DEGRADADORES DE SMARCA Y USOS DE LOS MISMOS

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica prioridad respecto de la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Nro. 62/952,578, presentada en Diciembre 23, 2019 y la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Nro. 63/123,176, presentada en Diciembre 9, 2020, las cuales quedan incorporadas a la presente como referencia.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

[0002] La invención se refiere a compuestos y métodos de utilidad para la modulación del regulador dependiente de actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF de la subfamilia A de la cromatina ("SMARCA") y/o la proteína polibromo-1 ("PB1") por ubiquitinación y/o degradación a través de compuestos de acuerdo con la descripción provista en la presente. La invención además proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la presente descripción y métodos de uso de tales composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] La vía Ubiquitina-Proteasoma (UPP) es una vía crítica que regula proteínas reguladoras clave y degrada las proteínas mal plegadas o anormales. La UPP es fundamental para múltiples procesos celulares y, si es defectuosa o está desequilibrada, conduce a la patogénesis de una variedad de enfermedades. La unión covalente de ubiquitina a sustratos proteicos específicos se logra mediante la acción de las E3 ubiquitina ligasas.

[0004] Existen más de 600 E3 ubiquitina ligasas que facilitan la ubiquitinación de diferentes proteínas in vivo, que se pueden dividir en cuatro familias: E3s dominio HECT, E3s U-box, E3s anillo monomérico y E3s multi-subunidad. *Véase* por ejemplo, Li et al. "Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling." *PLOS One* 2008, (3)1487; Berndsen et al. "New insights into ubiquitin E3 ligasa mechanism" *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2014, 21:301; Deshaies et al. "RING domain E3 ubiquitin ligases" *Ann. Rev. Biochem.* 2009, 78:399; Spratt et al. "RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions" *Biochem.* 2014, 458:421; y Wang et al. "Roles of F-box proteins in cancer" *Nat. Rev. Cancer.* 2014, 14:233.

[0005] La UPP juega un papel clave en la degradación de proteínas reguladoras y de vida corta importantes en una variedad de procesos celulares básicos, incluida la regulación del ciclo celular, la modulación de los receptores de la superficie celular y los canales iónicos y la presentación de antígenos. La vía está involucrada en varias formas de malignidad, en la patogénesis de varias enfermedades genéticas

(incluida la fibrosis quística, el síndrome de Angelman y el síndrome de Liddle), en la vigilancia inmunitaria/patogénesis viral y en la patología de la atrofia muscular. Muchas enfermedades están asociadas con una UPP anormal y afectan negativamente el ciclo y la división celular, la respuesta celular al estrés y a los moduladores extracelulares, la morfogénesis de las redes neuronales, la modulación de los receptores de la superficie celular, los canales iónicos, la vía secretora, la reparación del ADN y la biogénesis de los orgánulos.

[0006] Las aberraciones en el proceso recientemente se han implicado en la patogénesis de varias enfermedades, tanto heredadas como adquiridas. Estas enfermedades se dividen en dos grupos principales: (a) las que resultan de la pérdida de función con la estabilización resultante de ciertas proteínas, y (b) las que resultan de la ganancia de función, es decir, degradación anormal o acelerada de la proteína diana.

[0007] La UPP se utiliza para inducir la degradación selectiva de proteínas, incluido el uso de proteínas de fusión para ubiquitinar artificialmente proteínas diana y sondas de moléculas pequeñas sintéticas con el fin de inducir la degradación dependiente del proteasoma. Los compuestos bifuncionales compuestos por un ligando de unión a proteína diana y un ligando de E3 ubiquitina ligasa, indujeron la degradación mediada por proteasoma de proteínas seleccionadas a través de su reclutamiento a E3 ubiquitina ligasa y la subsecuente ubiquitinación. Estas moléculas tipo fármacos ofrecen la posibilidad de un control temporal sobre la expresión de las proteínas. Estos compuestos son capaces de inducir la inactivación de una proteína de interés al incorporarlos a las células o administrarlos a un animal o humano, y podrían ser útiles como reactivos bioquímicos y conducir a un nuevo paradigma para el tratamiento de enfermedades eliminando proteínas patógenas u oncogénicas. *Véase* por ejemplo, Crews, *Chem. & Biol.* 2010, 17(6):551; Schneekloth and Crews, *ChemBioChem* 2005, 6(l):40.

[0008] Se necesitan en la técnica tratamientos efectivos para enfermedades, especialmente hiperplasia y cánceres. Sin embargo, los efectos no específicos y la incapacidad de dirigirse y modular ciertas clases de proteínas en conjunto, como los factores de transcripción, siguen siendo obstáculos para el desarrollo de agentes anticancerígenos eficaces. Por ello, los agentes terapéuticos de molécula pequeña que soportan la degradación de proteínas mediada por UPP para dirigirse a proteínas asociadas al cáncer, como el regulador dependiente de actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF de la subfamilia A de la cromatina (“SMARCA”) y/o polibromo-1 (“PB1”) son prometedores como agentes terapéuticos. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de descubrir compuestos que sean degradadores de SMARCA útiles como agentes terapéuticos.

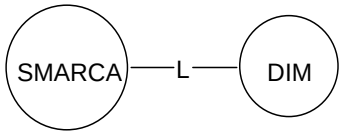
SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0009] La presente invención se refiere a compuestos novedosos, que funcionan para reclutar una o más entre las proteínas SMARCA2, SMARCA4, PB1 a E3 ubiquitina ligasas para la degradación o facilitar

directamente la ubiquitinación para la degradación, y a métodos de preparación y usos de los mismos. En particular, la presente invención proporciona compuestos bifuncionales, que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida de proteínas SMARCA y/o PB1, que luego son degradadas y/o inhibidas por los mismos según lo descripto. Además se proporcionan compuestos monovalentes, que encuentran utilidad como inductores de ubiquitinación dirigida de las proteínas SMARCA y/o PB1, que luego son degradadas y/o inhibidas por los mismos según lo descripto. Una ventaja de los compuestos proporcionados en la presente radica en que habilitan una amplia gama de actividades farmacológicas, en consonancia con la degradación/inhibición de las proteínas SMARCA y/o PB1. Además, la memoria proporciona métodos de uso de una cantidad de los compuestos descriptos para el tratamiento o la mejora de una enfermedad, como el cáncer, por ejemplo, cáncer de pulmón.

[0010] La presente solicitud además se refiere a la degradación dirigida de las proteínas SMARCA y/o PB1 mediante el uso de moléculas bifuncionales, incluidas moléculas bifuncionales que enlazan un resto de unión a cereblon a un ligando que se une a las proteínas SMARCA y/o PB1.

[0011] Ahora se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son efectivos como degradadores de las proteínas SMARCA y/o PB1. Tales compuestos tienen la fórmula general **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada variable ha sido definida y descripta en la presente.

[0012] Los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, resultan de utilidad para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociados con la regulación de las vías de señalización que implican a las proteínas SMARCA y/o PB1. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descriptas en la presente.

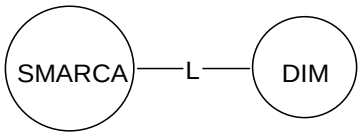
[0013] Los compuestos provistos en la presente también resultan de utilidad para el estudio de las proteínas SMARCA y/o PB1 en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares que ocurren en los tejidos corporales; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de SMARCA y/o PB1 o degradadores de SMARCA y/o PB1 u otros reguladores del ciclo celular, metástasis, angiogénesis y evasión de células inmunes, *in vitro* o *in vivo*.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS FORMAS DE REALIZACIÓN

1. Descripción general de ciertas formas de realización de la invención:

[0014] Los compuestos de la presente invención, y composiciones de los mismos, resultan de utilidad como degradadores y/o inhibidores de las proteínas SMARCA y/o PB1. En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto que degrada y/o inhibe una o más de las proteínas SMARCA2, SMARCA4, y PB1.

[0015] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

SMARCA es un resto de unión a proteína capaz de unirse a una o más entre SMARCA2, SMARCA4, y PB1;

L es un resto bivalente que conecta SMARCA a DIM; y

DIM es un resto de inducción de la degradación seleccionado entre un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (LBM), mimético de lisina, o átomo de hidrógeno.

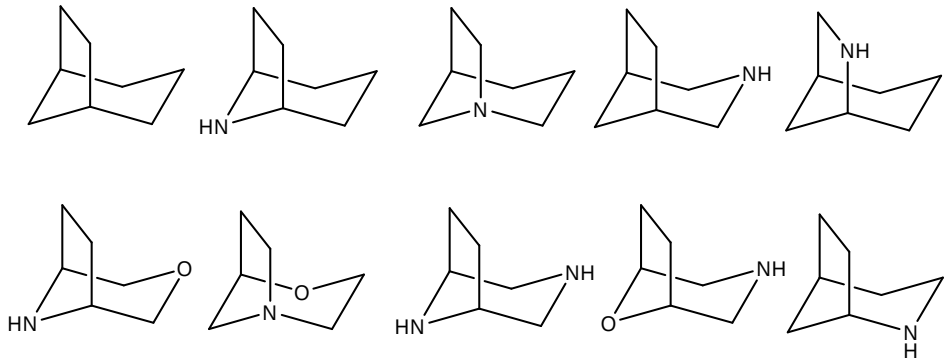
2. Compuestos y definiciones:

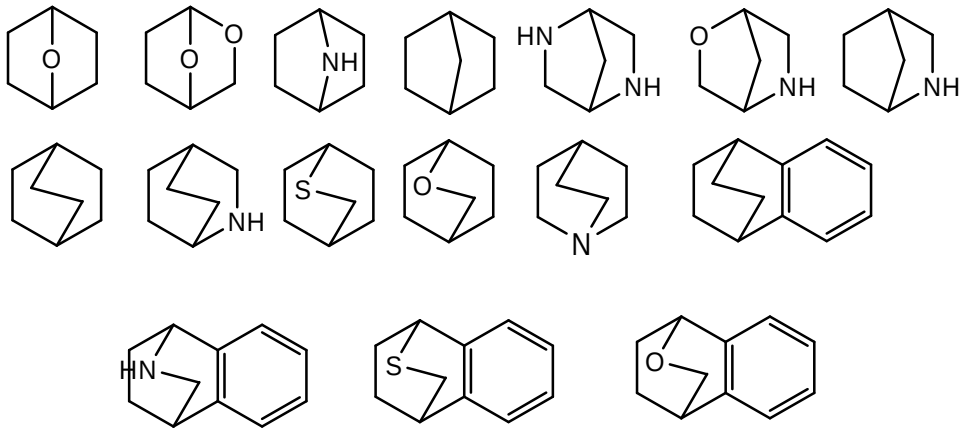
[0016] Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos descriptos en general en la presente, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies divulgadas. De acuerdo con la presente, se aplicarán las siguientes definiciones salvo indicación en contrario. A los efectos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, Versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica están descriptos en “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, cuyos contenidos se incorporan a la presente como referencia.

[0017] El término "alifático" o "grupo alifático", de acuerdo con la presente, hace referencia a una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en la presente "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión a el resto de la molécula. Salvo indicación en contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras formas de realización, los grupos

alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En aún otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas formas de realización, “cicloalifático” (o “carbociclo” o “cicloalquilo”) se refiere a un hidrocarburo C_3-C_6 monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, entre otros, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

[0018] De acuerdo con la presente, el término “bicíclico puenteado” se refiere a cualquier sistema de anillo bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Según lo definido por IUPAC, un "puente" es una cadena no ramificada de átomos o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde una "cabeza de puente" es cualquier átomo del esqueleto del sistema de anillos que está unido a tres o más átomos del esqueleto (excluyendo el hidrógeno). En algunas formas de realización, un grupo bicíclico puenteado tiene 7-12 elementos de anillo y 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Tales grupos bicíclicos puenteados son conocidos en la técnica e incluyen los grupos indicados a continuación en los que cada grupo se une al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. Salvo indicación en contrario, un grupo bicíclico puenteado es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes según lo indicado para los grupos alifáticos. Adicional o alternativamente, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico puenteado es opcionalmente sustituido. Los ejemplos de bicíclicos puenteados incluyen:





[0019] El término “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado C_{1-4}. Los ejemplos de grupos alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

[0020] El término “haloalquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado C_{1-4} que es sustituido con uno o más átomos halógeno.

[0021] El término “heteroátomo” hace referencia a uno o más entre oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

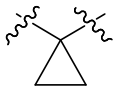
[0022] El término "insaturado," de acuerdo con la presente, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

[0023] De acuerdo con la presente, el término “cadena hidrocarbonada bivalente C_{1-8} (o C_{1-6}) saturada o insaturada, lineal o ramificada”, se refiere a cadenas de alquileno, alquenileno y alquinileno bivalentes que son lineales o ramificadas según lo definido en la presente.

[0024] El término “alquileno” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una “cadena alquileno” es un grupo polimetileno, es decir, $–(CH_2)_n–$, en donde n es un entero positivo, preferentemente entre 1 y 6, entre 1 y 4, entre 1 y 3, entre 1 y 2, o entre 2 y 3. Una cadena alquileno sustituida es un grupo polimetileno donde uno o más átomo de hidrógeno de metileno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descriptos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0025] El término “alquenileno” se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena alquenileno sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descriptos a continuación para un grupo alifático sustituido.

[0026] De acuerdo con la presente, el término “ciclopropilenilo” se refiere a un grupo ciclopropilo

bivalente de la siguiente estructura:  .

[0027] El término “halógeno” significa F, Cl, Br, o I.

[0028] El término “arilo” usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce elementos de anillo, en donde por lo menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 elementos de anillo. El término “arilo” se puede usar indistintamente con el término “anillo arilo.” En ciertas formas de realización de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, entre otros, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que puede tener uno o más sustituyentes. Además queda incluido dentro del término “arilo,” de acuerdo con la presente, un grupo en el que un anillo aromático se fusiona con uno o más anillos no aromáticos, como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, y similares.

[0029] Los términos "heteroarilo" y “heteroar–,” usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi" se refiere a grupos que tienen de 5 a 10 átomos anulares, preferentemente 5, 6, o 9 átomos anulares; que tienen 6, 10, o 14 electrones π compartido en un sistema cíclica; y que tienen, además de los átomos de carbono, uno a cinco heteroátomos. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar–”, de acuerdo con la presente, además incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterocicliclo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitativos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benztiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*–quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3–b]–1,4–oxazin–3(4H)–ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término “heteroarilo” puede usarse indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de los cuales incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en el que las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

[0030] De acuerdo con la presente, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico estable de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros que está saturado o parcialmente insaturados y que tiene,

además de átomos de carbono, uno o más, preferentemente uno a cuatro, heteroátomos, según lo definido precedentemente. Cuando se usa en referencia a un átomo anular de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Por ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0–3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4–dihidro–2*H*–pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o $^{+}$NR (como en pirrolidinilo *N*–sustituido).

[0031] Un anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos anulares puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, entre otros, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenil pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico", se usan indistintamente en la presente, y también incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo se fusiona a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolinilo, 3*H*–indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahidroquinolilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término “heterociclilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo son independientemente opcionalmente sustituidos.

[0032] De acuerdo con la presente, el término “parcialmente insaturado” se refiere a un resto anular que incluye por lo menos un enlace doble o triple. El término “parcialmente insaturado” tiene por objeto abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, según lo definido en la presente.

[0033] De acuerdo con la presente, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. Salvo indicación en contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término “estable,” de acuerdo con la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, en ciertas formas de realización, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en la presente.

[0034] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R^{o}$,

–O–$(CH_2)_{0–4}$C(O)OR°; –$(CH_2)_{0–4}$CH(OR°)$_2$; –$(CH_2)_{0–4}$SR°; –$(CH_2)_{0–4}$Ph, que puede ser sustituido con R°; –$(CH_2)_{0–4}$O$(CH_2)_{0–1}$Ph que puede ser sustituido con R°; –CH=CHPh, que puede ser sustituido con R°; –$(CH_2)_{0–4}$O$(CH_2)_{0–1}$-piridilo que puede ser sustituido con R°; –NO_2; –CN; –N_3; -$(CH_2)_{0–4}$N(R°)$_2$; –$(CH_2)_{0–4}$N(R°)C(O)R°; –N(R°)C(S)R°; –$(CH_2)_{0–4}$N(R°)C(O)NR°$_2$; -N(R°)C(S)NR°$_2$; –$(CH_2)_{0–4}$N(R°)C(O)OR°; –N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°$_2$; -N(R°)N(R°)C(O)OR°; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)R°; –C(S)R°; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)OR°; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)SR°; -$(CH_2)_{0–4}$C(O)OSiR°$_3$; –$(CH_2)_{0–4}$OC(O)R°; –OC(O)$(CH_2)_{0–4}$SR°; –$(CH_2)_{0–4}$SC(O)R°; –$(CH_2)_{0–4}$C(O)NR°$_2$; –C(S)NR°$_2$; –C(S)SR°; –SC(S)SR°, -$(CH_2)_{0–4}$OC(O)NR°$_2$; -C(O)N(OR°)R°; –C(O)C(O)R°; –C(O)CH_2C(O)R°; –C(NOR°)R°; -$(CH_2)_{0–4}$SSR°; –$(CH_2)_{0–4}$S(O)$_2$R°; –$(CH_2)_{0–4}$S(O)$_2$OR°; –$(CH_2)_{0–4}$OS(O)$_2$R°; –S(O)$_2$NR°$_2$; -$(CH_2)_{0–4}$S(O)R°; -N(R°)S(O)$_2$NR°$_2$; –N(R°)S(O)$_2$R°; –N(OR°)R°; –C(NH)NR°$_2$; –P(O)$_2$R°; -P(O)R°$_2$; -OP(O)R°$_2$; –OP(O)(OR°)$_2$; SiR°$_3$; –(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)O–N(R°)$_2$; o –(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)C(O)O–N(R°)$_2$, en donde cada R° puede ser sustituido según lo definido a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C1–6, –CH_2Ph, –O$(CH_2)_{0–1}$Ph, -CH_2-(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R°, tomadas junto con o sus átomos intermedios, forman un anillo arilo mono o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 3-12 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, que puede ser sustituido según se define a continuación.

[0035] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos ocurrencias independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, –$(CH_2)_{0–2}$R$^\bullet$, –(haloR$^\bullet$), –$(CH_2)_{0–2}$OH, –$(CH_2)_{0–2}$OR$^\bullet$, –$(CH_2)_{0–2}$CH(OR$^\bullet$)$_2$; -O(haloR$^\bullet$), –CN, –N_3, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)R$^\bullet$, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)OH, –$(CH_2)_{0–2}$C(O)OR$^\bullet$, –$(CH_2)_{0–2}$SR$^\bullet$, –$(CH_2)_{0–2}$SH, –$(CH_2)_{0–2}$$NH_2$, –$(CH_2)_{0–2}NHR^\bullet$, –$(CH_2)_{0–2}NR^\bullet_2$, –$NO_2$, –SiR$^\bullet_3$, –OSiR$^\bullet_3$, -C(O)SR$^\bullet$, –(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)C(O)OR$^\bullet$, o –SSR$^\bullet$ en donde cada R$^\bullet$ es insustituido o cuando está precedido por “halo” es sustituido solamente con uno o más halógenos, y es independientemente seleccionado entre alifático C1–4, –CH_2Ph, –O$(CH_2)_{0–1}$Ph, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

[0036] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo “opcionalmente sustituido” incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR*$_2$, =NNHC(O)R*, =NNHC(O)OR*, =NNHS(O)$_2$R*, =NR*, =NOR*, –O(C(R*$_2$))$_{2–3}$O–, o –S(C(R*$_2$))$_{2–3}$S–, en donde cada ocurrencia independiente de R* se selecciona entre hidrógeno, alifático C1–6 que puede ser sustituido según se define a continuación, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros insustituido que tiene

0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a los átomos de carbono vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $–O(CR^{*}_{2})_{2–3}O–$, en donde cada ocurrencia independiente de R^{*} se selecciona entre hidrógeno, alifático C1–6 que puede ser sustituido según se define a continuación, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros insustituido que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0037] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^{*} incluyen halógeno, $–R^{\bullet}$, -(halo$R^{\bullet}$), -OH, $–OR^{\bullet}$, –O(halo$R^{\bullet}$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^{\bullet}$, $–NH_2$, $–NHR^{\bullet}$, $–NR^{\bullet}_{2}$, o $–NO_2$, en donde cada $R^{\bullet}$ es insustituido o cuando está precedido por "halo" es sustituido solamente con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C1–4, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0038] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $–R^{\dagger}$, $–NR^{\dagger}_{2}$, $–C(O)R^{\dagger}$, $–C(O)OR^{\dagger}$, $–C(O)C(O)R^{\dagger}$, $–C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_{2}$, $–C(S)NR^{\dagger}_{2}$, $–C(NH)NR^{\dagger}_{2}$, o $–N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; en donde cada $R^{\dagger}$ es independientemente hidrógeno, alifático C1–6 que puede ser sustituido según se define a continuación, –OPh insustituido, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros insustituido que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de $R^{\dagger}$, tomadas junto con o sus átomos intermedios forman un anillo arilo mono o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado insustituido, de 3-12 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0039] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, $–R^{\bullet}$, -(halo$R^{\bullet}$), –OH, $–OR^{\bullet}$, –O(halo$R^{\bullet}$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^{\bullet}$, $–NH_2$, $–NHR^{\bullet}$, $–NR^{\bullet}_{2}$, o $-NO_2$, en donde cada $R^{\bullet}$ es insustituido o cuando está precedido por "halo" es sustituido solamente con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C1–4, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0040] De acuerdo con la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica y efectos similares indebidos, y son acordes con una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, que se incorpora a la presente como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente

invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuadas. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforrato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares.

[0041] Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo $C_{1-4})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato.

[0042] Salvo indicación en contrario, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace Z y E, y los isómeros conformacionales Z y E. En consecuencia, los isómeros estereoquímicos simples así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos de la presente caen dentro del alcance de la invención. Salvo indicación en contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención caen dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, salvo indicación con contrario, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir compuestos que difieren solo por la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras de la presente incluido la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C- o ^{14}C caen dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos resultan de utilidad, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

[0043] De acuerdo con la presente, el término “compuesto provisto” se refiere a cualquier género, subgénero y/o especie de acuerdo con la presente.

[0044] De acuerdo con la presente, el término “y/o” de acuerdo con la presente hace referencia a “y” u “o” salvo indicación en contrario.

[0045] De acuerdo con la presente, el término “inhibidor” se define como un compuesto que se une y/o inhibe una proteína SMARCA y/o PB1 con afinidad mensurable. En ciertas formas de realización, un inhibidor tiene una IC_{50} y/o constante de unión de menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 10 nM, o menos de aproximadamente 1 nM.

[0046] De acuerdo con la presente, el término “degradador” se define como un compuesto monovalente o bifuncional que se une y/o inhibe una proteína SMARCA y/o PB1 y opcionalmente una E3 ligasa con afinidad mensurable que resulta en la ubiquitinación y posterior degradación de la proteína SMARCA y/o PB1. En ciertas formas de realización, un degradador tiene una DC_{50} de menos de aproximadamente 50 μM, menos de aproximadamente 1 μM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 10 nM, o menos de aproximadamente 1 nM. De acuerdo con la presente, el término “monovalente” se refiere a un compuesto sin una ligasa E3 agregada.

[0047] Un compuesto de la presente invención puede estar vinculado a un resto detectable. Se advertirá que tales compuestos resultan de utilidad como agentes de imagen. EL experto en la técnica reconocerá que un resto detectable puede unirse a un compuesto provisto a través de un sustituyente adecuado. De acuerdo con la presente, el término “sustituyente adecuado” se refiere a un resto que es capaz de unirse covalentemente a un resto detectable. Tales restos son bien conocidos por el experto en la técnica e incluyen grupos que contienen, por ejemplo, un resto carboxilato, un resto amino, un resto tiol, o un resto hidroxilo, para nombrar unos pocos. Se advertirá que tales restos se pueden unir directamente a un compuesto provisto o mediante un grupo de unión, como una cadena hidrocarbonada bivalente saturada o insaturada. En algunas formas de realización, tales restos se pueden unir mediante química clic. En algunas formas de realización, tales restos pueden unirse mediante 1,3-cicloadición de una azida con un alquino, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre. Los métodos de uso de la química clic son conocidos en la técnica e incluyen los descriptos por Rostovtsev *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99 y Sun *et al.*, Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57.

[0048] De acuerdo con la presente, el término "resto detectable" se usa indistintamente con el término "marcador" y se refiere a cualquier resto capaz de ser detectado, por ejemplo, marcadores primarios y marcadores secundarios. Los marcadores primarios, como los radioisótopos (por ejemplo, tritio, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, o ^{14}C), las etiquetas de masa y los marcadores fluorescentes son grupos reporteros que generan señales

que pueden detectarse sin modificaciones adicionales. Los restos detectables también incluyen grupos luminiscentes y fosforescentes.

[0049] El término “marcador secundario” de acuerdo con la presente se refiere a restos tales como biotina y diversos antígenos proteicos que requieren la presencia de un segundo intermedio para la producción de una señal detectable. Para la biotina, el intermedio secundario puede incluir conjugados estreptavidina-enzima. Para los marcadores de antígeno, los intermedios secundarios pueden incluir conjugados de enzima y anticuerpo. Algunos grupos fluorescentes actúan como marcadores secundarios porque transfieren energía a otro grupo en el proceso de transferencia de energía de resonancia fluorescente no radiactiva (FRET), y el segundo grupo produce la señal detectada.

[0050] Los términos “marcador fluorescente”, “tinte fluorescente” y “fluoróforo” de acuerdo con la presente se refieren a restos que absorben energía luminosa a una longitud de onda de excitación definida y emiten energía luminosa a una longitud de onda diferente. Los ejemplos de marcadores fluorescentes incluyen, entre otros: los tintes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, los tintes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Carboxirodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), Azul Cascade, Amarillo Cascade, Cumarina 343, tintes de cianina (Cy3, Cy5, Cy3,5, Cy5,5), Dansilo, Dapoxilo, Dialquilaminocumarina, 4',5'-Dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, Eosina, Eritrosina, Fluoresceína, FAM, Hidroxicumarina, los tintes IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lisamina rodamina B, Azul Marina, Metoxicumarina, Naftofluoresceína, Verde Oregon 488, Verde Oregon 500, Verde Oregon 514, Azul Pacífico, PyMPO, Pireno, Rodamina B, Rodamina 6G, Rodamina Verde, Rodamina Rojo, Rhodol Verde, 2',4',5',7'-Tetra-bromosulfona-fluoresceína, Tetrametil-rodamina (TMR), Carboxitetrametilrodamina (TAMRA), Rojo Texas, Rojo Texas-X.

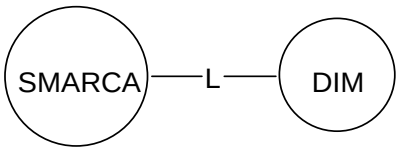
[0051] El término “etiqueta de masa” de acuerdo con la presente se refiere a todo resto capaz de ser detectado de forma única en virtud de su masa usando técnicas de detección por espectrometría de masas (MS). Los ejemplos de etiquetas de masa incluyen etiquetas de liberación de electróforos tales como ácido N-[3-[4’-[(p-Metoxitetrafluorobencil)oxi]fenil]-3-metilgliceronil]isonipecótico, 4’-[2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(pentafluorofenoxil)]metil acetofenona, y sus derivados. La síntesis y utilidad de estas etiquetas de masa están descriptas en las Patentes Estadounidenses 4,650,750, 4,709,016, 5,360,8191, 5,516,931, 5,602,273, 5,604,104, 5,610,020, y 5,650,270. Otros ejemplos de etiquetas de masa incluyen, entre otras, nucleótidos, didesoxinucleótidos, oligonucleótidos de diferente longitud y composición base, oligopéptidos, oligosacáridos y otros polímeros sintéticos de diferente longitud y composición de monómeros. También se pueden utilizar como etiquetas de masa una gran variedad de moléculas orgánicas, tanto neutras como

cargadas (biomoléculas o compuestos sintéticos) de un rango de masa apropiado (100-2000 Daltons).

[0052] Los términos "afinidad mensurable" e "inhibición mensurable" de acuerdo con la presente, hace referencia a un cambio mensurable en la actividad de la proteína SMARCA y/o PB1 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y una proteína SMARCA y/o PB1, y una muestra equivalente que comprende una proteína SMARCA y/o PB1, en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

3. Descripción de los Ejemplos de Formas de Realización:

[0053] Según se ha descripto, en ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

SMARCA es un resto de unión a proteína capaz de unirse a una o más entre SMARCA2, SMARCA4, y PB1;

L es un resto bivalente que conecta SMARCA a DIM; y

DIM es un resto de inducción de la degradación seleccionado entre un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (LBM), mimético de lisina, o átomo de hidrógeno.

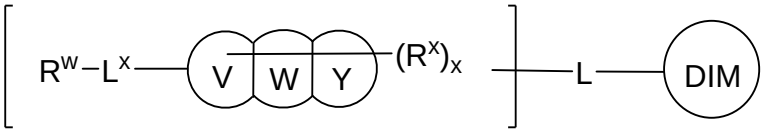
Resto de Unión a SMARCA (SMARCA)

[0054] Según se ha definido y descripto en la presente, SMARCA es un resto de unión a SMARCA capaz de unirse a una o más entre SMARCA2, SMARCA4, y PB1. En algunas formas de realización, SMARCA es un resto de unión a SMARCA capaz de degradar una o más entre SMARCA2, SMARCA4, y PB1.

[0055] En algunas formas de realización SMARCA es un resto de unión a capaz de unirse y degradar selectivamente SMARCA2 sobre SMARCA4 y/o PB1. En algunas formas de realización, SMARCA es un resto de unión a capaz de unirse y degradar selectivamente SMARCA4 sobre SMARCA2 y/o PB1. En algunas formas de realización, SMARCA es un resto de unión a capaz de unirse y degradar selectivamente PB1 sobre SMARCA2 y/o SMARCA4. En algunas formas de realización, SMARCA es un resto de unión a capaz de unirse y degradar selectivamente SMARCA2 y SMARCA4 sobre PB1. En algunas formas de realización, SMARCA es un resto de unión a capaz de unirse y degradar selectivamente SMARCA2 y PB1 sobre SMARCA4. En algunas formas de realización, SMARCA es un resto de unión a capaz de unirse y

degradar selectivamente SMARCA4 y PB1 sobre SMARCA2. En algunas formas de realización, SMARCA es un resto de unión a capaz de unirse y degradar SMARCA2, SMARCA4, y PB1.

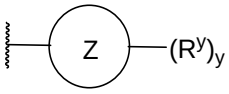
[0056] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-a**:



I-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y DIM han sido previamente definidos y descriptos en la presente, y en donde:

cada Anillo V, Anillo W, y Anillo Y es independientemente un anillo fusionado, espiro-fusionado, o fusionado y espiro-fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico o bicíclico puenteado de 4 a 9 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre, en donde cada Anillo V, Anillo W, y Anillo Y es independiente y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-2 grupos oxo;

R^w se selecciona entre 

o hidrógeno;

el Anillo Z es fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde el Anillo Z además está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

cada uno de R^x y R^y es independientemente hidrógeno, deuterio, R^z, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CFR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $-N(R)S(O)_2R$; o

dos grupos R^x o dos grupos R^y son opcionalmente tomados en conjunto para formar un anillo parcialmente insaturado o fusionado con arilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o

azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo al cual están unidos, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

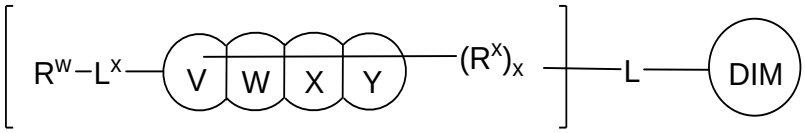
cada R^z es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L^x es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CF(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ o -CR=CR-; y

x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16; y

y es 0, 1, 2, 4, o 5.

[0057] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-b**:

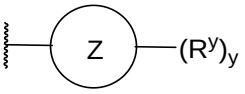


I-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y DIM han sido previamente definidos y descriptos en la presente, y en donde:

cada Anillo V, Anillo W, Anillo X, y Anillo Y es independientemente un anillo fusionado, espiro-fusionado, o fusionado y espiro-fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado monocíclico,

bicíclico o bicíclico puenteado de 4 a 9 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre, en donde cada Anillo V, Anillo W, Anillo X, y Anillo Y es independiente y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-2 grupos oxo;

R^w se selecciona entre  o hidrógeno;

el Anillo Z es fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde el Anillo Z además está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

cada uno de R^x y R^y es independientemente hidrógeno, deuterio, R^z, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CFR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $-N(R)S(O)_2R$; o

dos grupos R^x o dos grupos R^y son opcionalmente tomados en conjunto para formar un anillo parcialmente insaturado o fusionado con arilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo al cual están unidos, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

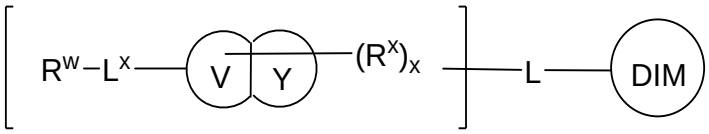
cada R^z es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L^x es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CF(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ o -CR=CR-; y

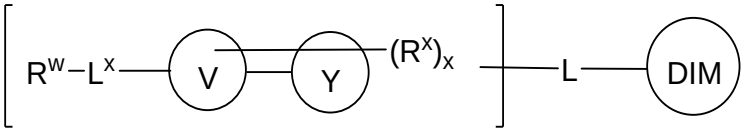
x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16; y

y es 0, 1, 2, 4, o 5.

[0058] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-c** o **I-d**:



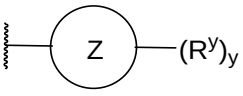
I-c



I-d

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada Anillo V y Anillo Y es independientemente un anillo opcionalmente fusionado o espiro-fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico o bicíclico puenteado de 4 a 9 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre, en donde cada Anillo V y Anillo Y es independiente y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-2 grupos oxo;

R^w se selecciona entre 

o hidrógeno;

el Anillo Z es fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde el Anillo Z además está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

cada uno de R^x y R^y es independientemente hidrógeno, deuterio, R^z, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CFR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, -

$OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $-N(R)S(O)_2R$; o

dos grupos R^x o dos grupos R^y son opcionalmente tomados en conjunto para formar un anillo parcialmente insaturado o fusionado con arilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

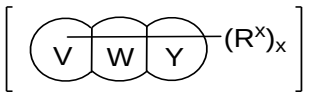
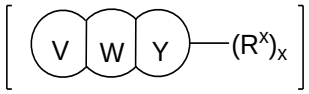
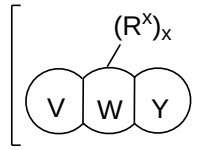
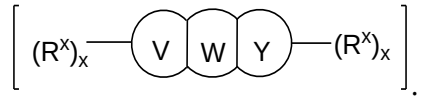
dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo al cual están unidos, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

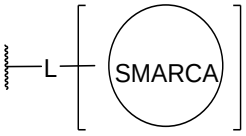
cada R^z es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L^x es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2$-, -CF(R)-, $-C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2$- o -CR=CR-; y

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16; y

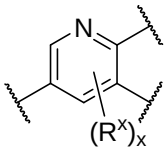
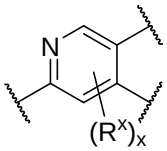
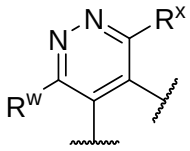
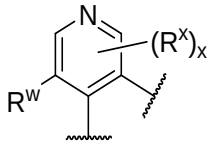
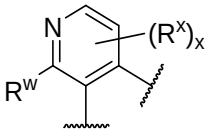
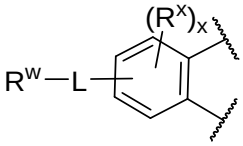
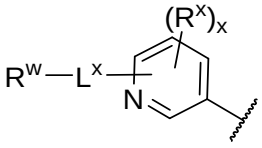
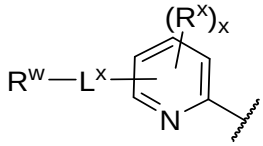
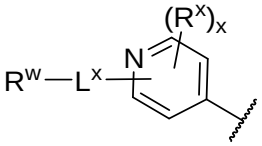
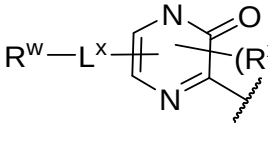
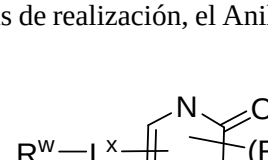
m es 0, 1, 2, 4, o 5.

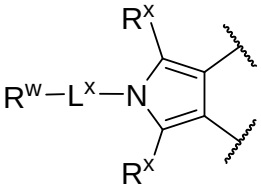
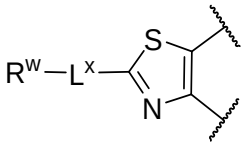
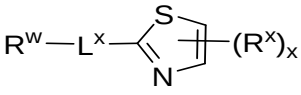
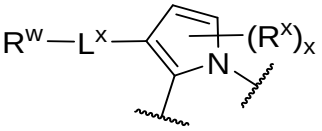
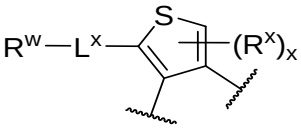
[0059] De acuerdo con la presente, una estructura central representada como  , incluye por ejemplo, las estructuras  ,  ,  y  .

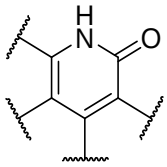
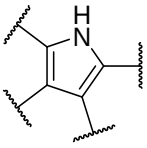
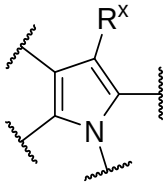
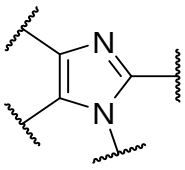
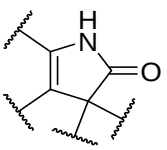
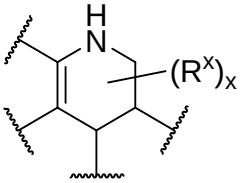
[0060] Según se ha definido y descripto en la presente, cuando se representa una fórmula usando corchetes, por ejemplo,  , L se une a un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno modificable dentro de SMARCA, incluida la sustitución o reemplazo de un grupo definido en SMARCA.

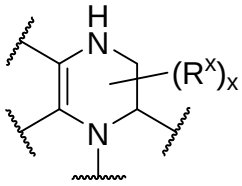
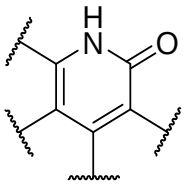
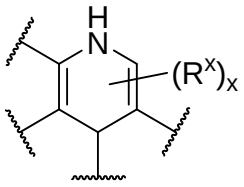
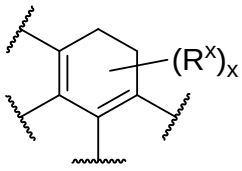
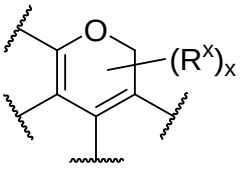
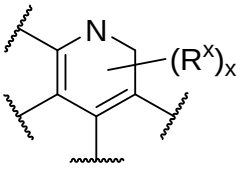
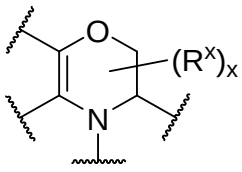
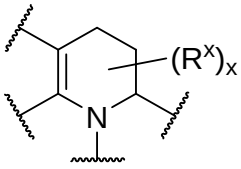
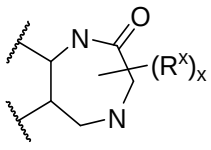
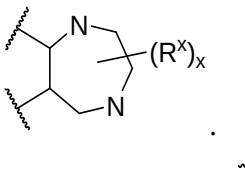
[0061] Según se ha definido y descripto en la presente, en algunas formas de realización, cada Anillo V, Anillo W, Anillo X, y Anillo Y es independientemente un anillo fusionado, espiro-fusionado, o fusionado y espiro-fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico o bicíclico puenteado de 4 a 9 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre, en donde cada Anillo V, Anillo W, Anillo X, y Anillo Y es independiente y opcionalmente sustituido adicionalmente con 1-2 grupos oxo.

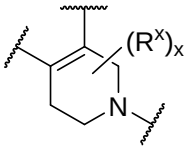
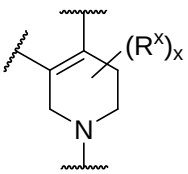
[0062] En algunas formas de realización, uno o más entre el Anillo V, Anillo W, Anillo X, y Anillo Y es un arilo de 6 miembros opcionalmente fusionado. En algunas formas de realización, uno o más entre el Anillo V, Anillo W, Anillo X, y Anillo Y es un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente fusionado que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, uno o más entre el Anillo V, Anillo W, Anillo X, y Anillo Y es un carbociclilo monocíclico, bicíclico o bicíclico puenteado de 4 a 9 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente fusionado y/o espiro-fusionado. En algunas formas de realización, uno o más entre el Anillo V, Anillo W, Anillo X, y Anillo Y es un heterociclilo monocíclico, bicíclico o bicíclico puenteado de 4 a 9 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente fusionado y/o espiro-fusionado con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre. En algunas formas de realización, uno o más entre el Anillo V, Anillo W, Anillo X, y Anillo Y es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente fusionado con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, uno o más entre el Anillo V, Anillo W, Anillo X, y Anillo Y es adicionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

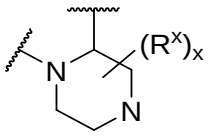
[0063] En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  .

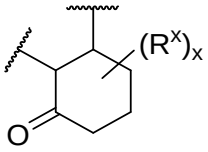
En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  . En algunas formas de realización, el Anillo V es  .

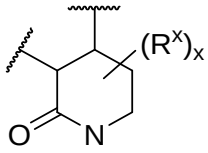
[0064] En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En

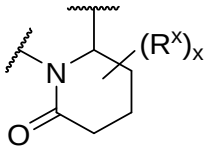
algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  . En algunas formas de realización, el Anillo W es  .

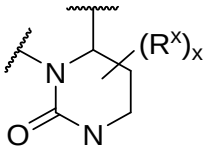
[0065] En algunas formas de realización, el Anillo Y es  . En algunas formas de realización, el Anillo Y es  . En algunas formas de realización, el Anillo Y es

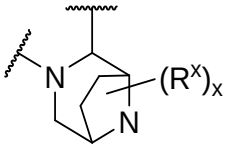


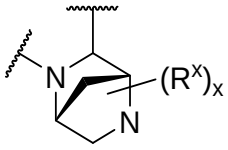
. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

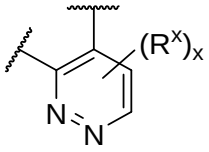
. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

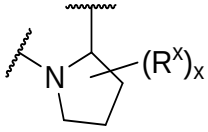
. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

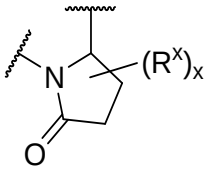
. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

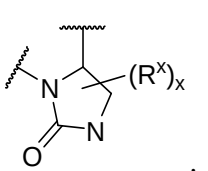
. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

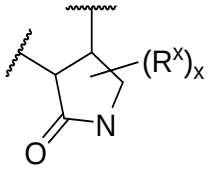
. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

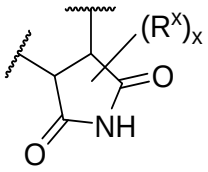
. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

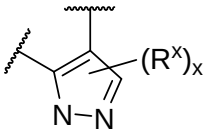
. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

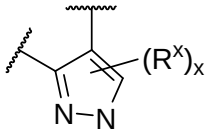
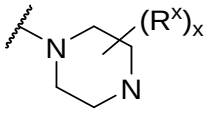
. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

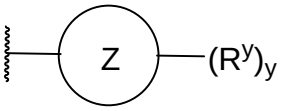
. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

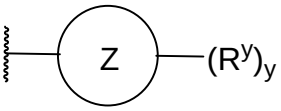
. En algunas formas de realización, el Anillo Y es 

. En algunas formas

de realización, el Anillo Y es  . En algunas formas de realización, el Anillo D es  .

[0066] En algunas formas de realización, el Anillo V, Anillo W, Anillo X, y Anillo Y es independientemente seleccionado entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

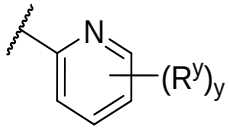
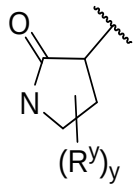
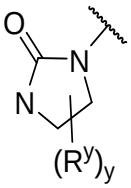
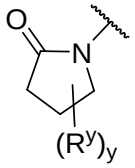
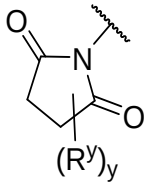
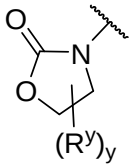
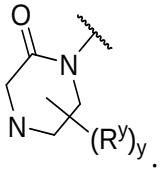
[0067] Según se ha definido y descripto en la presente, en algunas formas de realización, R^w se selecciona entre  o hidrógeno.

[0068] En algunas formas de realización, R^w es  . En algunas formas de realización, R^w es hidrógeno.

[0069] En algunas formas de realización, R^w se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[0070] Según se ha definido y descripto en la presente, en algunas formas de realización, el Anillo Z es fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde el Anillo Z además está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

[0071] En algunas formas de realización, el Anillo Z es fenilo. En algunas formas de realización, el Anillo Z es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo Z es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo Z es adicionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

[0072] En algunas formas de realización, el Anillo Z es  . En algunas formas de realización, el Anillo Z es  . En algunas formas de realización, el Anillo Z es  . En algunas formas de realización, el Anillo Z es  . En algunas formas de realización, el Anillo Z es  . En algunas formas de realización, el Anillo Z es  . En algunas formas de realización, el Anillo Z es  .

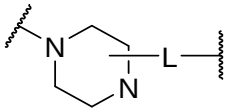
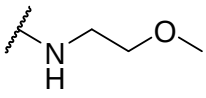
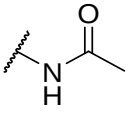
[0073] En algunas formas de realización, el Anillo Z se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[0074] Según se ha definido y descripto en la presente, en algunas formas de realización, cada uno de R^x y R^y es independientemente hidrógeno, deuterio, R^z, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CFR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $-N(R)S(O)_2R$, o dos grupos R^x o dos grupos R^y son opcionalmente tomados en conjunto para formar un anillo parcialmente insaturado o fusionado con arilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0075] En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es deuterio. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es R^z. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es halógeno. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es –CN. En algunas formas de

realización, R^x y/o R^y es –NO_2. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es –OR. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es –SR. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -NR_2. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -SiR_3. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$S(O)_2NR_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -S(O)R. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -CFR_2. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -CF_2R. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -CF_3. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -C(O)R. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -C(O)OR. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -C(O)N(R)OR. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$C(R)_2N(R)C(O)R$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -OC(O)R. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$OC(O)N(R)_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$OP(O)R_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$OP(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$OP(O)(OR)NR_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$OP(O)(NR_2)_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -N(R)C(O)OR. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -N(R)C(O)R. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$N(R)C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$N(R)S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$NP(O)R_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$N(R)P(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$N(R)P(O)(OR)NR_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$N(R)P(O)(NR_2)_2$. En algunas formas de realización, R^x y/o R^y es -$N(R)S(O)_2R$. En algunas formas de realización, dos grupos Rx o dos grupos Ry^3 son opcionalmente tomados en conjunto para formar un anillo parcialmente insaturado o fusionado con arilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[0076] En algunas formas de realización, R^y es –OH.

[0077] En algunas formas de realización, R^x es  . En algunas formas de realización, R^x es  . En algunas formas de realización, R^x es  . En algunas formas de realización, R^x es metilo.

[0078] En algunas formas de realización, R^x y R^y son seleccionados entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[0079] Según se ha definido y descripto en la presente, en algunas formas de realización, cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos

independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo al cual están unidos, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[0080] En algunas formas de realización, R es hidrógeno. En algunas formas de realización, R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}. En algunas formas de realización, R es fenilo. En algunas formas de realización, R es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, R es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo al cual están unidos, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[0081] En algunas formas de realización, R se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[0082] Según se ha definido y descripto en la presente, en algunas formas de realización, cada R^z es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[0083] En algunas formas de realización, R^z es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}. En algunas formas de realización, R^z es fenilo. En algunas formas de realización, R^z es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, R^z es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[0084] En algunas formas de realización, R^z se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[0085] Según se ha definido y descripto en la presente, en algunas formas de realización, L^x es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CF(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ o -CR=CR-.

[0086] En algunas formas de realización, L^x es un enlace covalente. En algunas formas de realización, L^x es una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CF(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ o -CR=CR-.

[0087] En algunas formas de realización, L^x se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[0088] Según se ha definido y descripto en la presente, en algunas formas de realización, x es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16.

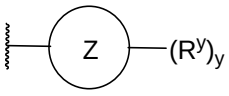
[0089] En algunas formas de realización, x es 0. En algunas formas de realización, x es 1. En algunas formas de realización, x es 2. En algunas formas de realización, x es 3. En algunas formas de realización, x es 4. En algunas formas de realización, x es 5. En algunas formas de realización, x es 6. En algunas formas de realización, x es 7. En algunas formas de realización, x es 8. En algunas formas de realización, x es 9. En algunas formas de realización, x es 10. En algunas formas de realización, x es 11. En algunas formas de realización, x es 12. En algunas formas de realización, x es 13. En algunas formas de realización, x es 14. En algunas formas de realización, x es 15. En algunas formas de realización, x es 16.

[0090] En algunas formas de realización, x se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

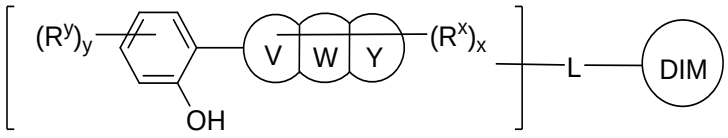
[0091] Según se ha definido y descripto en la presente, en algunas formas de realización, y es 0, 1, 2, 4, o 5.

[0092] En algunas formas de realización, y es 0. En algunas formas de realización, y es 1. En algunas formas de realización, y es 2. En algunas formas de realización, y es 3. En algunas formas de realización, y es 4. En algunas formas de realización, y es 5.

[0093] En algunas formas de realización, y se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[0094] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-a**, en donde R^w es 

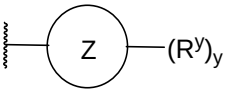
, el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, y L^x es un enlace covalente según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-a-1**:

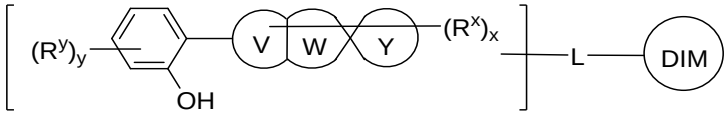


I-a-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo V, Anillo

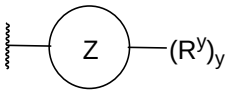
W, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

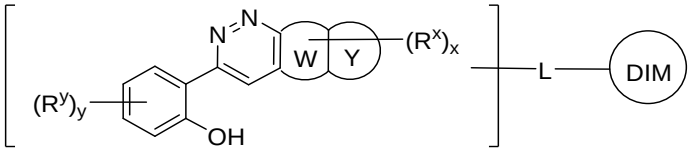
[0095] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-a**, en donde R^w es  , el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, L^x es un enlace covalente, y Anillo B y Anillo C son espiro-fusionados según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-a-2**:



I-a-2

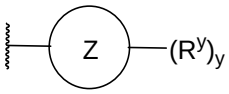
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo V, Anillo W, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

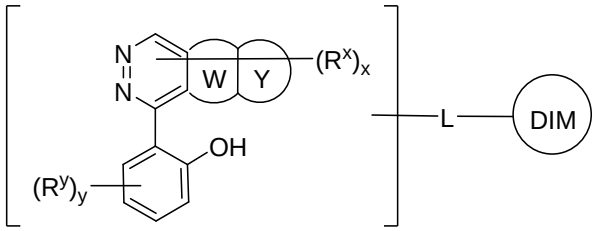
[0096] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-a**, en donde R^w es  , el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, L^x es un enlace covalente, y Anillo V es piridazinilo según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-a-3**:



I-a-3

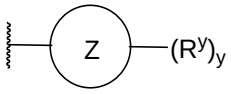
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo W, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

[0097] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-a**, en donde R^w es  , el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, L^x es un enlace covalente, y Anillo V es piridazinilo según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-a-4**:

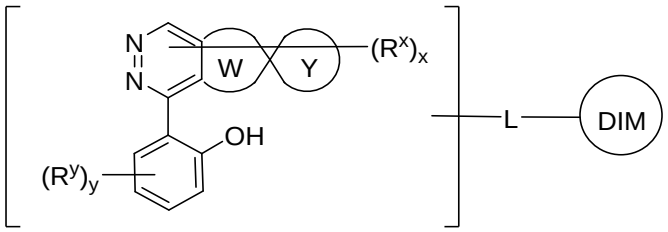


I-a-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo W, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

[0098] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-a**, en donde R^w es 

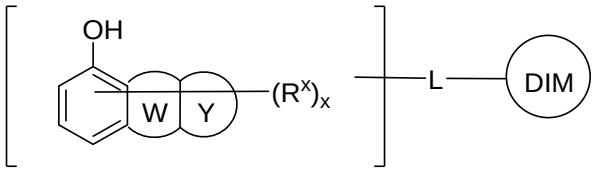
, el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, L^x es un enlace covalente, Anillo V es piridazinilo, y Anillo X y Anillo Y son espiro-fusionados según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-a-5**:



I-a-5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo W, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

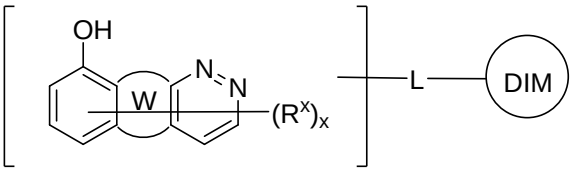
[0099] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-a**, en donde R^w es hidrógeno, un R^x es -OH, el Anillo V es benzo, y L^x es un enlace covalente según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-a-6**:



I-a-6

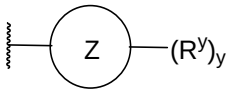
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, Anillo W, Anillo Y, y x han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

[00100] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-a**, en donde R^w es hidrógeno, un R^x es -OH, el Anillo V es benzo, Anillo Y es piridazinilo, y L^x es un enlace covalente según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-a-7**:

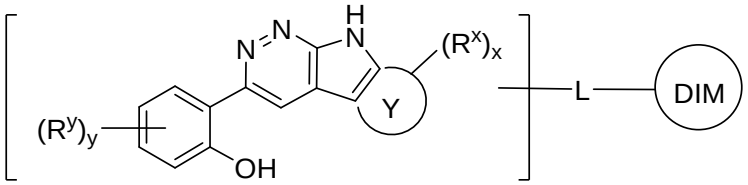


I-a-7

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, Anillo W, y x han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

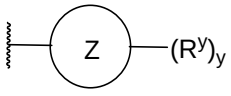
[00101] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-a**, en donde R^w es 

, el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, L^x es un enlace covalente, Anillo V es piridazinilo, y el Anillo W es pirrolilo según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-a-8**:

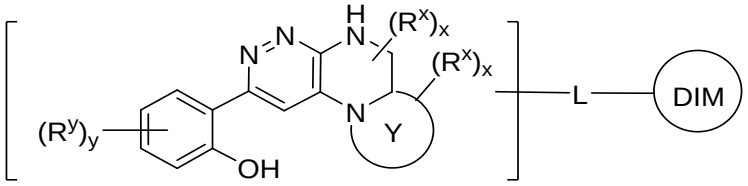


I-a-8

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

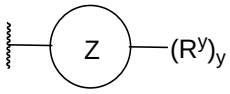
[00102] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-a**, en donde R^w es 

, el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, L^x es un enlace covalente, Anillo V es piridazinilo, y el Anillo W es piperazinilo según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-a-9**:

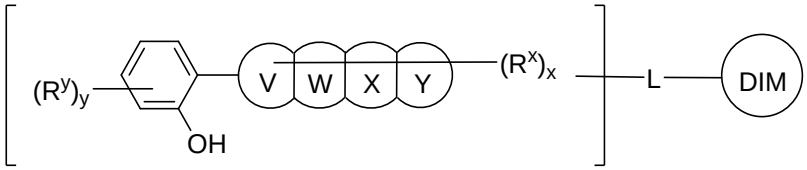


I-a-9

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

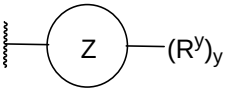
[00103] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-b**, en donde R^w es 

, el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, y L^x es un enlace covalente según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-b-1**:

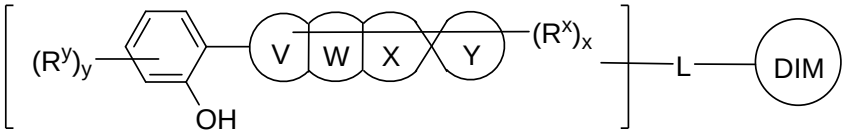


I-b-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo V, Anillo W, Anillo X, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

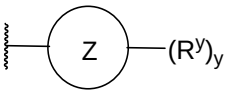
[00104] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-b**, en donde R^w es 

, el Anillo Z es fenilo, un R^3 es –OH, L^x es un enlace covalente, y Anillo X y Anillo Y son espiro-fusionados según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-b-2**:

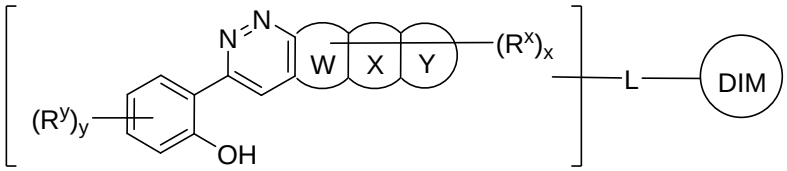


I-b-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo V, Anillo W, Anillo X, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

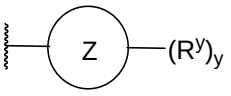
[00105] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-b**, en donde R^w es 

, el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, y L^x es un enlace covalente, y Anillo V es piridazinilo según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-b-3**:

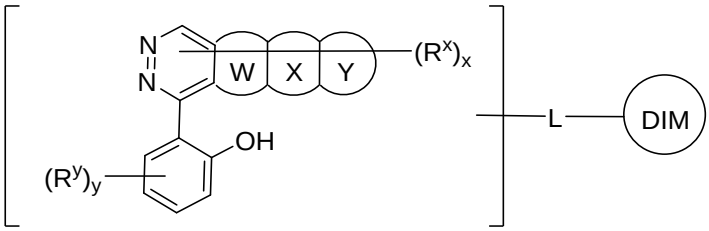


I-b-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo W, Anillo X, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

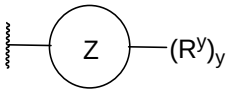
[00106] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-b**, en donde R^w es 

, el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, y L^x es un enlace covalente, y Anillo V es piridazinilo según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-b-4**:

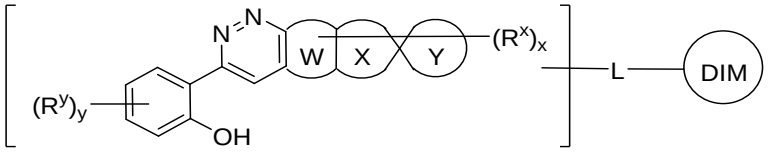


I-b-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo W, Anillo X, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

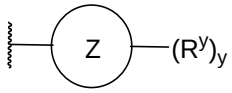
[00107] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-b**, en donde R^w es 

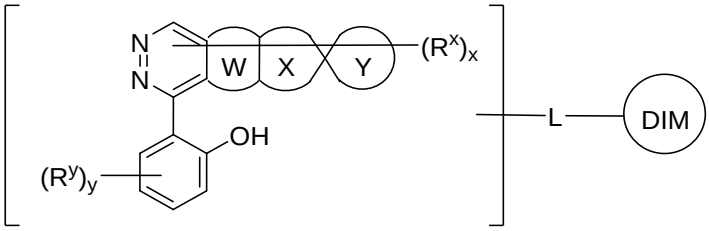
, el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, L^x es un enlace covalente, Anillo V es piridazinilo, y Anillo X y Anillo Y son espiro-fusionados según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-b-5**:



I-b-5

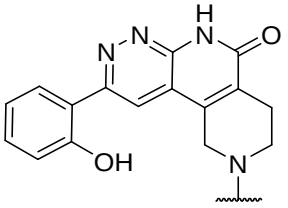
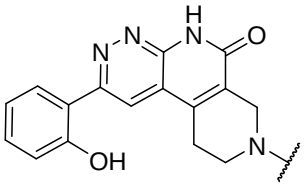
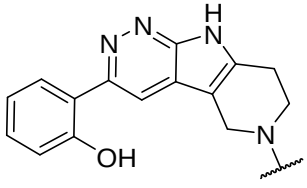
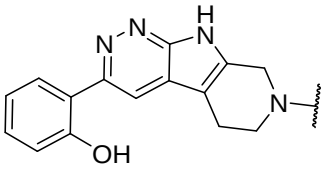
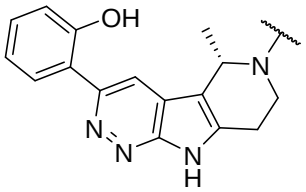
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo W, Anillo X, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

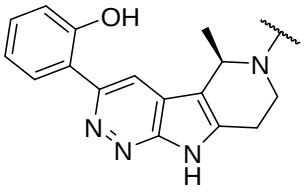
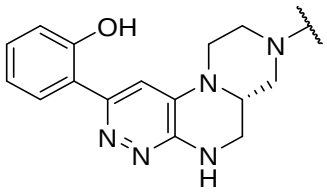
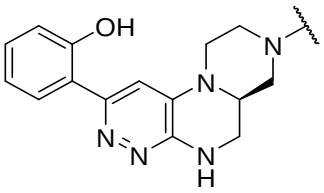
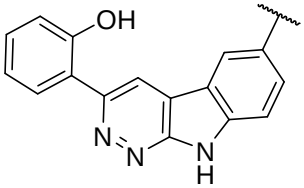
[00108] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-b**, en donde R^w es  , el Anillo Z es fenilo, un R^y es –OH, L^x es un enlace covalente, Anillo V es piridazinilo, y Anillo X y Anillo Y son espiro-fusionados según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-b-6**:



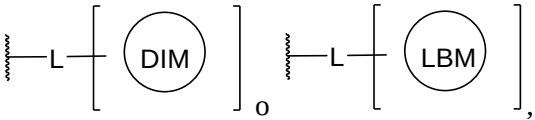
I-b-6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre DIM, L, R^x, R^y, Anillo W, Anillo X, Anillo Y, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

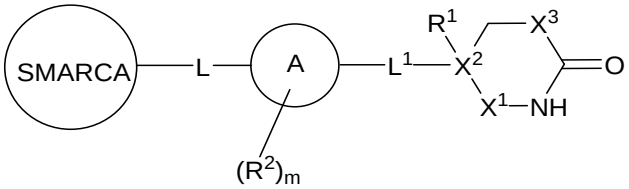
[00109] En algunas formas de realización, SMARCA es  . En algunas formas de realización, SMARCA es  . En algunas formas de realización, SMARCA es  . En algunas formas de realización, SMARCA es  . En algunas formas de realización, SMARCA es  . En algunas formas de

realización, SMARCA es  . En algunas formas de realización, SMARCA es  . En algunas formas de realización, SMARCA es  . En algunas formas de realización, SMARCA es  .

Resto de Unión a Ligasa (LBM)

[00110] Según lo definido en la presente y descripto a continuación, cuando se representa una fórmula usando corchetes, por ejemplo,  , L está unido a un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno modificable dentro de DIM o LBM, incluida la sustitución o reemplazo de un grupo definido en DIM o LBM.

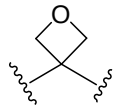
[00111] En algunas formas de realización, DIM es LBM. En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-aa**:



I-aa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido previamente definidos y descriptos en la presente, y en donde:

X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O)–, –

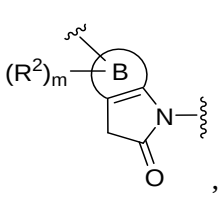
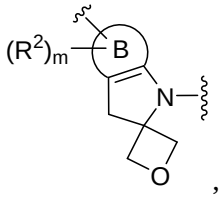
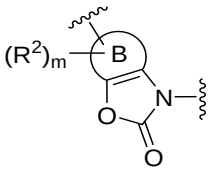
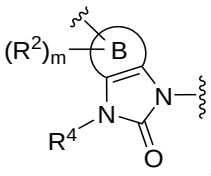
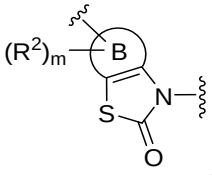
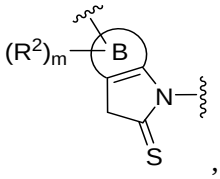
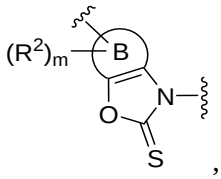
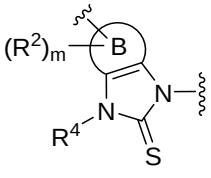
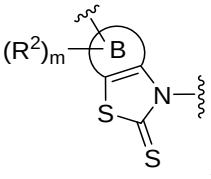
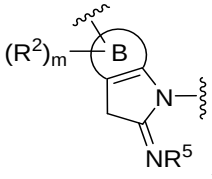
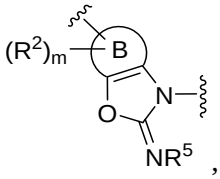
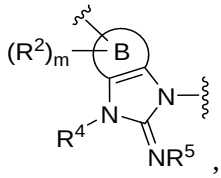
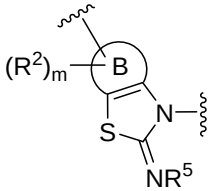
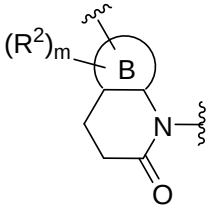
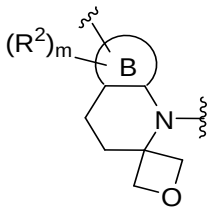
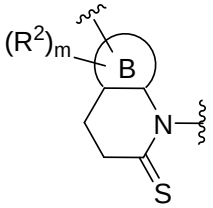
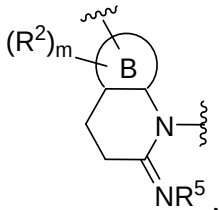
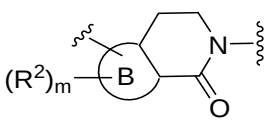
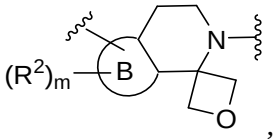
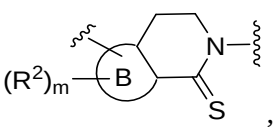
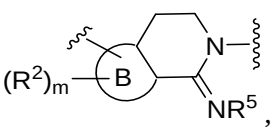
P(O)R–, –P(O)OR–, –P(O)NR_2–, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

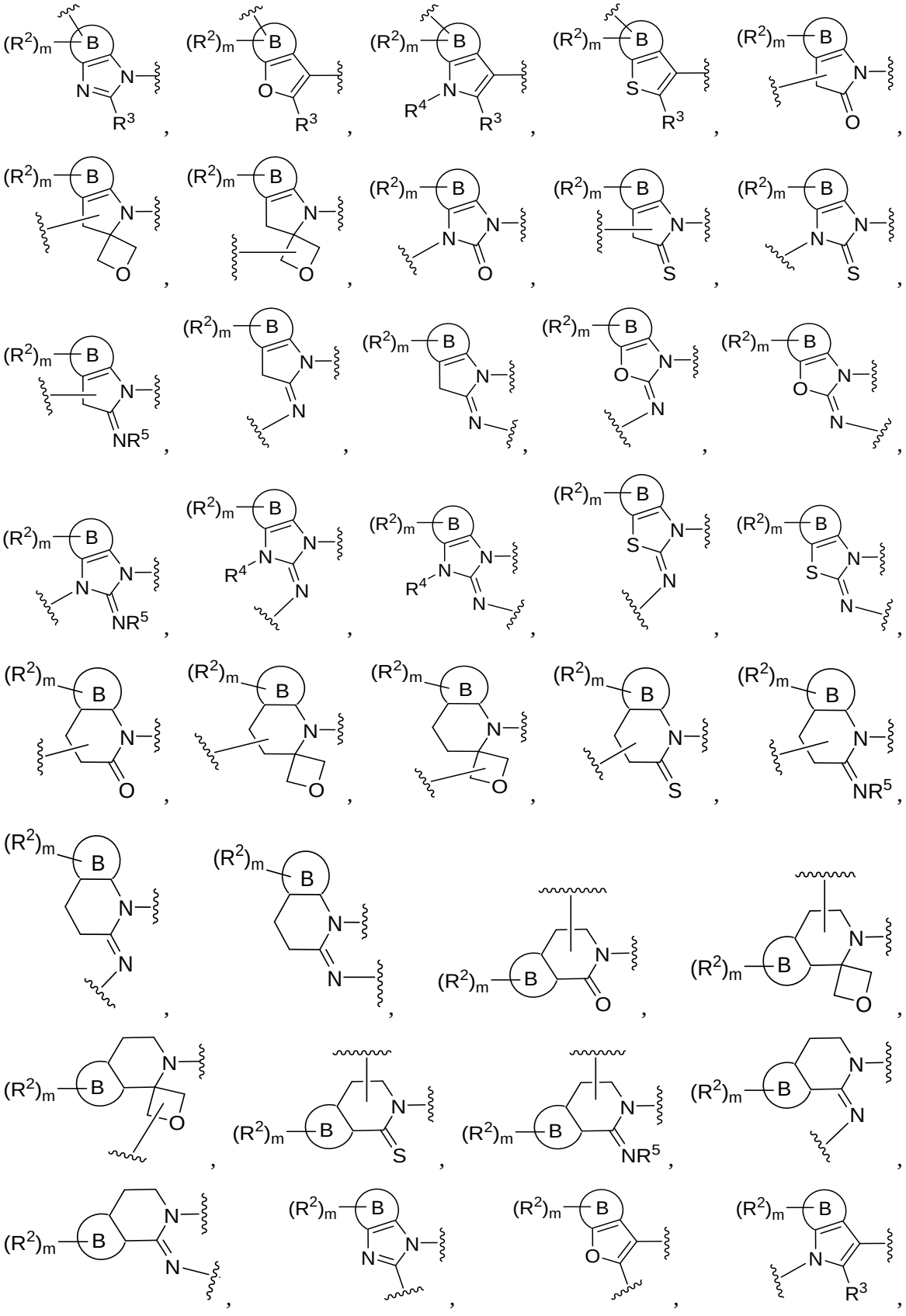
X^2 es un átomo de carbono o un átomo de silicio;

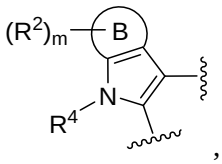
X^3 es un resto bivalente seleccionado entre –CR_2–, –NR–, –O–, –S–, o –$Si(R_2)$–;

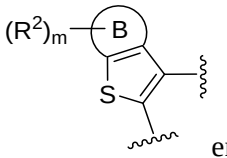
R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, –$S(O)_2R$, –$N(R)_2$, –$P(O)(OR)_2$, –$P(O)(NR_2)OR$, –$P(O)(NR_2)_2$, –$Si(OH)_2R$, –$Si(OH)(R)_2$, –$Si(R)_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, –R^6, halógeno, –CN, –NO_2, –OR, -SR, -$N(R)_2$, -$Si(R)_3$, -$S(O)_2R$, -$S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, –$C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, -$C(R)_2N(R)C(O)R$, -$C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, -$OC(O)N(R)_2$, -$OP(O)R_2$, -$OP(O)(OR)_2$, -$OP(O)(OR)(NR_2)$, -$OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -$N(R)C(O)N(R)_2$, –$N(R)S(O)_2R$, -$NP(O)R_2$, -$N(R)P(O)(OR)_2$, -$N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, -$N(R)P(O)(NR_2)_2$, o –$N(R)S(O)_2R$;

el Anillo A es un anillo bi- o tricíclico seleccionado entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,





, o


en donde

el Anillo B es un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, –OR, $–N(R)_2$, o –SR;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-4}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L^1 es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2$-, -CF(R)-, $-C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2$- o -(C)=CH-;

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

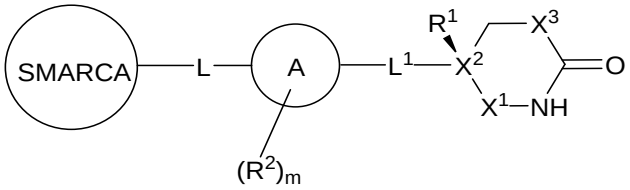
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

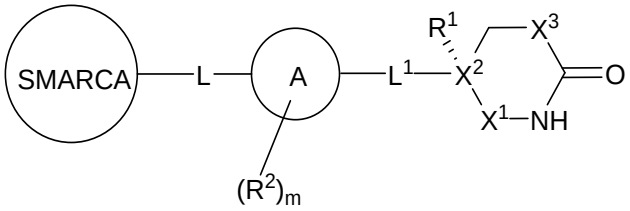
[00112] Cuando un punto de unión de $–(R^2)_m$ se representa en el Anillo B, se pretende, y el experto en

la técnica advertirá, que el punto de unión de $–(R^2)_m$ puede estar en el Anillo A y también puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo A incluido el anillo al cual el Anillo B se fusiona. Cuando $-R^2$ se une a un átomo de nitrógeno unido a R^4 o R^5, R^4 o R^5 está ausente y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^4 o R^5. Cuando $-R^2$ se une a un átomo de carbono unido a R^3, R^3 está ausente y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^3.

[00113] En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula **I-aa** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-aa′** o la fórmula **I-aa″**:



I-aa′

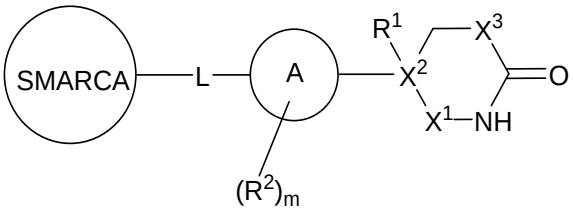


I-aa″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

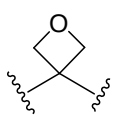
cada uno entre SMARCA, el Anillo A, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, y m han sido previamente definidos.

[00114] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-bb**:



I-bb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o 

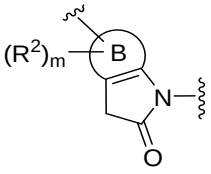
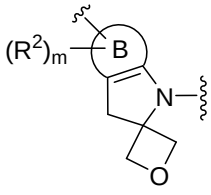
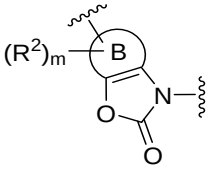
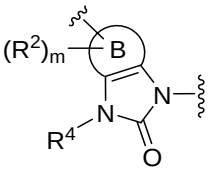
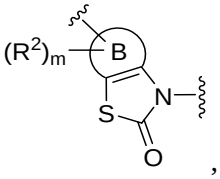
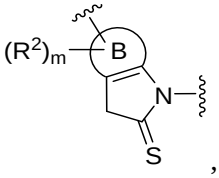
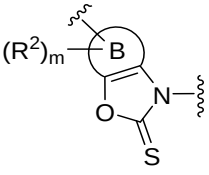
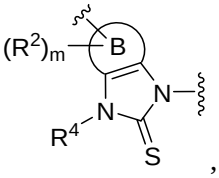
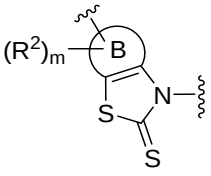
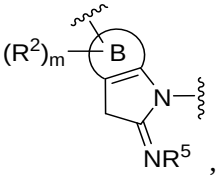
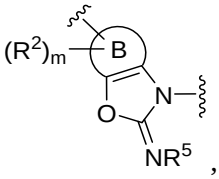
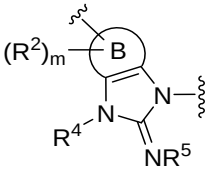
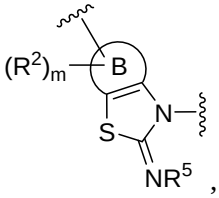
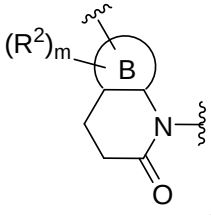
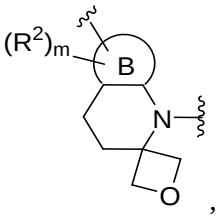
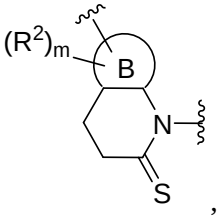
;

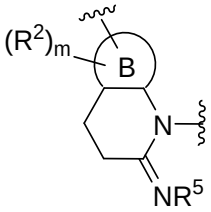
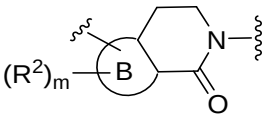
X^2 es un átomo de carbono o un átomo de silicio;

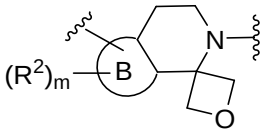
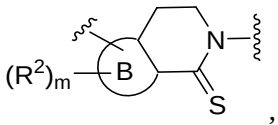
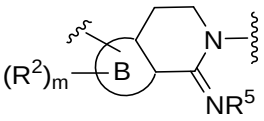
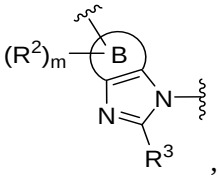
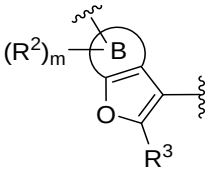
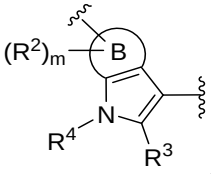
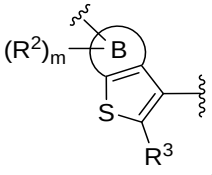
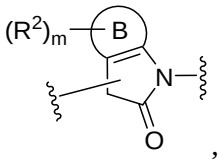
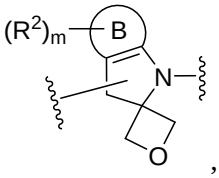
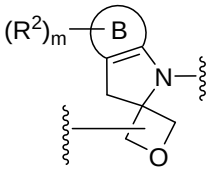
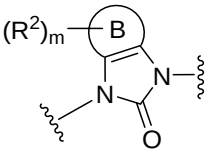
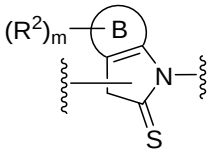
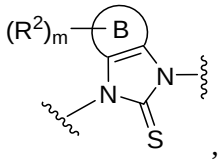
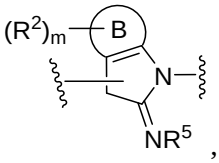
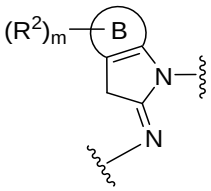
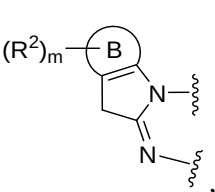
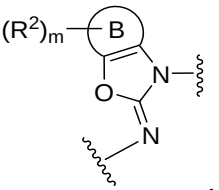
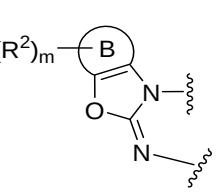
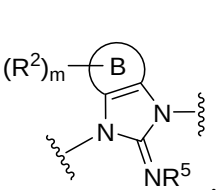
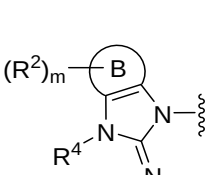
X^3 es un resto bivalente seleccionado entre $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, o $–Si(R_2)–$;

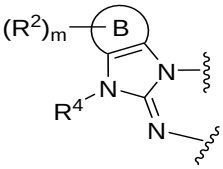
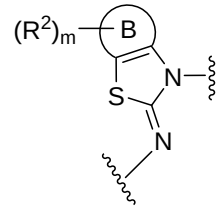
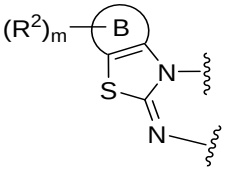
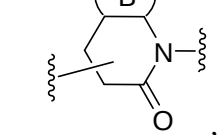
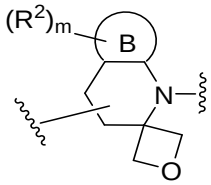
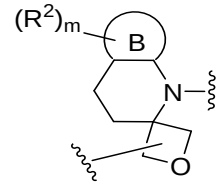
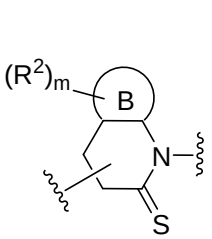
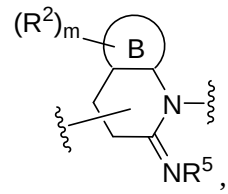
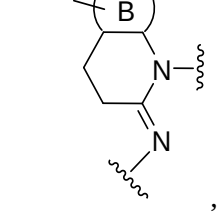
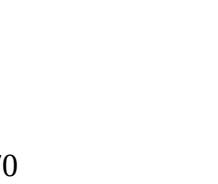
R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)(R)_2$, $-Si(R)_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

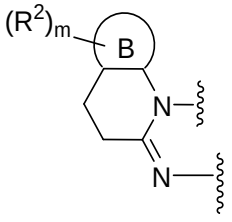
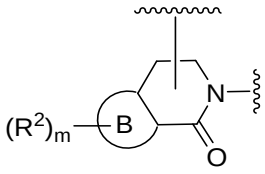
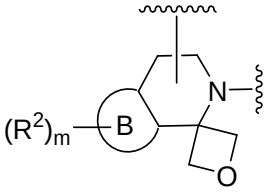
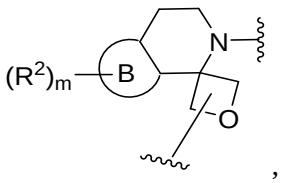
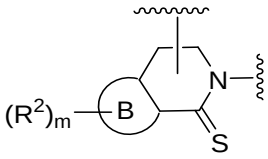
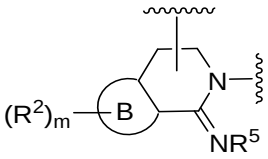
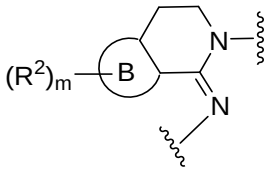
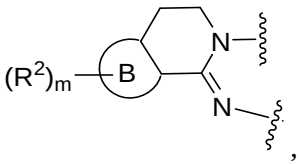
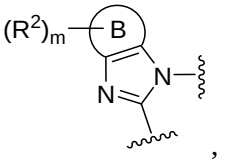
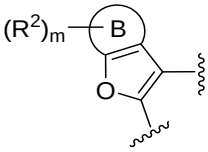
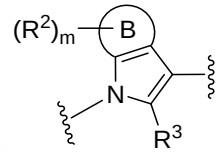
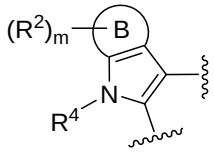
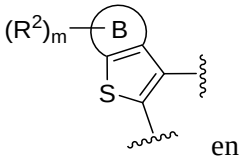
el Anillo A es un anillo bi- o tricíclico seleccionado entre  en donde el Anillo B es distinto de imidazo o benzo,  ,  en donde el Anillo B es distinto de benzo,  en donde el Anillo B es distinto de benzo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



en donde el Anillo B es distinto de benzo,



 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  , o  en

donde

el Anillo B es un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, –OR, $–N(R)_2$, o –SR;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-4}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

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

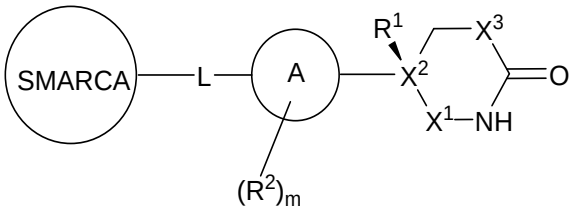
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre

nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

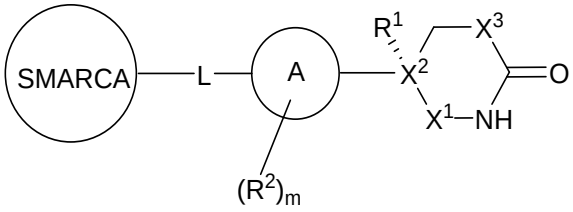
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00115] Cuando un punto de unión de $-(R^2)_m$ se representa en el Anillo B, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de $-(R^2)_m$ puede estar en el Anillo A y también puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo A incluido el anillo al cual el Anillo B se fusiona. Cuando $-R^2$ se une a un átomo de nitrógeno unido a R^4 o R^5, R^4 o R^5 está ausente y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^4 o R^5. Cuando $-R^2$ se une a un átomo de carbono unido a R^3, R^3 está ausente y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^3.

[00116] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **I-bb** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-bb′** o la fórmula **I-bb′′**:



I-bb′

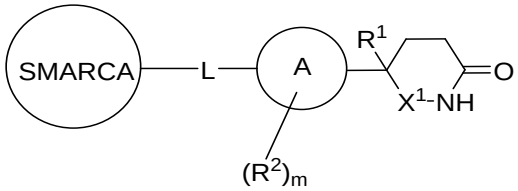


I-bb′′

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno entre SMARCA, el Anillo A, L, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, y m han sido previamente definidos.

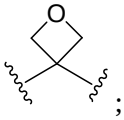
[00117] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-cc**:



I-cc

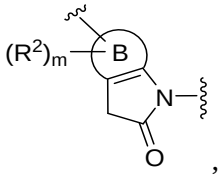
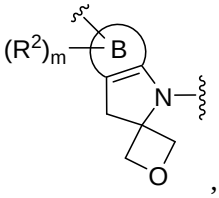
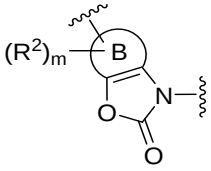
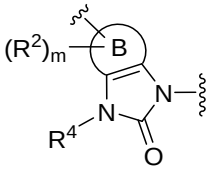
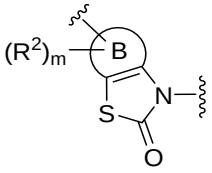
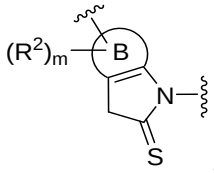
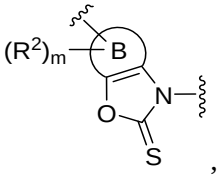
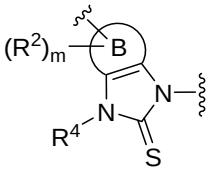
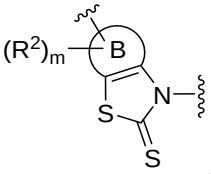
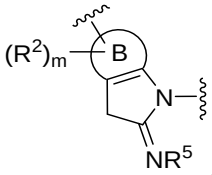
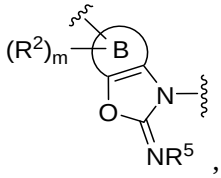
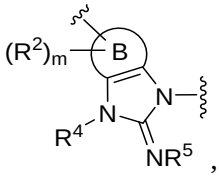
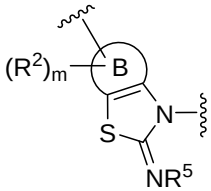
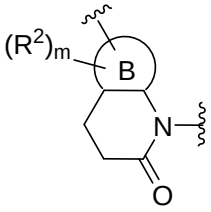
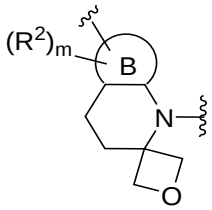
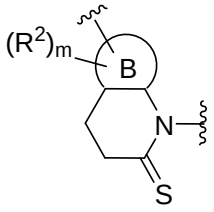
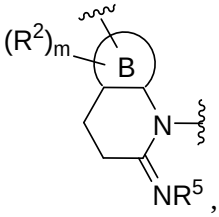
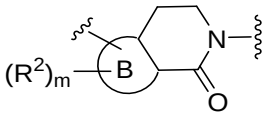
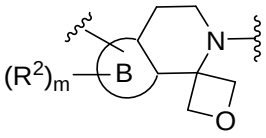
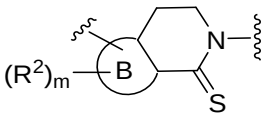
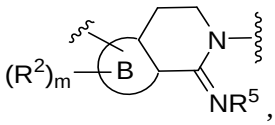
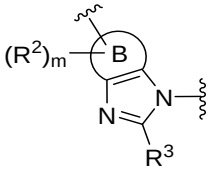
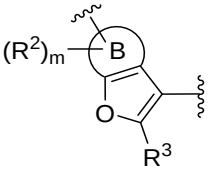
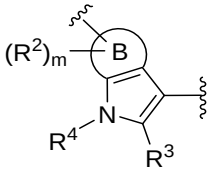
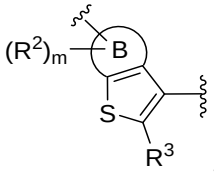
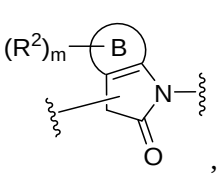
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente

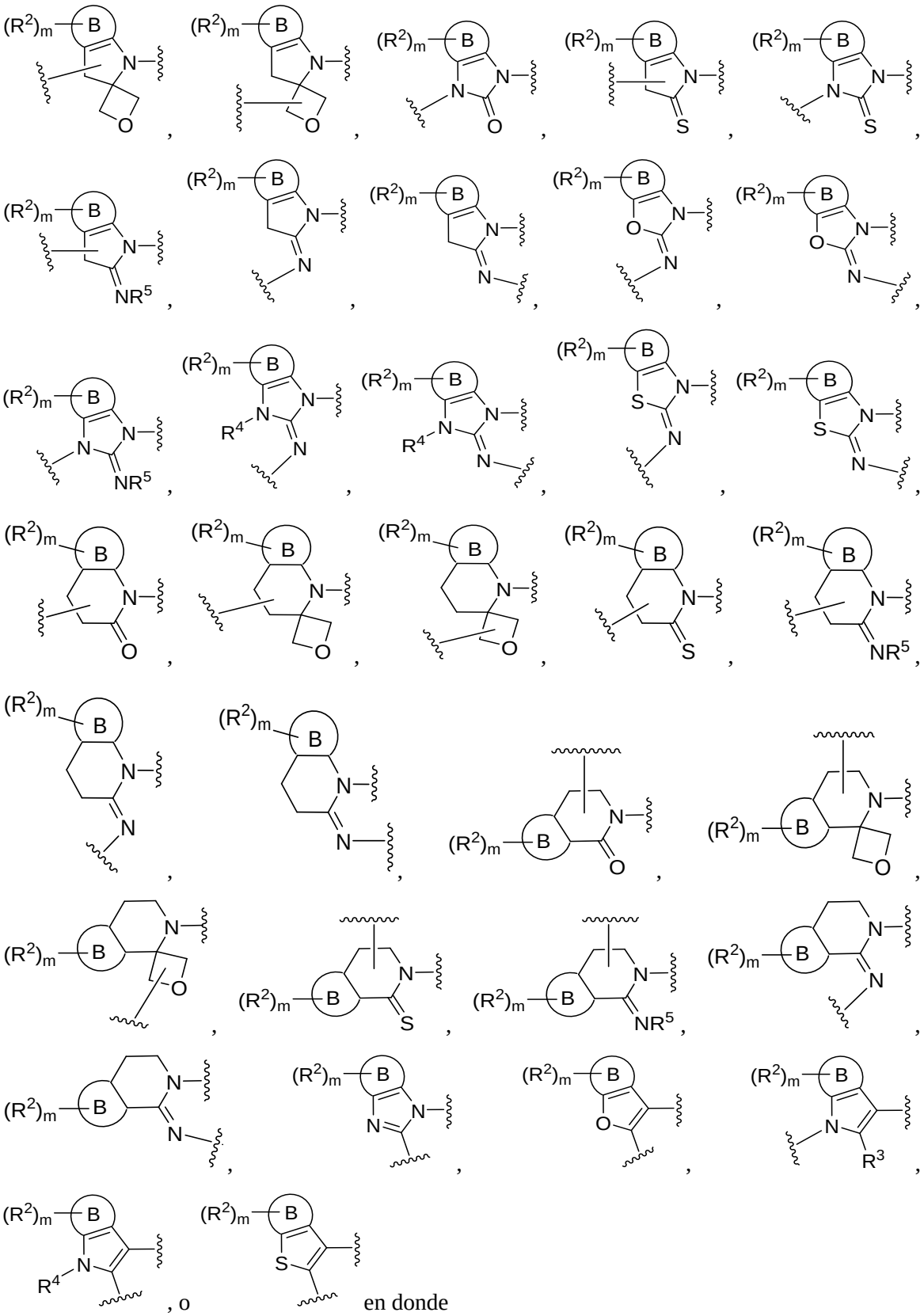
y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

el Anillo A es un anillo bi- o tricíclico seleccionado entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



el Anillo B es un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que

contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, –OR, $–N(R)_2$, o –SR;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-4}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

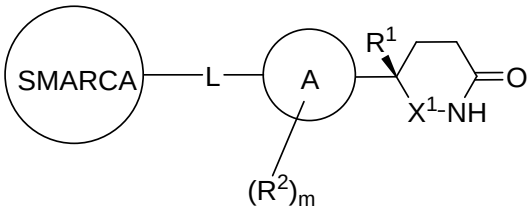
m es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

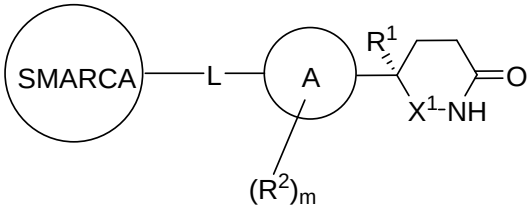
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00118] Cuando un punto de unión de $–(R^2)_m$ se representa en el Anillo B, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de $–(R^2)_m$ puede estar en el Anillo A y también puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo A incluido el anillo al cual el Anillo B se fusiona. Cuando $-R^2$ se une a un átomo de nitrógeno unido a R^4 o R^5, R^4 o R^5 está ausente y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^4 o R^5. Cuando $-R^2$ se une a un átomo de carbono unido a R^3, R^3 está ausente y $-R^2$ toma el lugar del grupo R^3.

[00119] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula **I-cc** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-cc′** o la fórmula **I-cc′′**:



I-cc′

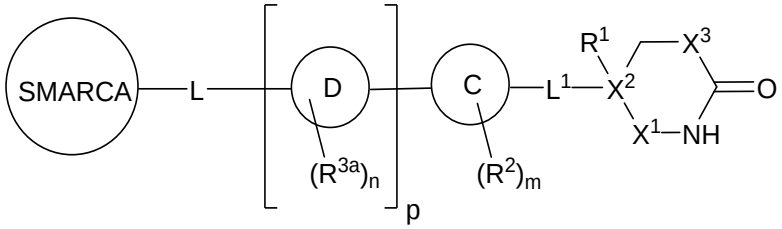


I-cc″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

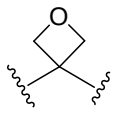
cada uno entre SMARCA, el Anillo A, L, R^1, R^2, X^1, y m han sido previamente definidos.

[00120] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-dd**:



I-dd

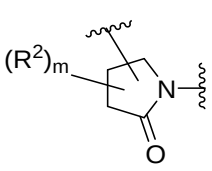
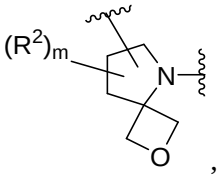
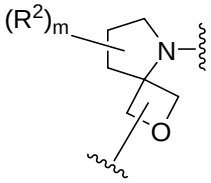
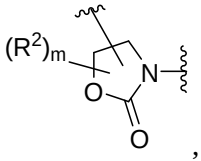
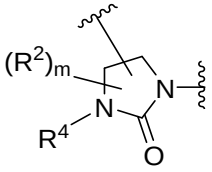
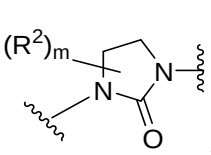
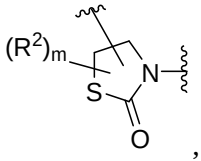
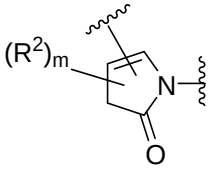
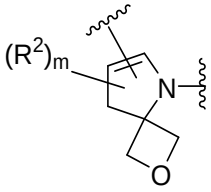
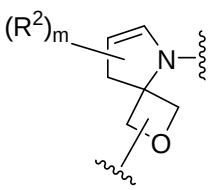
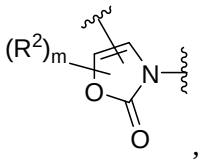
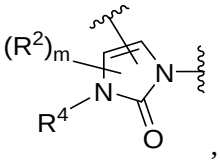
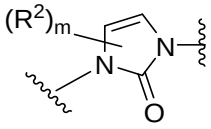
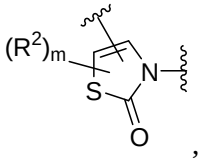
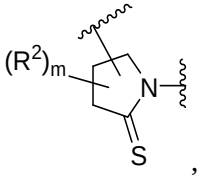
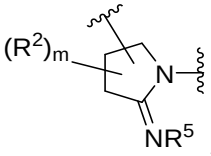
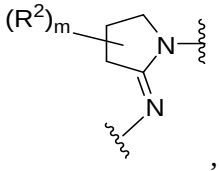
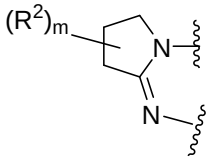
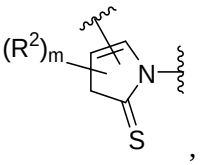
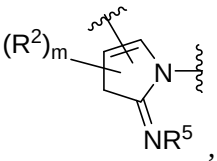
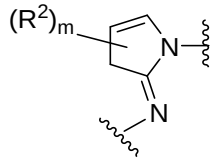
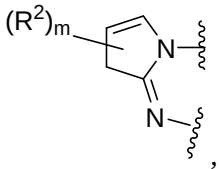
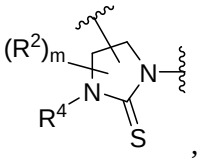
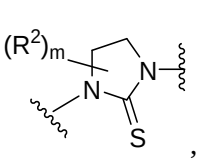
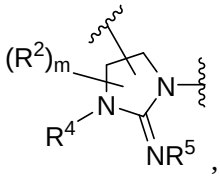
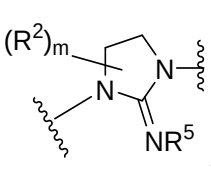
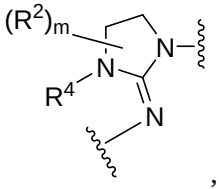
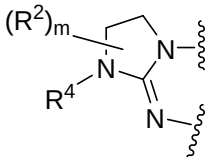
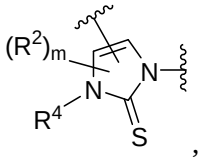
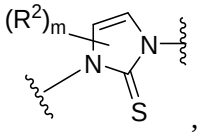
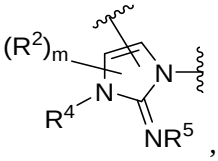
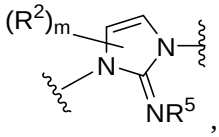
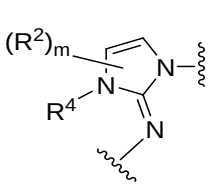
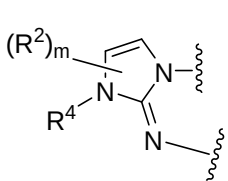
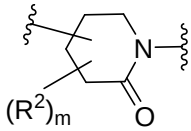
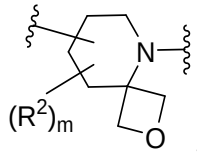
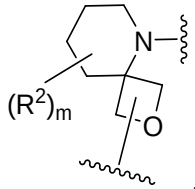
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

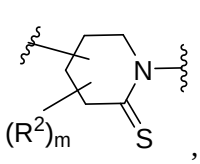
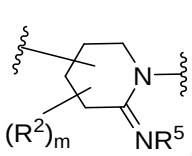
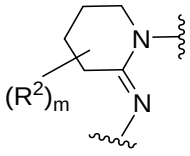
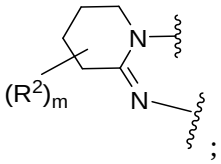
X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

X^2 es un átomo de carbono o un átomo de silicio;

X^3 es un resto bivalente seleccionado entre $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, o $–Si(R_2)–$;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)(R)_2$, $–Si(R)_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

el Anillo C es un anillo mono- o bicíclico seleccionado entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 


, 
, 
, o 
;

cada uno de R^2 y R^{3a} es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

el Anillo D se selecciona entre un arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-4}, o –CN;

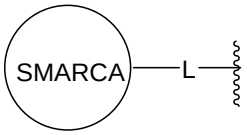
cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L^1 es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2$-, -CF(R)-, $-C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2$- o -(C)=CH-;

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

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

p es 0 o 1, en donde cuando p es 0, el enlace que conecta el Anillo C y Anillo D se conecta a



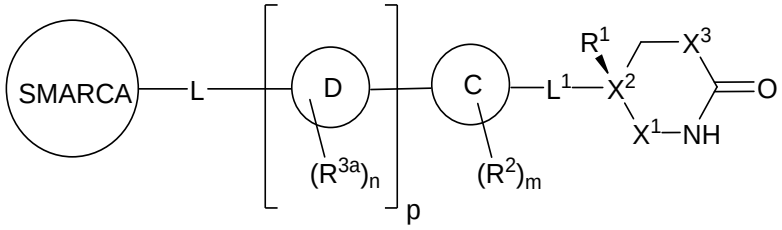
; y

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático

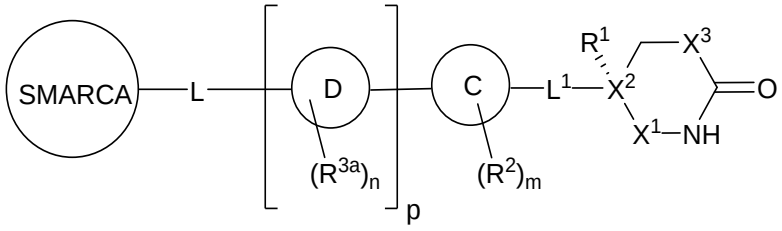
C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00121] En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula **I-dd** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-dd′** o la fórmula **I-dd′′**:



I-dd′

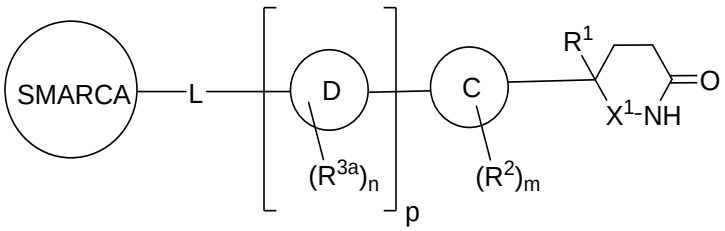


I-dd′′

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

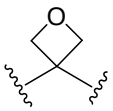
cada uno entre SMARCA, el Anillo C, Anillo D, L, L^1, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, X^2, X^3, n, m, y p han sido definidos precedentemente.

[00122] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ee**:

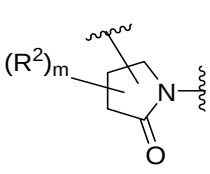
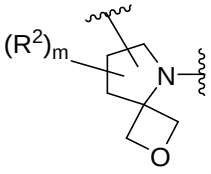
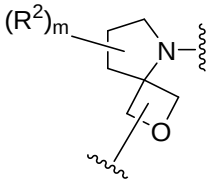
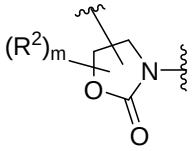
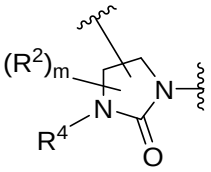
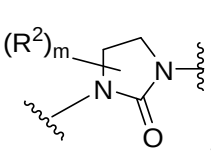
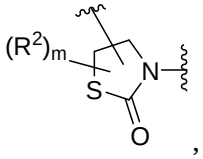
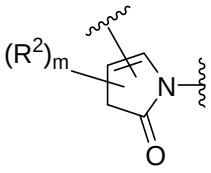
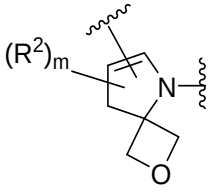
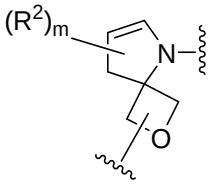
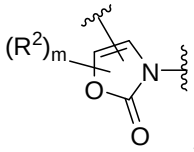
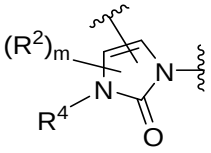
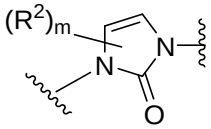
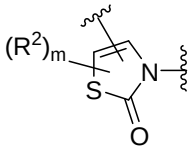
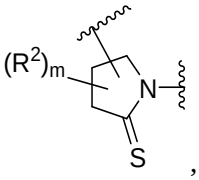
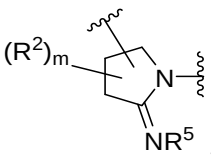
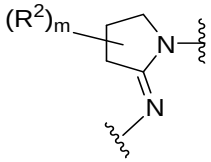
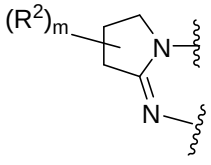
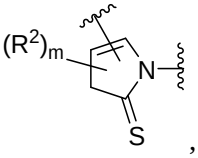
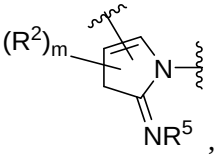
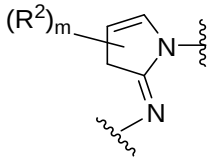
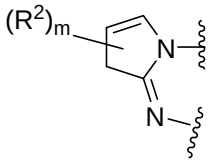
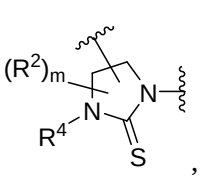
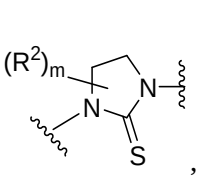
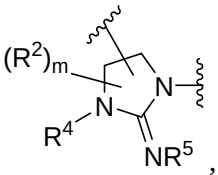
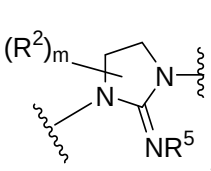
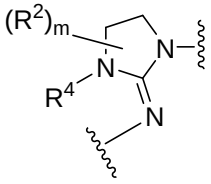


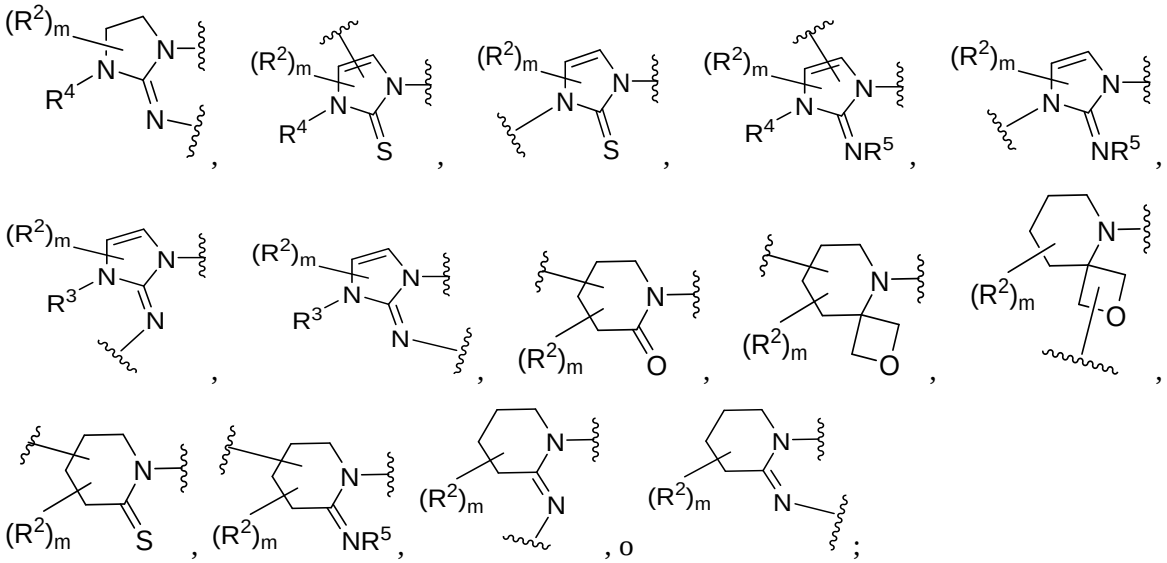
I-ee

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

el Anillo C es un anillo mono- o bicíclico seleccionado entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



cada uno de R^2 y R^{3a} es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

el Anillo D es seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

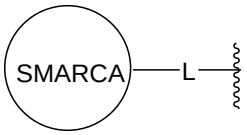
R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-4}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

m es 0, 1, o 2;

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

p es 0 o 1, en donde cuando p es 0, el enlace que conecta el Anillo C y Anillo D se conecta a

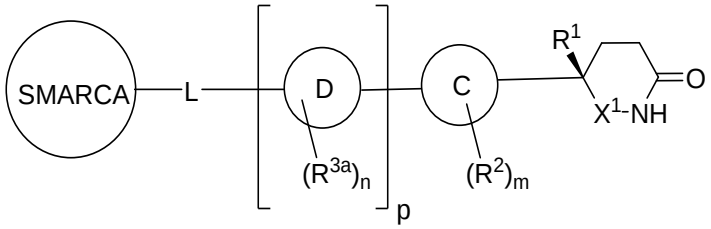


; y

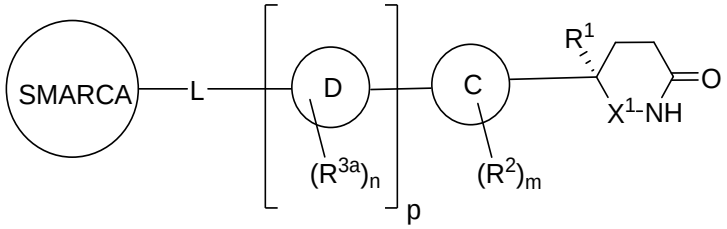
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00123] En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula **I-ee** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-ee′** o la fórmula **I-ee″**:



I-ee′

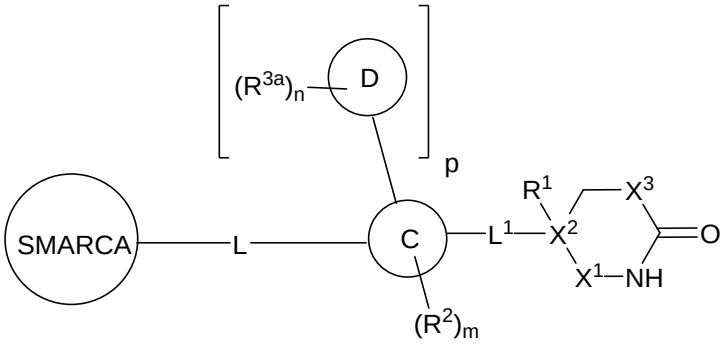


I-ee″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

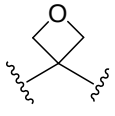
cada uno entre SMARCA, el Anillo C, Anillo D, L, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, n, m, y p han sido definidos precedentemente.

[00124] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ff**:



I-ff

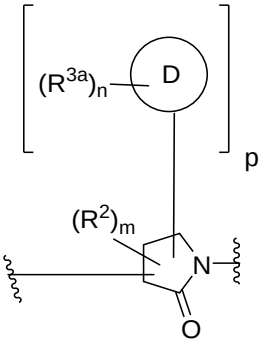
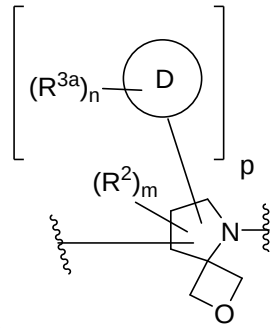
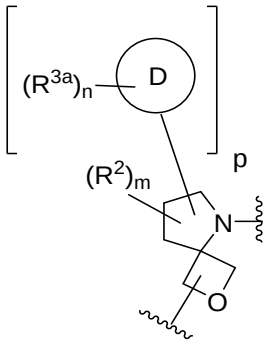
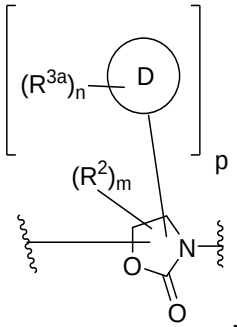
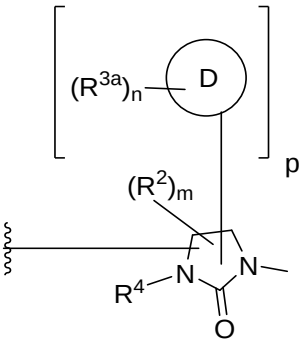
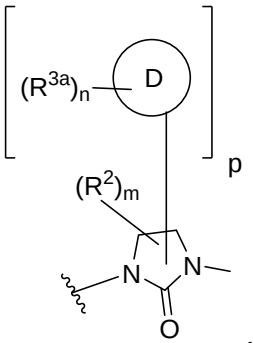
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

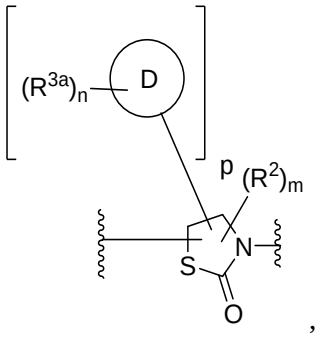
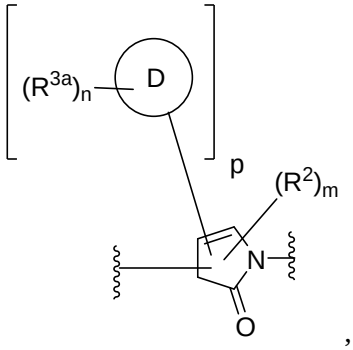
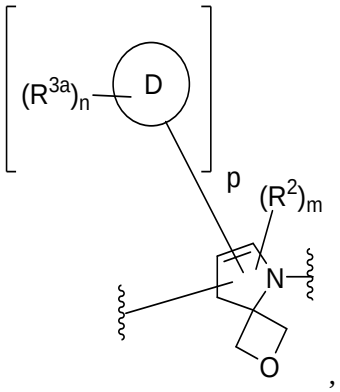
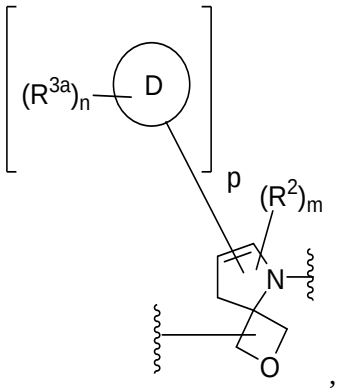
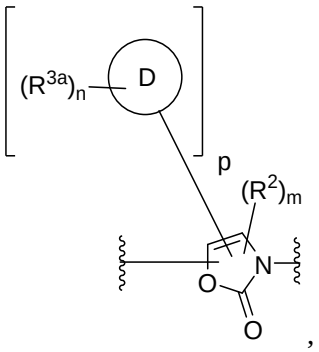
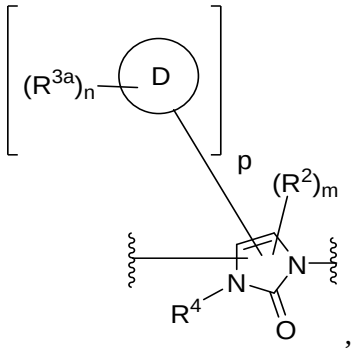
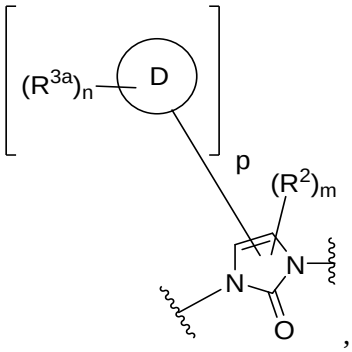
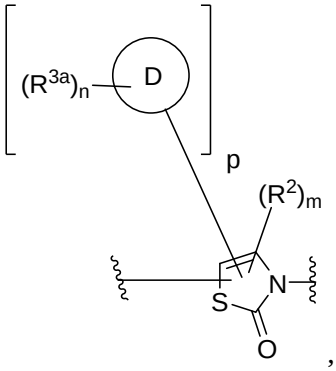
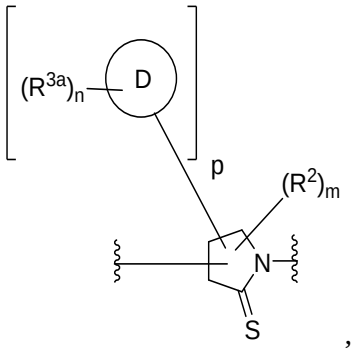
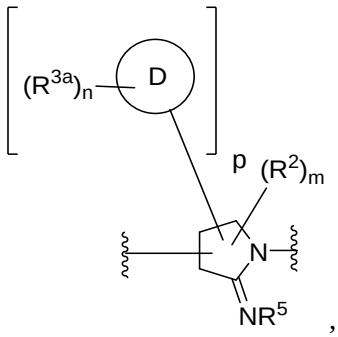
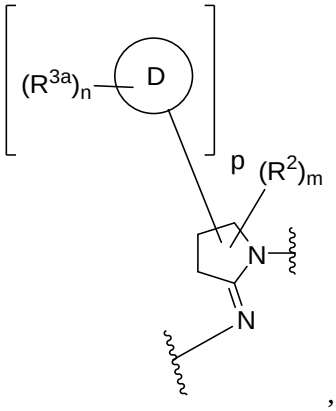
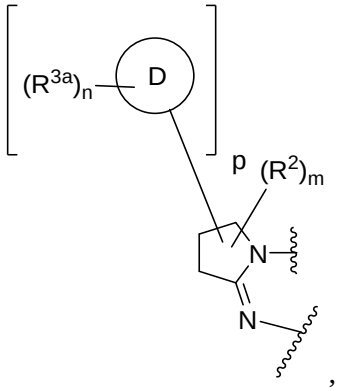
X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

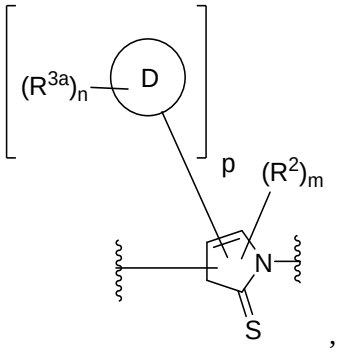
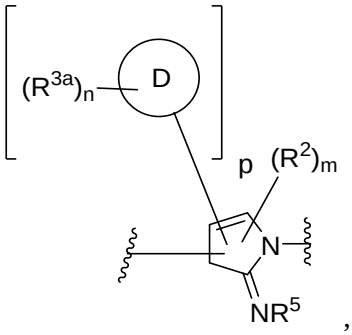
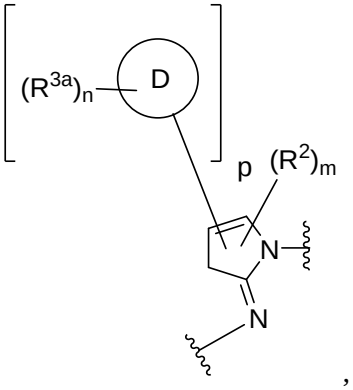
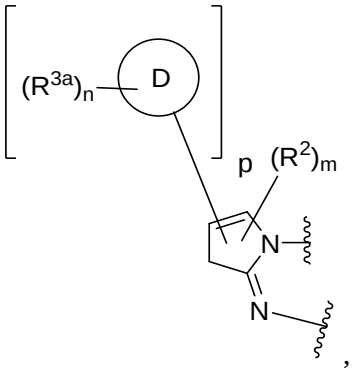
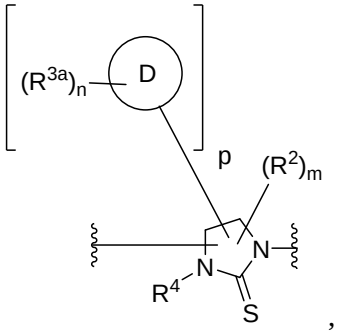
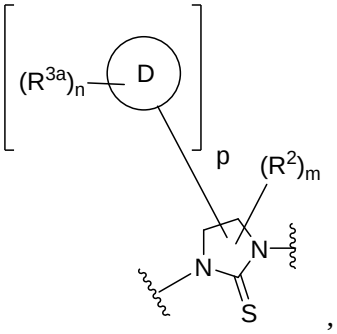
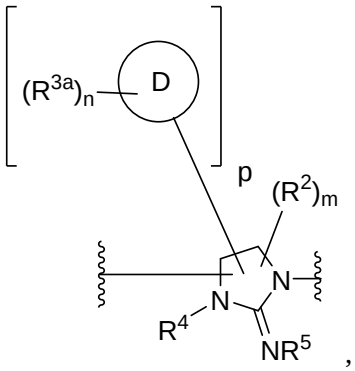
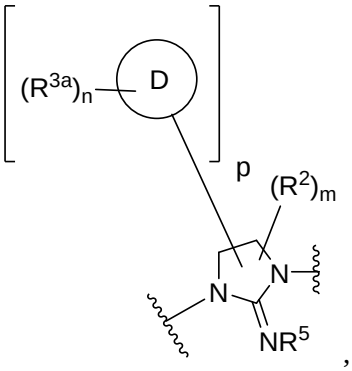
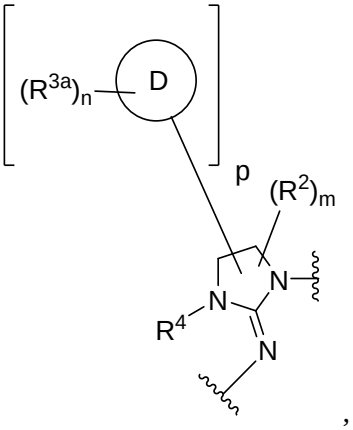
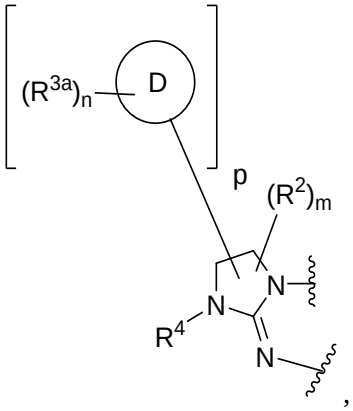
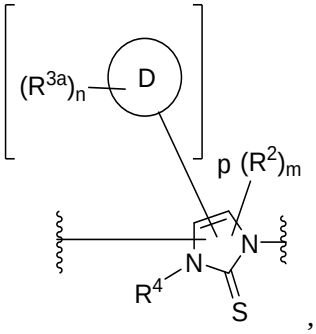
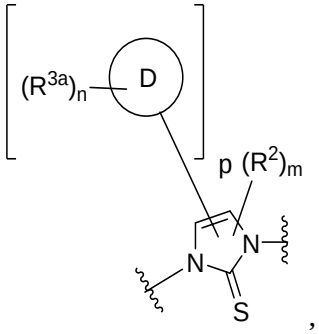
X^2 es un átomo de carbono o un átomo de silicio;

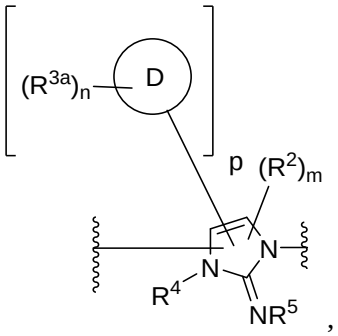
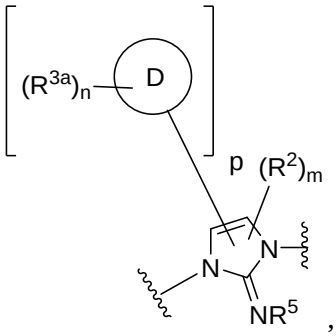
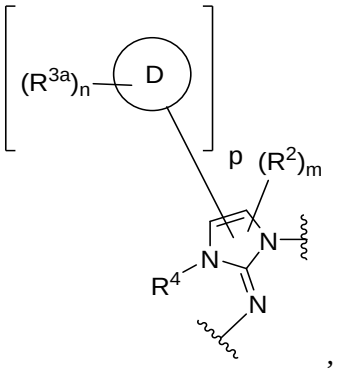
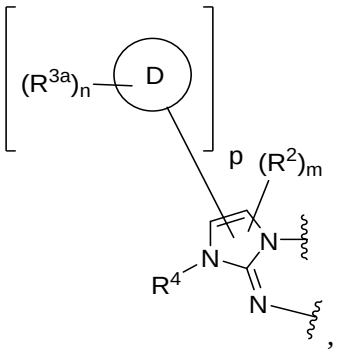
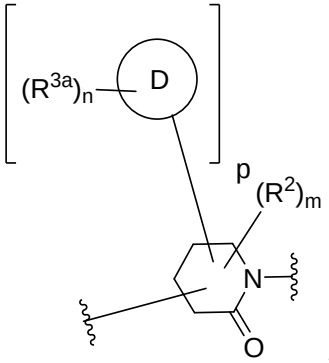
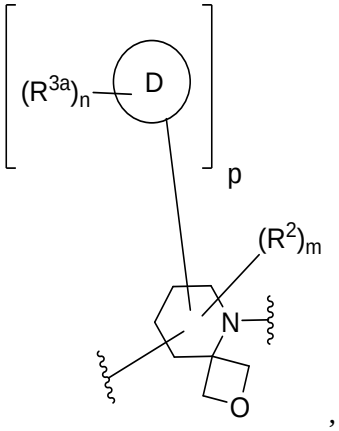
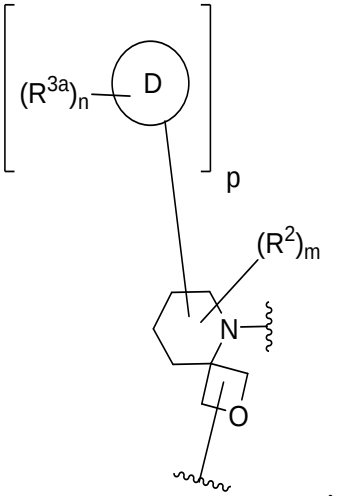
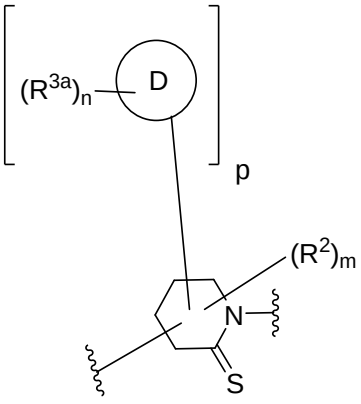
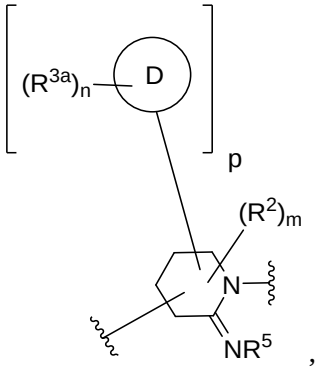
X^3 es un resto bivalente seleccionado entre $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, o $–Si(R_2)–$;

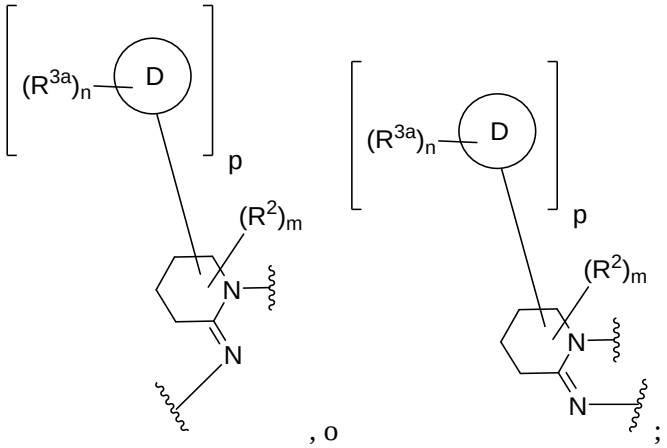
R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)(R)_2$, $–Si(R)_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

el Anillo C es un anillo mono- o bicíclico seleccionado entre  ,  ,  ,  ,  ,  , ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


(R3a)n
D
p
(R2)m
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
R4
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
R4
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
R4
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
R4
N
,

(R3a)n
D
p (R2)m
N
R4
N
S
,

(R3a)n
D
p (R2)m
N
N
S
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,



cada uno de R^2 y R^{3a} es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

el Anillo D es seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-4}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L^1 es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2$-, -CF(R)-, $-C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2$- o -(C)=CH-;

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

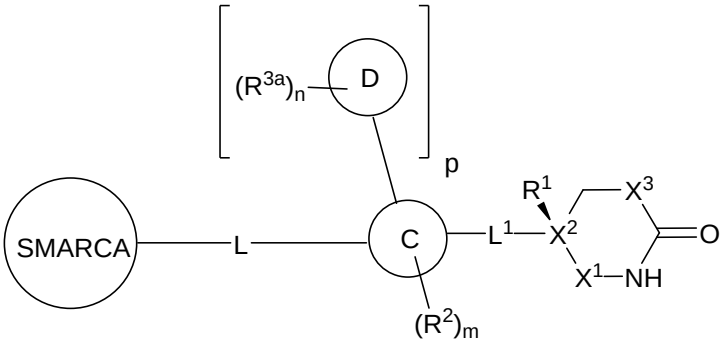
n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0 o 1; y

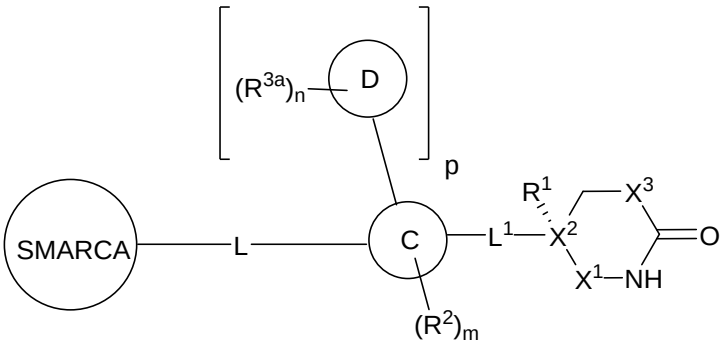
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00125] En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula **I-ff** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-ff′** o la fórmula **I-ff′′**:



I-ff′

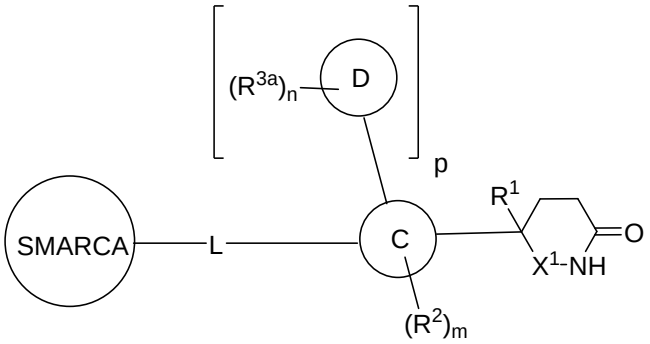


I-ff′′

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

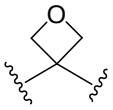
cada uno entre SMARCA, el Anillo C, Anillo D, L, L^1, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, X^2, X^3, m, n, y p han sido definidos precedentemente.

[00126] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-gg**:

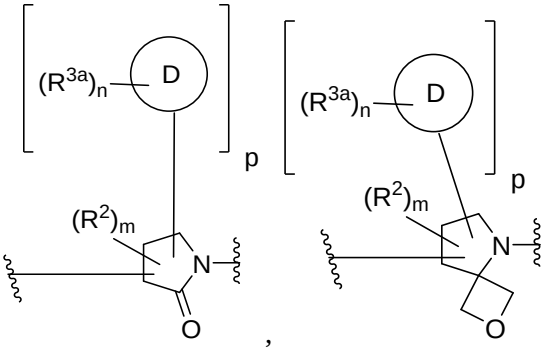
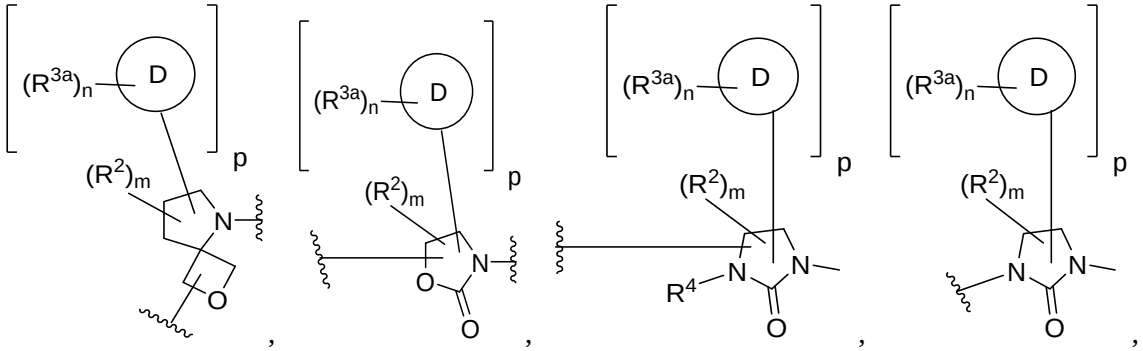


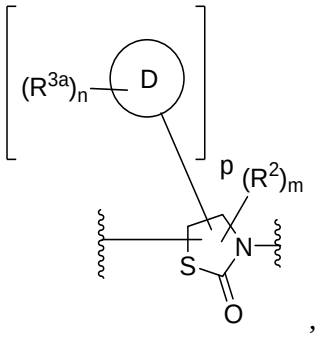
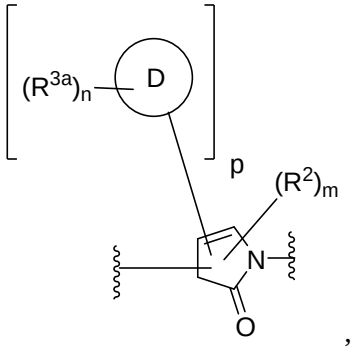
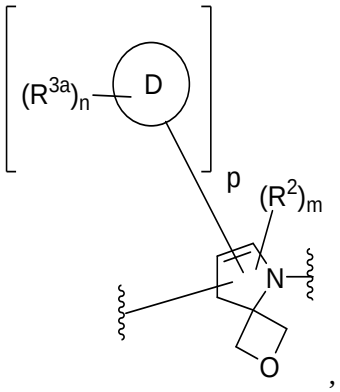
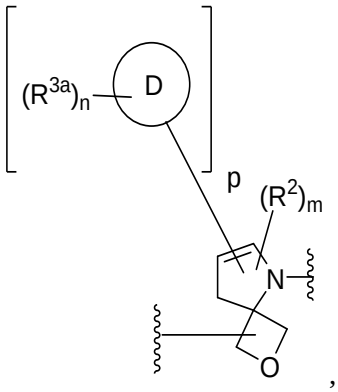
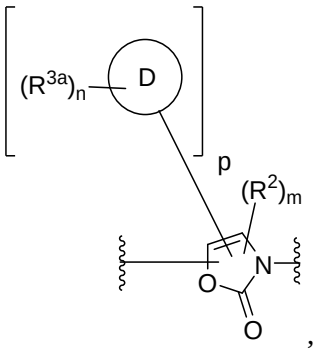
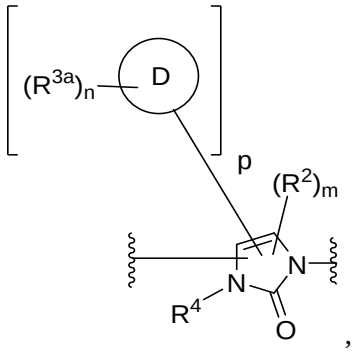
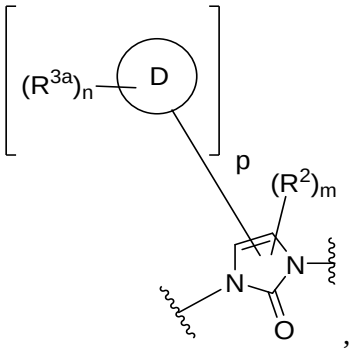
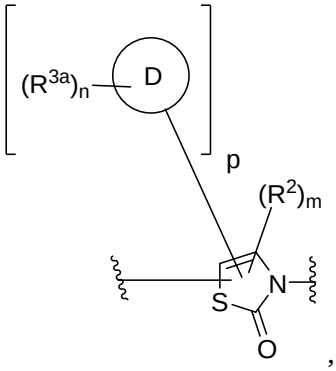
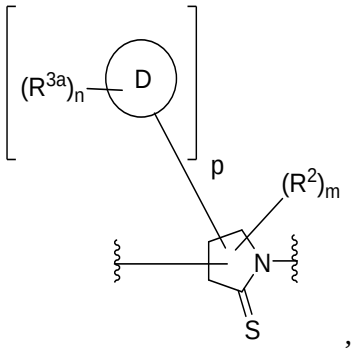
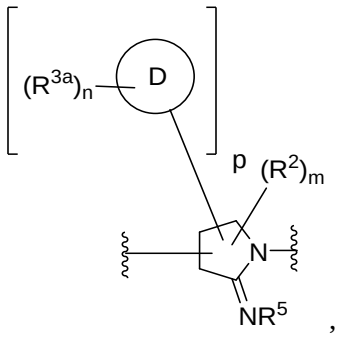
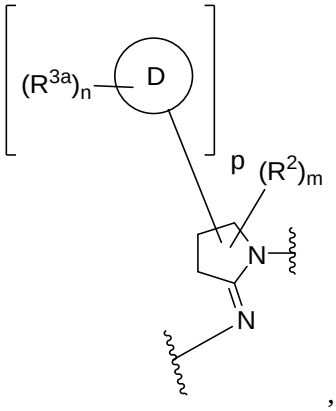
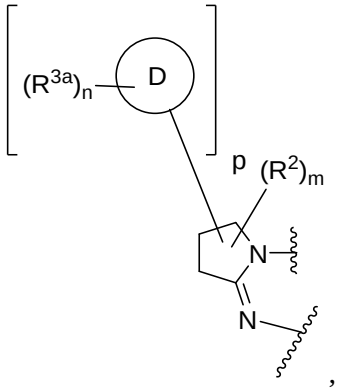
I-gg

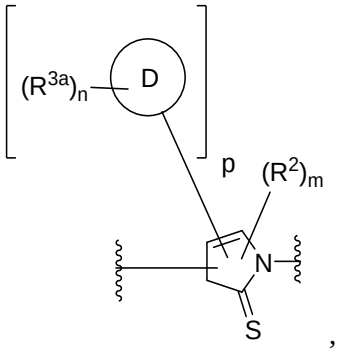
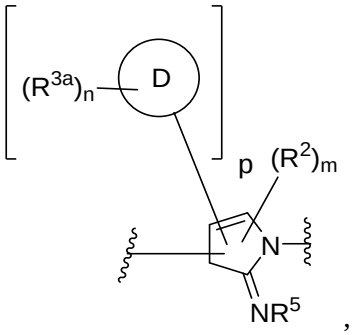
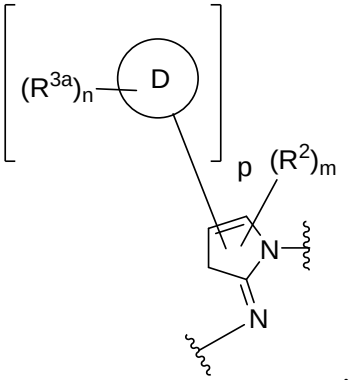
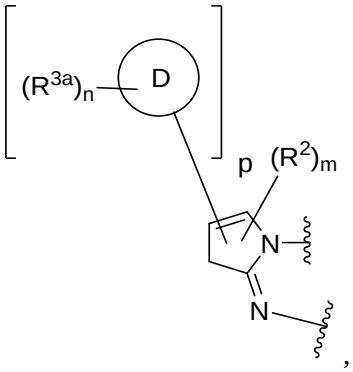
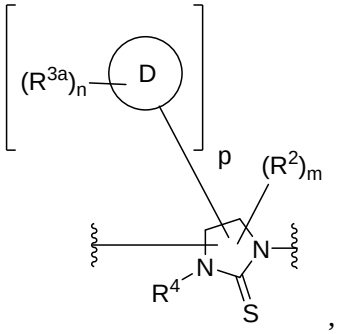
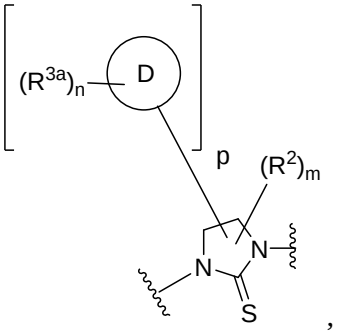
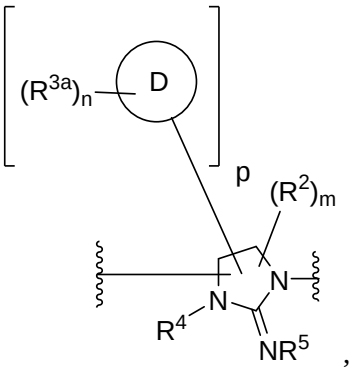
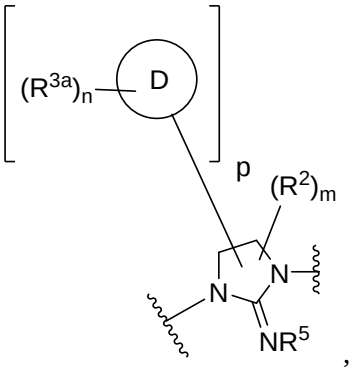
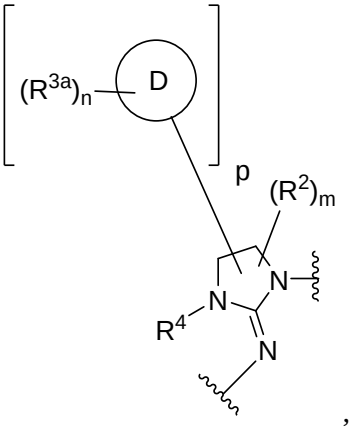
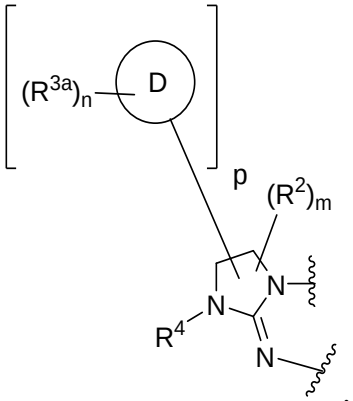
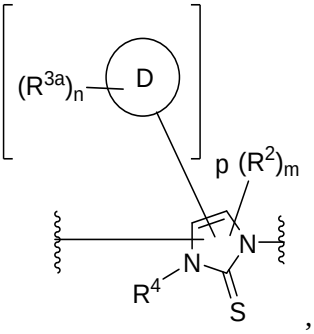
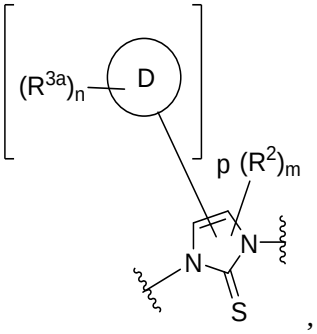
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

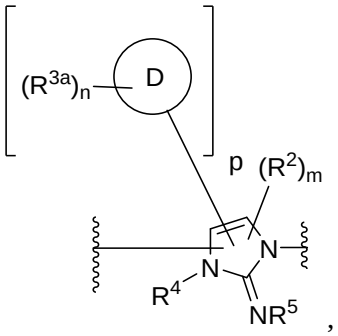
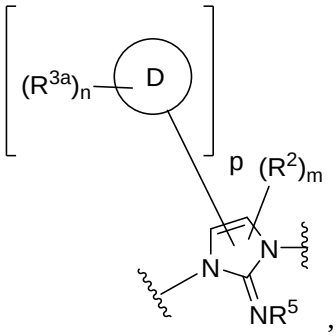
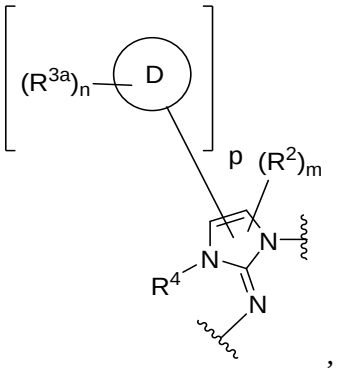
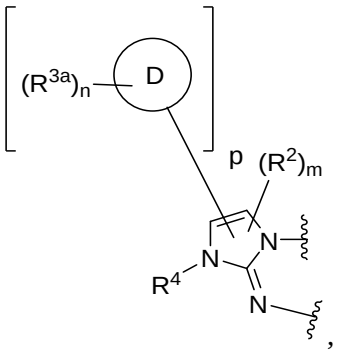
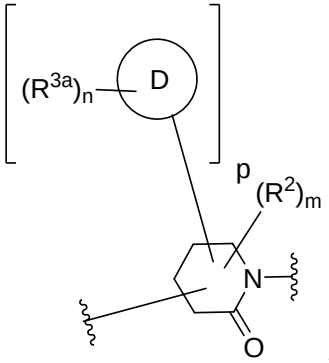
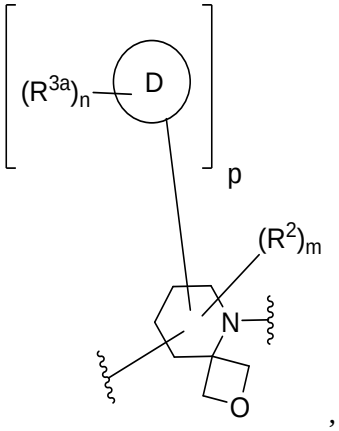
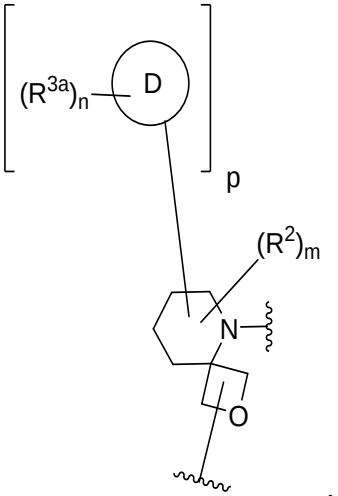
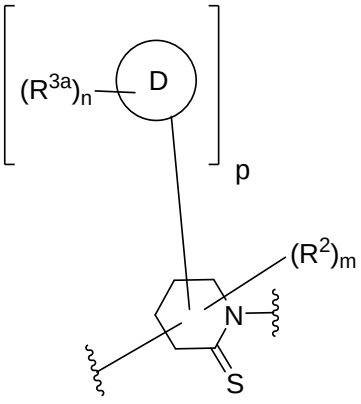
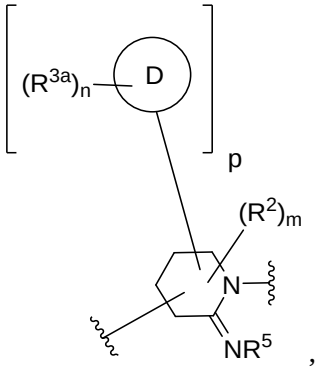
X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

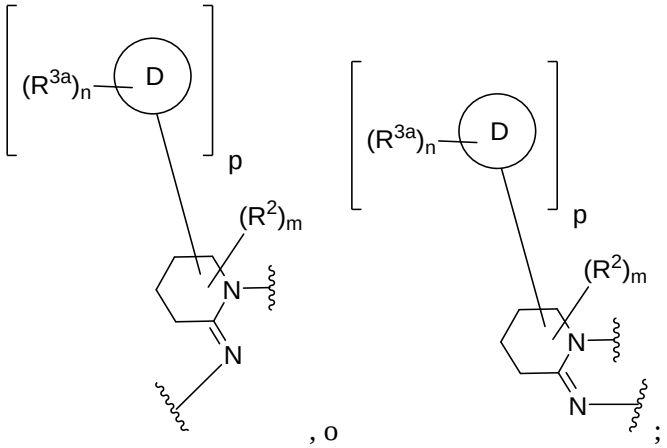
R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

el Anillo C es un anillo mono- o bicíclico seleccionado entre  ,  , , , ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,



cada uno de R^2, R^{3a}, y R^4 es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

el Anillo D es seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

R^5 es hidrógeno, alifático C_{1-4}, o –CN;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

m es 0, 1, o 2;

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

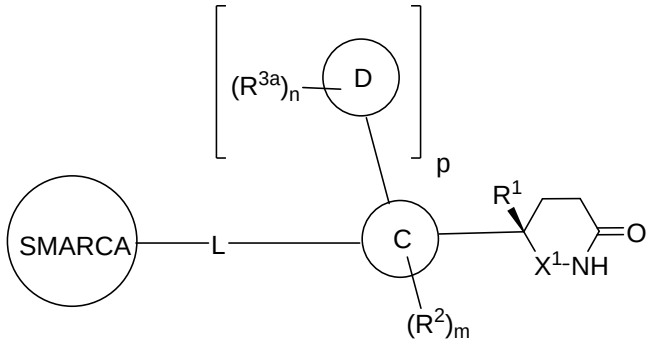
p es 0 o 1; y

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

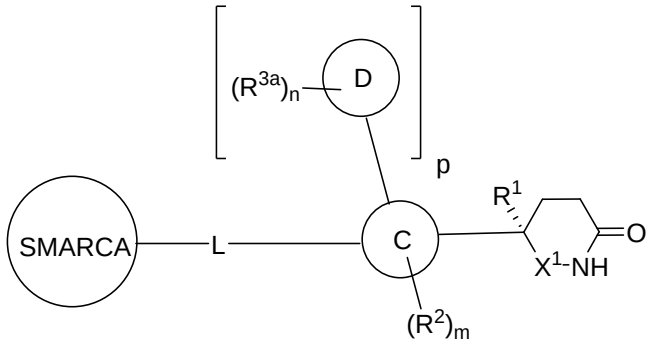
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7

miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00127] En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula **I-gg** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-gg′** o la fórmula **I-gg′′**:



I-gg′

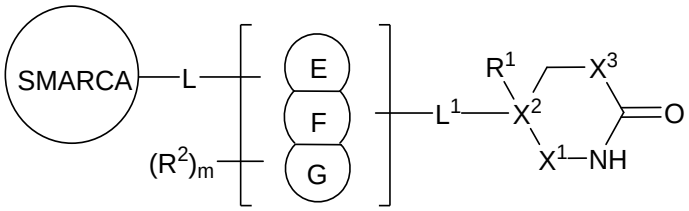


I-gg′′

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

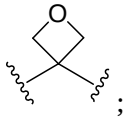
cada uno entre SMARCA, el Anillo C, Anillo D, L, R^1, R^2, R^{3a}, X^1, m, n, y p han sido definidos precedentemente.

[00128] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-hh**:



I-hh

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

X^2 es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de silicio;

X^3 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, o $–SiR_2–$;

R^1 es ausente, hidrogeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)R_2$, $-SiR_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

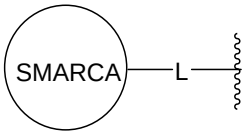
cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

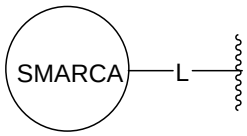
cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno,

oxígeno o azufre;

L^1 es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CF(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ o -(C)=CH-; y

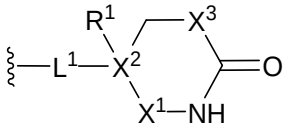
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16.

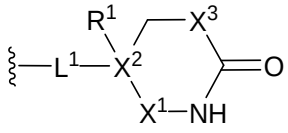
[00129] Cuando un punto de unión de 

se representa en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de 

puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, incluido el anillo al cual el Anillo E o el Anillo G se fusiona al Anillo F.

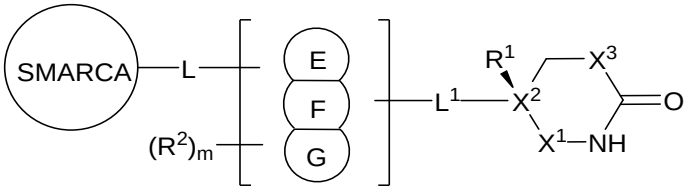
[00130] Cuando un punto de unión de $-(R^2)_m$ se representa en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de $-(R^2)_m$ puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo F o el Anillo H se fusionan al Anillo G.

[00131] Cuando un punto de unión de 

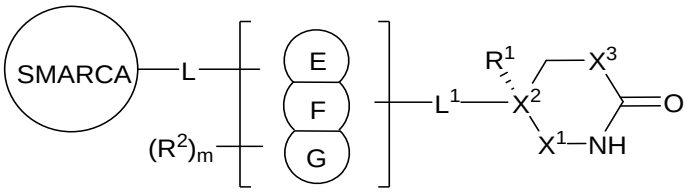
se representa en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de 

puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo F o el Anillo H se fusionan al Anillo G.

[00132] En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula **I-hh** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-hh′** o la fórmula **I-hh′′**:



I-hh′

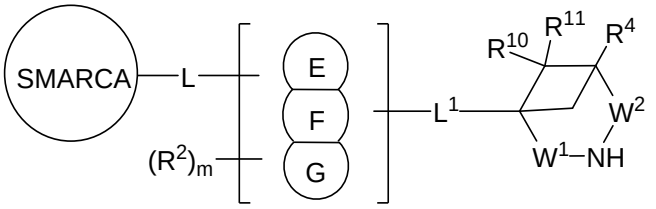


I-hh′′

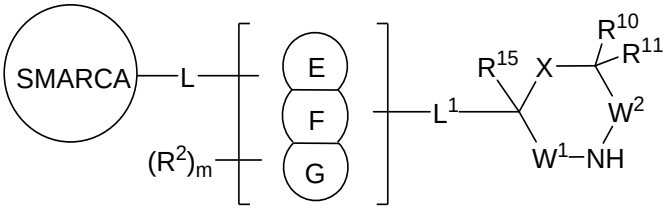
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno entre SMARCA, el Anillo E, Anillo F, Anillo G, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, y m han sido previamente definidos.

[00133] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-hh-1** o **I-hh-2**:



I-hh-1



I-hh-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre

nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

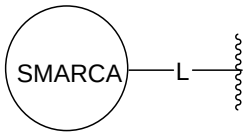
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

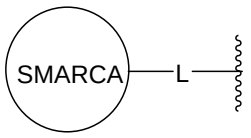
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

L^1 es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CF(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ o -(C)=CH-;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16; y

R^4, R^{10}, R^{11}, R^{15}, W^1, W^2, y X han sido definidos en WO 2019/099868, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

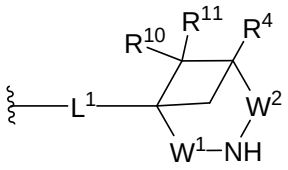
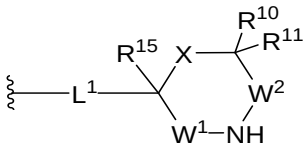
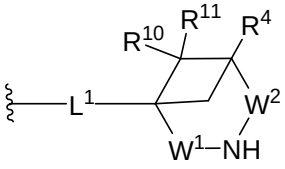
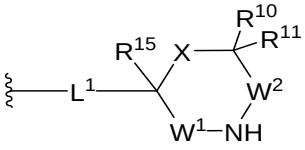
[00134] Cuando un punto de unión de 

se representa en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de 

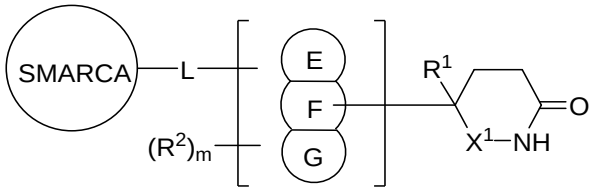
puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, incluido el anillo al cual el Anillo E o el Anillo G se fusiona al Anillo F.

[00135] Cuando un punto de unión de $-(R^2)_m$ se representa en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de $-(R^2)_m$ puede estar en cualquier

átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo F o el Anillo H se fusionan al Anillo G.

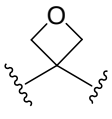
[00136] Cuando un punto de unión de  o  se representa en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de  o  puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo F o el Anillo H se fusionan al Anillo G.

[00137] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ii**:



I-ii

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un

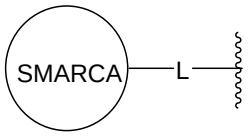
anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

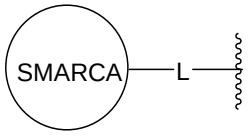
cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros que contienen 0-3 nitrógenos, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

m es 0, 1, 2, 3, o 4.

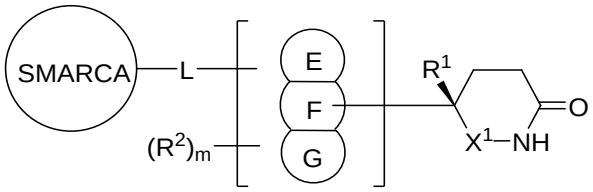
[00138] Cuando un punto de unión de 

se representa en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de 

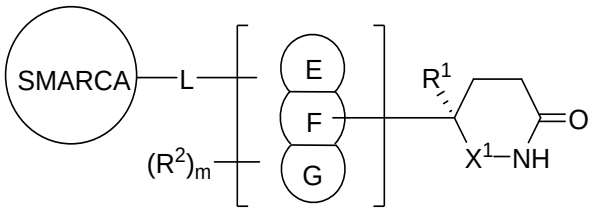
puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, incluido el anillo al cual el Anillo E o el Anillo G se fusiona al Anillo F.

[00139] Cuando un punto de unión de $–(R^2)_m$ se representa en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de $–(R^2)_m$ puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E, Anillo F, o el Anillo G incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo F o el Anillo H se fusionan al Anillo G.

[00140] En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula **I-ii** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-ii′** o la fórmula **I-ii′′**:



I-ii′

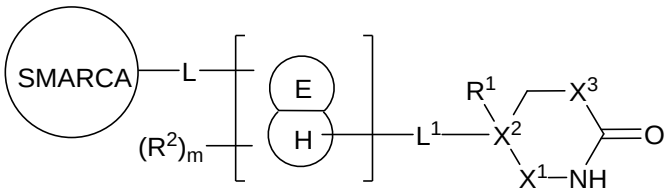


I-ii″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

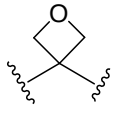
cada uno entre SMARCA, L, el Anillo E, Anillo F, Anillo G, L, R^1, R^2, X^1, y m han sido previamente definidos.

[00141] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-jj**:



I-jj

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

X^2 es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de silicio;

X^3 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, o $–SiR_2–$;

R^1 es ausente, hidrogeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)R_2$, $-SiR_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático

C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

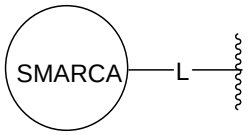
cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

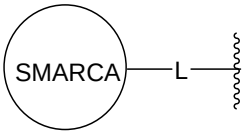
el Anillo E es un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

el Anillo H es un anillo fusionado seleccionado entre un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-9 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, en donde el Anillo E es opcional y adicionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

L^1 es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2$-, -CF(R)-, $-C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2$- o -(C)=CH-;

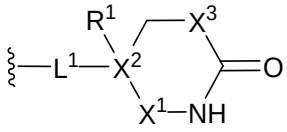
m es 0, 1, 2, 3, o 4.

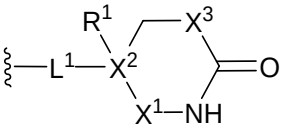
[00142] Cuando un punto de unión de 

se representa en el Anillo E o el Anillo H, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de 

puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E o el Anillo H incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo E y Anillo H se fusionan.

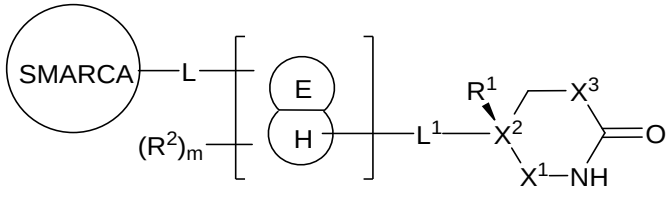
[00143] Cuando un punto de unión de $-(R^2)_m$ se representa en el Anillo E y Anillo H, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de $-(R^2)_m$ puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E o el Anillo H incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo E y Anillo H se fusionan.

[00144] Cuando un punto de unión de 

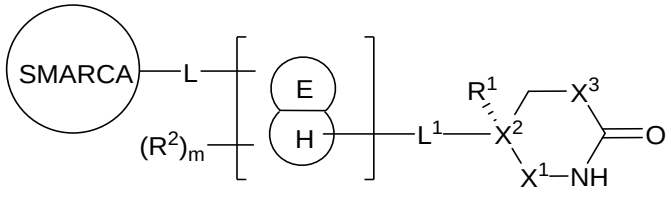
se representa en el Anillo E y Anillo H, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de 

puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E o el Anillo H incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo E y Anillo H se fusionan.

[00145] En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula **I-jj** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-jj′** o la fórmula **I-jj″**:



I-jj′

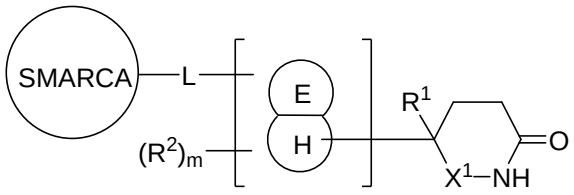


I-jj″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

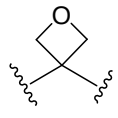
cada uno entre SMARCA, el Anillo E, Anillo H, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, y m han sido previamente definidos.

[00146] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-kk**:



I-kk

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

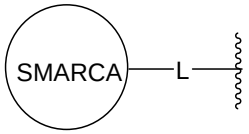
cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre

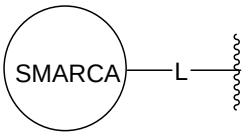
nitrógeno, oxígeno, y azufre;

el Anillo E es un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

el Anillo H es un anillo seleccionado entre un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-9 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, en donde el Anillo E es opcional y adicionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo; y

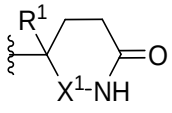
m es 0, 1, 2, 3, o 4.

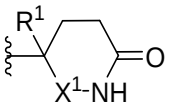
[00147] Cuando un punto de unión de 

se representa en el Anillo E o el Anillo H, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de 

puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E o el Anillo H incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo E y Anillo H se fusionan.

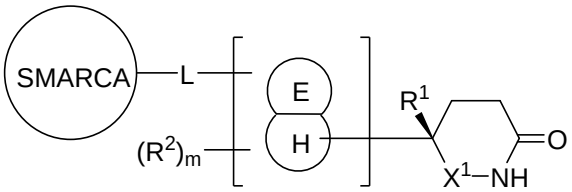
[00148] Cuando un punto de unión de $-(R^2)_m$ se representa en el Anillo E y Anillo H, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de $-(R^2)_m$ puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E o el Anillo H incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo E y Anillo H se fusionan.

[00149] Cuando un punto de unión de 

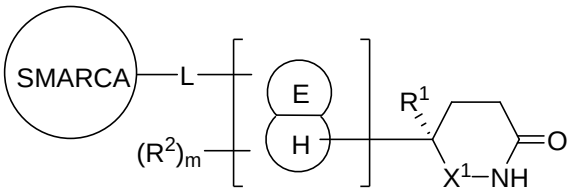
se representa en el Anillo E y Anillo H, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de 

puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo E o el Anillo H incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo E y Anillo H se fusionan.

[00150] En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula **I-kk** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-kk′** o la fórmula **I-kk′′**:



I-kk′

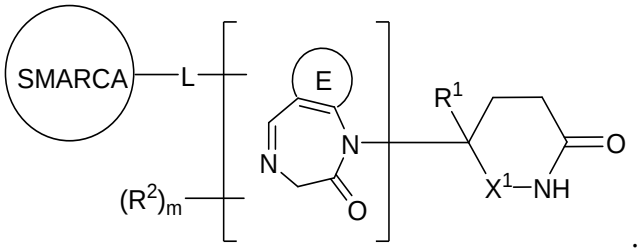


I-kk″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno entre SMARCA, el Anillo E, Anillo H, L, R^1, R^2, X^1, y m han sido previamente definidos.

[00151] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula **I-kk** en donde el Anillo H es 1,3-dihidro-2H-1,4-diazepin-2-ona, por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-kk-1**:

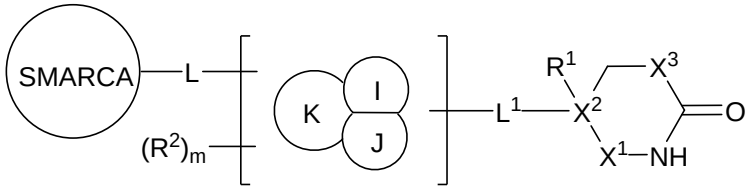


I-kk-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

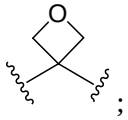
cada uno entre SMARCA, L, el Anillo E, X^1, R^1, R^2, y m han sido previamente definidos.

[00152] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ll**:



I-ll

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

X^2 es un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno o un átomo de silicio;

X^3 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, o $–SiR_2–$;

R^1 es ausente, hidrogeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)R_2$, $-SiR_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)(NR_2)$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)(NR_2)$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

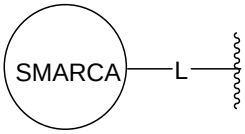
cada Anillo I y J es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o

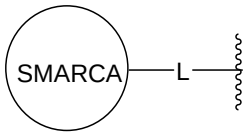
azufre;

el Anillo K es un anillo fusionado seleccionado entre un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, en donde el Anillo H es opcional y adicionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

L^1 es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-C(R)_2-$, -CF(R)-, $-C(F)_2-$, -N(R)-, -S-, $-S(O)_2-$ o -(C)=CH-; y

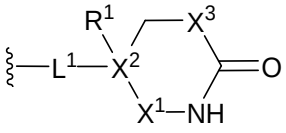
m es 0, 1, 2, 3, o 4.

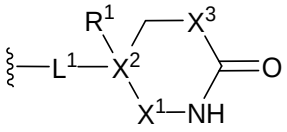
[00153] Cuando un punto de unión de 

se representa en el Anillo I, Anillo J, y Anillo K, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de 

puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo I, Anillo J, o el Anillo K, incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo I, Anillo J, y Anillo K se fusionan.

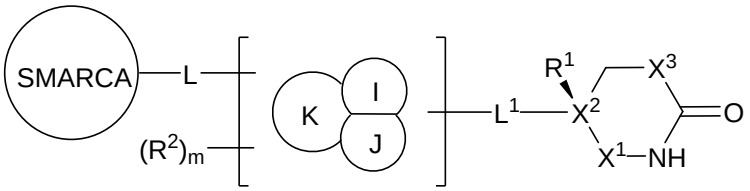
[00154] Cuando un punto de unión de $-(R^2)_m$ se representa en el Anillo I, Anillo J, y Anillo K, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de $-(R^2)_m$ puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo I, Anillo J, o el Anillo K, incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo I, Anillo J, y Anillo K se fusionan.

[00155] Cuando un punto de unión de 

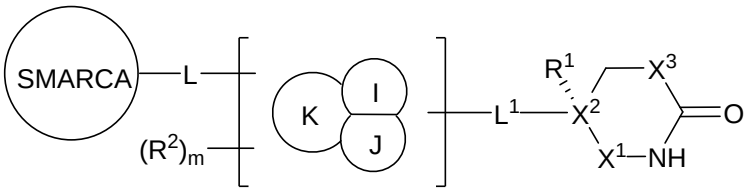
se representa en el Anillo I, Anillo J, y Anillo K, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de 

puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo I, Anillo J, o el Anillo K, incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo I, Anillo J, y Anillo K se fusionan.

[00156] En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula **I-ll** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-ll′** o la fórmula **I-ll′′**:



I-ll′

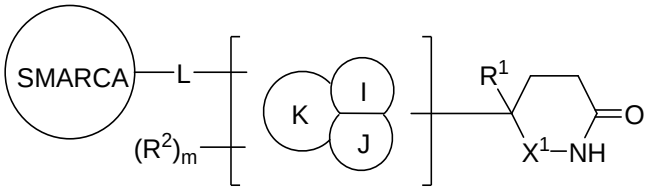


I-ll″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

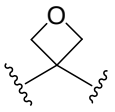
cada uno entre SMARCA, el Anillo I, Anillo J, Anillo K, L, L^1, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, y m han sido previamente definidos.

[00157] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-mm**:



I-mm

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

X^1 es un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $-Si(R)_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3

heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

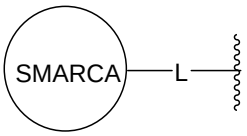
cada R^2 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-N(R)_2$, $-Si(R)_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)N(R)_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)N(R)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

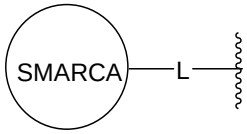
cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada Anillo I y J es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

el Anillo K es un anillo fusionado seleccionado entre un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, en donde el Anillo H es opcional y adicionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo; y

m es 0, 1, 2, 3, o 4.

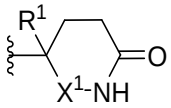
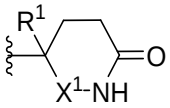
[00158] Cuando un punto de unión de 

se representa en el Anillo I, Anillo J, y Anillo K, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de 

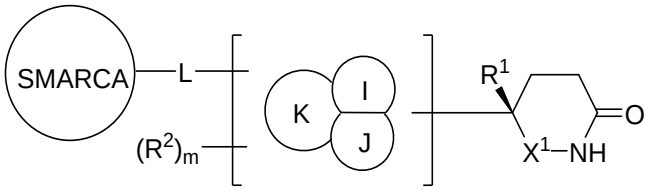
puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo I, Anillo J, o el Anillo K, incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo I, Anillo J, y Anillo K se fusionan.

[00159] Cuando un punto de unión de $–(R^2)_m$ se representa en el Anillo I, Anillo J, y Anillo K, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de $–(R^2)_m$ puede estar en cualquier

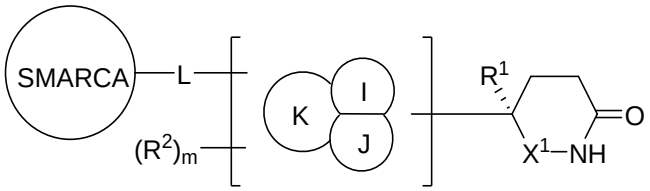
átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo I, Anillo J, o el Anillo K, incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo I, Anillo J, y Anillo K se fusionan.

[00160] Cuando un punto de unión de  se representa en el Anillo I, Anillo J, y Anillo K, se pretende, y el experto en la técnica advertirá, que el punto de unión de  puede estar en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible en el Anillo I, Anillo J, o el Anillo K, incluido el átomo de carbono con el cual el Anillo I, Anillo J, y Anillo K se fusionan.

[00161] En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula **I-mm** precedente se proporciona como un compuesto de la fórmula **I-mm′** o la fórmula **I-mm″**:



I-mm′

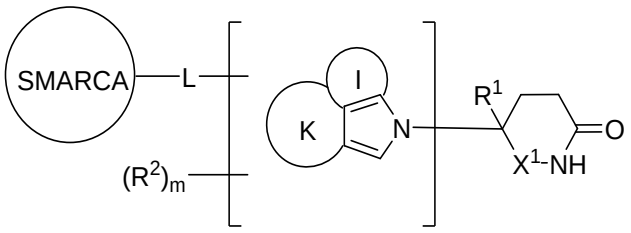


I-mm″

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno entre SMARCA, el Anillo I, Anillo J, Anillo K, L, R^1, R^2, X^1, y m han sido previamente definidos.

[00162] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula **I-mm** en donde el Anillo J es pirrol, por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-mm-1**:

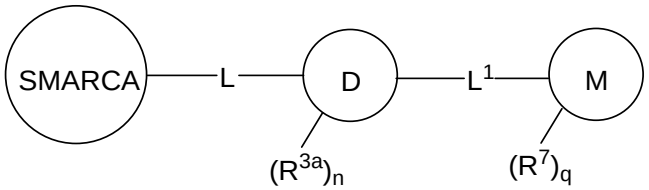


I-mm-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

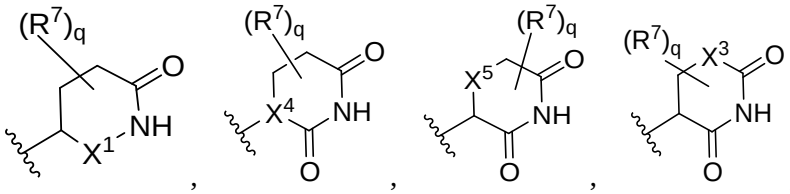
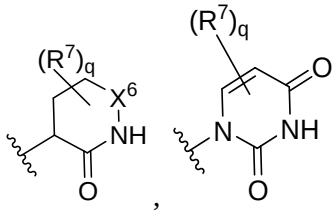
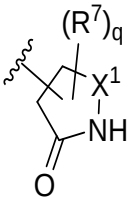
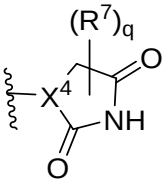
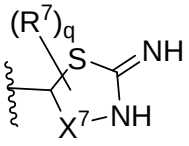
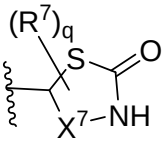
cada uno entre SMARCA, L, el Anillo I, Anillo K, X^1, R^1, R^2, y m han sido previamente definidos.

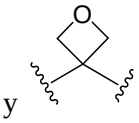
[00163] Según se ha descripto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I-nn**:



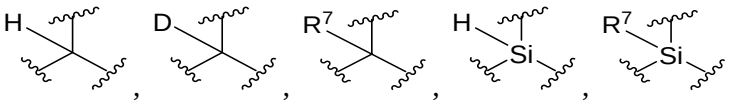
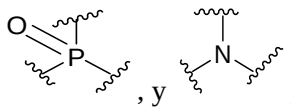
I-nn

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el Anillo M se selecciona entre  , , , ,  , ,  ,  ,  , y  ;

cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, $–CHCF_3–$, $–SO_2–$, –S(O) –, –P(O)R–, –P(O)OR–, $–P(O)NR_2–$, –C(O)–, –C(S)–, y  ;

cada uno entre X^3 y X^5 es independientemente un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CR_2–$, –NR–, –O–, –S–, y $–SiR_2–$;

X^4 es un resto trivalente seleccionado entre  ,  , y ;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre

nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^{3a} es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^7 es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)R_2$, $–Si(OH)_2R$, $–SiR_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; o

R^7 y X^1 o X^3 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre;

dos grupos R^7 en el mismo carbono opcionalmente se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espiro de 3-6 miembros fusionado o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre;

dos grupos R^7 en los átomos de carbono adyacentes opcionalmente se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado, de 3-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o un anillo heterocíclico puenteado, saturado, parcialmente insaturado, de 7-13 miembros, o un anillo espiro heterocíclico que tiene 1-3 heteroátomos, independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre;

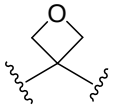
el Anillo D se selecciona entre arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos

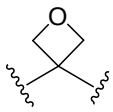
independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

L^1 es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CF(R)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, -$S(O)_2$- o -(C)=CH-;

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

q es 0, 1, 2, 3, o 4.

[00164] Según se ha definido y descripto en la presente, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, –CH_2–, –$C(R)_2$–, –C(O)–, –C(S)–, –CH(R)–, –$CH(CF_3)$–, –P(O)(OR)–, –P(O)(R)–, –$P(O)(NR_2)$–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, o  .

[00165] En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente un enlace covalente. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente –CH_2–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente –CR_2–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente –C(O)–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente –C(S)–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente –CH(R)–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente –$CH(CF_3)$–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente –P(O)(OR)–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente –P(O)(R)–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente –$P(O)NR_2$–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente –S(O)–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente –$S(O)_2$–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente  .

[00166] En algunas formas de realización, cada uno entre X^1, X^6, y X^7 es independientemente seleccionado entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00167] Según se ha definido y descripto en la presente, X^2 es un átomo de carbono, un átomo de

nitrógeno o un átomo de silicio.

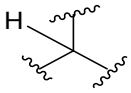
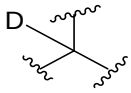
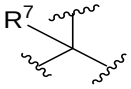
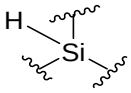
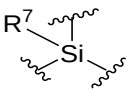
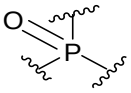
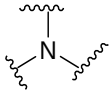
[00168] En algunas formas de realización, X^2 es un átomo de carbono. En algunas formas de realización, X^2 es un átomo de nitrógeno. En algunas formas de realización, X^2 es un átomo de silicio.

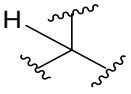
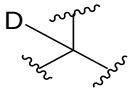
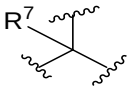
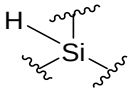
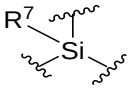
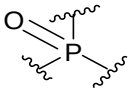
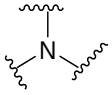
[00169] En algunas formas de realización, X^2 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00170] Según se ha definido y descripto en la presente, X^3 es un resto bivalente seleccionado entre $–CH_2–$, $–CR_2–$, –NR–, $–CF_2–$, –CHF–, –S–, –CH(R)–, $–SiR_2–$, o –O–.

[00171] En algunas formas de realización, cada uno entre X^3 y X^5 es independientemente $–CH_2–$. En algunas formas de realización, cada uno entre X^3 y X^5 es independientemente $–CR_2–$. En algunas formas de realización, cada uno entre X^3 y X^5 es independientemente –NR–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^3 y X^5 es independientemente $–CF_2–$. En algunas formas de realización, cada uno entre X^3 y X^5 es independientemente –CHF–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^3 y X^5 es independientemente –S–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^3 y X^5 es independientemente –CH(R)–. En algunas formas de realización, cada uno entre X^3 y X^5 es independientemente $–SiR_2–$. En algunas formas de realización, cada uno entre X^3 y X^5 es independientemente –O–.

[00172] En algunas formas de realización, cada uno entre X^3 y X^5 es independientemente seleccionado entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00173] Según se ha definido y descripto en la presente, X^4 es un resto trivalente seleccionado entre  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[00174] En algunas formas de realización, X^4 es  . En algunas formas de realización, X^4 es  . En algunas formas de realización, X^4 es  . En algunas formas de realización, X^4 es  . En algunas formas de realización, X^4 es  . En algunas formas de realización, X^4 es  . En algunas formas de realización, X^4 es  .

[00175] En algunas formas de realización, X^4 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00176] Según se ha definido y descripto en la presente, R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)R_2$, –

SiR_3, un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o R^1 y X^1 o X^4 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[00177] En algunas formas de realización, R^1 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^1 es deuterio. En algunas formas de realización, R^1 es halógeno. En algunas formas de realización, R^1 es –CN. En algunas formas de realización, R^1 es –OR. En algunas formas de realización, R^1 es –SR. En algunas formas de realización, R^1 es –S(O)R. En algunas formas de realización, R^1 es $–S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^1 es $–NR_2$. En algunas formas de realización, R^1 es $–P(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^1 es $–P(O)(NR_2)OR$. En algunas formas de realización, R^1 es $–P(O)(NR_2)_2$. En algunas formas de realización, R^1 es $–Si(OH)_2R$. En algunas formas de realización, R^1 es $–Si(OH)R_2$. En algunas formas de realización, R^1 es $–SiR_3$. En algunas formas de realización, R^1 es un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 y X^1 o X^4 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[00178] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00179] Según se ha definido y descripto en la presente, cada R es independientemente hidrógeno, deuterio, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre, o dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre.

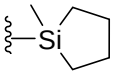
[00180] En algunas formas de realización, R es hidrógeno. En algunas formas de realización, R es deuterio. En algunas formas de realización, R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre. En algunas formas de realización, R es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre. En algunas formas de realización, dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre.

[00181] En algunas formas de realización, R se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00182] Según se ha definido y descripto en la presente, cada uno de R^2 y R^{3a} es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)R_2$, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $–N(R)S(O)_2R$.

[00183] En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es deuterio. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–R^6$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es halógeno. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –CN. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–NO_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –OR. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–Si(OH)_2R$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–Si(OH)R_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –SR. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-NR_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–SiR_3$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-S(O)_2NR_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –S(O)R. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –C(O)R. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –C(O)OR. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –C(O)N(R)OR. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-C(R)_2N(R)C(O)R$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-C(R)_2N(R)C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –OC(O)R. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–OC(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-OP(O)R_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-OP(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-OP(O)(OR)NR_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-OP(O)(NR_2)_2$-. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –N(R)C(O)OR. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –N(R)C(O)R. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–N(R)C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-NP(O)R_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-N(R)P(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-N(R)P(O)(OR)NR_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-N(R)P(O)(NR_2)_2$. En algunas formas de realización, R^2 y R^{3a} es independientemente $–N(R)S(O)_2R$.

[00184] En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –OH. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–NH_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-CH_2NH_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-CH_2NHCOMe$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–CH_2NHCONHMe$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es -NHCOMe. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –NHCONHEt. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-SiMe_3$. En algunas formas de realización,

R^2 y/o R^{3a} es $–SiMe_2OH$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–SiMe(OH)_2$. En algunas formas de realización R^2 y/o R^{3a} es  . En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es Br. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es Cl. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es F. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es Me. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –NHMe. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–NMe_2$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–NHCO_2Et$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es –CN. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-CH_2Ph$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-NHCO_2tBu$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $-CO_2tBu$. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es -OMe. En algunas formas de realización, R^2 y/o R^{3a} es $–CF_3$.

[00185] En algunas formas de realización, R^2 y R^{3a} son seleccionados entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00186] Según se ha definido y descripto en la presente, R^3 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, $–NR_2$, –SR, $–S(O)_2R$, $–S(O)_2NR_2$, $–S(O)R$, –C(O)R, –C(O)OR, $–C(O)NR_2$, –C(O)NR(OR), $–OC(O)R$, $–OC(O)NR_2$, $–OP(O)(OR)_2$, $–OP(O)(NR_2)_2$, $–OP(O)(OR)NR_2$, –N(R)C(O)R, –N(R)C(O)OR, $-N(R)C(O)NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $–N(R)S(O)_2NR_2$, $–N(R)P(O)(OR)_2$, $–N(R)P(O)(OR)NR_2$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, $–P(O)(NR_2)_2$, $–Si(OH)_2R$, $–Si(OH)(R)_2$, o $–Si(R)_3$.

[00187] En algunas formas de realización, R^3 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^3 es deuterio. En algunas formas de realización, R^3 es halógeno. En algunas formas de realización, R^3 es –CN. En algunas formas de realización, R^3 es $–NO_2$. En algunas formas de realización, R^3 es –OR. En algunas formas de realización, R^3 es $–NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es –SR. En algunas formas de realización, R^3 es $–S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^3 es $–S(O)_2NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–S(O)R$. En algunas formas de realización, R^3 es –C(O)R. En algunas formas de realización, R^3 es –C(O)OR. En algunas formas de realización, R^3 es $–C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es –C(O)NR(OR). En algunas formas de realización, R^3 es $–OC(O)R$. En algunas formas de realización, R^3 es $–OC(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–OP(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–OP(O)(NR_2)_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–OP(O)(OR)NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es –N(R)C(O)R. En algunas formas de realización, R^3 es –N(R)C(O)OR. En algunas formas de realización, R^3 es $–N(R)C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–N(R)S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^3 es $–N(R)S(O)_2NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–N(R)P(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–N(R)P(O)(OR)NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–P(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–P(O)(NR_2)OR$. En algunas formas de realización, R^3 es $–P(O)(NR_2)_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–Si(OH)_2R$. En algunas formas de realización, R^3 es $–Si(OH)(R)_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $–Si(R)_3$.

[00188] En algunas formas de realización, R^3 es metilo. En algunas formas de realización, R^3 es $–OCH_3$. En algunas formas de realización, R^3 es cloro.

[00189] En algunas formas de realización, R^3 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**.

[00190] Según se ha definido y descripto en la presente, cada R^4 es independientemente hidrógeno, deuterio, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $–S(O)_2R$, $–S(O)_2NR_2$, –S(O)R, –C(O)R, –C(O)OR, $–C(O)NR_2$, –C(O)N(R)OR, –OC(O)R, $–OC(O)NR_2$, –N(R)C(O)OR, –N(R)C(O)R, $–N(R)C(O)NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $–P(O)(OR)_2$, $–P(O)(NR_2)OR$, o $–P(O)(NR_2)_2$.

[00191] En algunas formas de realización, R^4 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^4 es $–R^6$. En algunas formas de realización, R^4 es halógeno. En algunas formas de realización, R^4 es –CN. En algunas formas de realización, R^4 es $–NO_2$. En algunas formas de realización, R^4 es –OR. En algunas formas de realización, R^4 es –SR. En algunas formas de realización, R^4 es $–NR_2$. En algunas formas de realización, R^4 es $–S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^4 es $–S(O)_2NR_2$. En algunas formas de realización, R^4 es –S(O)R. En algunas formas de realización, R^4 es –C(O)R. En algunas formas de realización, R^4 es –C(O)OR. En algunas formas de realización, R^4 es $–C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^4 es –C(O)N(R)OR. En algunas formas de realización, R^4 es –OC(O)R. En algunas formas de realización, R^4 es $–OC(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^4 es –N(R)C(O)OR. En algunas formas de realización, R^4 es –N(R)C(O)R. En algunas formas de realización, R^4 es $–N(R)C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^4 es $–N(R)S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^4 es $–P(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^4 es $–P(O)(NR_2)OR$. En algunas formas de realización, R^4 es $–P(O)(NR_2)_2$.

[00192] En algunas formas de realización, R^4 es metilo. En algunas formas de realización, R^4 es etilo. En algunas formas de realización, R^4 es ciclopropilo.

[00193] En algunas formas de realización, R^4 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**.

[00194] Según se ha definido y descripto en la presente, R^5 es hidrógeno, deuterio, un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o –CN.

[00195] En algunas formas de realización, R^5 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^5 es deuterio. En algunas formas de realización, R^5 es un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^5 es –CN.

[00196] En algunas formas de realización, R^5 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**.

[00197] Según se ha definido y descripto en la presente, cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre.

[00198] En algunas formas de realización, R^6 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^6 es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^6 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre. En algunas formas de realización, R^6 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio y azufre.

[00199] En algunas formas de realización, R^6 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**.

[00200] Según se ha definido en general, cada R^7 es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–N(R)_2$, $–P(O)(R)_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)R_2$, $-Si(OH)_2R$, $-SiR_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido, o R^1 y X^1 o X^3 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o dos grupos R^7 en el mismo carbono opcionalmente se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espiro de 3-6 miembros fusionado o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o dos grupos R^7 en los átomos de carbono adyacentes opcionalmente se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado, de 3-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o un anillo heterocíclico puenteado, saturado, parcialmente insaturado, de 7-13 miembros, o un anillo espiro heterocíclico que tiene 1-3 heteroátomos, independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre.

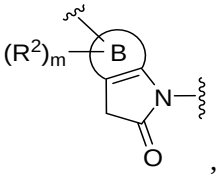
[00201] En algunas formas de realización, R^7 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^7 es deuterio. En algunas formas de realización, R^7 es halógeno. En algunas formas de realización, R^7 es -CN. En algunas formas de realización, R^7 es -OR. En algunas formas de realización, R^7 es -SR. En algunas formas de realización, R^7 es –S(O)R. En algunas formas de realización, R^7 es $–S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^7 es $–NR_2$. En algunas formas de realización, R^7 es $–Si(R)_3$. En algunas formas de realización, R^7 es $–P(O)(R)_2$. En algunas formas de realización, R^7 es $-P(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^7 es $-P(O)(NR_2)OR$. En algunas formas de realización, R^7 es $-P(O)(NR_2)_2$. En algunas formas de realización, R^7 es $-Si(OH)R_2$. En algunas formas de realización, R^7 es $-Si(OH)_2R$. En algunas formas de realización, R^7 es un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^7 y X^1 o X^3 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos, independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre. En algunas formas de realización, dos grupos R^7 en el

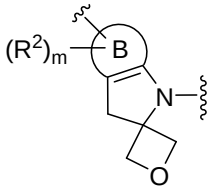
mismo carbono opcionalmente se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espiro de 3-6 miembros fusionado o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre. En algunas formas de realización, dos grupos R^7 en los átomos de carbono adyacentes opcionalmente se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado, de 3-7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre. En algunas formas de realización, dos grupos R^7 en los átomos de carbono adyacentes opcionalmente se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico puenteado, saturado, parcialmente insaturado de 7-13 miembros, o un anillo espiro heterocíclico que tiene 1-3 heteroátomos, independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre.

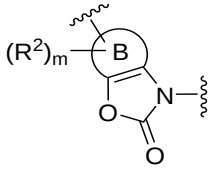
[00202] En algunas formas de realización, R^7 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, -CN, -OR, $-NR_2$, o alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^7 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, -CN, o alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^7 es fluoro. En algunas formas de realización, dos grupos R^7 en el mismo carbono opcionalmente se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo espiro fusionado de 3- o 4- miembros.

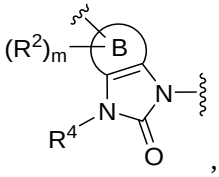
[00203] En algunas formas de realización, R^7 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

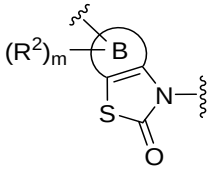
[00204] Según se ha definido y descripto en la presente, el Anillo A es un anillo bi- o tricíclico seleccionado entre

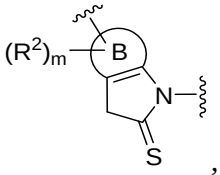


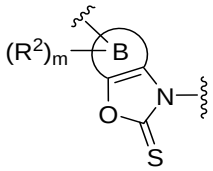
,


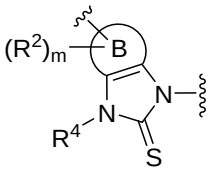
,


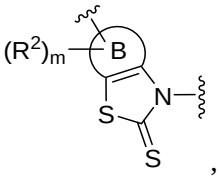
,


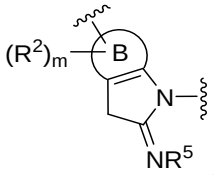
,


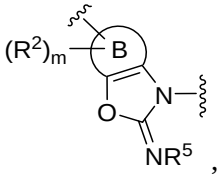
,


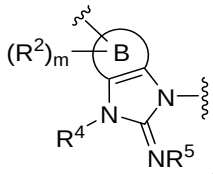
,


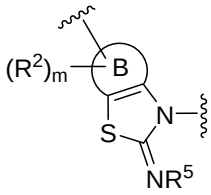
,


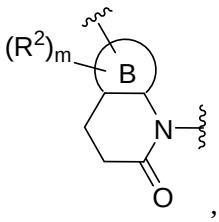
,


,


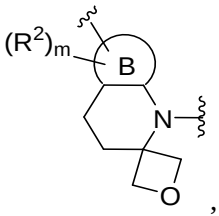
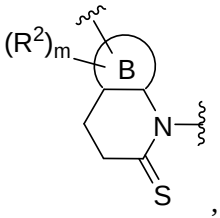
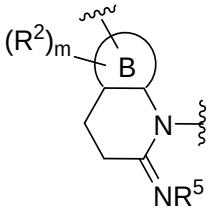
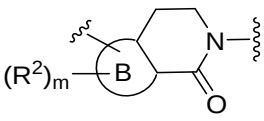
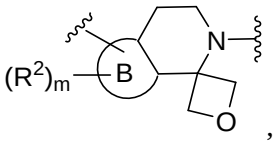
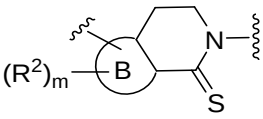
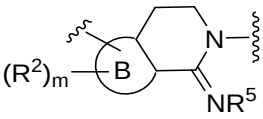
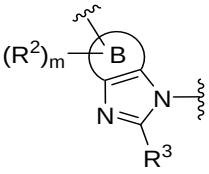
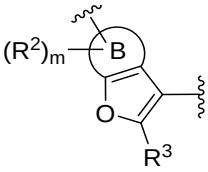
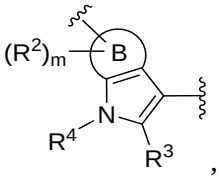
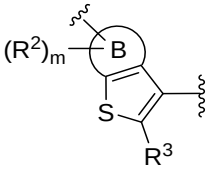
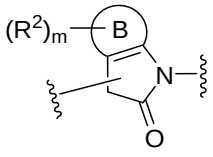
,


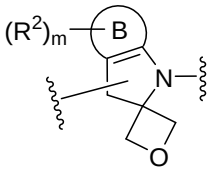
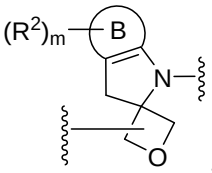
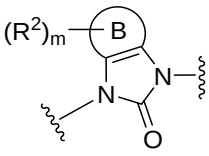
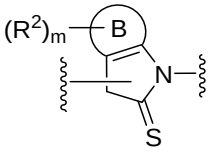
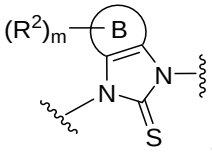
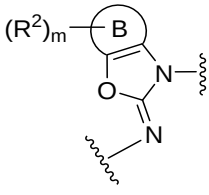
,


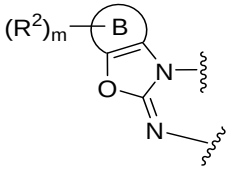
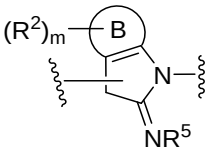
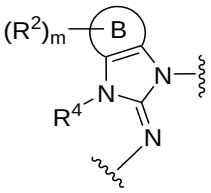
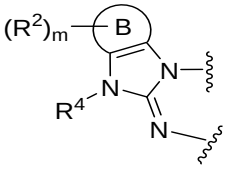
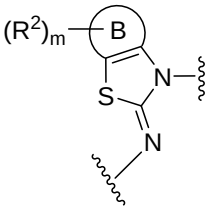
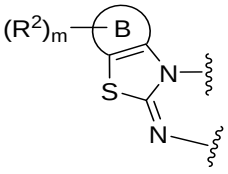
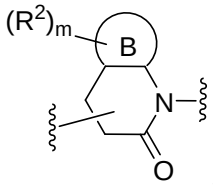
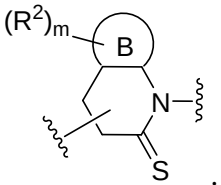
,


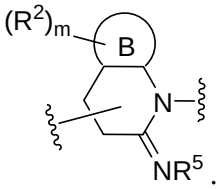
,


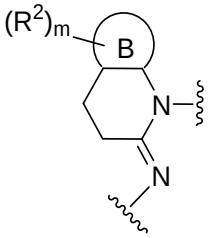
,

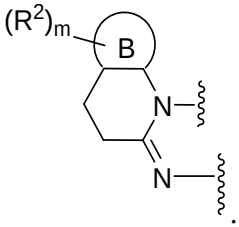

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

o

.

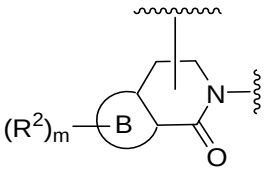
[00205] En algunas formas de realización, el Anillo A es

. En algunas formas de realización, el Anillo A es

. En algunas formas de realización, el Anillo A es

. En algunas formas de realización, el Anillo A es

. En algunas formas de realización, el Anillo A es

. En algunas formas de realización, el Anillo A es

. En algunas formas

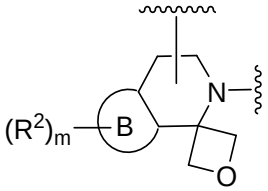
de realización, el Anillo A es  . En algunas formas de realización, el Anillo A es  . En algunas formas de realización, el Anillo A es  . En algunas formas de realización, el Anillo A es  . En algunas formas de realización, el Anillo A es  . En algunas formas de realización, el Anillo A es  . En algunas formas de realización, el Anillo A es  . En algunas formas de realización, el Anillo A es . En algunas formas de realización, el Anillo A es . En algunas formas de realización, el Anillo A es  .

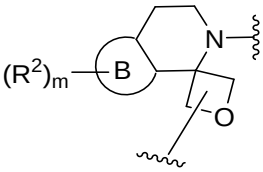


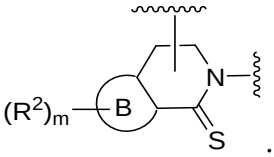
. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

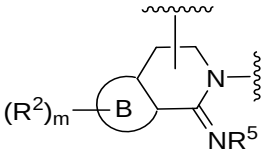
. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

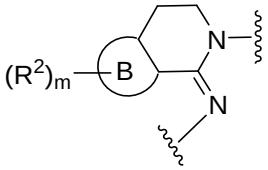
. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

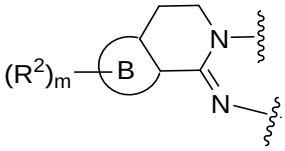
. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

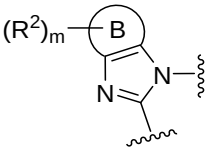
. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

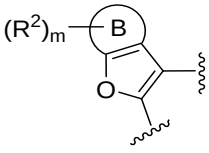
. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

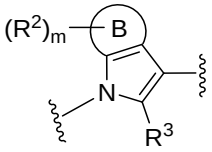
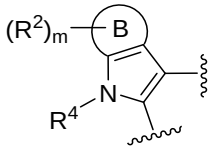
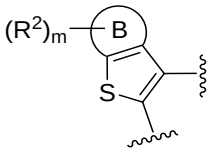
. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

. En algunas formas de realización, el Anillo A es 

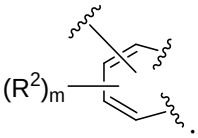
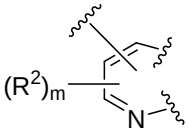
. En

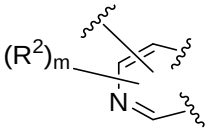
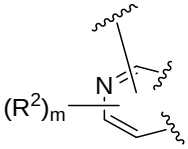
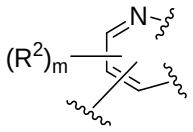
algunas formas de realización, el Anillo A es  . En algunas formas de realización, el Anillo A es  . En algunas formas de realización, el Anillo A es  .

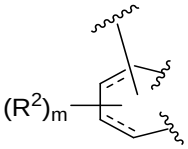
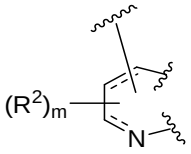
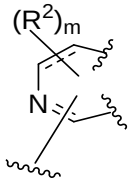
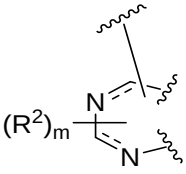
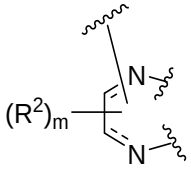
[00206] En algunas formas de realización, el Anillo A se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

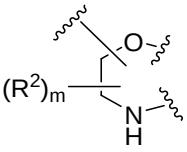
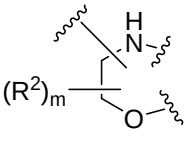
[00207] Según se ha definido y descripto en la presente, Anillo B es un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

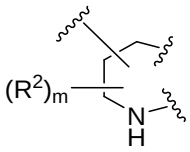
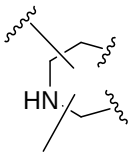
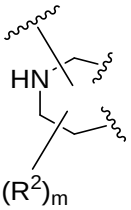
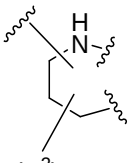
[00208] En algunas formas de realización, el Anillo B es un arilo fusionado de 6 miembros. En algunas formas de realización, el Anillo B es un heteroarilo fusionado de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas formas de realización, el Anillo B es un carbociclilo fusionado saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros. En algunas formas de realización, el Anillo B se fusiona con heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre. En algunas formas de realización, el Anillo B se fusiona con heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre.

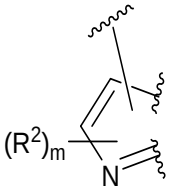
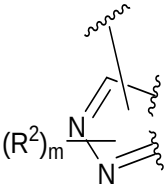
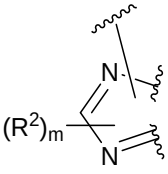
[00209] En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es

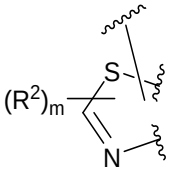
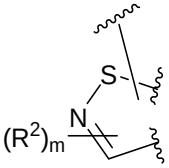
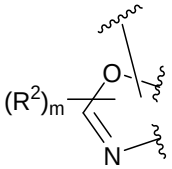
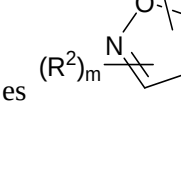

. En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es  .

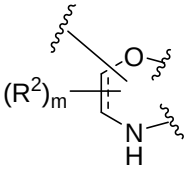
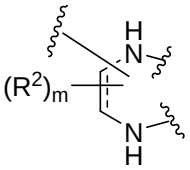
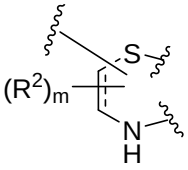
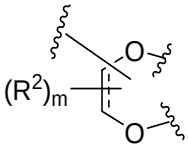
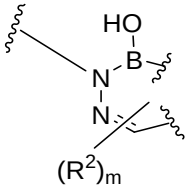
[00210] En algunas formas de realización, cada el Anillo B es  . En algunas formas de realización, cada el Anillo B es  . En algunas formas de realización, cada el Anillo B es  . En algunas formas de realización, cada el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es  .

[00211] En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es

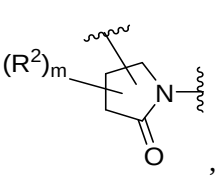
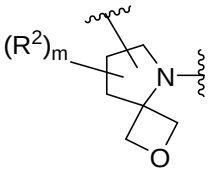
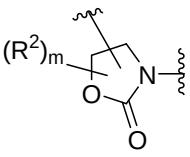
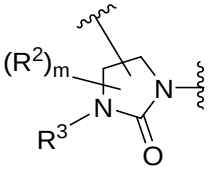
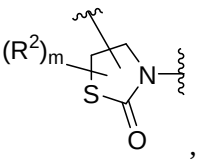
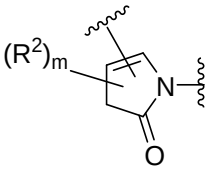
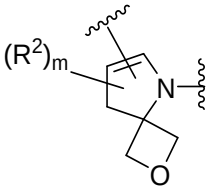
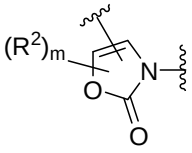
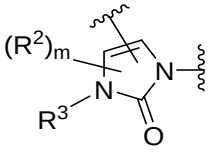
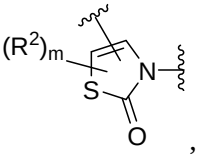
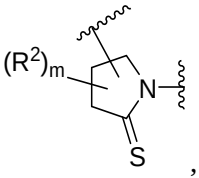
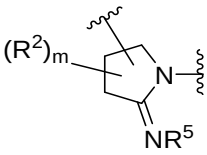
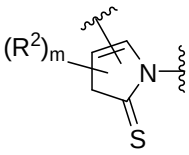
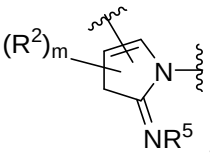
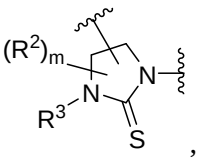

. En algunas formas de realización, el Anillo B es 
. En algunas formas de realización, el Anillo B es 
. En algunas formas de realización, el Anillo B es 
.

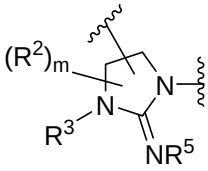
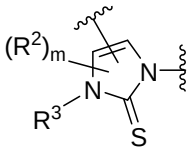
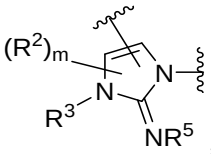
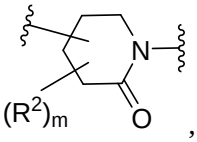
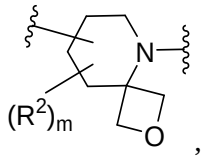
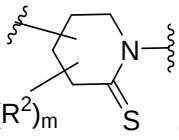
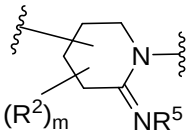
[00212] En algunas formas de realización, el Anillo B es 
. En algunas formas de realización, el Anillo B es 
. En algunas formas de realización, el Anillo B es 
.

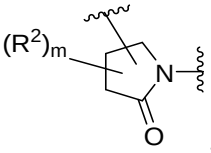
En algunas formas de realización, el Anillo B es 
. En algunas formas de realización, el Anillo B es 
. En algunas formas de realización, el Anillo B es 
. En algunas formas de realización, el Anillo B es 
.

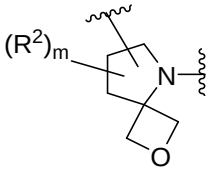
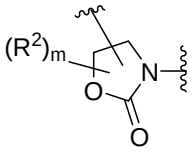
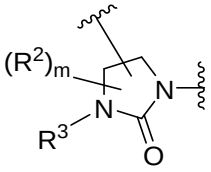
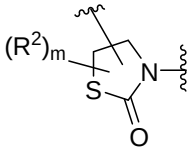
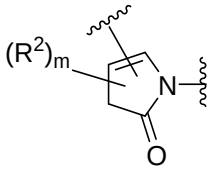
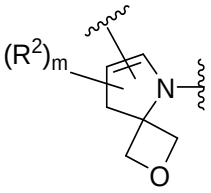
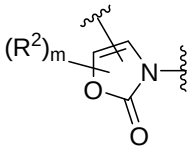
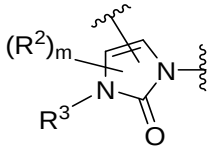
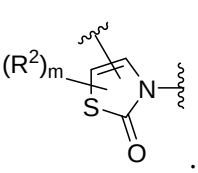
[00213] En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es  .

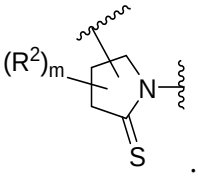
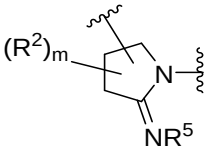
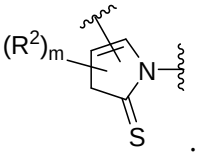
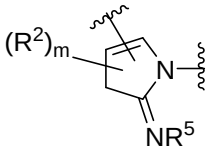
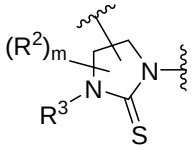
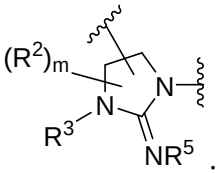
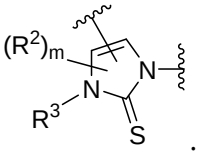
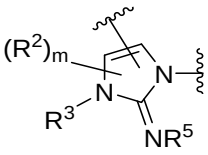
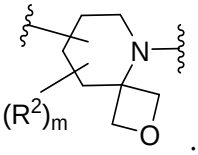
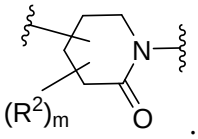
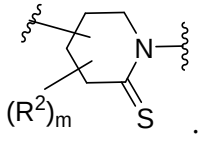
[00214] En algunas formas de realización, el Anillo B se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

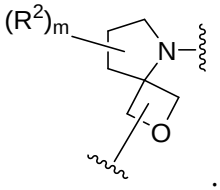
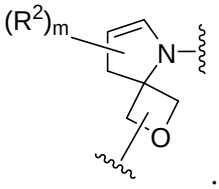
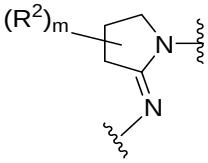
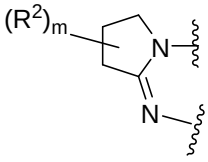
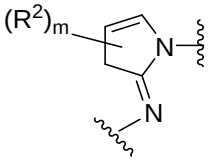
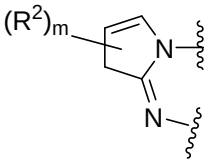
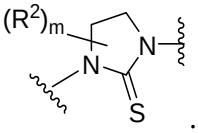
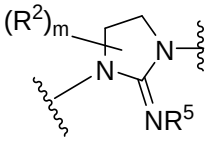
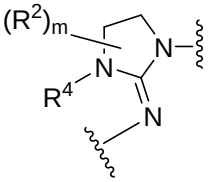
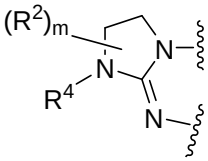
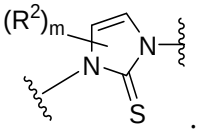
[00215] Según se ha definido y descripto en la presente, es un Anillo C mono- o bicíclico seleccionado entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

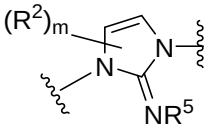
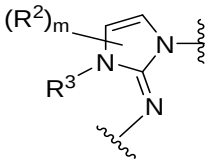
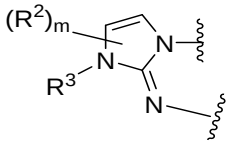
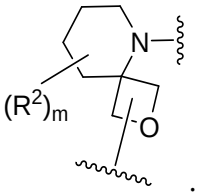
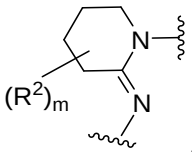
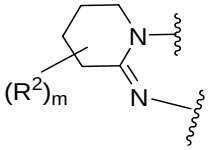






o

.



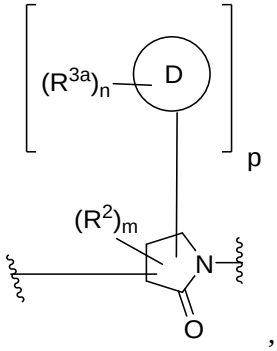
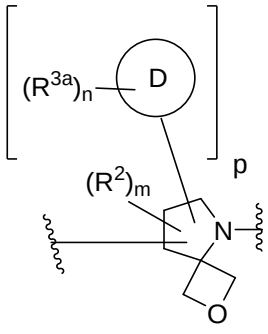
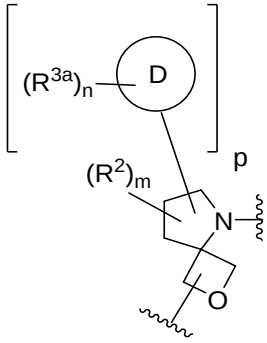
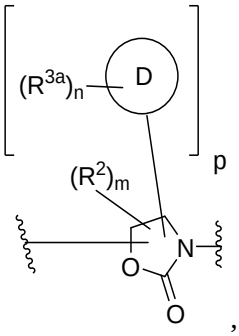
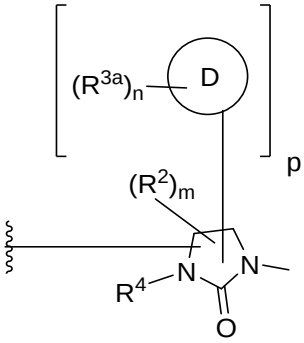
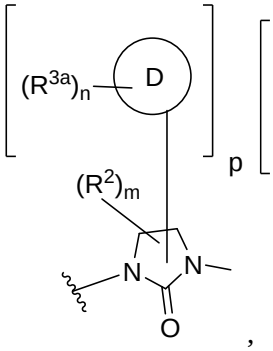
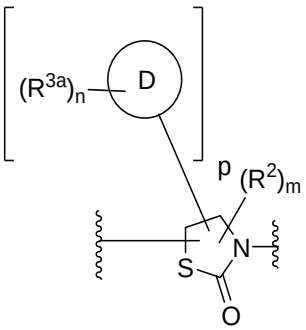
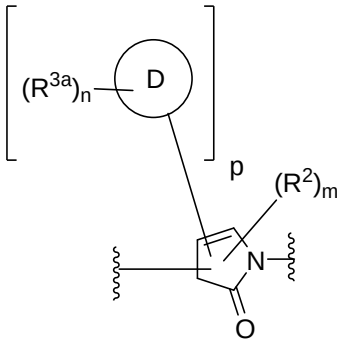
[00216] En algunas formas de realización, el Anillo C es . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  .

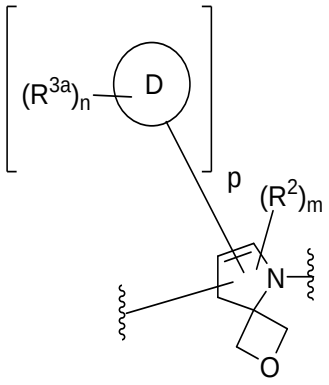
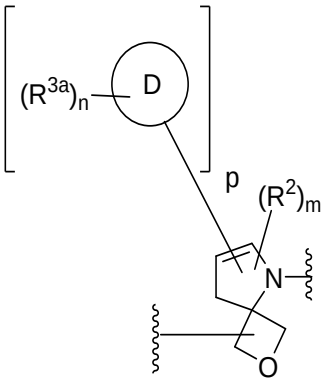
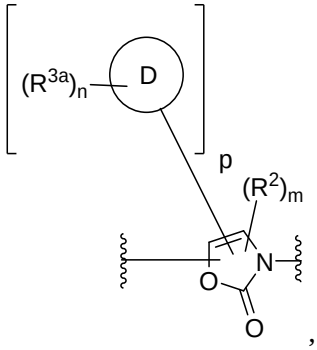
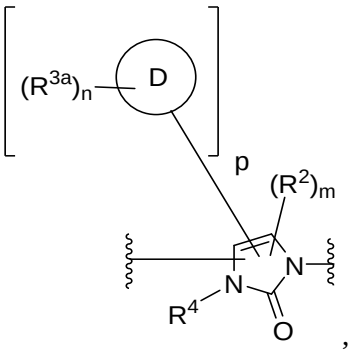
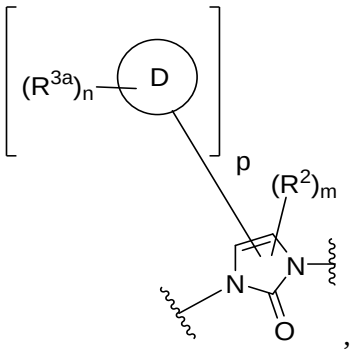
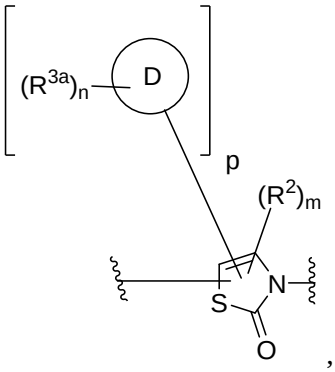
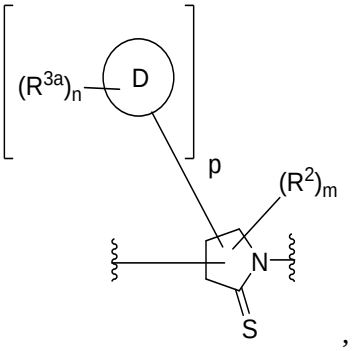
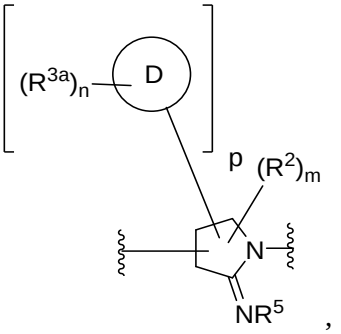
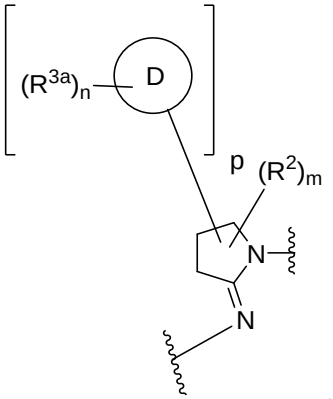
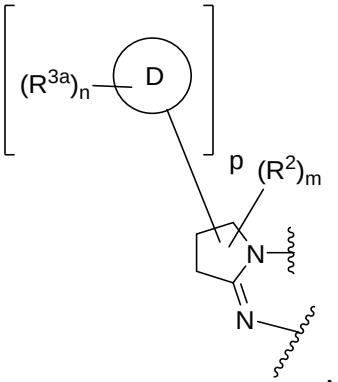
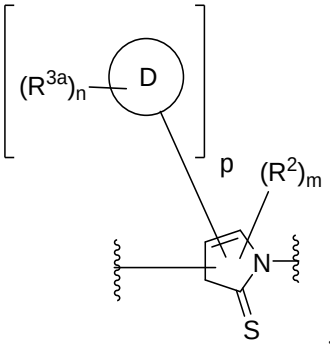
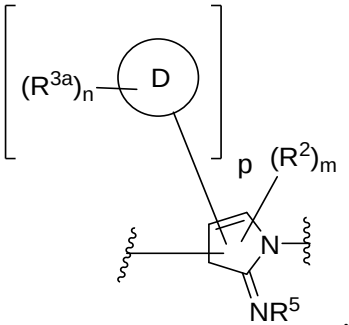
de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es . En algunas formas de realización, el Anillo C es  .

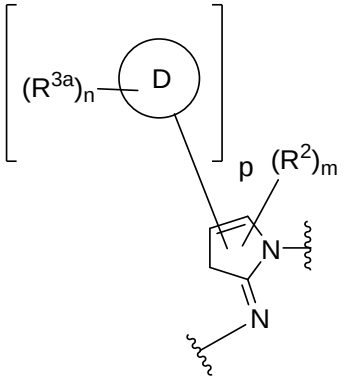
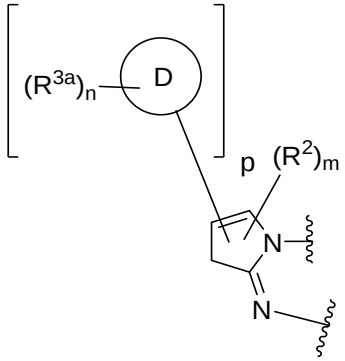
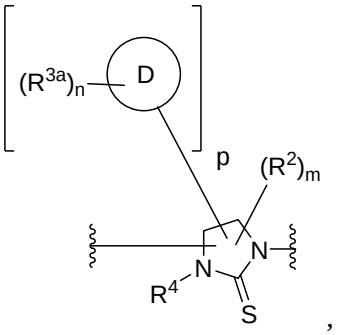
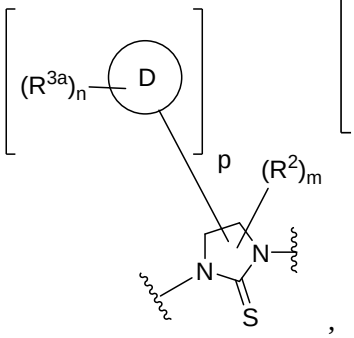
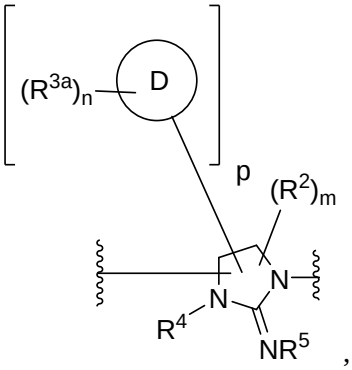
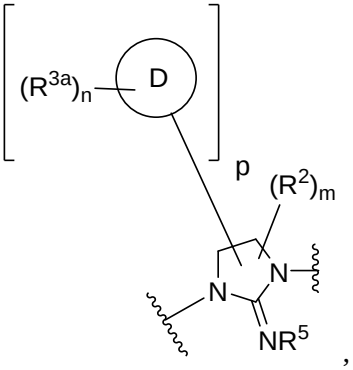
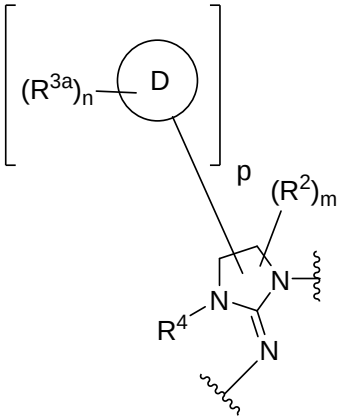
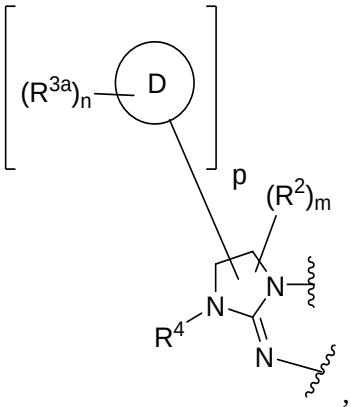
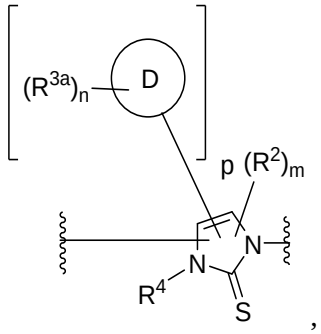
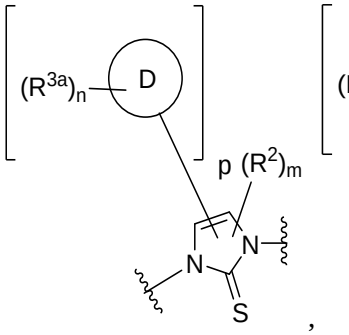
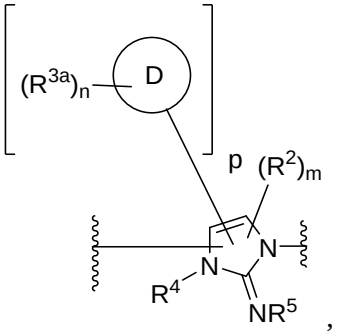
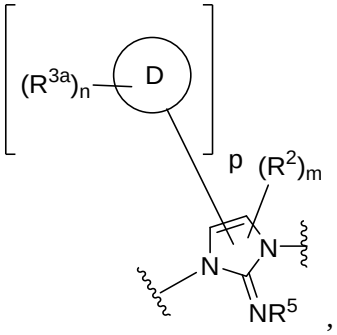
[00217] En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es  . En algunas formas de realización, el Anillo C es . En algunas formas de realización, el Anillo C es . En algunas formas de realización, el Anillo C es  .

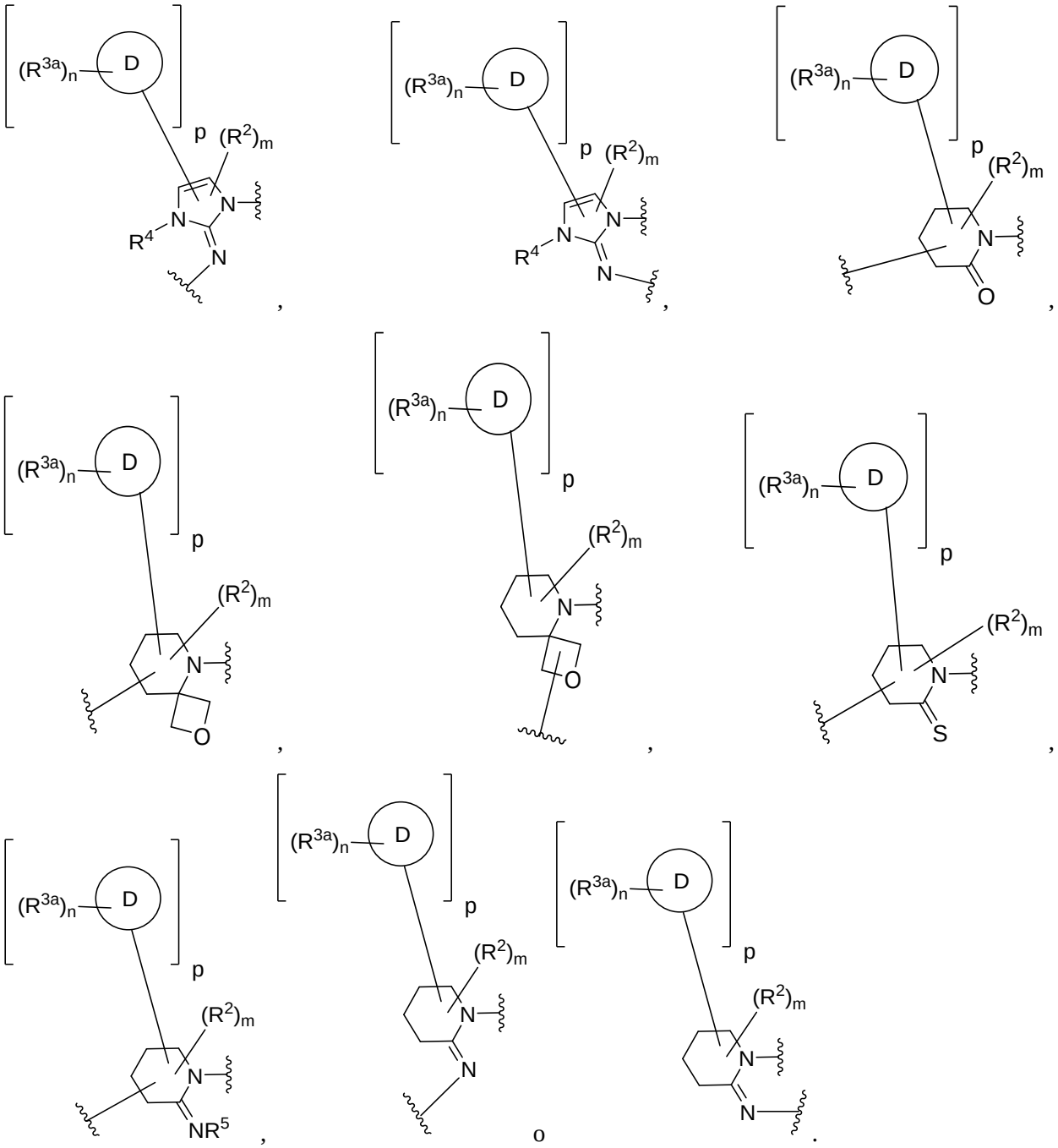

. En algunas formas de realización, el Anillo C es 
. En algunas formas de realización, el Anillo C es 
. En algunas formas de realización, el Anillo C es 
. En algunas formas de realización, el Anillo C es 
. En algunas formas de realización, el Anillo C es 
.

[00218] En algunas formas de realización, el Anillo C es un anillo mono- o bicíclico seleccionado entre


,

,

,

,

,

,

,

,


(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
O
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
R4
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
S
O
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
NR5
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
N
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
S
,

(R3a)n
D
p
(R2)m
N
NR5
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



[00219] En algunas formas de realización, el Anillo C se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00220] Según se ha definido y descripto en la presente, el Anillo D es un anillo seleccionado entre arilo o heteroarilo de 6 a 10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos

independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

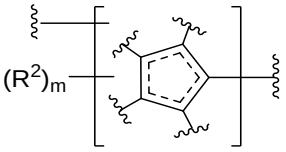
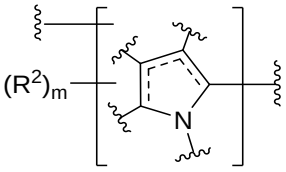
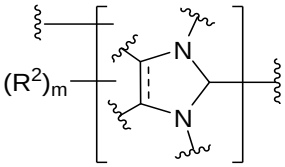
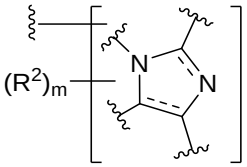
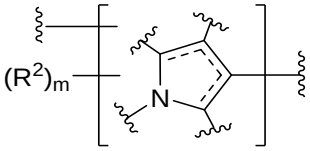
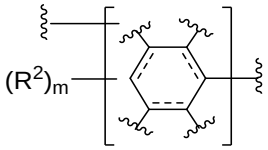
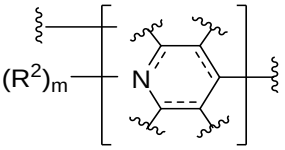
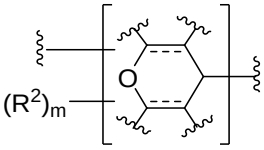
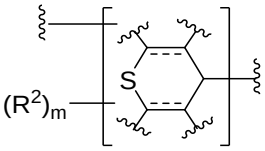
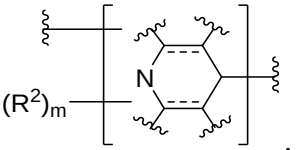
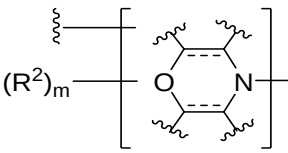
[00221] En algunas formas de realización, el Anillo D es un arilo de 6- a 10- miembros. En algunas formas de realización, el Anillo D es un heteroarilo de 6- a 10- miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas formas de realización, el Anillo D es a carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros. En algunas formas de realización, el Anillo D es un heterociclilo saturado o parcialmente saturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre. En algunas formas de realización, el Anillo D es heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre.

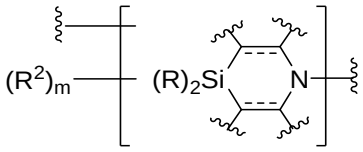
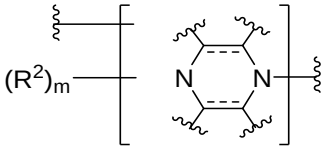
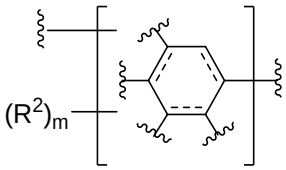
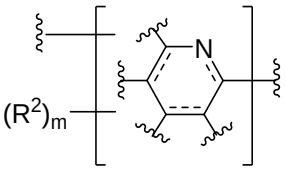
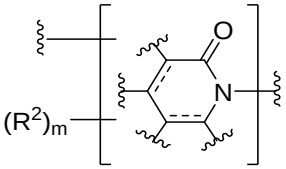
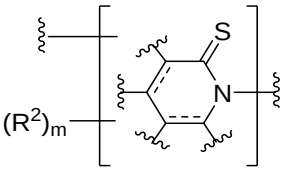
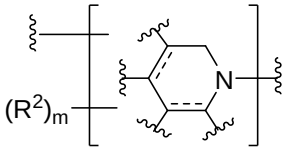
[00222] En algunas formas de realización, el Anillo D es quinolina. En algunas formas de realización, el Anillo D es isoquinolina. En algunas formas de realización, el Anillo D es imidazo[1,2-a]piridina.

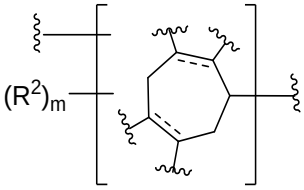
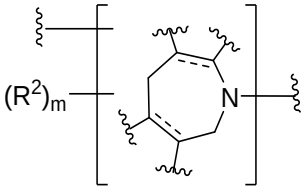
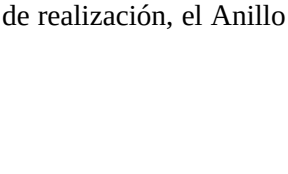
[00223] En algunas formas de realización, el Anillo D se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

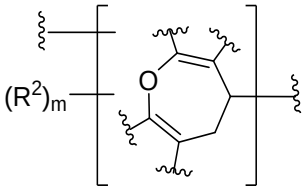
[00224] Según se ha definido y descripto en la presente, cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

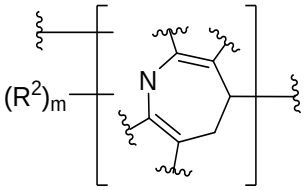
[00225] En algunas formas de realización, cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros. En algunas formas de realización, cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas formas de realización, cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre a carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros. En algunas formas de realización, cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre a heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre. En algunas formas de realización, cada Anillo E, Anillo F, y Anillo G es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre a heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

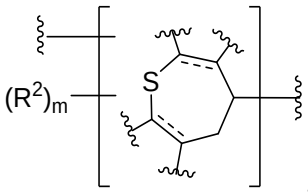
[00226] En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  .

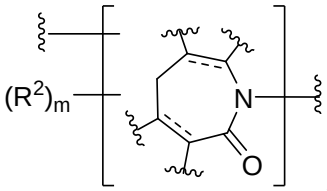
En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  .

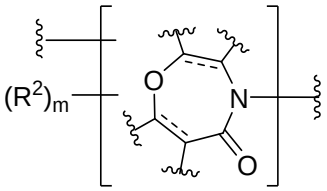
[00227] En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es

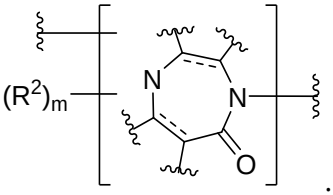


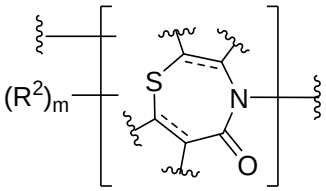
. En algunas formas de realización, el Anillo F es 

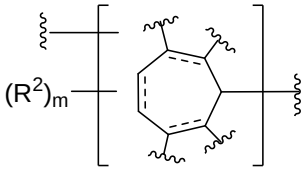
. En algunas formas de realización, el Anillo F es 

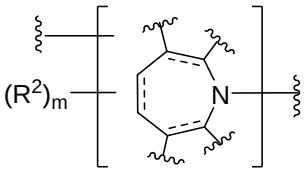
. En algunas formas de realización, el Anillo F es 

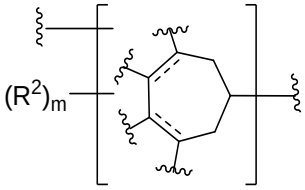
. En algunas formas de realización, el Anillo F es 

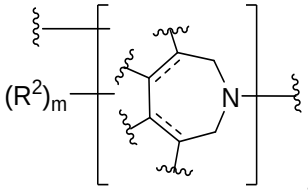
. En algunas formas de realización, el Anillo F es 

. En algunas formas de realización, el Anillo F es 

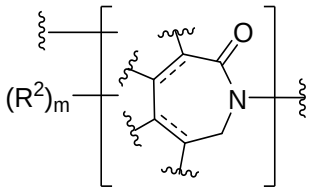
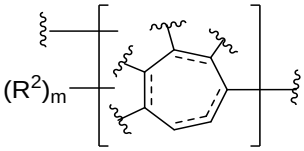
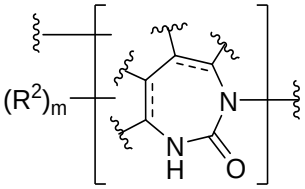
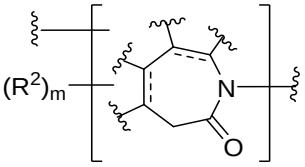
. En algunas formas de realización, el Anillo F es 

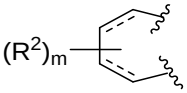
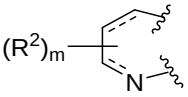
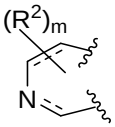
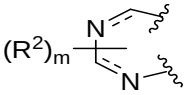
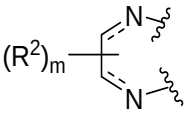
. En algunas formas de realización, el Anillo F es 

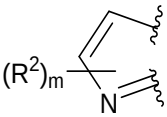
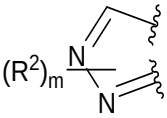
. En algunas formas de realización, el Anillo F es 

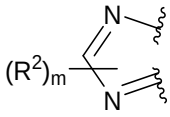
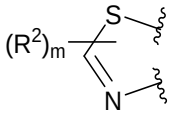
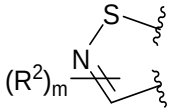
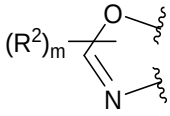
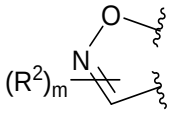
. En algunas formas de realización, el Anillo F es 

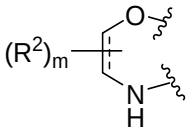
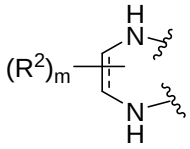
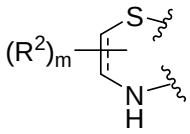
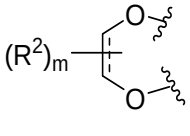
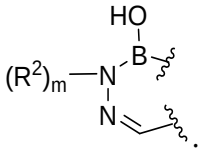
. En algunas formas de realización,

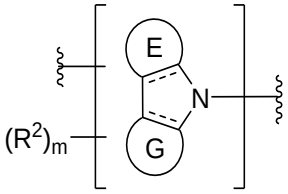
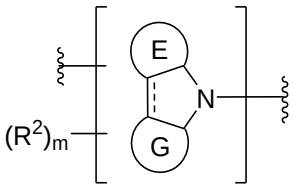
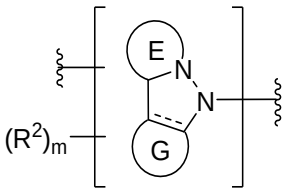
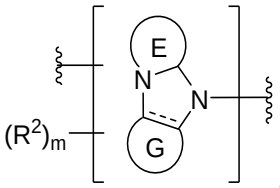
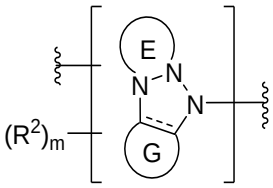
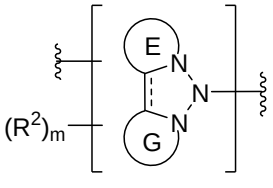
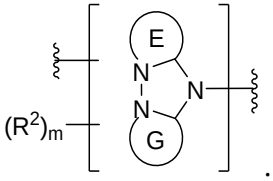
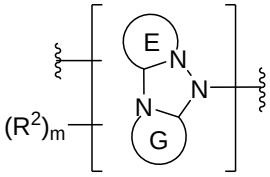
el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  . En algunas formas de realización, el Anillo F es  .

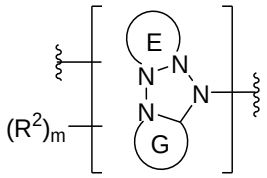
[00228] En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  .

[00229] En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente es  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente

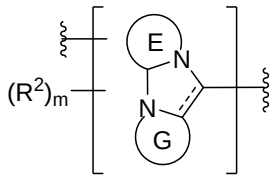
 . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  .

[00230] En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo E y Anillo G es independientemente  .

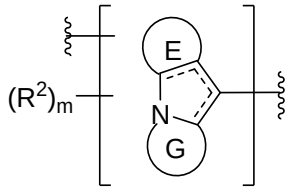
[00231] En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es  . En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es  . En algunas formas de realización, Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es  . En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es  . En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es  . En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es  . En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es  . En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es  . En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



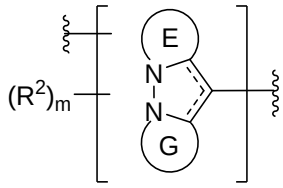
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



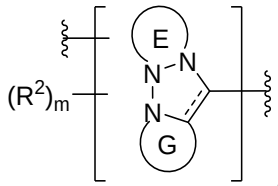
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es

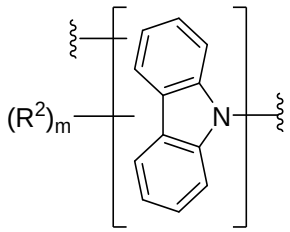


. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es

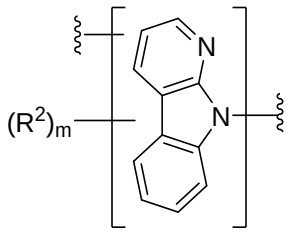


.

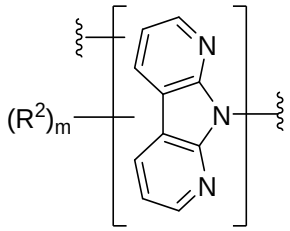
[00232] En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



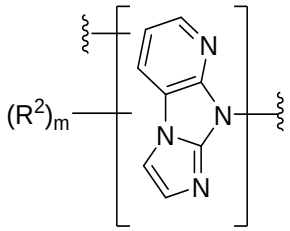
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



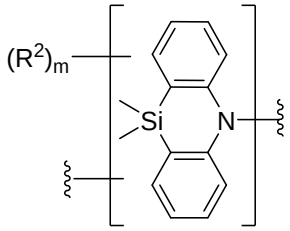
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



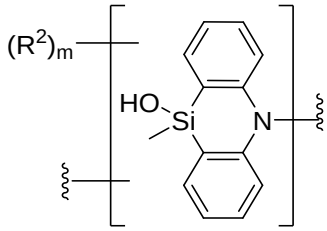
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



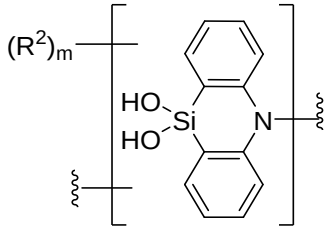
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



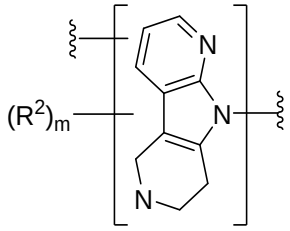
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



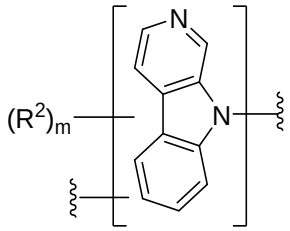
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



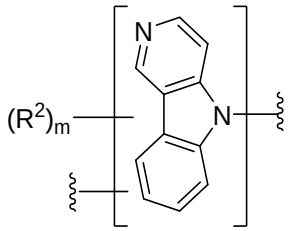
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



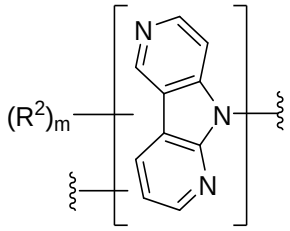
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



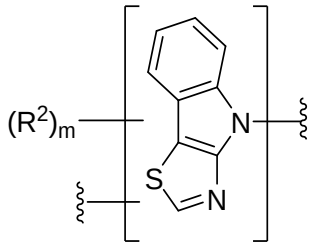
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



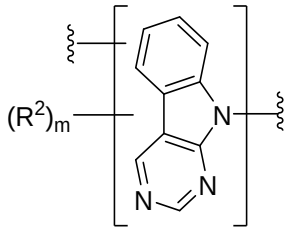
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



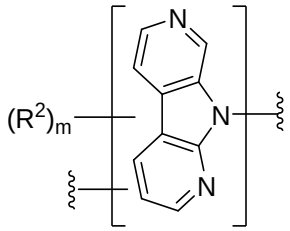
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



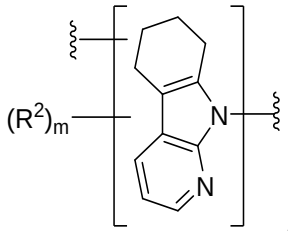
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



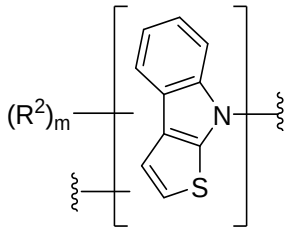
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



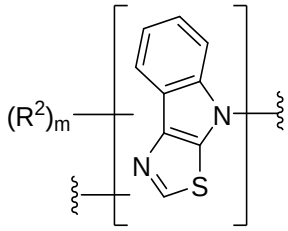
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



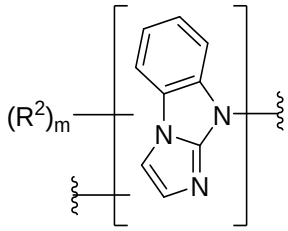
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



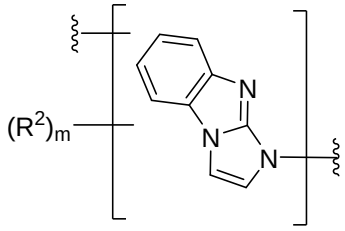
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



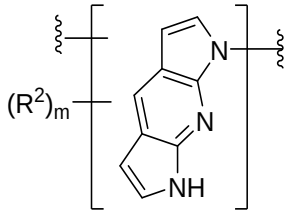
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



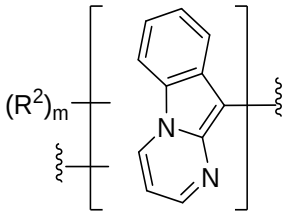
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



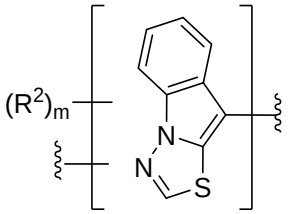
. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es



. En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y el Anillo G es

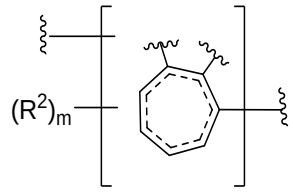


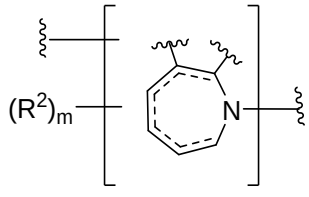
.

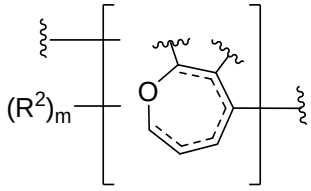
[00233] En algunas formas de realización, el Anillo E, Anillo F, y Anillo G se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

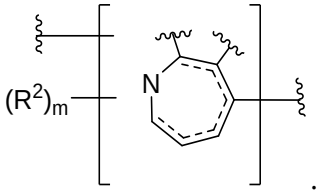
[00234] Según se ha definido y descripto en la presente, Anillo H es un anillo seleccionado entre un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-9 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, en donde el Anillo E es opcional y adicionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

[00235] En algunas formas de realización, el Anillo H es un anillo seleccionado entre un anillo carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-9 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, en donde el Anillo H es opcional y adicionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

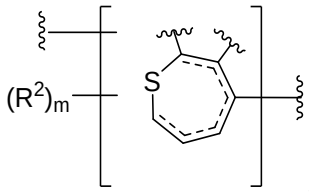
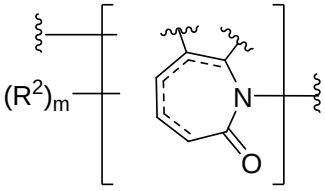
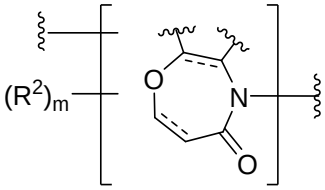
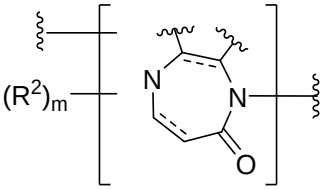
[00236] En algunas formas de realización, el Anillo H es 

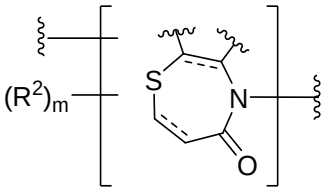
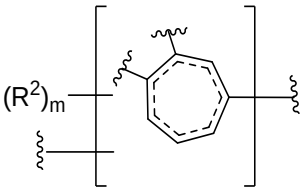
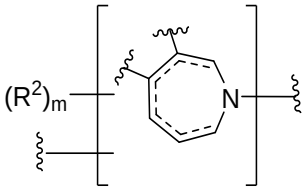
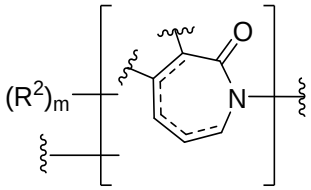
. En algunas formas de realización, el Anillo H es 

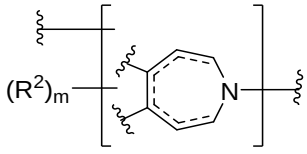
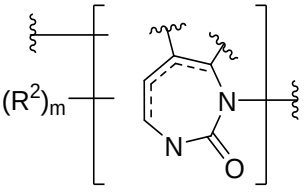
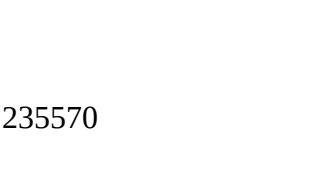
. En algunas formas de realización, el Anillo H es 

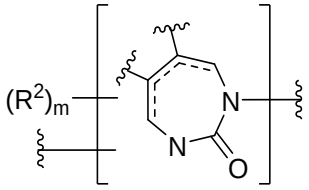
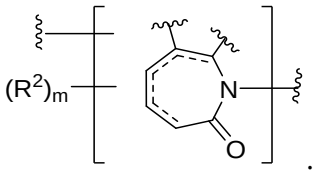
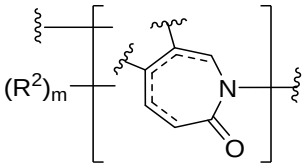
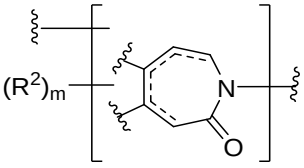
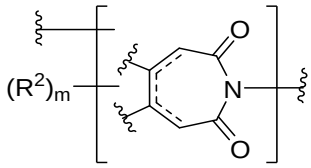
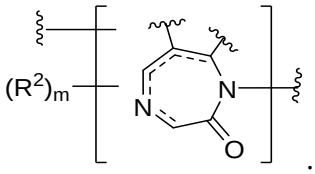
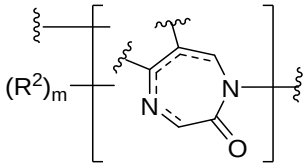
. En algunas formas de realización, el Anillo H es 

.

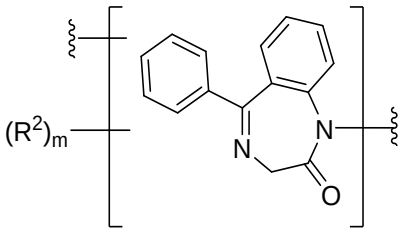
En algunas formas de realización, el Anillo H es  . En algunas formas de realización, el Anillo H es  . En algunas formas de realización, el Anillo H es  . En algunas formas de realización, el Anillo H es  .

En algunas formas de realización, el Anillo H es  . En algunas formas de realización, el Anillo H es  . En algunas formas de realización, el Anillo H es  . En algunas formas de realización, el Anillo H es  .

En algunas formas de realización, el Anillo H es  . En algunas formas de realización, el Anillo H es  . En algunas formas de realización, el Anillo H es  .


. En algunas formas de realización, el Anillo H es 
. En algunas formas de realización, el Anillo H es 
. En algunas formas de realización, el Anillo H es 
. En algunas formas de realización, el Anillo H es 
. En algunas formas de realización, el Anillo H es 
. En algunas formas de realización, el Anillo H es 
.

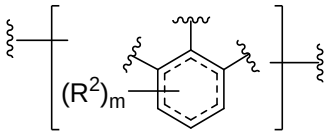
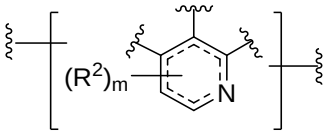
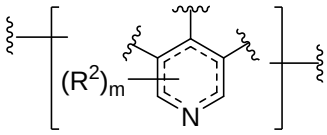
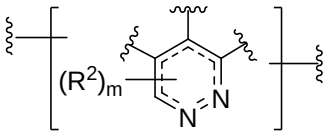
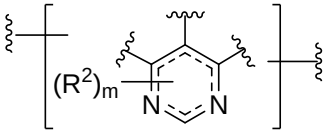
[00237] En algunas formas de realización, el Anillo H se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

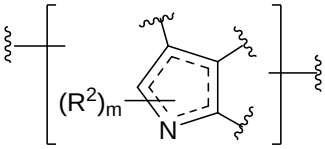
[00238] En algunas formas de realización, el Anillo E y el Anillo H es 
.

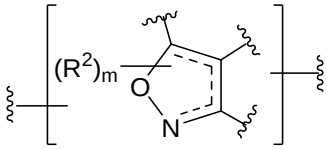
[00239] Según se ha definido y descripto en la presente, cada Anillo I y Anillo J es independientemente un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio

o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre

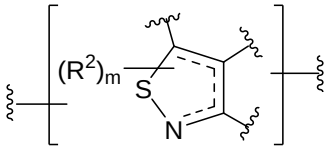
[00240] En algunas formas de realización, cada Anillo I y Anillo J es independientemente un arilo de 6-miembros. En algunas formas de realización, cada Anillo I y Anillo J es independientemente un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas formas de realización, cada Anillo I y Anillo J es independientemente un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros. En algunas formas de realización, cada Anillo I y Anillo J es independientemente un heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre. En algunas formas de realización, cada Anillo I y Anillo J es independientemente un heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00241] En algunas formas de realización, cada Anillo I y Anillo J es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo I y Anillo J es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo I y Anillo J es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo I y Anillo J es independientemente  . En algunas formas de realización, cada Anillo I y Anillo J es independientemente  .

[00242] En algunas formas de realización, el Anillo I y Anillo J es independientemente es  . En algunas formas de realización, el Anillo I y Anillo J es independientemente



. En algunas formas de realización, el Anillo I y Anillo J es independientemente

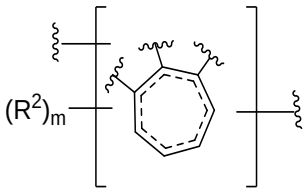


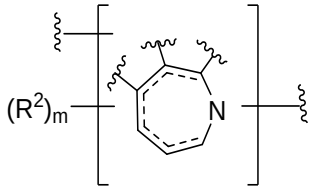
.

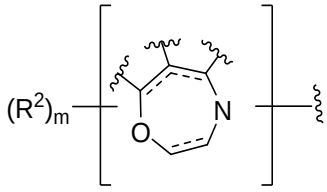
[00243] En algunas formas de realización, el Anillo I y el Anillo J se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

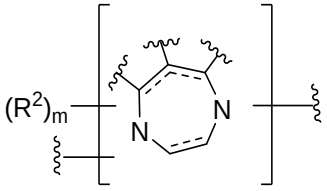
[00244] Según se ha definido y descripto en la presente, Anillo K es un anillo fusionado seleccionado entre un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre, en donde el Anillo H es opcional y adicionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

[00245] En algunas formas de realización, el Anillo K es un anillo fusionado seleccionado entre un carbociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros. En algunas formas de realización, el Anillo K es un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre boro, nitrógeno, oxígeno, silicio o azufre. En algunas formas de realización, el Anillo K es opcional y adicionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

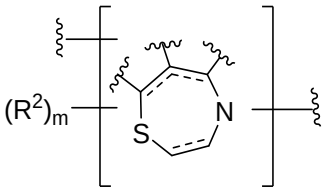
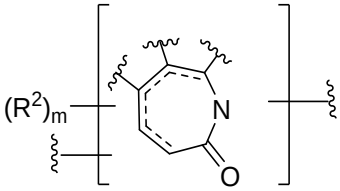
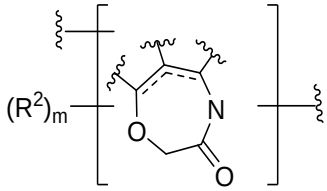
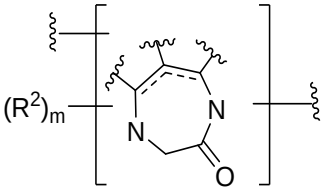
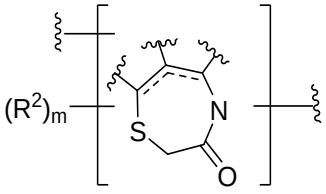
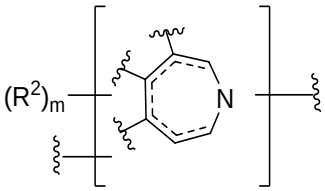
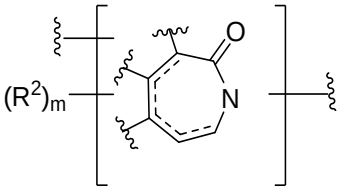
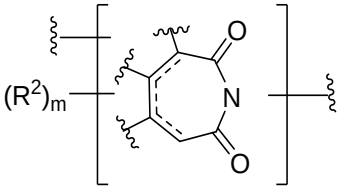
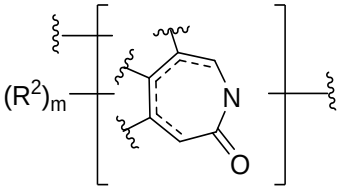
[00246] En algunas formas de realización, el Anillo K es 

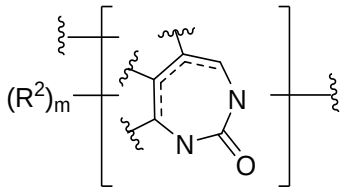
. En algunas formas de realización, el Anillo K es 

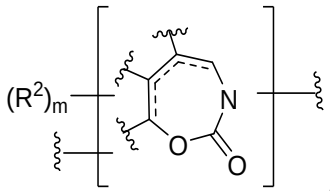
. En algunas formas de realización, el Anillo K es 

. En algunas formas de realización, el Anillo K es 

.

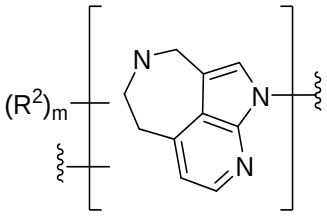
En algunas formas de realización, el Anillo K es  . En algunas formas de realización, el Anillo K es  . En algunas formas de realización, el Anillo K es  . En algunas formas de realización, el Anillo K es  . En algunas formas de realización, el Anillo K es  . En algunas formas de realización, el Anillo K es  . En algunas formas de realización, el Anillo K es  . En algunas formas de realización, el Anillo K es  . En algunas formas de realización, el Anillo K es  . En algunas formas de realización, el Anillo K es

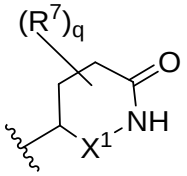

. En algunas formas de realización, el Anillo K es

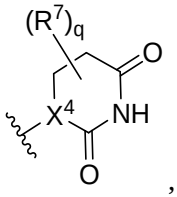
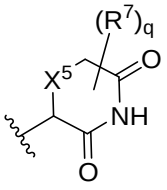
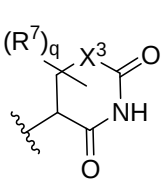
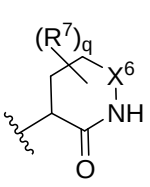
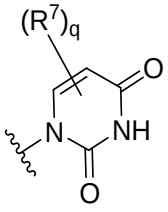
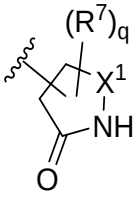
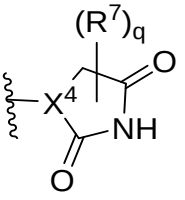
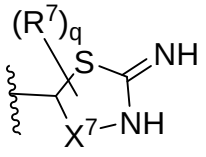
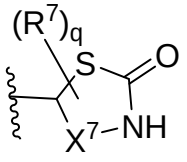

.

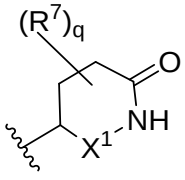
[00247] En algunas formas de realización, el Anillo K se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

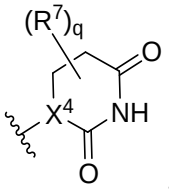
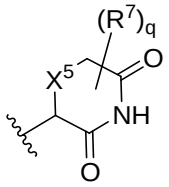
[00248] En algunas formas de realización, el Anillo I, el Anillo J, y el Anillo K es

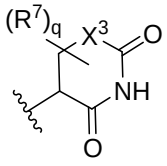
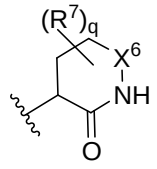
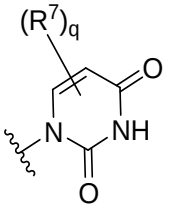
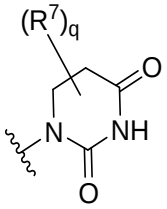
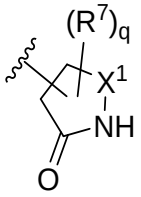
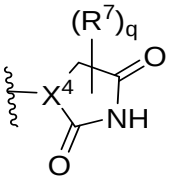
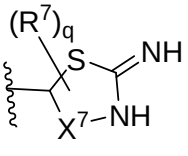
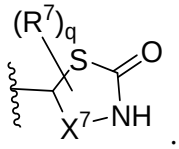

.

[00249] Según se ha definido y descripto en la presente, Anillo M se selecciona entre 
,


,

,

,

,

,

,

,

, o

.

[00250] En algunas formas de realización, el Anillo M es 
. En algunas formas de

realización, el Anillo M es  . En algunas formas de realización, el Anillo M es  .

En algunas formas de realización, el Anillo M es  . En algunas formas de realización, el Anillo M es  . En algunas formas de realización, el Anillo M es  . En algunas formas de realización, el Anillo M es  . En algunas formas de realización, el Anillo M es  . En algunas formas de realización, el Anillo M es  . En algunas formas de realización, el Anillo M es  . En algunas formas de realización, el Anillo M es 

[00251] En algunas formas de realización, el Anillo M se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00252] Según se ha definido precedentemente y descripto en la presente, L^1 es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades

de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -C(O)-, -C(S)-, -$C(R)_2$-, -CF(R)-, -$C(F)_2$-, -N(R)-, -S-, -$S(O)_2$- o -(C)=CH-;

[00253] En algunas formas de realización, L^1 es un enlace covalente. En algunas formas de realización, L^1 es un alifático C_{1-3}. En algunas formas de realización, L^1 es $–CH_2–$. En algunas formas de realización, L^1 es –C(D)(H)-. En algunas formas de realización, L^1 es -$C(D)_2$–. En algunas formas de realización, L^1 es $–CH_2CH_2–$. En algunas formas de realización, L^1 es –NR–. En algunas formas de realización, L^1 es $–CH_2NR–$. En algunas formas de realización, L^1 es –O–. En algunas formas de realización, L^1 es $–CH_2O–$. En algunas formas de realización, L^1 es –S–. En algunas formas de realización, L^1 es -OC(O)-. En algunas formas de realización, L^1 es -C(O)O-. En algunas formas de realización, L^1 es -C(O)-. En algunas formas de realización, L^1 es -S(O)-. En algunas formas de realización, L^1 es -$S(O)_2$-,. En algunas formas de realización, L^1 es -NRS$(O)_2$-. En algunas formas de realización, L^1 es -$S(O)_2$NR-. En algunas formas de realización, L^1 es -NRC(O)-. En algunas formas de realización, L^1 es -C(O)NR-.

[00254] En algunas formas de realización, el Anillo L^1 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00255] Según se ha definido y descripto en la presente, ⎓ es un enlace simple o doble.

[00256] En algunas formas de realización, ⎓ es un enlace simple. En algunas formas de realización, ⎓ es un enlace doble.

[00257] En algunas formas de realización, ⎓ se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00258] Según se ha definido y descripto en la presente, m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o 16.

[00259] En algunas formas de realización, m es 0. En algunas formas de realización, m es 1. En algunas formas de realización, m es 2. En algunas formas de realización, m es 3. En algunas formas de realización, m es 4. En algunas formas de realización, m es 5. En algunas formas de realización, m es 6. En algunas formas de realización, m es 7. En algunas formas de realización, m es 8. En algunas formas de realización, m es 9. En algunas formas de realización, m es 10. En algunas formas de realización, m es 11. En algunas formas de realización, m es 12. En algunas formas de realización, m es 13. En algunas formas de realización, m es 14. En algunas formas de realización, m es 15. En algunas formas de realización, m es 16.

[00260] En algunas formas de realización, m se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00261] Según se ha definido y descripto en la presente, n es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00262] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2. En algunas formas de realización, n es 3. En algunas formas de realización, n es 4.

[00263] En algunas formas de realización, n se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00264] Según se ha definido y descripto en la presente, p es 0 o 1.

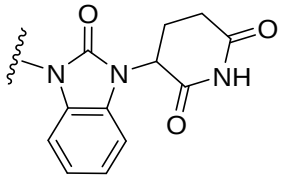
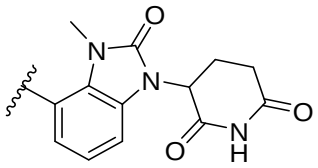
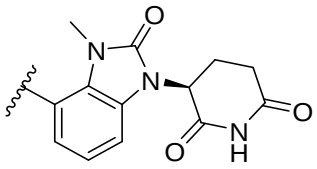
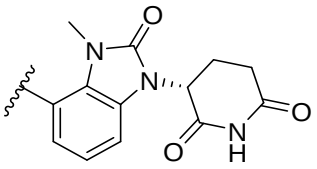
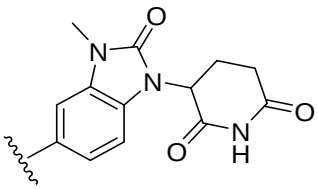
[00265] En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1.

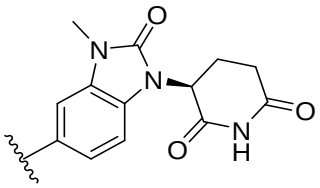
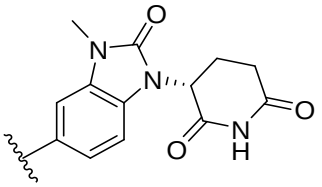
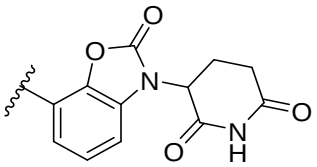
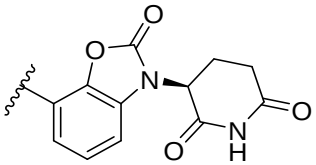
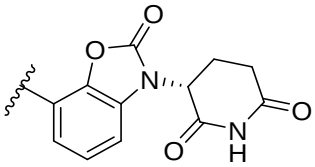
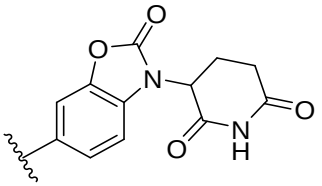
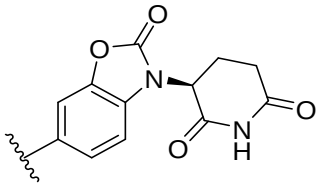
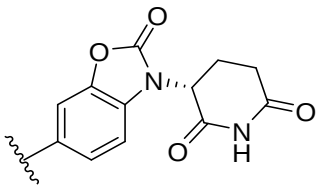
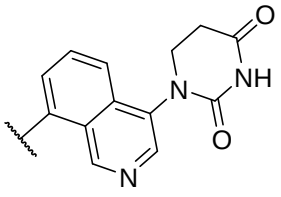
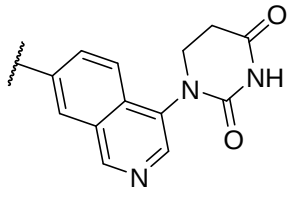
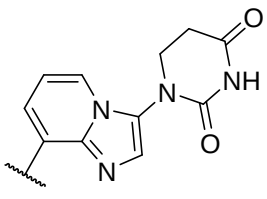
[00266] En algunas formas de realización, p se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

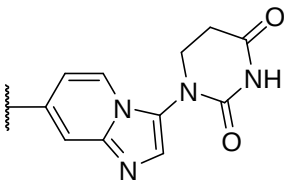
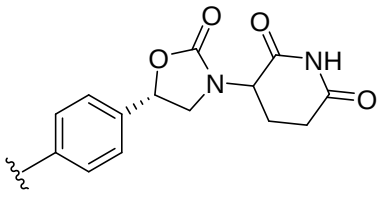
[00267] Según se ha definido y descripto en la presente, q es 0, 1, 2, 3 o 4.

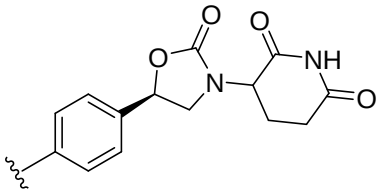
[00268] En algunas formas de realización, q es 0. En algunas formas de realización, q es 1. En algunas formas de realización, q es 2. En algunas formas de realización, q es 3. En algunas formas de realización, q es 4.

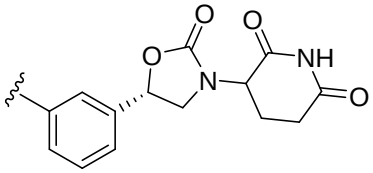
[00269] En algunas formas de realización, q se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

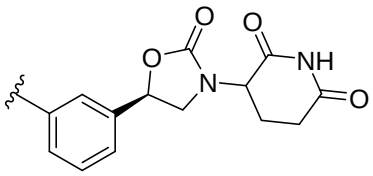
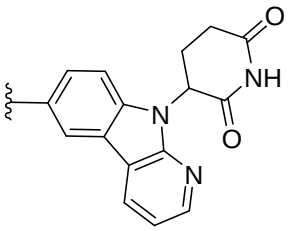
[00270] En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización,

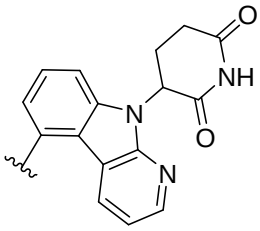
LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  .

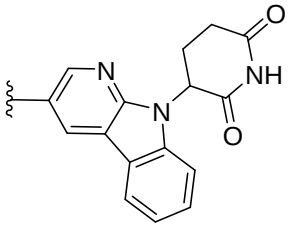
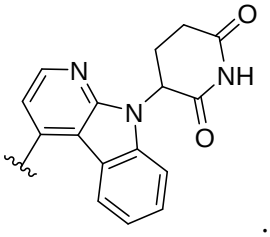
es  . En algunas formas de realización, LBM es  .

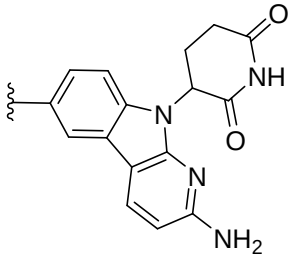
En algunas formas de realización, LBM es  ,

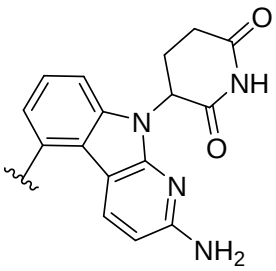
 . En algunas formas de realización, LBM es

 . En algunas formas de realización, LBM es  . En

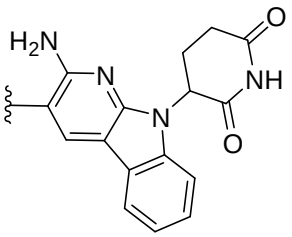
algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es

 . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas

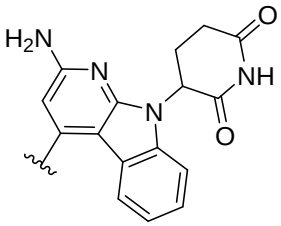
formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es



. En algunas formas de realización, LBM es



. En algunas formas de realización, LBM es

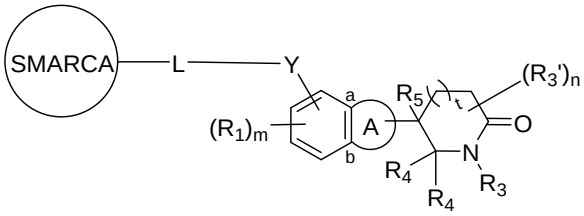


.

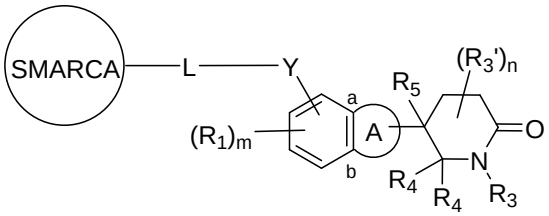
[00271] En algunas formas de realización, LBM se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1** a continuación.

[00272] En algunas formas de realización, LBM es un ligando de E3 ligasa bien conocido por el experto en la técnica incluyendo aquellos descriptos en M. Toure, C. M. Crews, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 1966, T. Uehara *et al. Nature Chemical Biology* 2017, *13*, 675, WO 2017/176708, US 2017/0281784, WO 2017/161119, WO 2017/176957, WO 2017/176958, WO 2015/160845, US 2015/0291562, WO 2016/197032, WO 2016/105518, US 2018/0009779, WO 2017/007612, 2018/0134684, WO 2013/106643, US 2014/0356322, WO 2002/020740, US 2002/0068063, WO 2012/078559, US 2014/0302523, WO 2012/003281, US 2013/0190340, US 2016/0022642, WO 2014/063061, US 2015/0274738, WO 2016/118666, US 2016/0214972, WO 2016/149668, US 2016/0272639, WO 2016/169989, US 2018/0118733, WO 2016/197114, US 2018/0147202, WO 2017/011371, US 2017/0008904, WO 2017/011590, US 2017/0037004, WO 2017/079267, US 2017/0121321, WO 2017/117473, WO 2017/117474, WO 2013/106646, WO 2014/108452, WO 2017/197036, US 2019/0076540, WO 2017/197046, US 2019/0076542, WO 2017/197051, US 2019/0076539, WO 2017/197055, US 2019/0076541, y WO 2017/197056, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

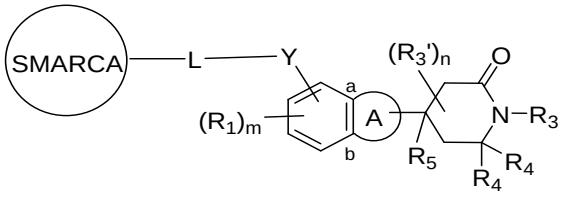
[00273] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-oo-1**, **I-oo-2**, **I-oo-3**, **I-oo-4**, **I-oo-5**, **I-oo-6**, **I-oo-7**, **I-oo-8**, **I-oo-9**, o **I-oo-10** respectivamente:



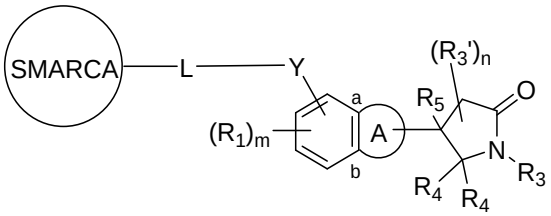
I-oo-1



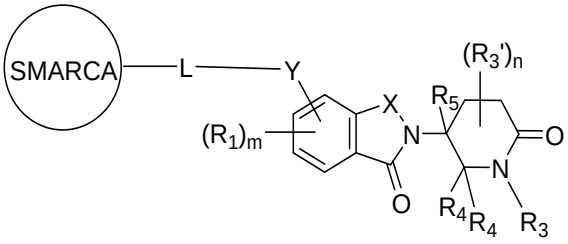
I-oo-2



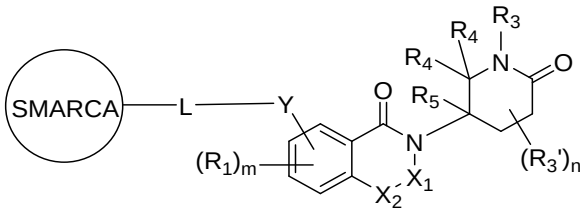
I-oo-3



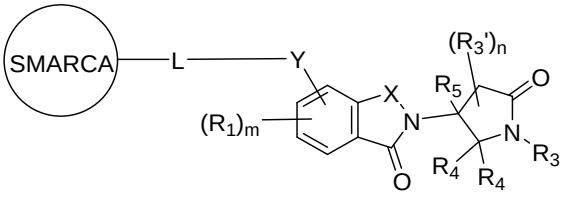
I-oo-4



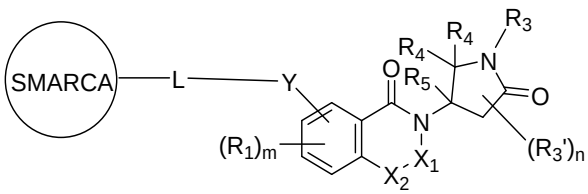
I-oo-5



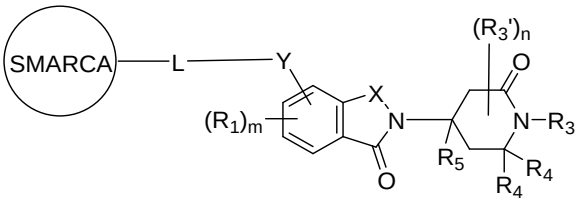
I-oo-6



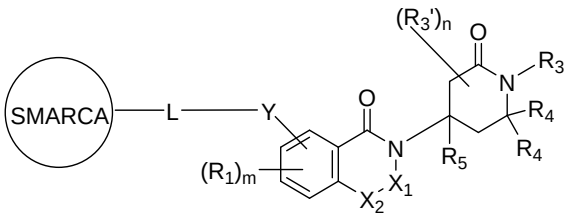
I-oo-7



I-oo-8

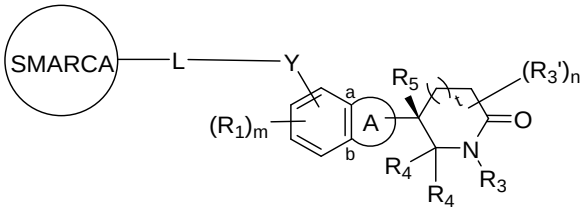


I-oo-9

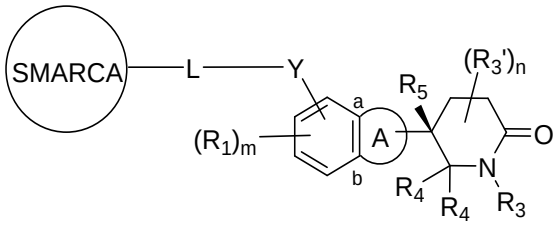


I-oo-10

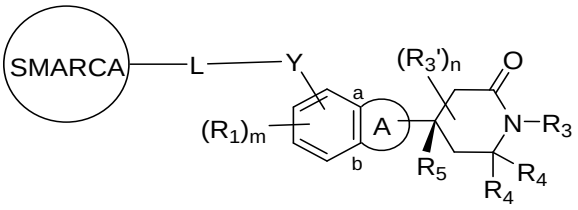
o un compuesto de la fórmula **I-oo′-1**, **I-oo′-2**, **I-oo′-3**, **I-oo′-4**, **I-oo′-5**, **I-oo′-6**, **I-oo′-7**, **I-oo′-8**, **I-oo′-9**, o **I-oo′-10** respectivamente:



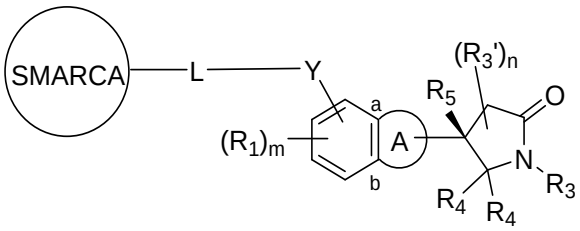
I-oo′-1



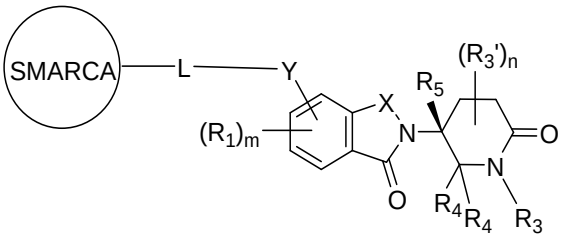
I-oo′-2



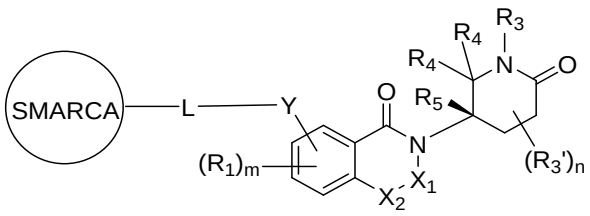
I-oo′-3



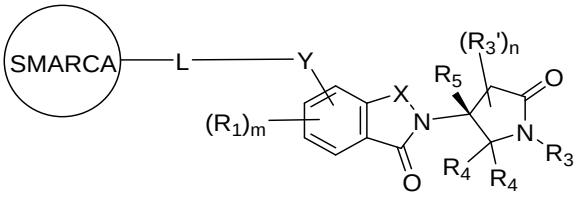
I-oo′-4



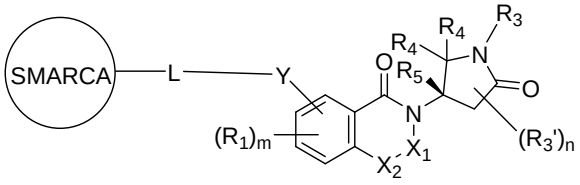
I-oo′-5



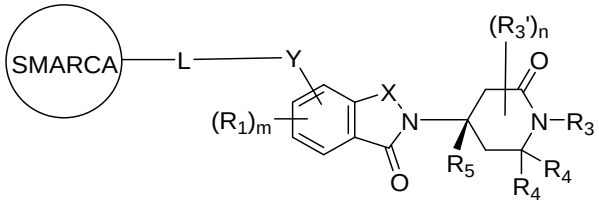
I-oo′-6



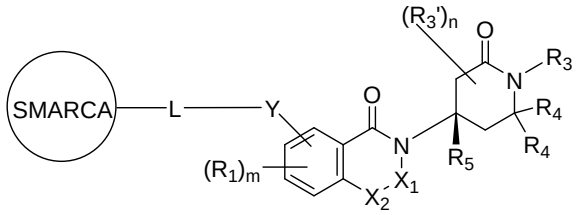
I-oo′-7



I-oo′-8

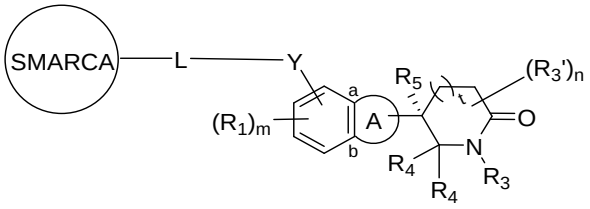


I-oo′-9

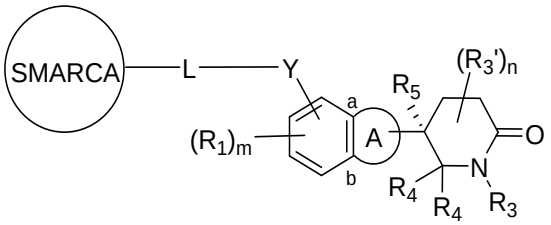


I-oo′-10

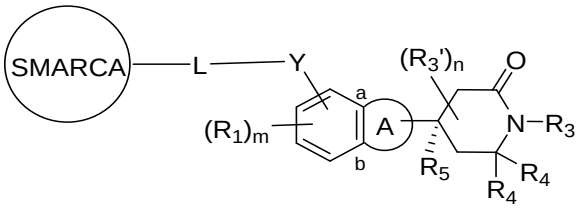
o un compuesto de la fórmula **I-oo′′-1**, **I-oo′′-2**, **I-oo′′-3**, **I-oo′′-4**, **I-oo′′-5**, **I-oo′′-6**, **I-oo′′-7**, **I-oo′′-8**, **I-oo′′-9**, o **I-oo′′-10** respectivamente:



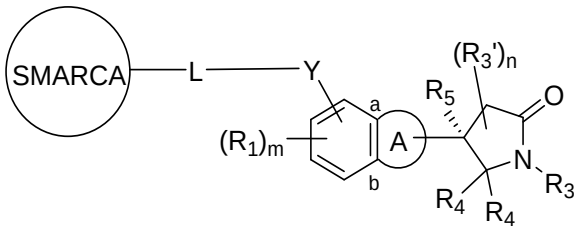
I-oo″-1



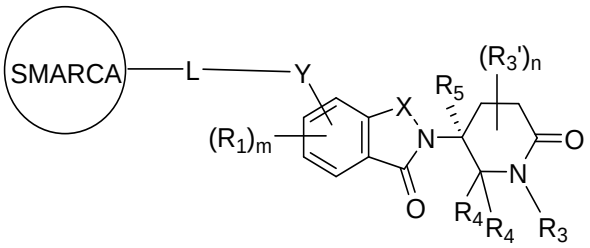
I-oo″-2



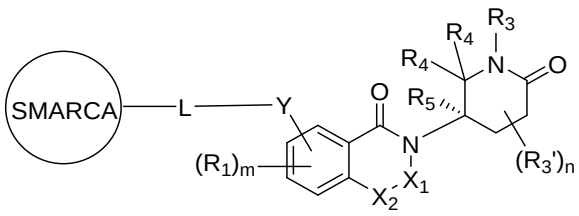
I-oo″-3



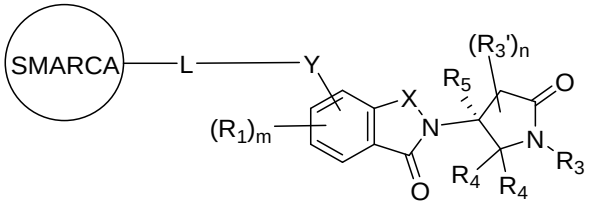
I-oo″-4



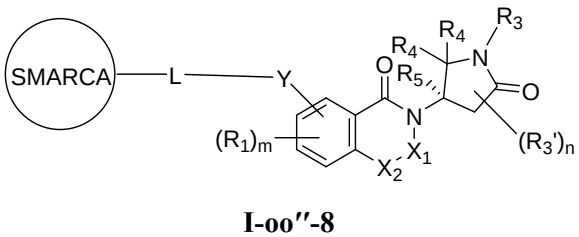
I-oo″-5



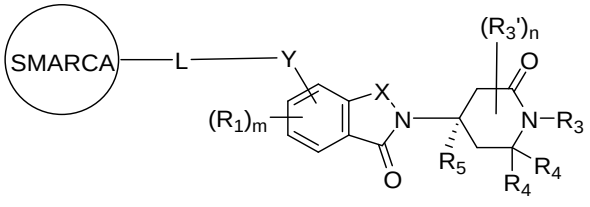
I-oo″-6



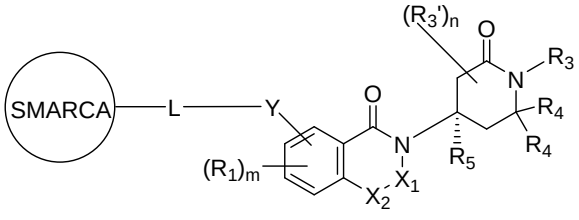
I-oo″-7



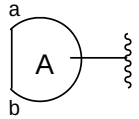
I-oo″-8



I-oo″-9



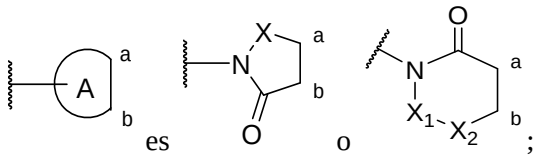
I-oo″-10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables 

,

X, X_1, X_2, Y, R_1, R_3, R_3', R_4, R_5, t, m y n están definidas y descriptas en WO 2017/007612 y US 2018/0134684, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

[00274] En consecuencia en algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-oo-1**, **I-oo-2**, **I-oo-3**, **I-oo-4**, **I-oo-5**, **I-oo-6**, **I-oo-7**, **I-oo-8**, **I-oo-9**, **I-oo-10**, **I-oo′-1**, **I-oo′-2**, **I-oo′-3**, **I-oo′-4**, **I-oo′-5**, **I-oo′-6**, **I-oo′-7**, **I-oo′-8**, **I-oo′-9**, **I-oo′-10**, **I-oo′′-1**, **I-oo′′-2**, **I-oo′′-3**, **I-oo′′-4**, **I-oo′′-5**, **I-oo′′-6**, **I-oo′′-7**, **I-oo′′-8**, **I-oo′′-9**, o **I-oo′′-10**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



Y es un enlace, Y_1, O, NH, NR_2, C(O)O, OC(O), C(O)NR_2′, NR_2′C(O), Y_1—O, Y_1—NH, Y_1—NR_2, Y_1—C(O), Y_1—C(O)O, Y_1—OC(O), Y_1—C(O)NR_2′, o Y_1—NR_2′C(O), en donde Y_1 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6;

X es C(O) o $C(R_3)_2$;

X_1-X_2 es $C(R_3)$═N o $C(R_3)_2$—$C(R_3)_2$;

cada R_1 es independientemente halógeno, nitro, NH_2, OH, C(O)OH, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6;

R_2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, C(O)—alquilo C_1-C_6, C(O)—alquenilo C_2-C_6, C(O)—cicloalquilo C_3-C_8, o C(O)-heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y R_2 es opcionalmente sustituido con uno o más entre halógeno, $N(R_a)_2$, $NHC(O)R_a$, $NHC(O)OR_a$, OR_b, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5- a 10- miembros, en donde cada uno entre el cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5- a 10- miembros es opcional y adicionalmente sustituido con uno o más entre halógeno, NH_2, CN, nitro, OH, C(O)OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6;

R_2′ es H, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y R_2′, cuando no es H, es opcionalmente sustituido con uno o más entre halógeno, $N(R_a)_2$, $NHC(O)R_a$, $NHC(O)OR_a$, OR_b, cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10}, o heteroarilo de 5- a 10- miembros, en donde cada uno entre el cicloalquilo C_3-C_8, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5- a 10- miembros es opcional y adicionalmente sustituido con uno o más entre halógeno, NH_2, CN, nitro, OH, C(O)OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o haloalcoxi C_1-C_6;

cada R_3 es independientemente H o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5- a 10- miembros;

cada R_3' es independientemente alquilo C_1-C_3;

cada R_4 es independientemente H o alquilo C_1-C_3; o dos R_4, junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman C(O), un carbociclo C3-C6, o un heterociclo de 4-, 5-, o 6- miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

R_5 es H, alquilo C_1-C_3, F, o Cl;

cada R_a independientemente es H o alquilo C_1-C_6;

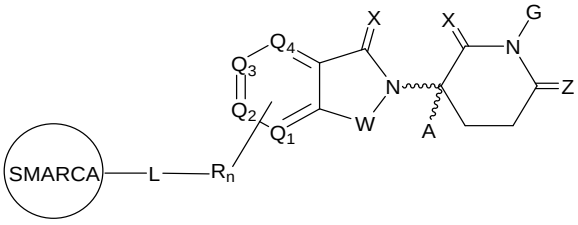
R_b es H o tosilo;

t es 0 o 1;

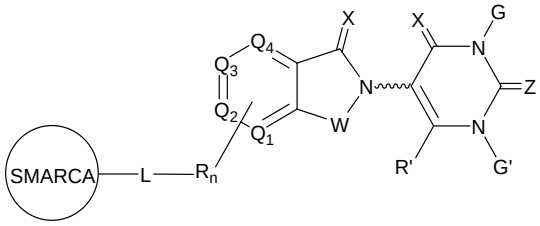
m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 0, 1 o 2.

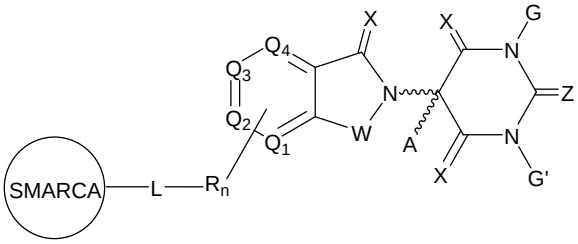
[00275] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-pp-1**, **I-pp-2**, **I-pp-3**, **I-pp-4**, **I-pp-5**, o **I-pp-6** respectivamente:



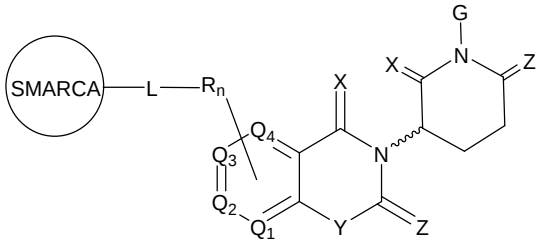
I-pp-1



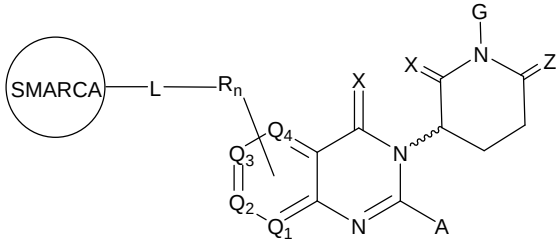
I-pp-2



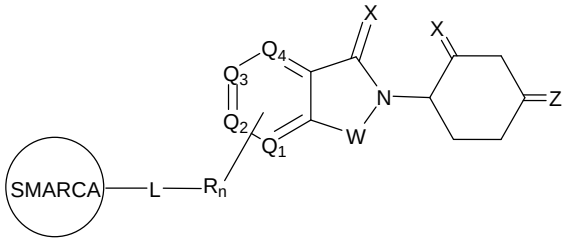
I-pp-3



I-pp-4

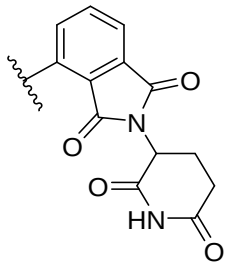
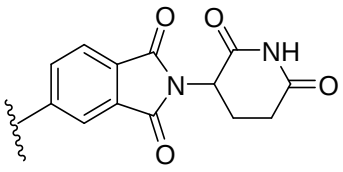
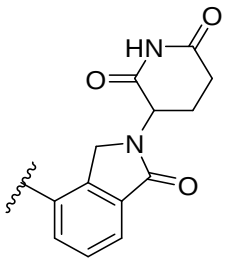


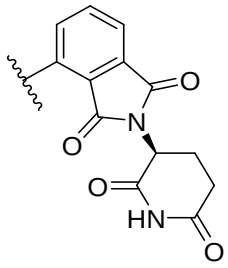
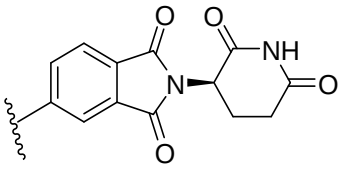
I-pp-5

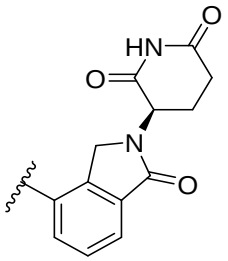


I-pp-6

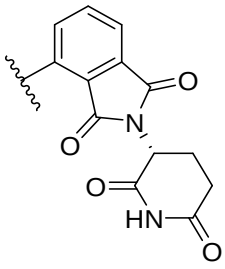
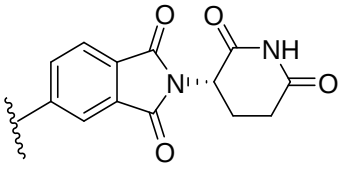
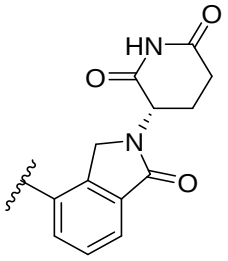
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables A, G, G', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, R, R', W, X, Y, Z, ~~~, y n están definidas y descriptas en WO 2016/197114 y US 2018/0147202, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

[00276] En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  .

[00277] En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es

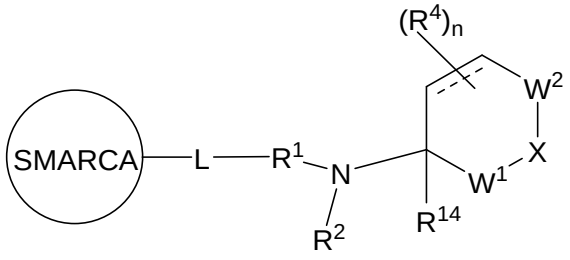


.

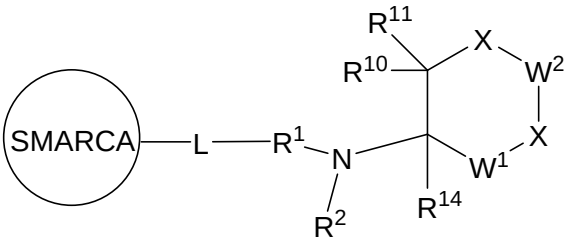
[00278] En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  .

[00279] En algunas formas de realización, LBM se selecciona entre aquellos en la **Tabla 1** a continuación.

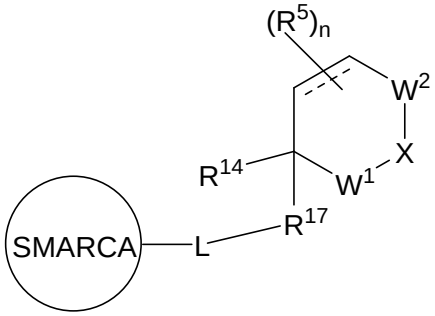
[00280] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-qq-1**, **I-qq-2**, o **I-qq-3** respectivamente:



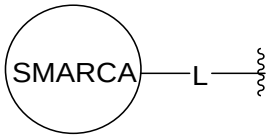
I-qq-1

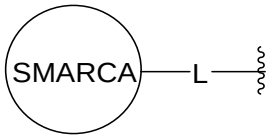


I-qq-2



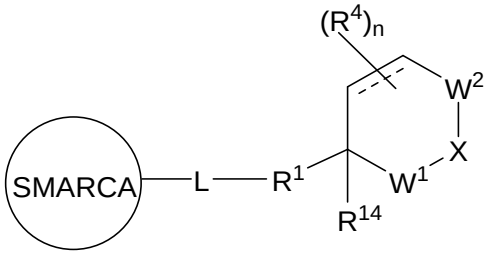
I-qq-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido previamente definidos y descriptos en la presente, y en donde cada una entre las variables R^1, R^2, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}, R^{14}, R^{17}, W^1, W^2, X, ---, y n están definidas en WO 2017/197051 que se incorpora por completo a la presente como referencia y en donde 

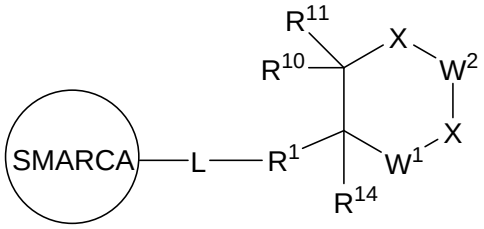
se une a R^1, el anillo que se forma combinando R^1 y R^2, o R^{17} en el sitio de unión de R^{12} según lo definido en WO 2017/197051 de manera tal que 

toma el lugar del sustituyente R^{12}.

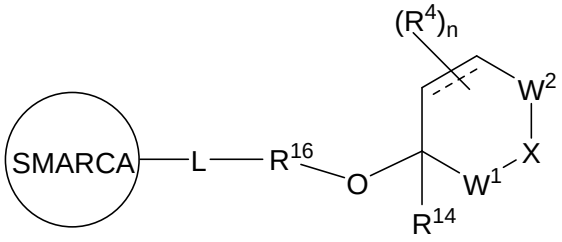
[00281] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-rr-1**, **I-rr-2**, **I-rr-3**, **o I-rr-4**, **respectivamente:**



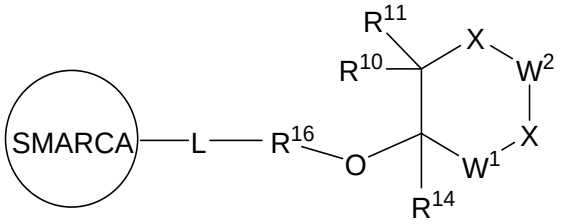
I-rr-1



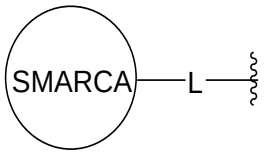
I-rr-2

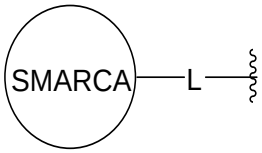


I-rr-3



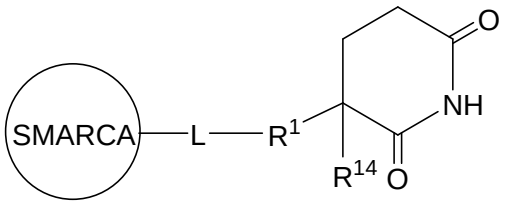
I-rr-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido previamente definidos y descriptos en la presente, y en donde cada una entre las variables R^1, R^4, R^{10}, R^{11}, R^{14}, R^{16}, W^1, W^2, X, ---, y n están definidas en WO 2018/237026, que se incorpora por completo a la presente como referencia, y en donde 

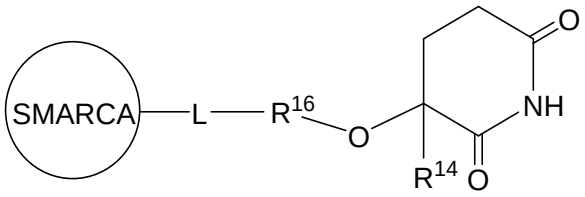
se une a R^1 o R^{16} en el sitio de unión de R^{12} según lo definido en WO 2018/237026, de manera tal que 

toma el lugar del sustituyente R^{12}.

[00282] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ss-1** o **I-ss-3**, **respectivamente:**

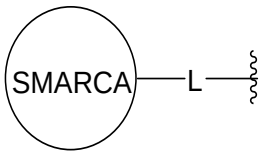


I-ss-1

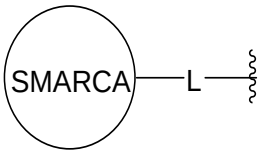


I-ss-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido previamente definidos y descriptos en la presente, y en donde cada una entre las variables R^1, R^{14}, y R^{16} responde a la definición en WO 2018/237026, que se incorpora por completo a la presente como referencia, y en donde

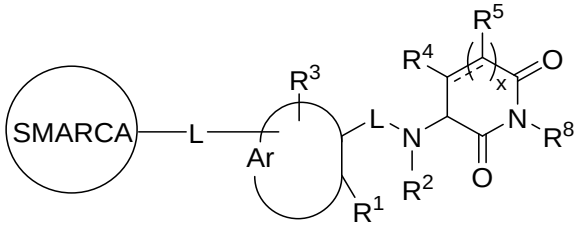


se une a R^1 o R^{16} en el sitio de unión de R^{12} según lo definido en WO 2018/237026,

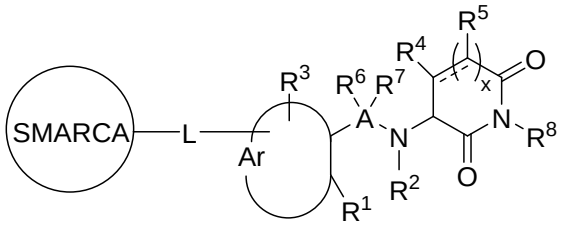


de manera tal que toma el lugar del sustituyente R^{12}.

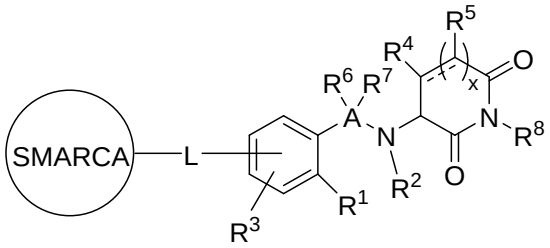
[00283] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-tt-1**, **I-tt-2**, **I-tt-3**, **I-tt-4**, **I-tt-5**, **I-tt-6**, **I-tt-7**, o **I-tt-8**:



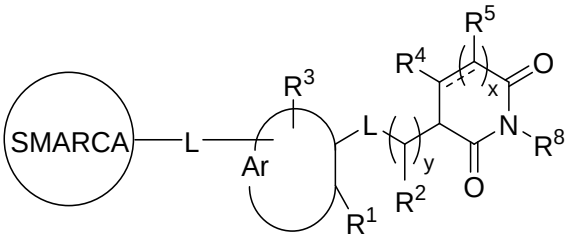
I-tt-1



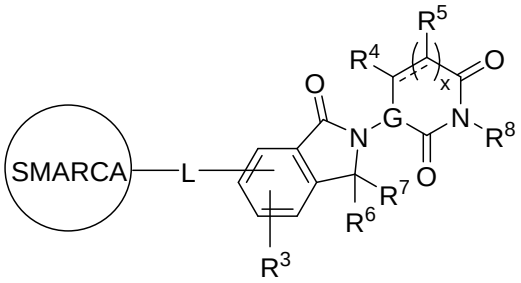
I-tt-2



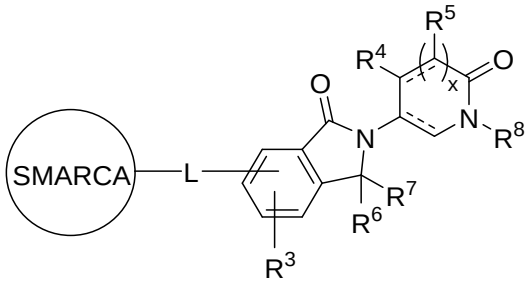
I-tt-3



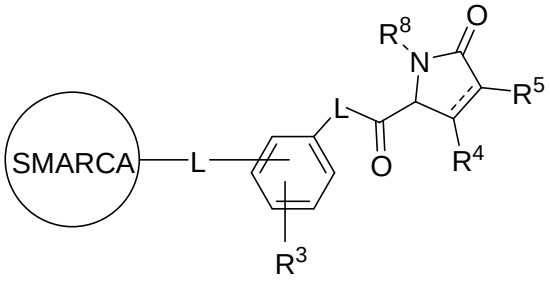
I-tt-4



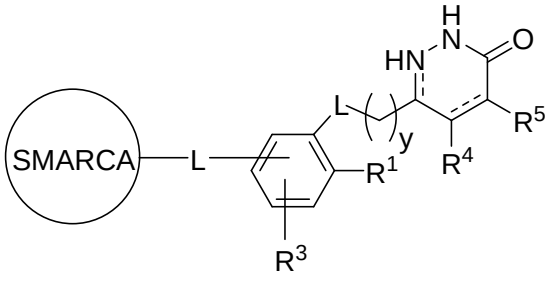
I-tt-5



I-tt-6



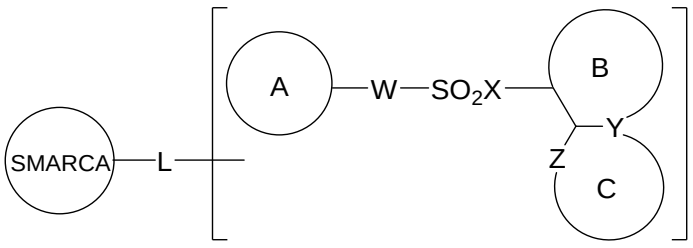
I-tt-7



I-tt-8

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables Ar, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, A, L, x, y, y ---- ha sido descripta y definida en WO 2017/161119, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

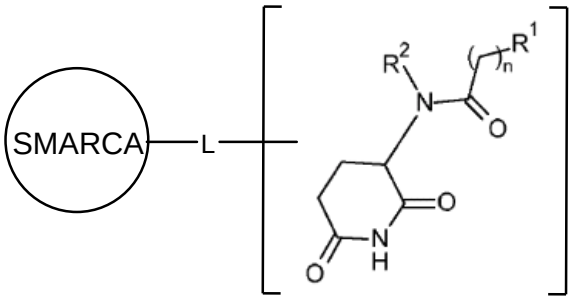
[00284] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-uu**:



I-uu

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables A, B, C, W, X, Y, y Z ha sido descripta y definida en US 5,721,246, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

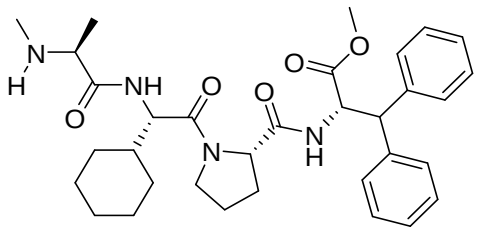
[00285] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-vv**:



I-vv

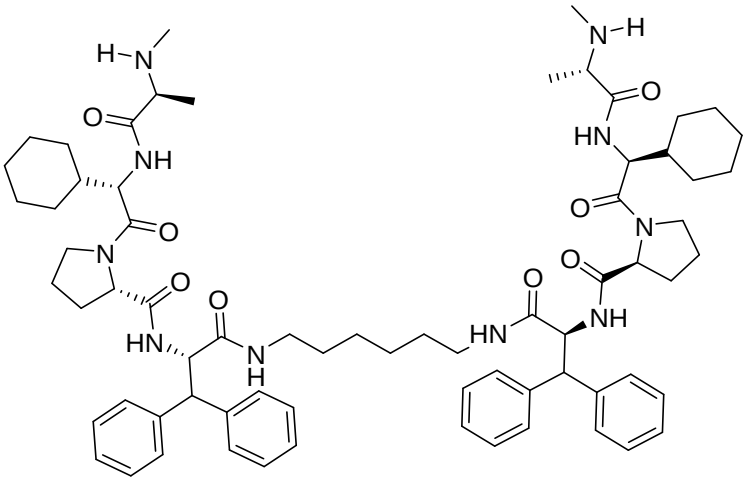
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables R_1, R_2, y n ha sido descripta y definida en WO 2019/043214, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

[00286] En algunas formas de realización, LBM es un resto de unión a E3 ligasa de ubiquitina IAP descripto en Varfolomeev, E. *et al., IAP Antagonists Induce Autoubiquitination of c-IAPs, NF-κB activation, and TNFα-Dependent Apoptosis*, Cell, 2007, 131(4): 669-81, tal como, por ejemplo:

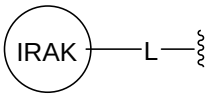


, and

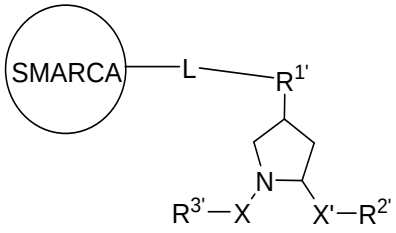
MV1



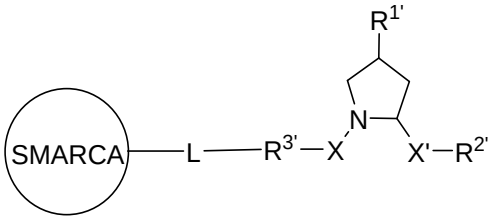
BV6

en donde  se une a un átomo de carbono, oxígeno, nitrógeno o azufre modificable.

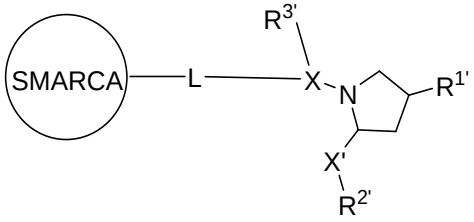
[00287] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa VHL por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ww-1**, **I-ww-2**, **I-ww-3**, **I-ww-4**, o **I-ww-5** respectivamente:



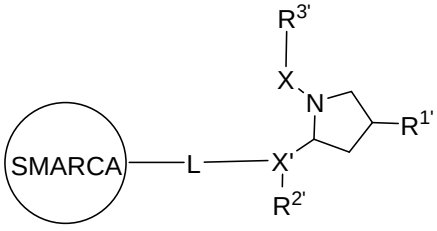
I-ww-1



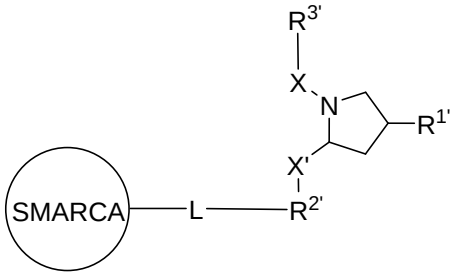
I-ww-2



I-ww-3



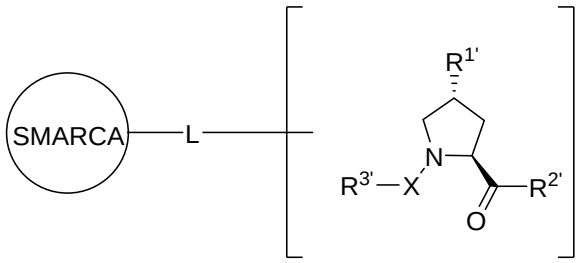
I-ww-4



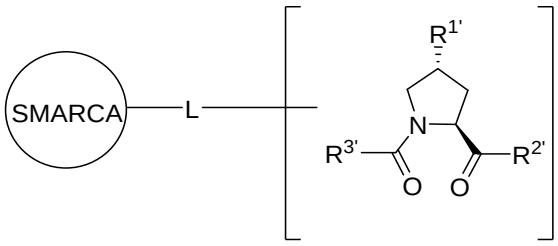
I-ww-5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X, y X' ha sido definida y descripta en WO 2013/106643 y US 2014/0356322, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

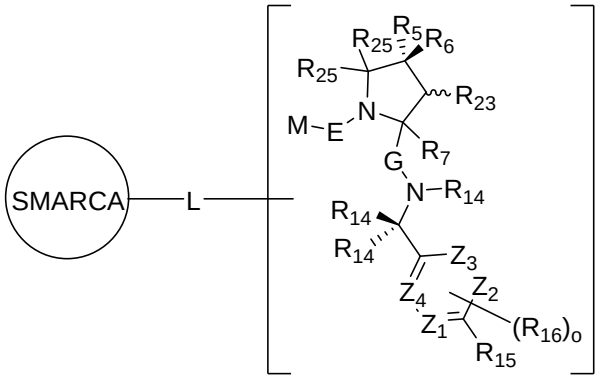
[00288] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa VHL por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-xx-1**, **I-xx-2**, **I-xx-3**, **I-xx-4**, **I-xx-5 o I-xx-6** respectivamente:



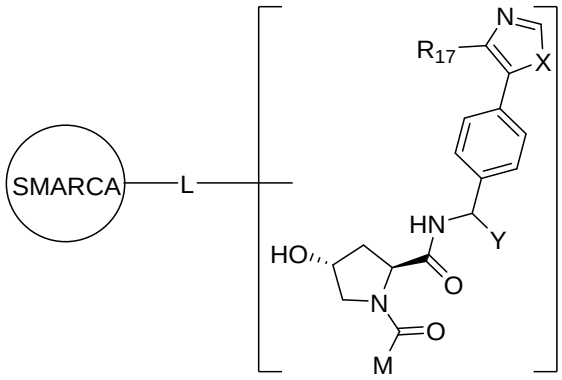
I-xx-1



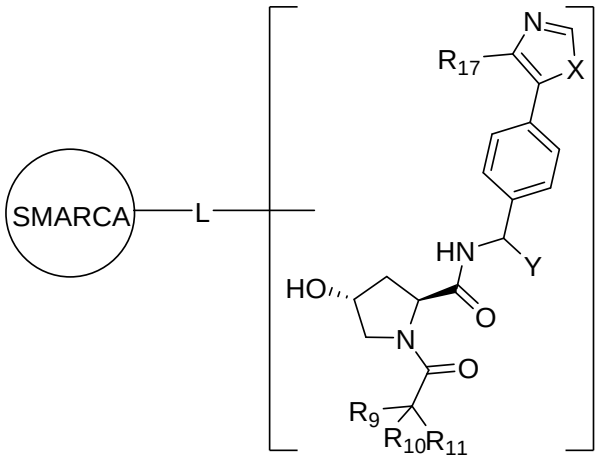
I-xx-2



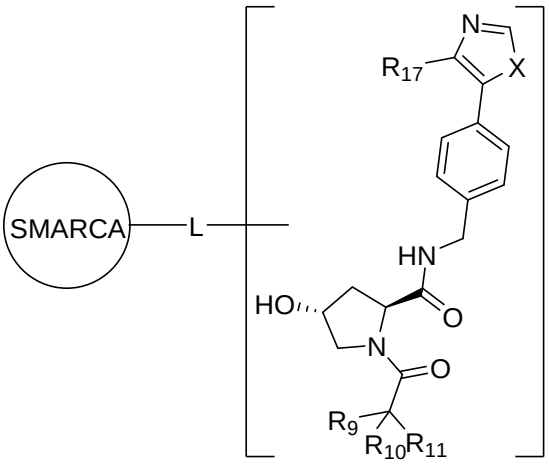
I-xx-3



I-xx-4

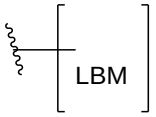


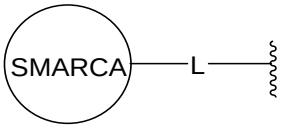
I-xx-5



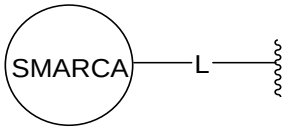
I-xx-6

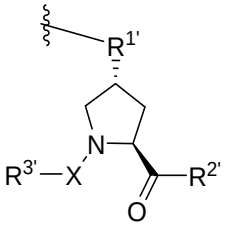
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{23}, R_{25}, E, G, M, X, X', Y, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, y o ha sido definida y descripta en WO 2016/149668 y US 2016/0272639, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

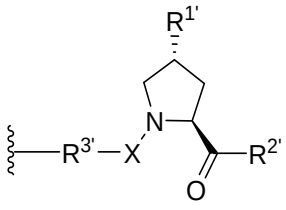
[00289] De acuerdo con la presente, los corchetes alrededor de cualquier LBM 

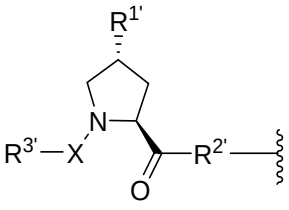
indica que el resto 

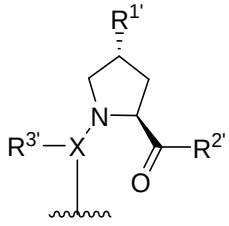
está covalentemente unido a dicho LBM en cualquier átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno, o azufre modificable disponible. Para una mayor claridad y a modo de ejemplo, tales átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre modificables disponibles en la siguiente estructura del compuesto LBM se representan a continuación, en donde cada enlace ondulado define el punto de unión a

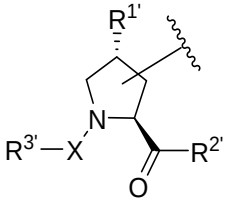


: 

, 

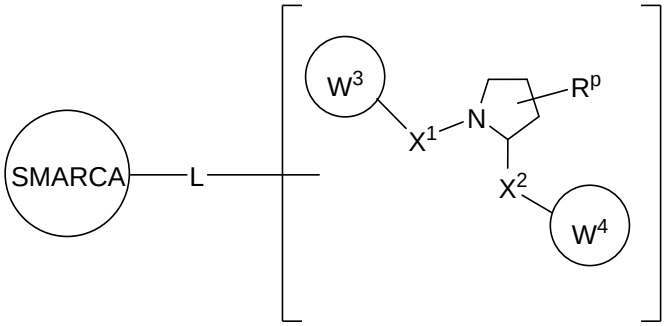
, 

, 

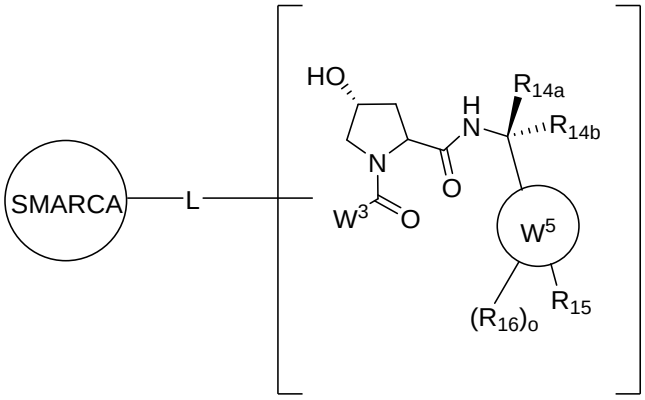
, o 

.

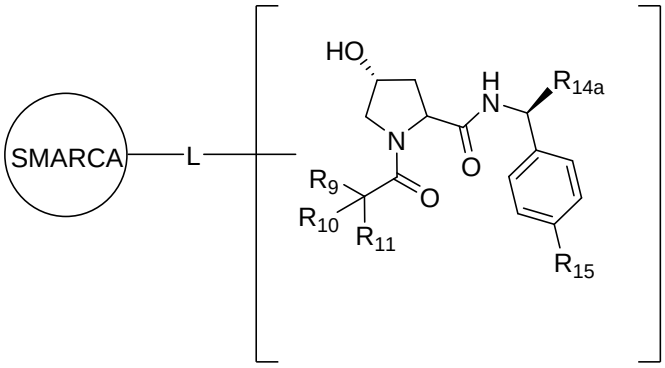
[00290] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa VHL por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-yy-1**, **I-yy-2**, o **I-yy-3** respectivamente:



I-yy-1



I-yy-2

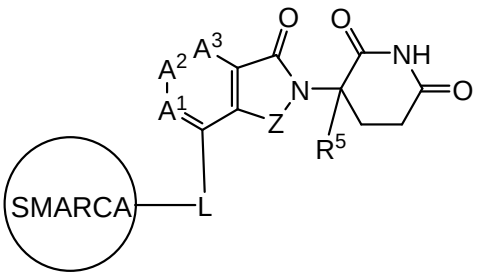


I-yy-3

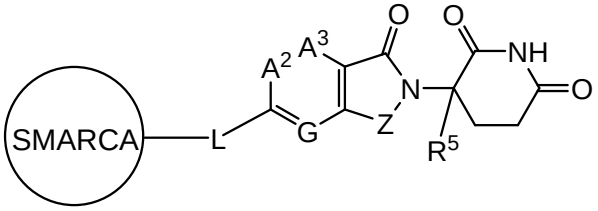
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables R^p, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a}, R_{14b}, R_{15}, R_{16}, W^3, W^4, W^5, X^1, X^2, y o ha sido definida y descripta en WO 2016/118666 y US 2016/0214972, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

[00291] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la

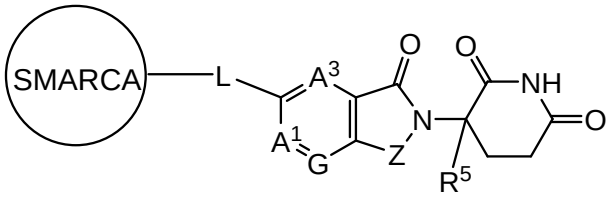
Fórmula **I**, en donde LBM es a CRBN o un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa VHL por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-zz-1**, **I-zz-2**, **I-zz-3**, **I-zz-4**, **I-zz-5**, **I-zz-6**, o **I-zz-7** respectivamente:



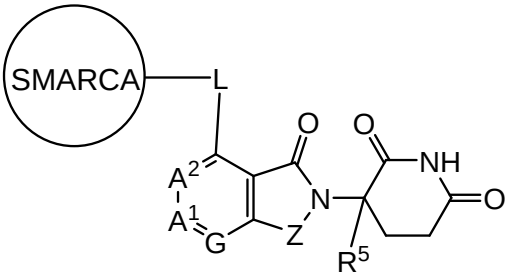
I-zz-1



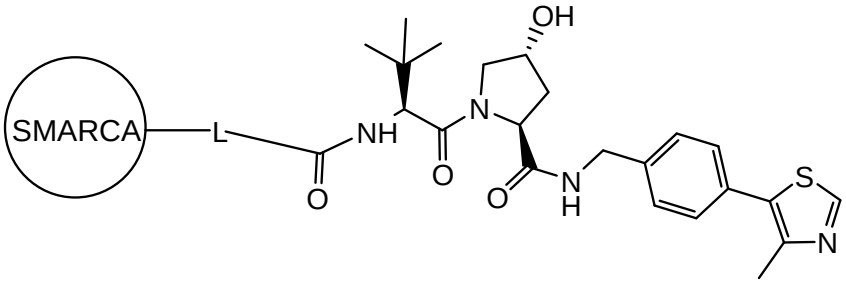
I-zz-2



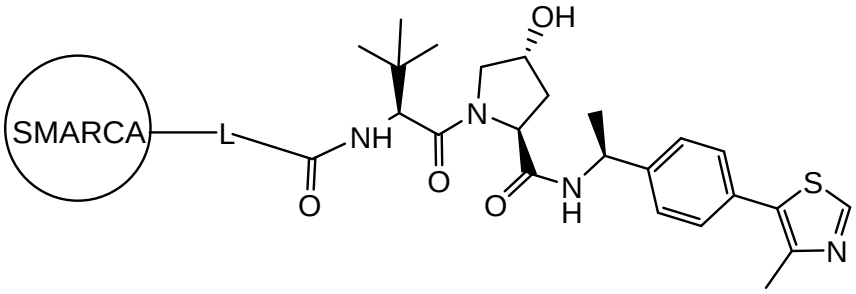
I-zz-3



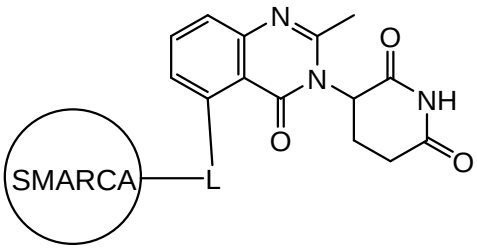
I-zz-4



I-zz-5



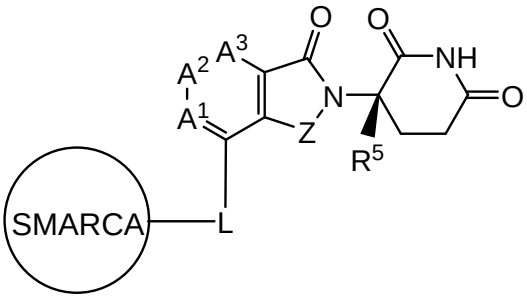
I-zz-6



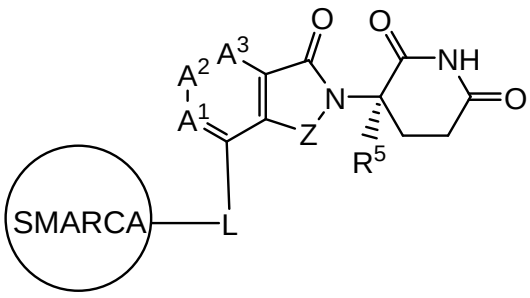
I-zz-7

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables A^1, A^2, A^3, R^5, G y Z ha sido definida y descripta en WO 2017/176958.

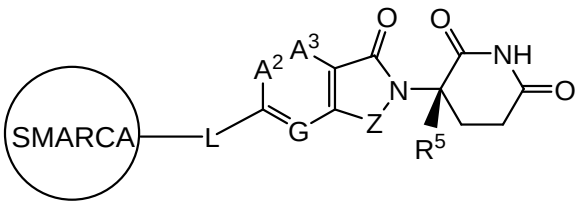
[00292] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa CRBN por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-zz′-1**, **I-zz′′-1**, **I-zz′-2**, **I-zz′-2**, **I-zz′-3**, **I-zz′′-3**, **I-zz′-4**, **I-zz′′-4**, **I-zz′-7** o **I-zz′′-7** respectivamente:



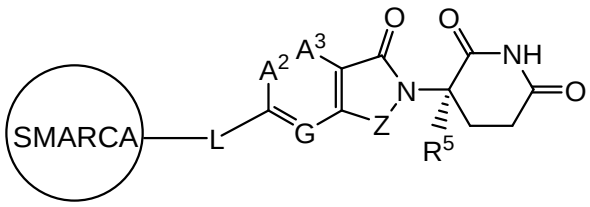
I-zz′-1



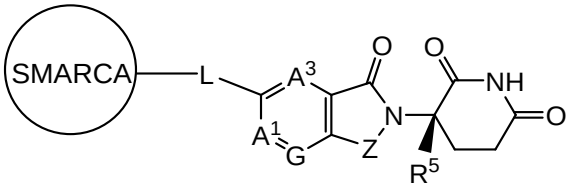
I-zz′′-1



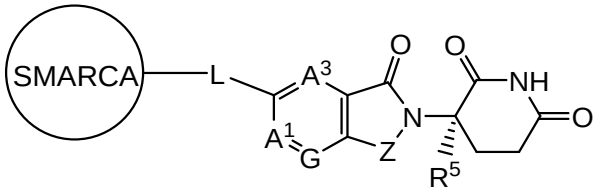
I-zz′-2



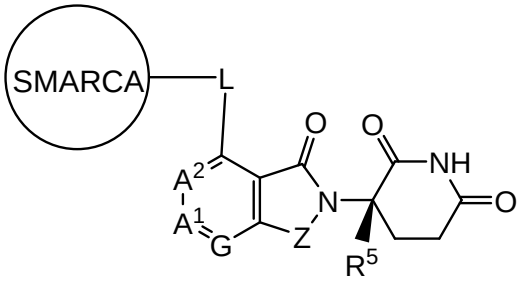
I-zz′′-2



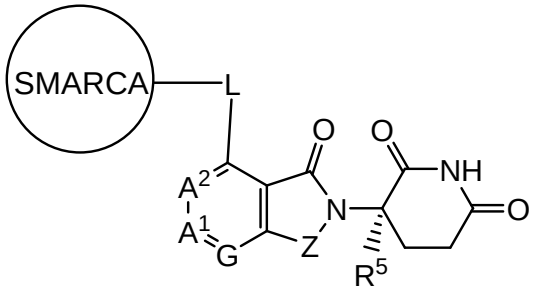
I-zz′-3



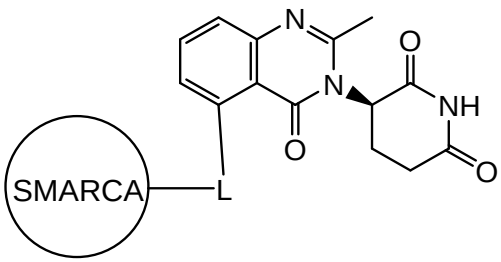
I-zz′′-3



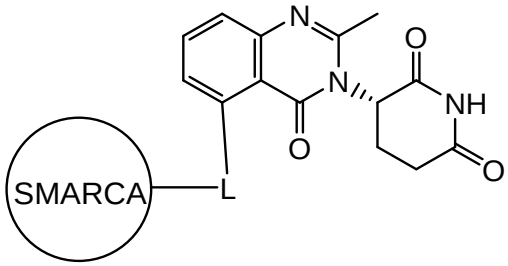
I-zz′-4



I-zz′′-4



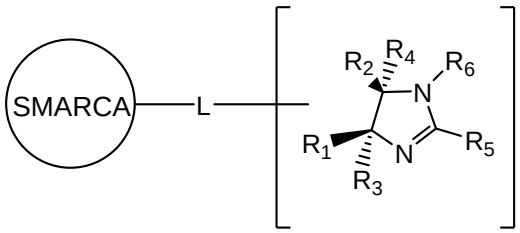
I-zz′-7



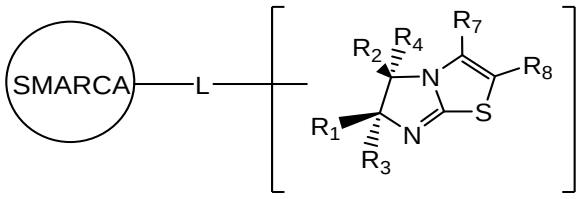
I-zz′′-7

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables A^1, A^2, A^3, R^5, G y Z ha sido definida y descripta en WO 2017/176958, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

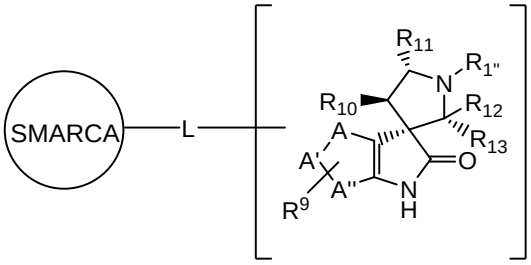
[00293] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ligasa MDM2 (es decir doble minuto humana 2 o HDM2) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-aaa-1**, **I-aaa-2**, **I-aaa-3**, **I-aaa-4**, **I-aaa-5**, **I-aaa-6**, **I-aaa-7**, **I-aaa-8**, **I-aaa-9**, **I-aaa-10**, **I-aaa-11**, **I-aaa-12**, **I-aaa-13**, **I-aaa-14**, **I-aaa-15**, **I-aaa-16**, **I-aaa-17**, o **I-aaa-18** respectivamente:



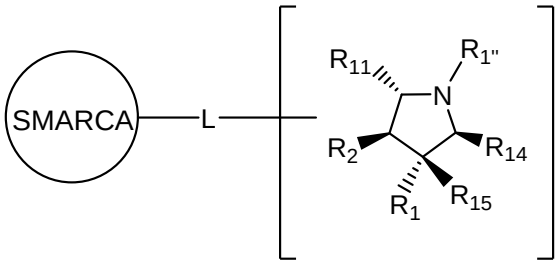
I-aaa-1



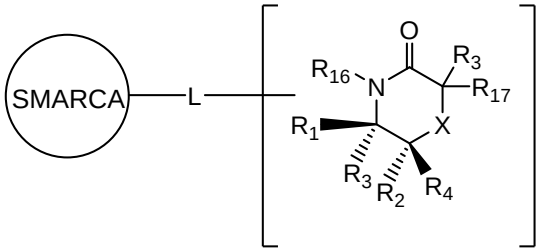
I-aaa-2



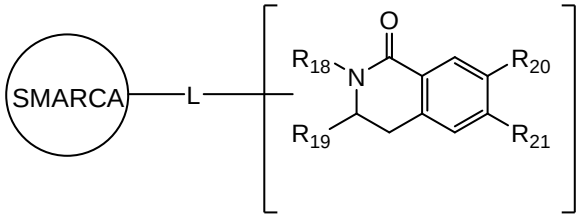
I-aaa-3



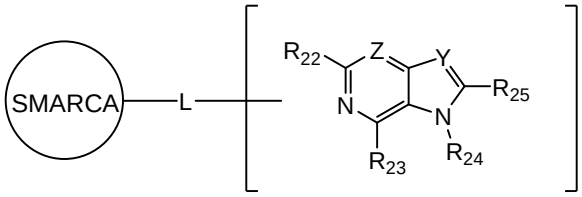
I-aaa-4



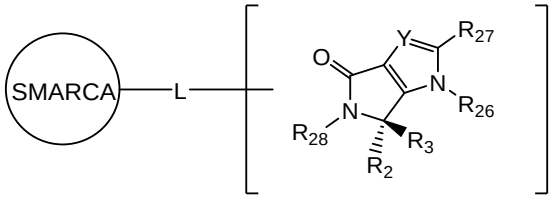
I-aaa-5



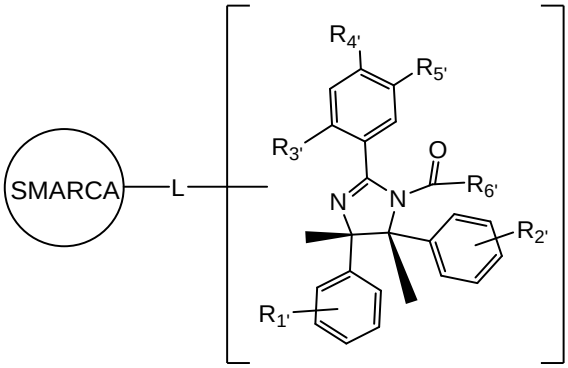
I-aaa-6



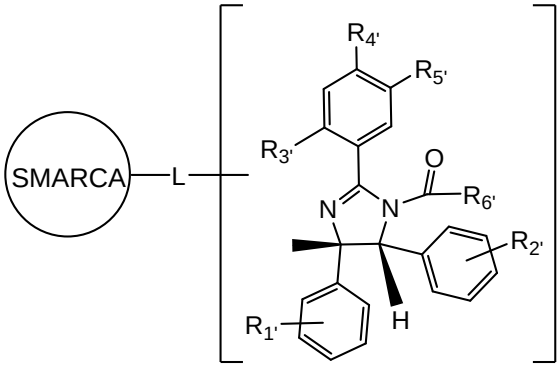
I-aaa-7



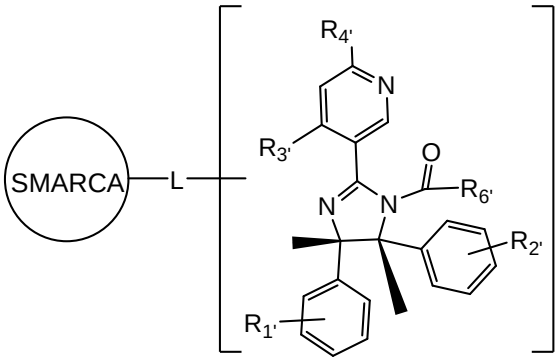
I-aaa-8



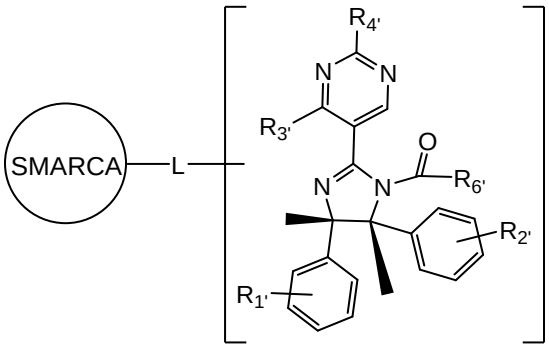
I-aaa-9



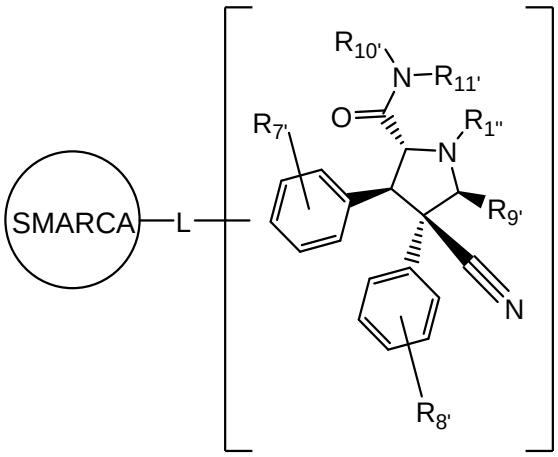
I-aaa-10



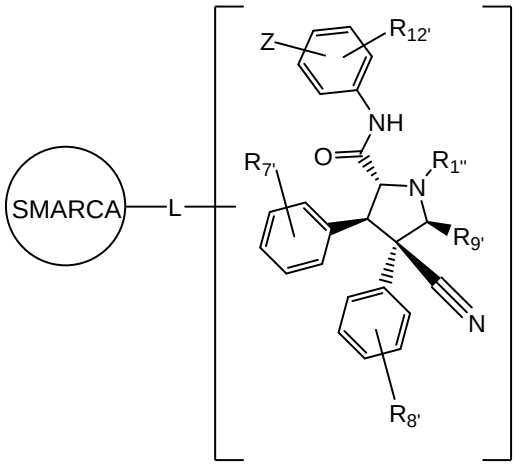
I-aaa-11



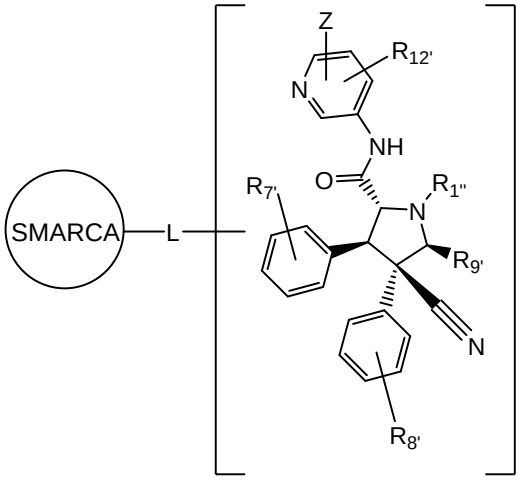
I-aaa-12



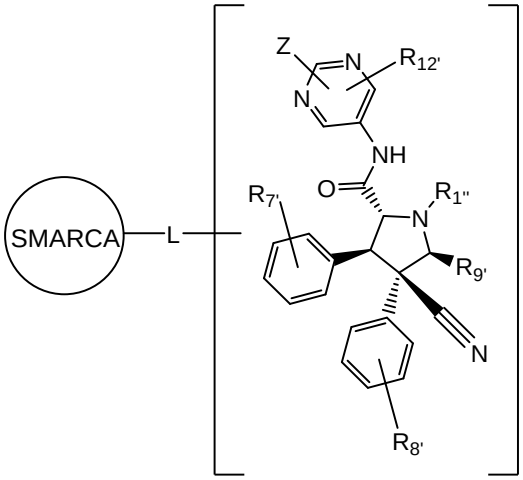
I-aaa-13



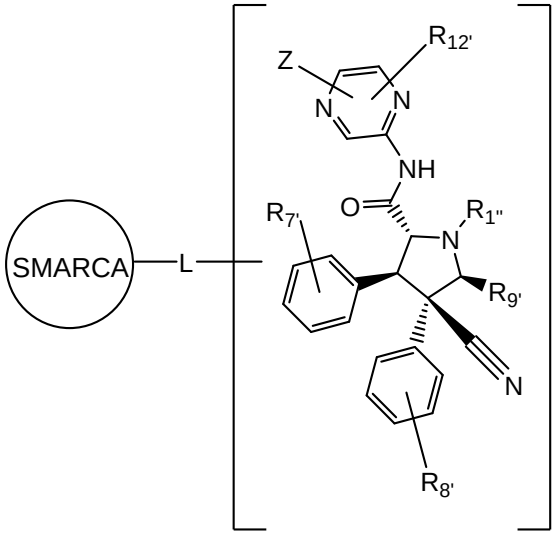
I-aaa-14



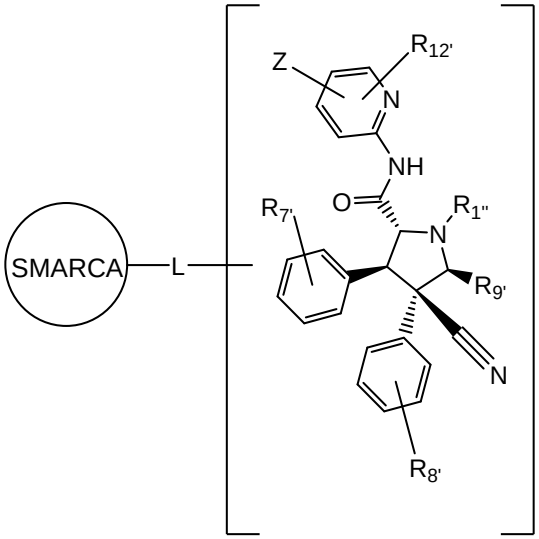
I-aaa-15



I-aaa-16



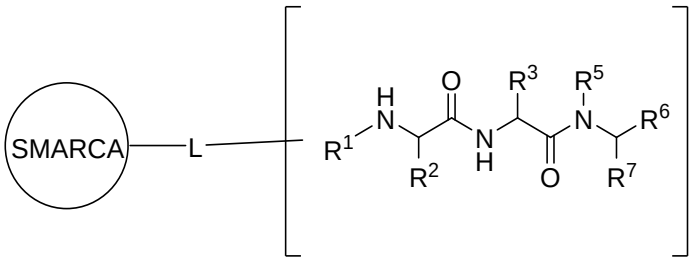
I-aaa-17



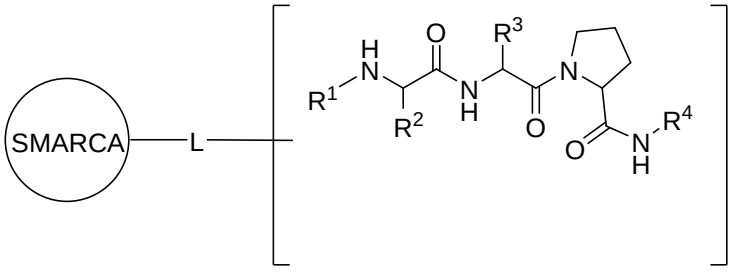
I-aaa-18

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, $R_{1'}$, $R_{2'}$, $R_{3'}$, $R_{4'}$, $R_{5'}$, $R_{6'}$, $R_{7'}$, $R_{8'}$, $R_{9'}$, $R_{10'}$, $R_{11'}$, $R_{12'}$, $R_{1''}$, A, A', A'', X, Y, y Z ha sido definida y descripta en WO 2017/011371 y US 2017/0008904, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

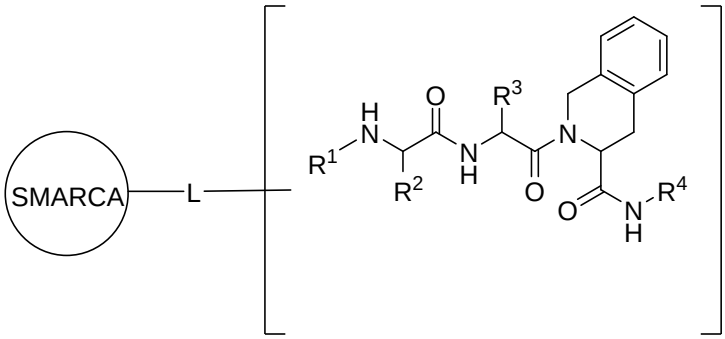
[00294] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa IAP por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-bbb-1**, **I-bbb-2**, **I-bbb-3**, o **I-bbb-4** respectivamente:



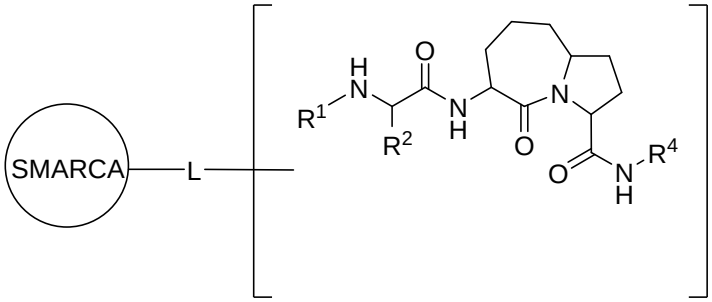
I-bbb-1



I-bbb-2



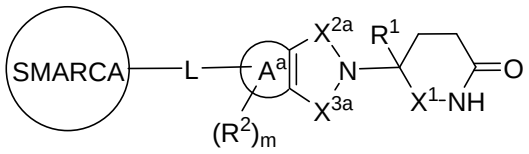
I-bbb-3



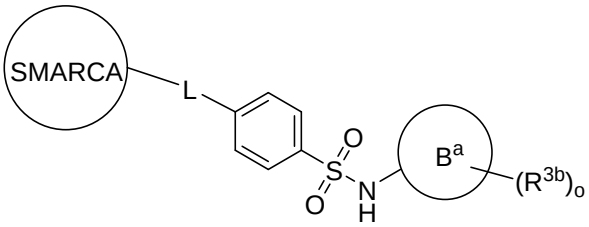
I-bbb-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7, ha sido definida y descripta en WO 2017/011590 y US 2017/0037004, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

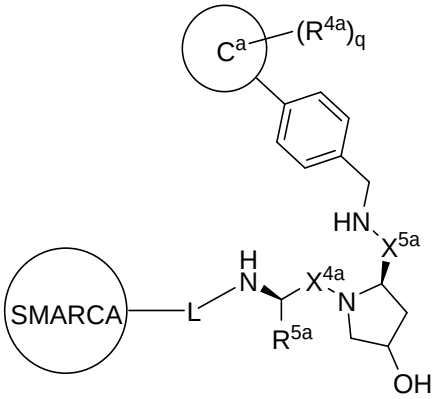
[00295] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon), un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa DCAF15, o un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa VHL; por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ccc-1**, **I-ccc-2**, o **I-ccc-3**:



I-ccc-1

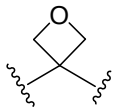


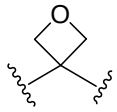
I-ccc-2



I-ccc-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde:

cada uno entre X^1, X^{2a}, y X^{3a} es independientemente un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

cada uno entre X^{4a} y X^{5a} es independientemente un resto bivalente seleccionado entre $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  ;

R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^2, R^{3b}, y R^{4a} es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$;

R^{5a} es hidrógeno o alifático C_{1-6};

cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

Ring A^a es un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno, carbociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno,

oxígeno o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

el Anillo B^a es seleccionado entre arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre;

el Anillo C^a es seleccionado entre arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

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

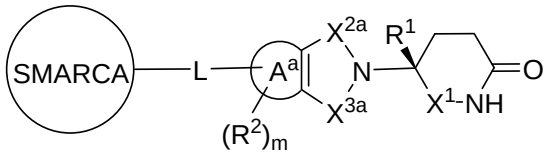
o es 0, 1, 2, 3 o 4;

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

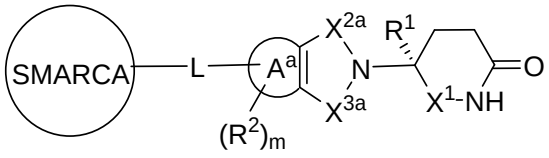
cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00296] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I-ccc-1**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ccc′-1** o **I-ccc′′-1**:

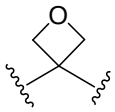


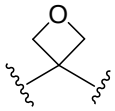
I-ccc′-1



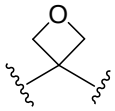
I-ccc′′-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde SMARCA, L, Anillo A^a, X^1, X^{2a}, X^{3a}, R^1, R^2 y m han sido descriptos previamente.

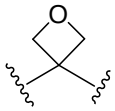
[00297] Según se ha definido y descripto en la presente, cada uno entre X^1, X^{2a}, y X^{3a} es independientemente un resto bivalente seleccionado entre un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[00298] En algunas formas de realización, X^1 es un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

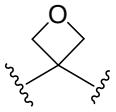
[00299] En algunas formas de realización, X^1 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

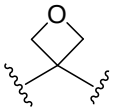
[00300] En algunas formas de realización, X^{2a} es un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[00301] En algunas formas de realización, X^{2a} se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

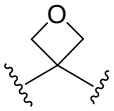
[00302] En algunas formas de realización, X^{3a} es un enlace covalente, $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[00303] En algunas formas de realización, X^{3a} se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00304] Según se ha definido y descripto en la presente, cada uno entre X^4 y X^5 es independientemente un resto bivalente seleccionado entre $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[00305] En algunas formas de realización, X^{4a} es $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[00306] En algunas formas de realización, X^{4a} se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00307] En algunas formas de realización, X^{5a} es $–CH_2–$, –C(O)–, –C(S)–, o  .

[00308] En algunas formas de realización, X^{5a} se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00309] Según se ha definido y descripto en la presente, R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido.

[00310] En algunas formas de realización, R^1 es hidrógeno, deuterio, halógeno, –CN, –OR, –SR, –S(O)R, $–S(O)_2R$, $–NR_2$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido.

[00311] En algunas formas de realización, R^1 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00312] Según se ha definido y descripto en la presente, cada uno de R^2, R^{3b}, y R^{4a} es independientemente hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$.

[00313] En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$.

[00314] En algunas formas de realización, R^2 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00315] En algunas formas de realización, R^{3b} es hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$.

[00316] En algunas formas de realización, R^{3b} es metilo.

[00317] En algunas formas de realización, R^{3b} se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00318] En algunas formas de realización, R^{4a} es hidrógeno, $–R^6$, halógeno, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, o $–N(R)S(O)_2R$.

[00319] En algunas formas de realización, R^{4a} es metilo.

[00320] En algunas formas de realización, R^{4a} se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00321] Según se ha definido y descripto en la presente, R^{5a} es hidrógeno o alifático C_{1-6}.

[00322] En algunas formas de realización, R^{5a} es *t*-butilo.

[00323] En algunas formas de realización, R^{5a} se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00324] Según se ha definido y descripto en la presente, cada R^6 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00325] En algunas formas de realización, R^6 es un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^6 es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^6 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, R^6 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00326] En algunas formas de realización, R^6 se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00327] Según se ha definido y descripto en la presente, Anillo A^a es un anillo fusionado seleccionado entre arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno, carbociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros, heterociclilo parcialmente saturado de 5 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00328] En algunas formas de realización el Anillo A^a es un arilo fusionado de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno. En algunas formas de realización el Anillo A^a es un carbociclilo fusionado parcialmente saturado de 5 a 7 miembros. En algunas formas de realización el Anillo A^a es un heterociclilo fusionado parcialmente saturado de 5 a 7 miembros con 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas formas de realización el Anillo A^a es un heteroarilo fusionado de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

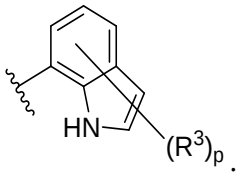
[00329] En algunas formas de realización, el Anillo A^a es un fenilo fusionado.

[00330] En algunas formas de realización, el Anillo A^a se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00331] Según se ha definido y descripto en la presente, Anillo B^a es seleccionado entre arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[00332] En algunas formas de realización, el Anillo B^a es un arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno. En algunas formas de realización, el Anillo B^a es un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o

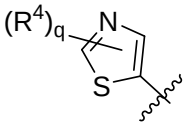
azufre.

[00333] En algunas formas de realización, el Anillo B[a] es  .

[00334] En algunas formas de realización, el Anillo B[a] se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00335] Según se ha definido y descripto en la presente, Anillo C[a] es seleccionado entre arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno o un heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00336] En algunas formas de realización, el Anillo C[a] es un arilo de 6 miembros que contiene 0-2 átomos de nitrógeno. En algunas formas de realización, el Anillo C[a] es un heteroarilo de 5 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00337] En algunas formas de realización, el Anillo C[a] es  .

[00338] En algunas formas de realización, el Anillo C[a] se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00339] Según se ha definido y descripto en la presente, m es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00340] En algunas formas de realización, m es 0. En algunas formas de realización, m es 1. En algunas formas de realización, m es 2. En algunas formas de realización, m es 3. En algunas formas de realización, m es 4.

[00341] En algunas formas de realización, m se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00342] En algunas formas de realización, o se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00343] Según se ha definido y descripto en la presente, o es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00344] En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2. En algunas formas de realización, o es 3. En algunas formas de realización, o es 4.

[00345] En algunas formas de realización, o se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00346] Según se ha definido y descripto en la presente, q es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00347] En algunas formas de realización, q es 0. En algunas formas de realización, q es 1. En algunas formas de realización, q es 2. En algunas formas de realización, q es 3. En algunas formas de realización, q es 4.

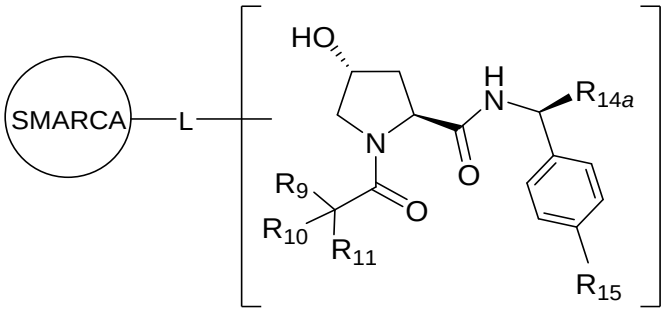
[00348] En algunas formas de realización, q se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00349] Según se ha definido y descripto en la presente, cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o: dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00350] En algunas formas de realización, R es hidrógeno. En algunas formas de realización, R es fenilo. En algunas formas de realización, R es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, R es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00351] En algunas formas de realización, R se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

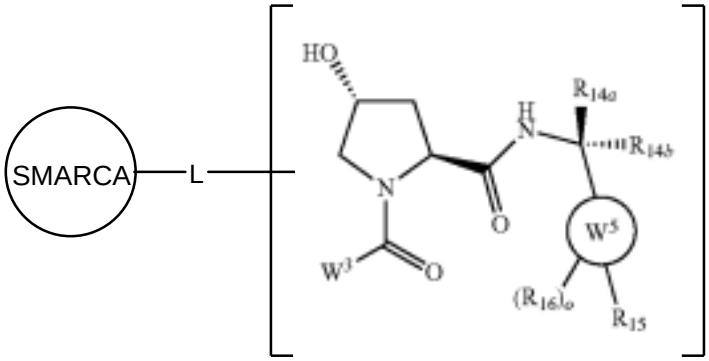
[00352] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a VHL por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ddd**:



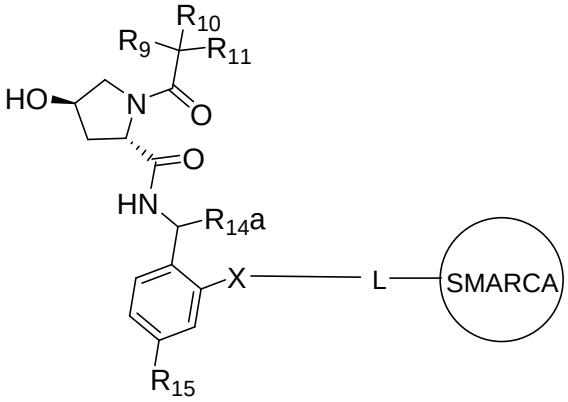
I-ddd

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a}, y R_{15} ha sido descripta y definida en WO 2017/030814, WO 2016/118666, y US 2017/0327469, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

[00353] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a VHL por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-eee-1 o I-eee-2**:



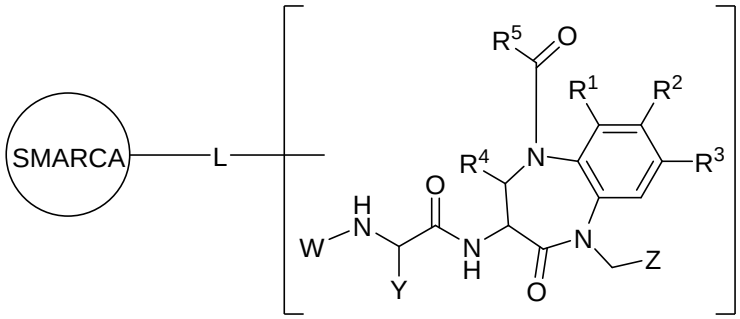
I-eee-1



I-eee-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables X, W, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{14a}, y R_{14b}, R_{15}, R^{16}, y *o* han sido descriptas y definida en WO 2017/030814, WO 2016/118666, y US 2017/0327469, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

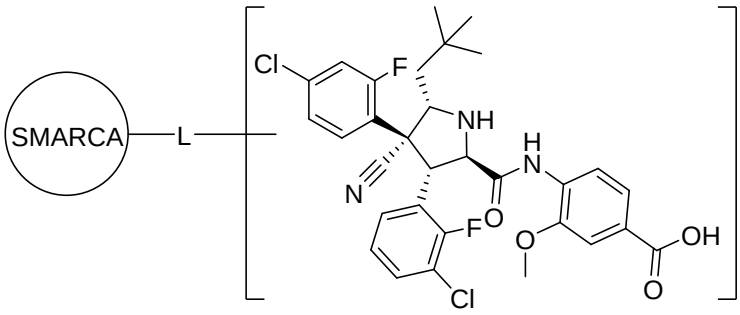
[00354] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a IAP por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-fff**:



I-fff

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables W, Y, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, y R^5 han sido descriptas y definidas en WO 2014/044622, US 2015/0225449. WO 2015/071393, y US 2016/0272596, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

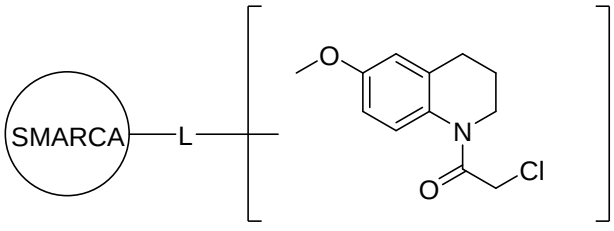
[00355] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a MDM2 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ggg**:



I-ggg

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, según lo descripto y definido en Hines, J. et al., *Cancer Res.* (DOI: 10,1158/0008-5472.CAN-18-2918), que se incorpora por completo a la presente como referencia.

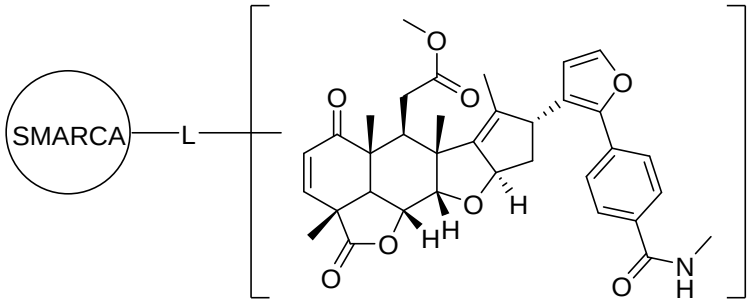
[00356] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a DCAF16 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-hhh**:



I-hhh

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, según lo descripto y definido en Zhang, X. et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10,1101/443804), que se incorpora por completo a la presente como referencia.

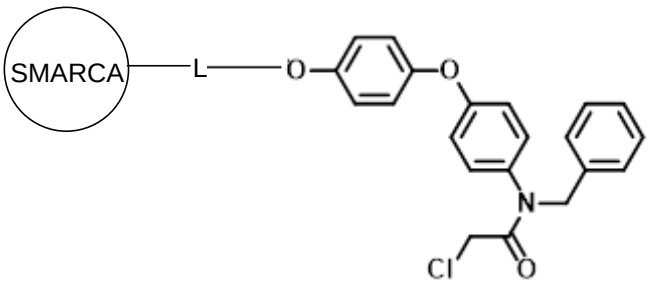
[00357] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a RNF114 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-iii**:



I-iii

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, según lo descripto y definido en Spradin, J.N. et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10,1101/436998), que se incorpora por completo a la presente como referencia.

[00358] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a RNF4 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-jjj**:

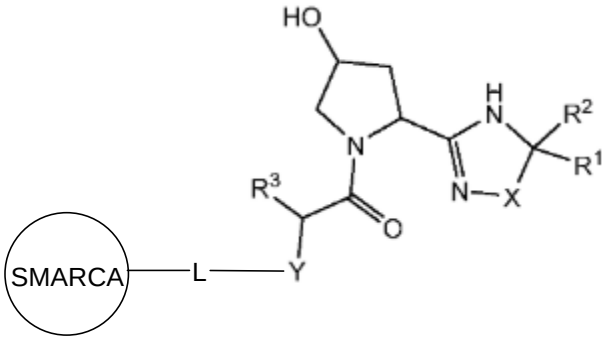


I-jjj

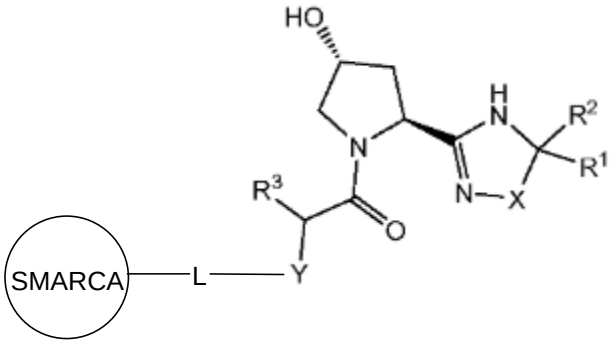
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, según lo descripto y definido en Ward, C.C., et al., *bioRxiv* (doi: https://doi.org/10,1101/439125), que se incorpora por completo a la presente como referencia.

[00359] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a VHL por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-**

nnn-1 o **I-nnn-2**:



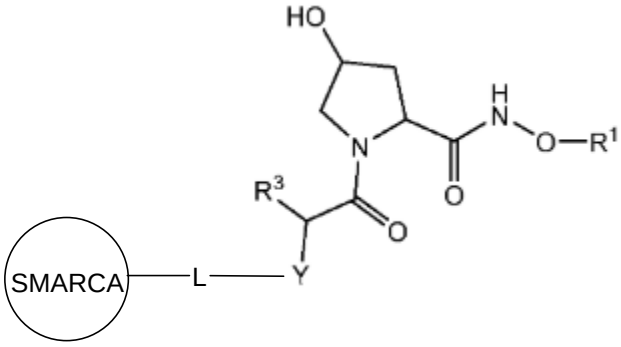
I-nnn-1



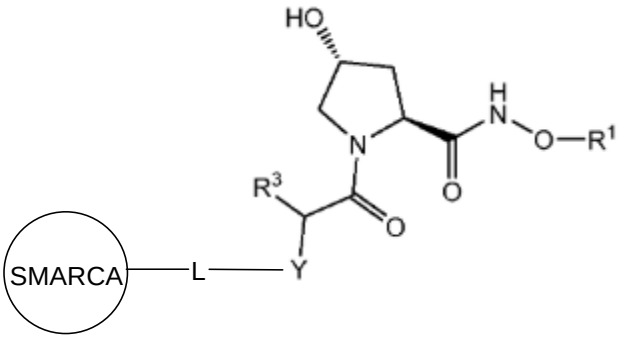
I-nnn-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables R^1, R^2, R^3, X, e Y ha sido definida y descripta en WO 2019/084026, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

[00360] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a VHL por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ooo-1** o **I-ooo-2**:



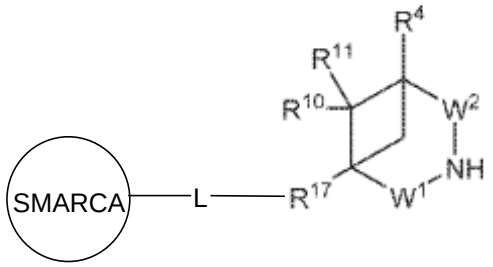
I-ooo-1



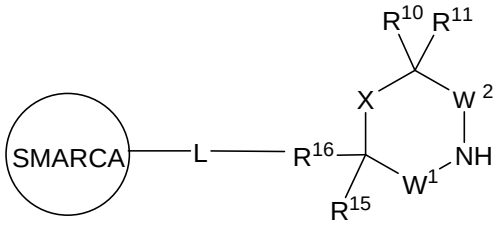
I-ooo-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables R^1, R^3, e Y ha sido definida y descripta en WO 2019/084030, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

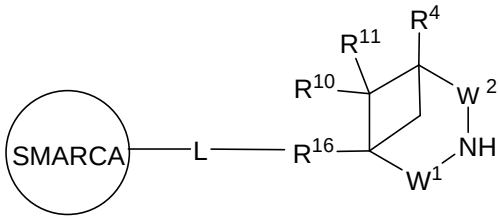
[00361] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa (cereblon) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ppp-1**, **I-ppp-2**, **I-ppp-3**, **o I-ppp-4**:



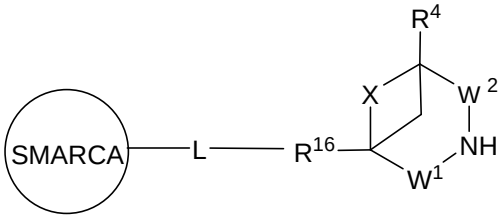
I-ppp-1



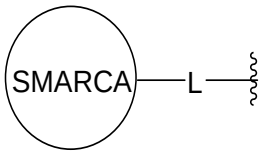
I-ppp-2

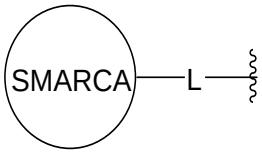


I-ppp-3

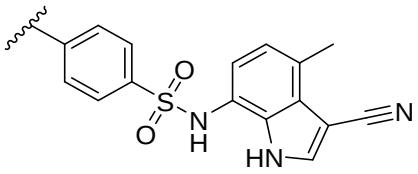


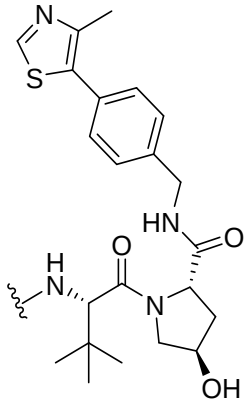
I-ppp-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido previamente definidos y descriptos en la presente, y en donde cada una entre las variables R^4, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, W^1, W^2, y X han sido definidas en WO 2019/099868 que se incorpora por completo a la presente como referencia, y en donde 

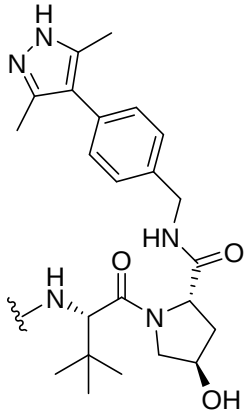
se une a R^{17} o R^{16} en el sitio de unión de R^{12} según lo definido en WO 2018/237026, de manera tal que 

toma el lugar del sustituyente R^{12}.

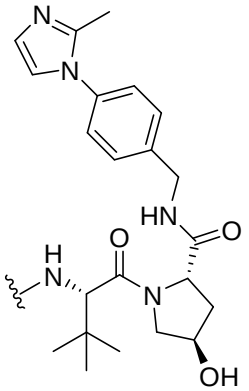
[00362] En algunas formas de realización, LBM es 

. En algunas formas de realización, LBM es 

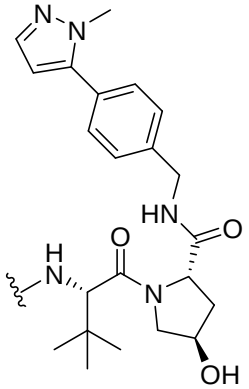
. En algunas formas de realización, LBM es



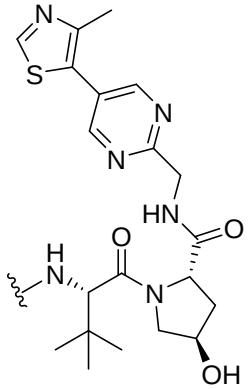
. En algunas formas de realización, LBM es



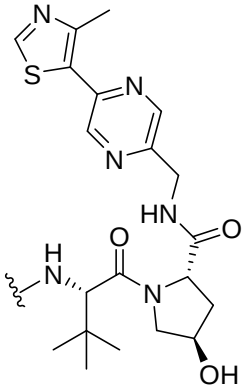
. En algunas formas de realización, LBM es



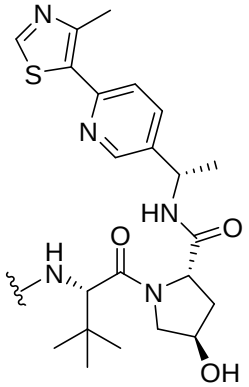
. En algunas formas de realización, LBM es



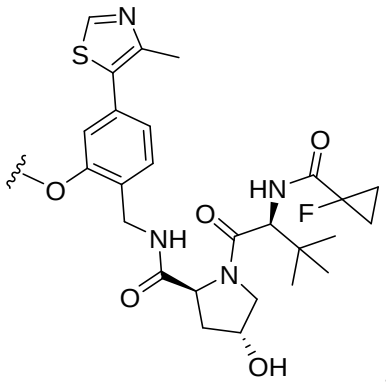
. En algunas formas de realización, LBM es



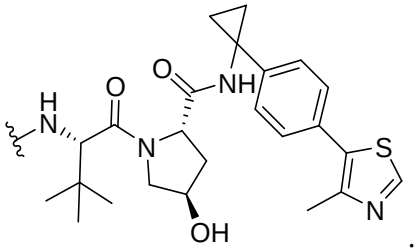
. En algunas formas de realización, LBM es



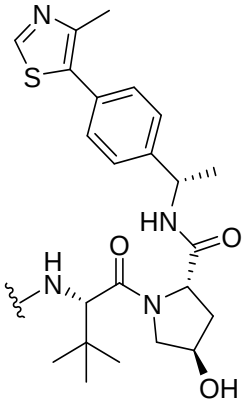
. En algunas formas de realización, LBM es



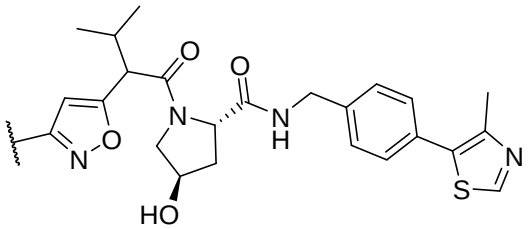
. En algunas formas de realización, LBM es



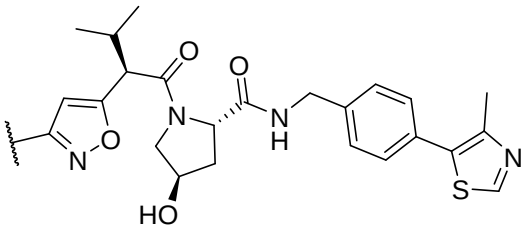
. En algunas formas de realización, LBM es



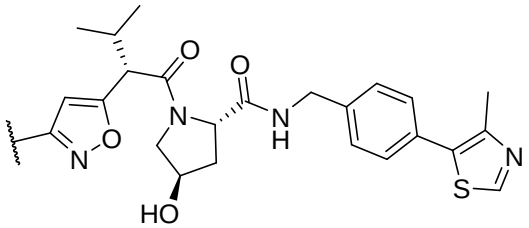
. En algunas formas de realización, LBM es



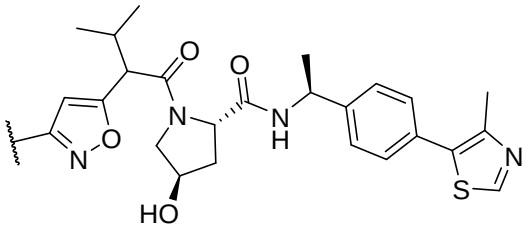
. En algunas formas de realización, LBM es



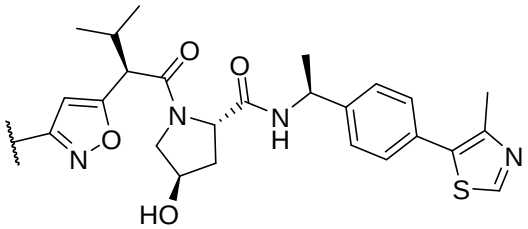
. En algunas formas de realización, LBM es



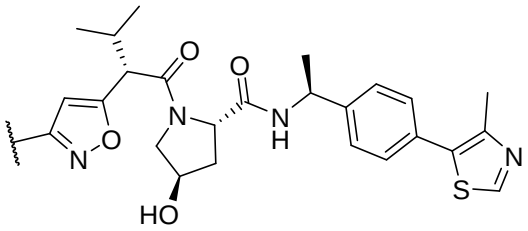
. En algunas formas de realización, LBM es



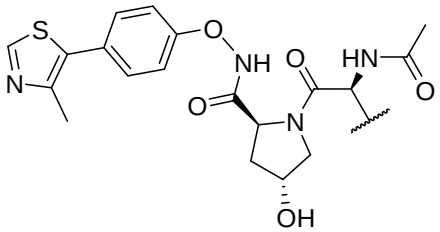
. En algunas formas de realización, LBM es



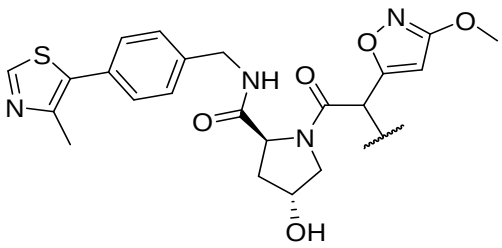
. En algunas formas de realización, LBM es



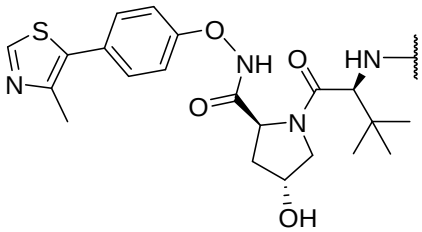
. En algunas formas de realización, LBM es



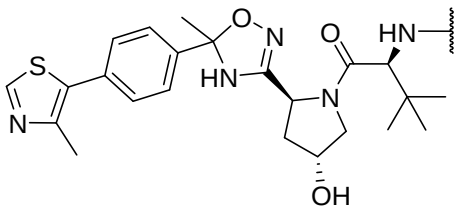
. En algunas formas de realización, LBM es



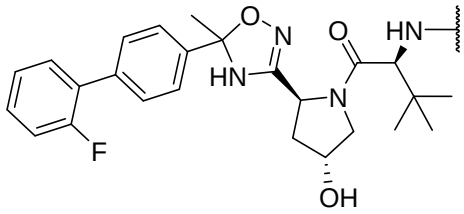
. En algunas formas de realización, LBM es



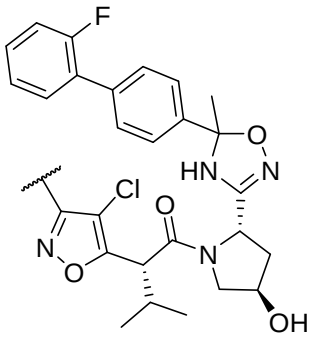
. En algunas formas de realización, LBM es



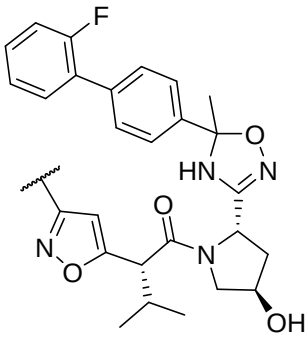
. En algunas formas de realización, LBM es



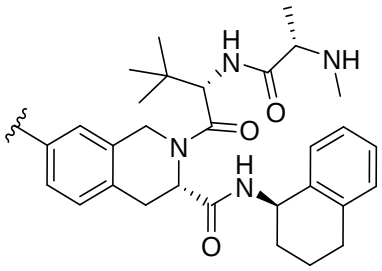
. En algunas formas de realización, LBM es



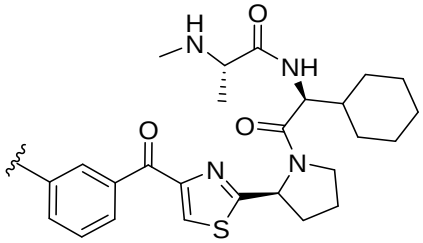
. En algunas formas de realización, LBM es



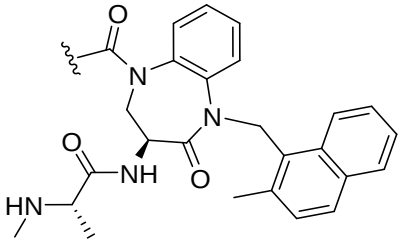
. En algunas formas de realización, LBM es



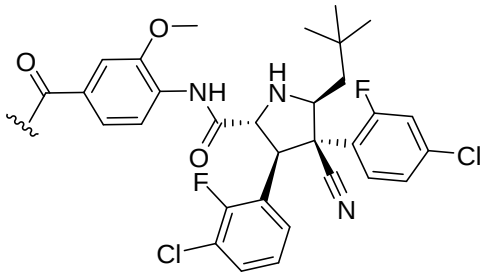
. En algunas formas de realización, LBM es



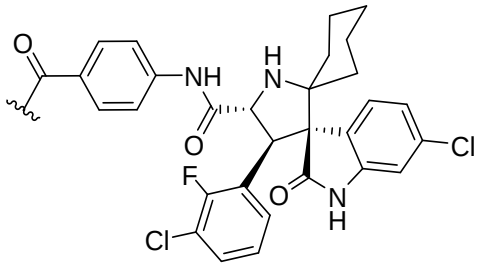
. En algunas formas de realización, LBM es



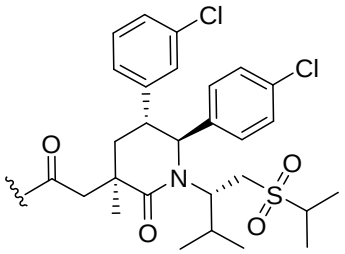
. En algunas formas de realización, LBM es



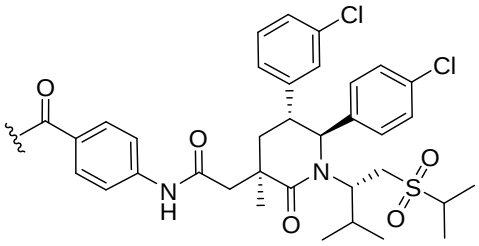
. En algunas formas de realización, LBM es



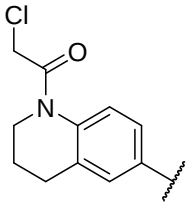
. En algunas formas de realización, LBM es



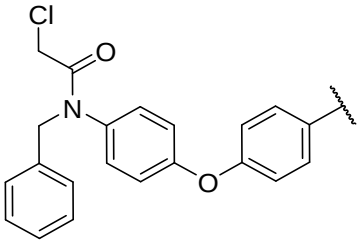
. En algunas formas de realización, LBM es



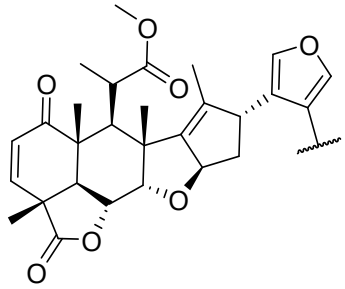
. En algunas formas de realización, LBM es



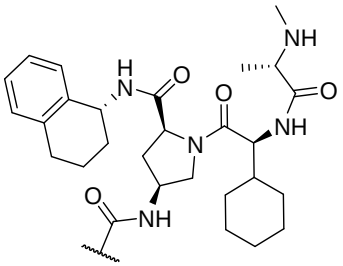
. En algunas formas de realización, LBM es

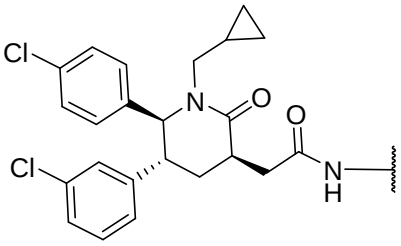


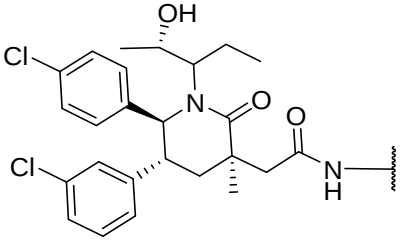
. En algunas formas de realización, LBM es

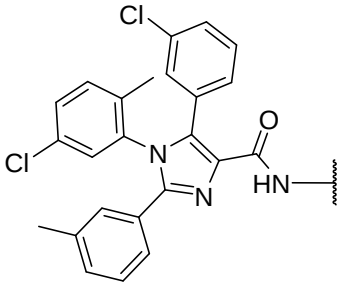


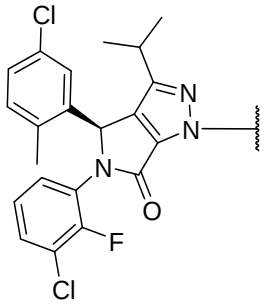
. En algunas formas de realización, LBM es


. En algunas formas de realización, LBM es

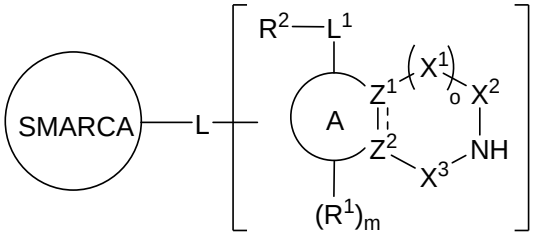

. En algunas formas de realización, LBM es


. En algunas formas de realización, LBM es


. En algunas formas de realización, LBM es

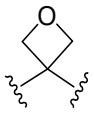

.

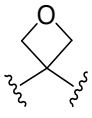
[00363] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa CRBN por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-qqq**:



I-qqq

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, en donde:

cada X^1 es independientemente $-CH_2-$, -O-, -NR-, $-CF_2-$,  , -C(O)-, -C(S)-, o  ;

X^2 y X^3 son independientemente $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)-, o  ;

Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

el Anillo A es un anillo fusionado seleccionado entre benzo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

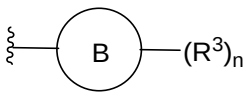
L^1 es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -CRF-, $-CF_2-$, -NR-, o $-S(O)_2-$;

cada R^1 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, deuterio, R^4, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CR_2F$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-Si(OR)R_2$, y $-SiR_3$; o

dos grupos R^1 son opcionalmente tomados en conjunto para formar un anillo arilo parcialmente insaturado o fusionado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada R es independientemente seleccionado entre hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo, saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^2 se selecciona entre 

o hidrógeno;

el Anillo B es fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico mono o bicíclico saturado o parcialmente

insaturado de 4-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde el Anillo B además está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

cada R^3 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, deuterio, R^4, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, y $-SiR_3$;

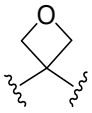
cada R^4 es independientemente seleccionado entre un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

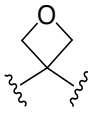
---- es un enlace simple o doble;

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

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

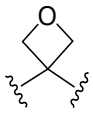
o es 0, 1, o 2.

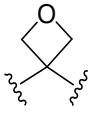
[00364] Según se ha definido y descripto en la presente cada X^1 es independientemente un enlace covalente, $-CH_2-$, -O-, -NR-, $-CF_2-$,  , -C(O)-, -C(S)-, o  .

[00365] En algunas formas de realización, X^1 es un enlace covalente. En algunas formas de realización, X^1 es $-CH_2-$. En algunas formas de realización, X^1 es -O-. En algunas formas de realización, X^1 es -NR-. En algunas formas de realización, X^1 es $-CF_2-$. En algunas formas de realización, X^1 es  . En algunas formas de realización, X^1 es -C(O)-. En algunas formas de realización, X^1 es -C(S)-. En algunas formas de realización, X^1 es  .

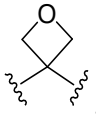
[00366] En ciertas formas de realización, X^1 se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00367] Según se ha definido y descripto en la presente, X^2 y X^3 son independientemente $-CH_2-$, -C(O)-,

-C(S)-, o  .

[00368] En algunas formas de realización, X^2 y X^3 son independientemente $-CH_2-$. En algunas formas de realización, X^2 y X^3 son independientemente -C(O)-. En algunas formas de realización, X^2 y X^3 son independientemente -C(S)-. En algunas formas de realización, X^2 y X^3 son independientemente  .

[00369] En ciertas formas de realización, X^2 y X^3 son independientemente seleccionados entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00370] Según se ha definido y descripto en la presente, X^4 es un enlace covalente, $-CH_2-$, $-CR_2-$, -O-, -NR-, $-CF_2-$,  , -C(O)-, -C(S)-, o  .

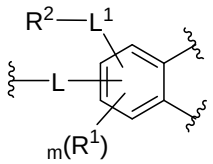
[00371] Según se ha definido y descripto en la presente, Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

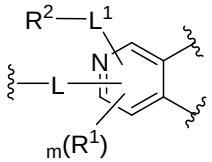
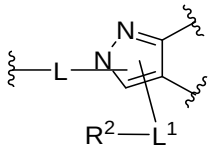
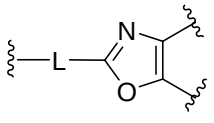
[00372] En algunas formas de realización, Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono. En algunas formas de realización, Z^1 y Z^2 son independientemente un átomo de carbono.

[00373] En ciertas formas de realización, Z^1 y Z^2 son independientemente seleccionados entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00374] Según se ha definido y descripto en la presente, el Anillo A es un anillo fusionado seleccionado entre benzo, un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00375] En algunas formas de realización, el Anillo A es benzo. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros fusionado que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros fusionado que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00376] En algunas formas de realización, el Anillo A es  . En algunas formas de

realización, el Anillo A es  . En algunas formas de realización, el Anillo A es  . En algunas formas de realización, el Anillo A es  .

[00377] En ciertas formas de realización, el Anillo A se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00378] Según se ha definido y descripto en la presente, L^1 es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -CRF-, $-CF_2-$, -NR-, o $-S(O)_2-$.

[00379] En algunas formas de realización, L^1 es un enlace covalente. En algunas formas de realización, L^1 es una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada lineal o ramificada bivalente C_{1-3} en donde 1-2 unidades de metileno de la cadena son independiente y opcionalmente reemplazadas con -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -CRF-, $-CF_2-$, -NR-, o $-S(O)_2-$.

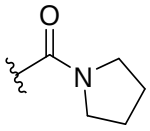
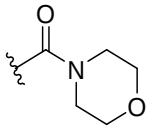
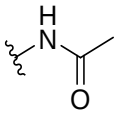
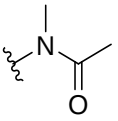
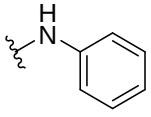
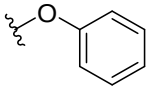
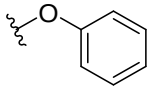
[00380] En algunas formas de realización, L^1 es -C(O)-.

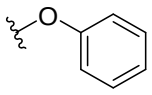
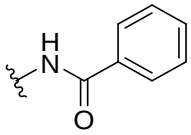
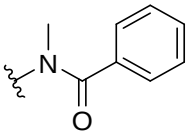
[00381] En ciertas formas de realización, L^1 se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00382] Según se ha definido y descripto en la presente, cada R^1 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, deuterio, R^4, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-Si(OR)R_2$, y $-SiR_3$, o dos grupos R^1 son opcionalmente tomados en conjunto para formar un anillo arilo parcialmente insaturado o fusionado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

[00383] En algunas formas de realización, R^1 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^1 es deuterio. En algunas formas de realización, R^1 es R^4. En algunas formas de realización, R^1 es halógeno. En algunas formas de realización, R^1 es –CN. En algunas formas de realización, R^1 es $-NO_2$. En algunas formas de realización, R^1 es –OR. En algunas formas de realización, R^1 es –SR. En algunas formas de realización, R^1 es $-NR_2$. En algunas formas de realización, R^1 es $-S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^1 es $-S(O)_2NR_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -S(O)R. En algunas formas de realización, R^1 es

-CF_2R. En algunas formas de realización, R^1 es -CF_3. En algunas formas de realización, R^1 es -$CR_2(OR)$. En algunas formas de realización, R^1 es -$CR_2(NR_2)$. En algunas formas de realización, R^1 es -C(O)R. En algunas formas de realización, R^1 es -C(O)OR. En algunas formas de realización, R^1 es -$C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -C(O)N(R)OR. En algunas formas de realización, R^1 es -OC(O)R. En algunas formas de realización, R^1 es -$OC(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -$C(S)NR_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -N(R)C(O)OR. En algunas formas de realización, R^1 es -N(R)C(O)R. En algunas formas de realización, R^1 es -$N(R)C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -$N(R)S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^1 es -$OP(O)R_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -$OP(O)(OR)_2$,. En algunas formas de realización, R^1 es -$OP(O)(OR)NR_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -$OP(O)(NR_2)_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -$Si(OR)R_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -SiR_3. En algunas formas de realización, dos grupos R1 son opcionalmente tomados en conjunto para formar un anillo arilo parcialmente insaturado o fusionado de 5-8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

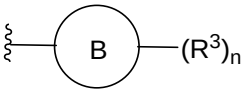
[00384] En algunas formas de realización, R^1 es fluoro. En algunas formas de realización, R^1 es bromo. En algunas formas de realización, R^1 es metilo. En algunas formas de realización, R^1 es -OH. En algunas formas de realización, R^1 es -NH_2. En algunas formas de realización, R^1 es -$NHCH_3$. En algunas formas de realización, R^1 es -$N(CH_3)_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -$NHCH(CH_3)_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -$NHSO_2CH_3$. En algunas formas de realización, R^1 es -CH_2OH. En algunas formas de realización, R^1 es -CH_2NH_2. En algunas formas de realización, R^1 es -$C(O)NH_2$. En algunas formas de realización, R^1 es -$C(O)NHCH_3$. En algunas formas de realización, R^1 es  . En algunas formas de realización, R^1 es  . En algunas formas de realización, R^1 es  . En algunas formas de realización, R^1 es  . En algunas formas de realización, R^1 es  . En algunas formas de realización, R^1 es  . En algunas formas de realización, R^1 es  . En algunas

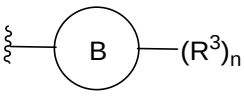
formas de realización, R^1 es  . En algunas formas de realización, R^1 es  . En algunas formas de realización, R^1 es  .

[00385] En ciertas formas de realización, cada R^1 es independientemente seleccionado entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00386] Según se ha definido precedentemente y descripto en la presente, cada R es independientemente seleccionado entre hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo, saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00387] En algunas formas de realización, R es hidrógeno. En algunas formas de realización, R es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, R es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo, saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

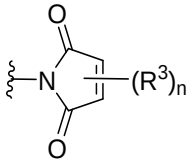
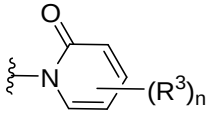
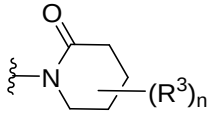
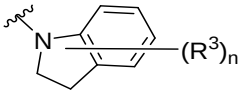
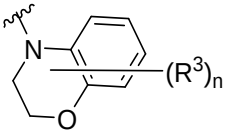
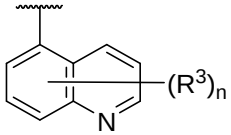
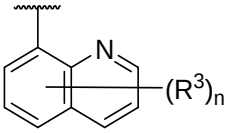
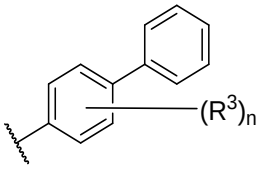
[00388] Según se ha definido y descripto en la presente, R^2 se selecciona entre  o hidrógeno.

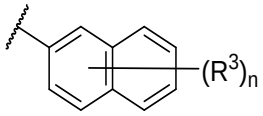
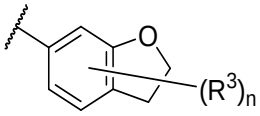
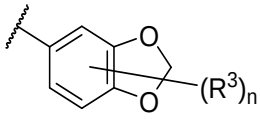
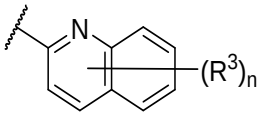
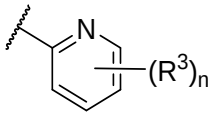
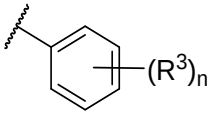
[00389] En una forma de realización R^2 es  . En algunas formas de realización, R^2 es hidrógeno.

[00390] En ciertas formas de realización, R^2 se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00391] Según se ha definido y descripto en la presente, el Anillo B es fenilo, un anillo carbocíclico o heterocíclico mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde el Anillo B además está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

[00392] En algunas formas de realización, el Anillo B es fenilo. En algunas formas de realización, el Anillo B es un anillo carbocíclico o heterocíclico mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre En algunas formas de realización, el Anillo B es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, el Anillo B además está opcionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo.

[00393] En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización, el Anillo B es  . En algunas formas de realización el Anillo B es  . En algunas formas de realización el Anillo B es  . En algunas formas de realización el Anillo B es  . En algunas formas de realización el Anillo B es  . En algunas formas de realización el Anillo B es  . En algunas formas de realización el Anillo B

es  . En algunas formas de realización el Anillo B es  . En algunas formas de realización el Anillo B es  . En algunas formas de realización el Anillo B es  . En algunas formas de realización el Anillo B es  . En algunas formas de realización el Anillo B es  .

[00394] En ciertas formas de realización, el Anillo B se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

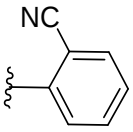
[00395] Según se ha definido y descripto en la presente, cada R^3 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, deuterio, R^4, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, y $-SiR_3$.

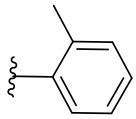
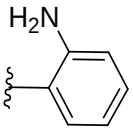
[00396] En algunas formas de realización, R^3 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^3 es deuterio. En algunas formas de realización, R^3 es R^4. En algunas formas de realización, R^3 es halógeno. En algunas formas de realización, R^3 es –CN. En algunas formas de realización, R^3 es $-NO_2$. En algunas formas de realización, R^3 es –OR. En algunas formas de realización, R^3 es –SR. En algunas formas de realización, R^3 es $-NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $-S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^3 es $-S(O)_2NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es -S(O)R. En algunas formas de realización, R^3 es $-CF_2R$. En algunas formas de realización, R^3 es $-CF_3$. En algunas formas de realización, R^3 es $-CR_2(OR)$. En algunas formas de realización, R^3 es $-CR_2(NR_2)$. En algunas formas de realización, R^3 es -C(O)R. En algunas formas de realización, R^3 es -C(O)OR. En algunas formas de realización, R^3 es $-C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es -C(O)N(R)OR. En algunas formas de realización, R^3 es -OC(O)R. En algunas formas de realización, R^3 es $-OC(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es -N(R)C(O)OR. En algunas formas de realización, R^3 es -N(R)C(O)R. En algunas formas de realización, R^3 es $-N(R)C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $-N(R)S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^3 es $-OP(O)R_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $-OP(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $-OP(O)(OR)NR_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $-OP(O)(NR_2)_2$. En algunas formas de realización, R^3 es $-SiR_3$.

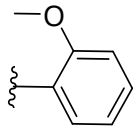
[00397] En ciertas formas de realización, R^3 se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

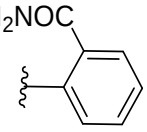
[00398] Según se ha definido y descripto en la presente, cada R^4 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

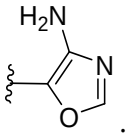
[00399] En algunas formas de realización, R^4 es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^4 es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^4 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, R^4 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

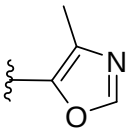
[00400] En algunas formas de realización, R^4 es 

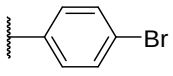
. En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es 

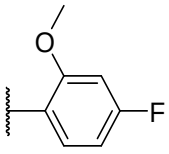
. En algunas formas de realización, R^4 es 

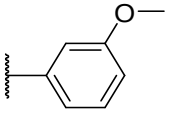
. En algunas formas de realización, R^4 es 

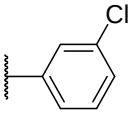
. En algunas formas de realización, R^4 es 

. En algunas formas de realización, R^4 es 

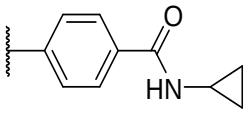
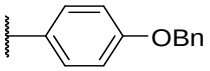
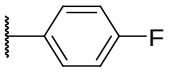
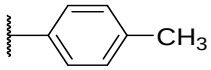
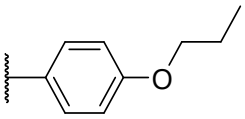
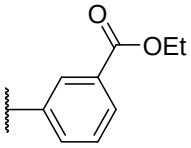
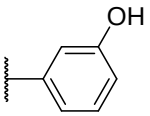
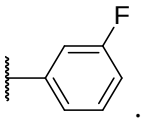
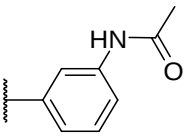
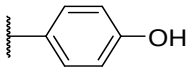
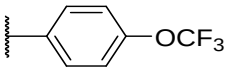
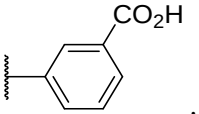
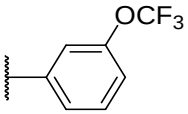
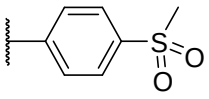
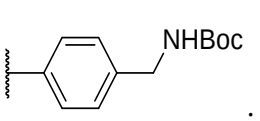
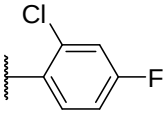
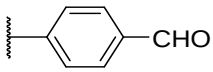
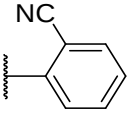
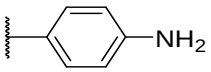
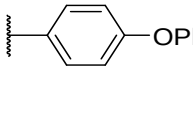
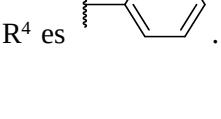
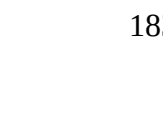
. En algunas formas de realización, R^4 es 

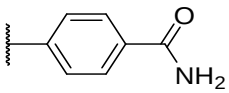
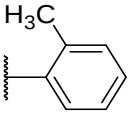
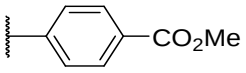
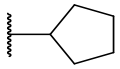
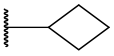
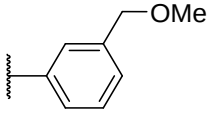
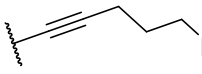
. En algunas formas de realización, R^4 es 

. En algunas formas de realización, R^4 es 

. En algunas formas de realización, R^4 es 

. En algunas formas

de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas formas de realización, R^4 es . En algunas

formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  . En algunas formas de realización, R^4 es  .

[00401] En ciertas formas de realización, R^4 se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00402] Según se ha definido y descripto en la presente,  es un enlace simple o doble.

[00403] En algunas formas de realización,  es un enlace simple. En algunas formas de realización,  es un enlace doble.

[00404] En ciertas formas de realización,  se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00405] Según se ha definido y descripto en la presente, m es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00406] En algunas formas de realización, m es 0. En algunas formas de realización, m es 1. En algunas formas de realización, m es 2. En algunas formas de realización, m es 3. En algunas formas de realización, m es 4.

[00407] En ciertas formas de realización, m se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00408] Según se ha definido y descripto en la presente, n es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00409] En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2. En algunas formas de realización, n es 3. En algunas formas de realización, n es 4.

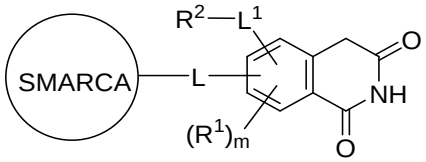
[00410] En ciertas formas de realización, n se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00411] Según se ha definido y descripto en la presente, o es 0, 1, o 2.

[00412] En algunas formas de realización, o es 0. En algunas formas de realización, o es 1. En algunas formas de realización, o es 2.

[00413] En ciertas formas de realización, o se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

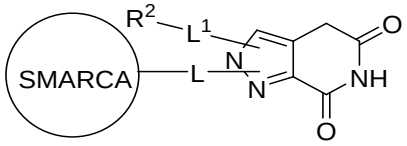
[00414] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es benzo, o es 1, X^1 es -CH_2-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-1**:



I-qqq-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, L^1, R^1, R^2, y m han sido previamente definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

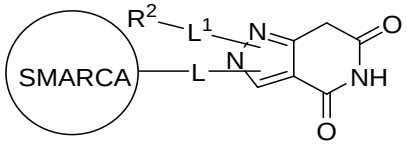
[00415] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es imidazolilo, o es 1, X^1 es -CH_2-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-2**:



I-qqq-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, L^1, y R^2 ha sido definido previamente y descripto en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

[00416] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es imidazolilo, o es 1, X^1 es -CH_2-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-3**:

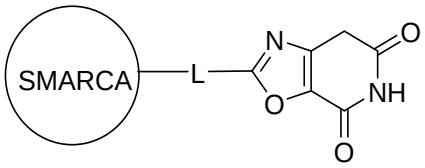


I-qqq-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, L^1, y R^2 ha sido definido previamente y descripto en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

[00417] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es oxazolilo, o es 1, X^1 es -CH_2-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son

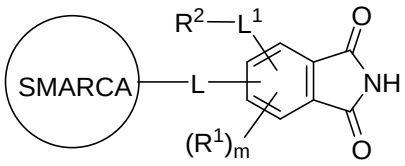
átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-4**:



I-qqq-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA y L ha sido definido previamente y descripto en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

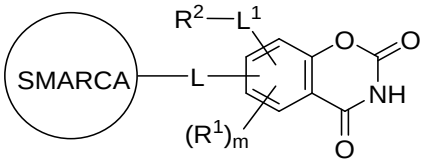
[00418] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es benzo, o es 0, X^1 es un enlace covalente, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-5**:



I-qqq-5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, L^1, R^1, R^2, y m han sido previamente definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

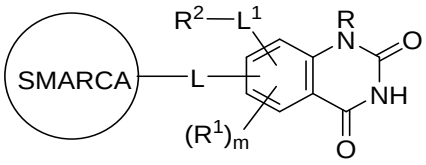
[00419] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es benzo, o es 1, X^1 es -O-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-6**:



I-qqq-6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, L^1, R^1, R^2, y m han sido previamente definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

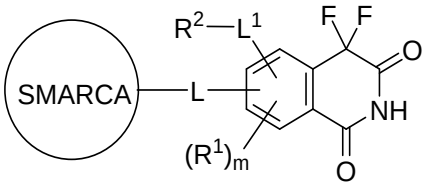
[00420] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es benzo, o es 1, X^1 es -NR-, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-7**:



I-qqq-7

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, L^1, R, R^1, R^2, y m han sido previamente definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

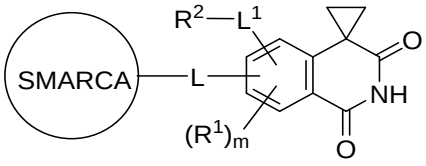
[00421] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es benzo, o es 1, X^1 es $-CF_2-$, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-8**:



I-qqq-8

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, L^1, R^1, R^2, y m han sido previamente definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

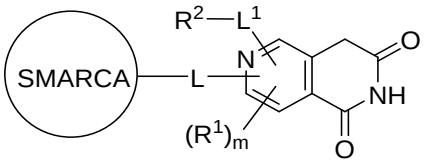
[00422] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es benzo, o es 1, X^1 es  , X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-9**:



I-qqq-9

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, L^1, R^1, R^2, y m han sido previamente definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

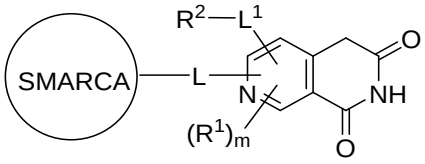
[00423] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es piridilo, o es 1, X^1 es $-CH_2-$, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-10**:



I-qqq-10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, L^1, R^1, R^2, y m han sido previamente definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

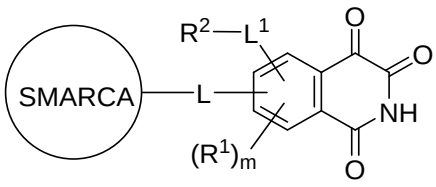
[00424] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es piridilo, o es 1, X^1 es $-CH_2-$, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-11**:



I-qqq-11

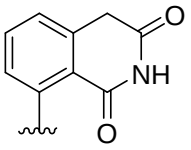
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, L^1, R^1, R^2, y m han sido previamente definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

[00425] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-qqq**, en donde el Anillo A es benzo, o es 1, X^1, X^2 y X^3 son -C(O)-, y Z^1 y Z^2 son átomos de carbono según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-qqq-12**:

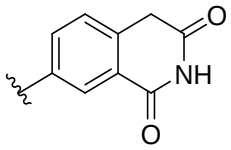
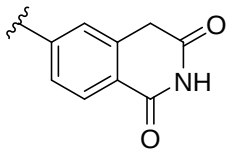
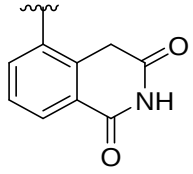
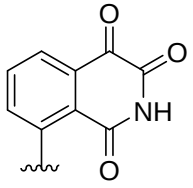
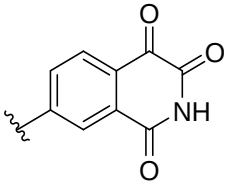
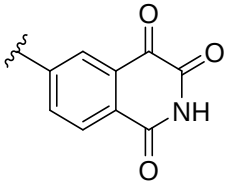
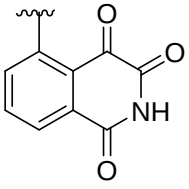


I-qqq-12

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, L^1, R^1, R^2, y m han sido previamente definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

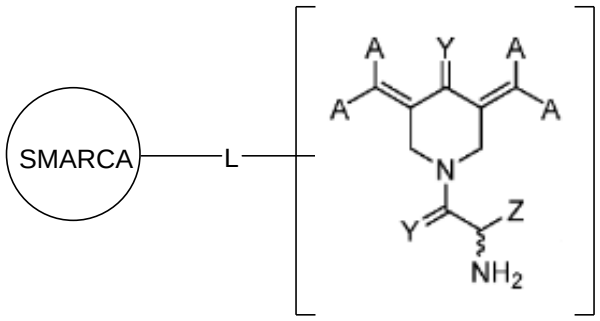
[00426] En algunas formas de realización, LBM es 

. En algunas formas de realización,

LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  .

[00427] En algunas formas de realización, LBM se selecciona entre aquellos en la **Tabla 1**, a continuación.

[00428] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a RPN13 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-rrr**:

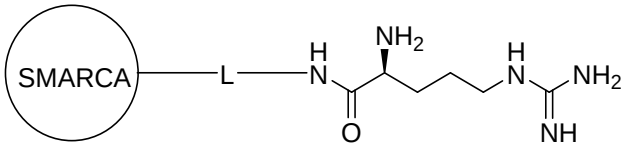


I-rrr

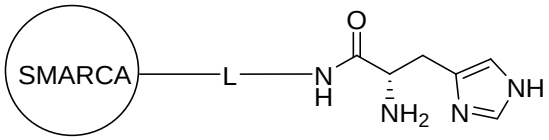
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables A, Y, y Z ha sido descripta y definida en WO 2019/165229, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

[00429] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula

I, en donde LBM es un resto de unión a Ubr1 según lo descripto en Shanmugasundaram, K. et al, J. Bio. Chem. 2019, doi: 10,1074/jbc.AC119,010790, que se incorpora por completo a la presente como referencia, por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-sss-1** o **I-sss-2**:



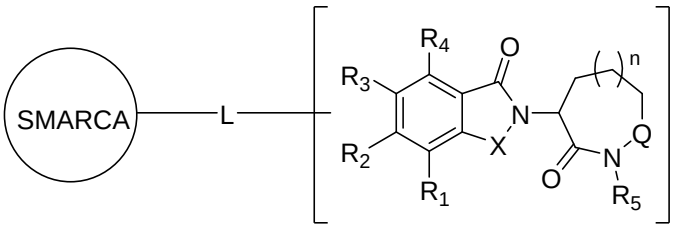
I-sss-1



I-sss-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente.

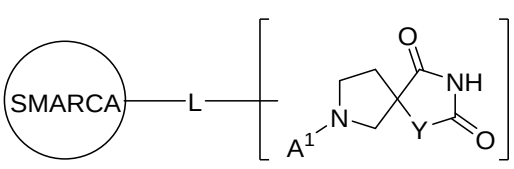
[00430] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a CRBN por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-ttt**:

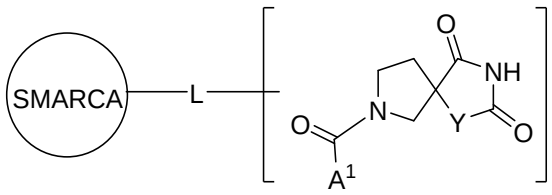


I-ttt

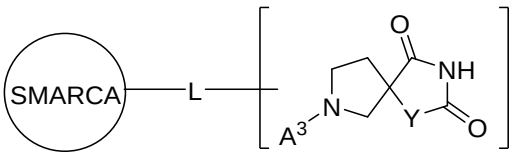
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, Q, X, y n ha sido descripta y definida en US 2019/276474, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

[00431] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa CRBN por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-uuu-1**, **I-uuu-2**, **I-uuu-3** o **I-uuu-4**:

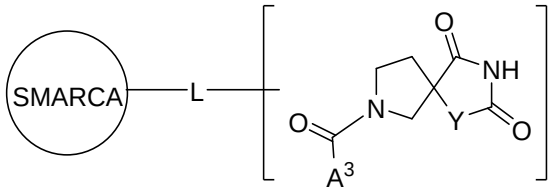




I-uuu-1



I-uuu-2

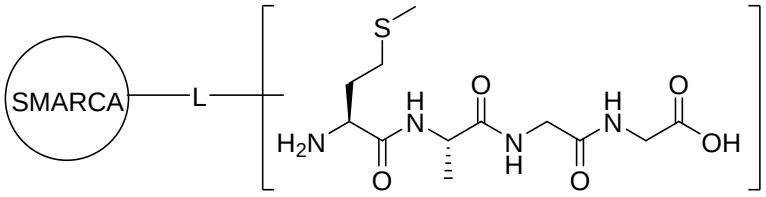


I-uuu-3

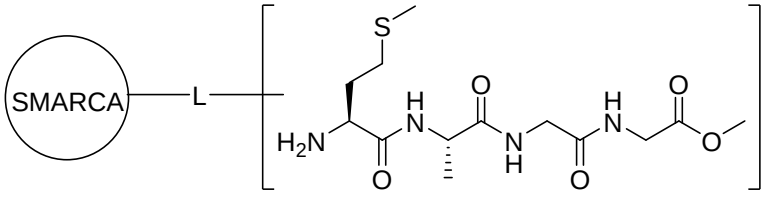
I-uuu-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables Y, A^1, y A^3 ha sido descripta y definida en WO 2019/236483, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

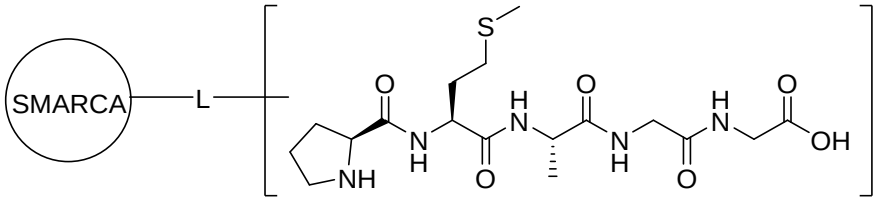
[00432] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa KLHDC2 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-vvv-1**, **I-vvv-2**, **I-vvv-3**, **o I-vvv-4**:



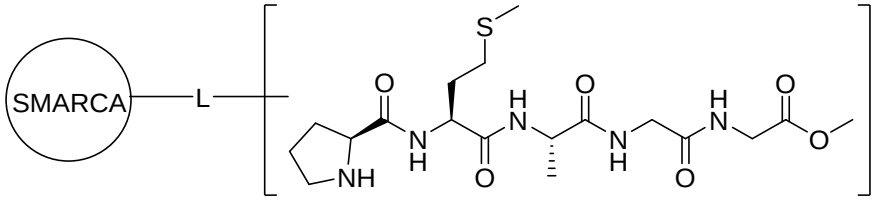
I-vvv-1



I-vvv-2



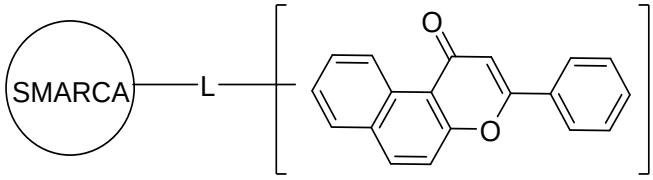
I-vvv-3



I-vvv-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

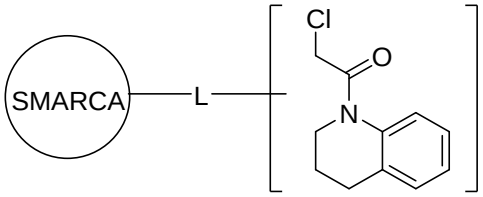
[00433] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa AHR por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-www**:



I-www

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

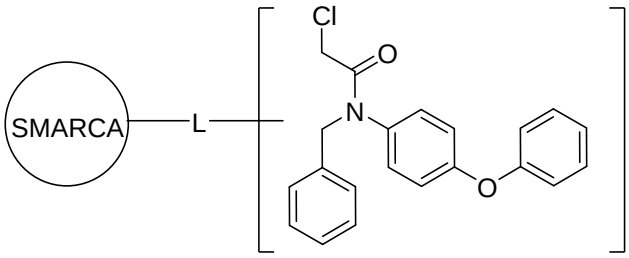
[00434] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa DCAF16 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-www-1**:



I-www-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

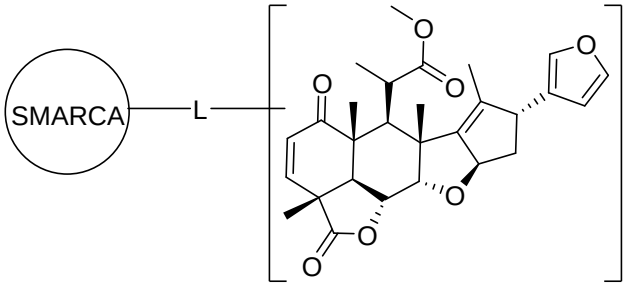
[00435] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa RNF4 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-www-2**:



I-www-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

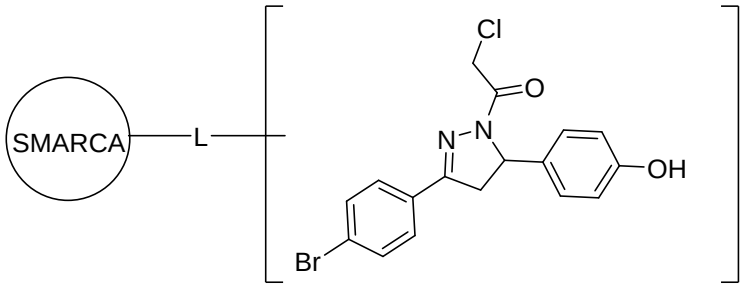
[00436] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa RNF114 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-www-3**:



I-www-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

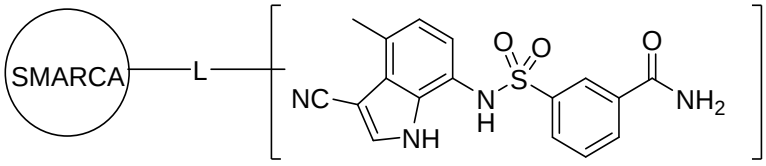
[00437] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa RNF114 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-www-4**:



I-www-4

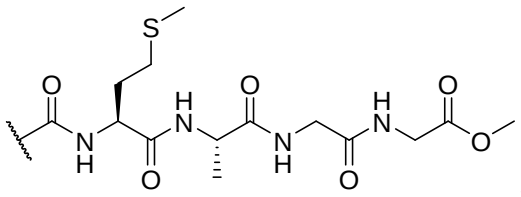
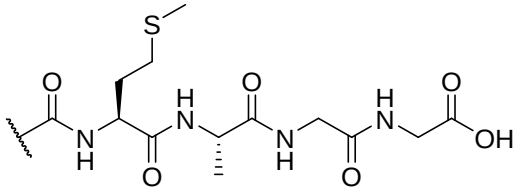
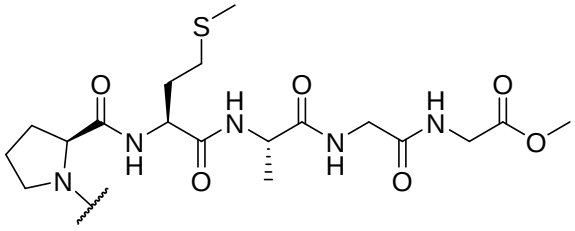
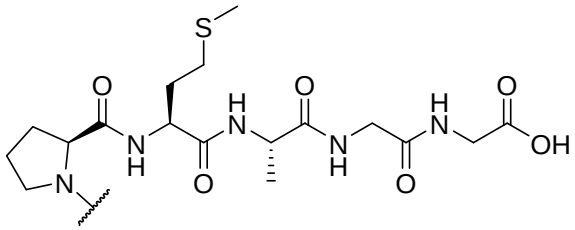
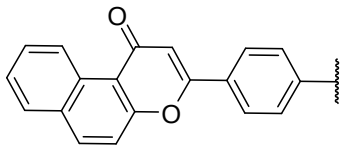
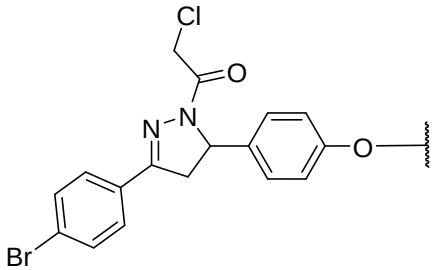
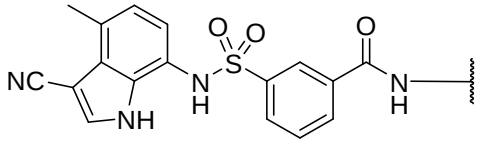
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

[00438] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa DCAF15 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-www-5**:



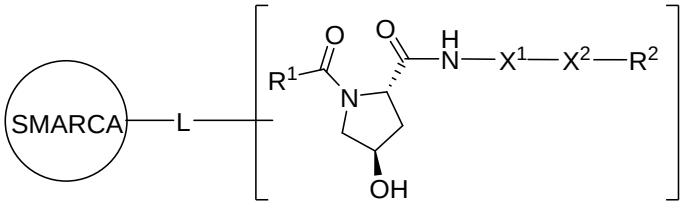
I-www-5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

[00439] En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  . En algunas formas de realización, LBM es  .

[00440] En algunas formas de realización, LBM se selecciona entre aquellos en la **Tabla 1**, a continuación.

[00441] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa VHL por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-xxx**:



I-xxx

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido previamente definidos y descriptos en la presente, y en donde:

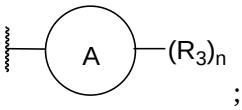
X^1 es un grupo bivalente seleccionado entre -O-, -C(O)-, -C(S)-, $-CR_2-$, -NR-, -S(O)-, o $-SO_2-$;

X^2 es un grupo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre alquileno C_{1-6} saturado o insaturado, fenilenilo, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un carbociclilenilo o heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico, bicíclico puenteado o espirocíclico de 4-11 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R^1 es R^4, $-CR_2R^4$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-CR_2$, $-CR_2OR$, $-CR_2NR_2$, $-CR_2N(R)C(O)R$, $-CR_2N(R)C(O)NR_2$, $-OCR_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, o $-NRSO_2R$;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo saturado, parcialmente insaturado, de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del átomo al cual están unidos, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

R^2 es hidrógeno o 

;

el Anillo A es un anillo seleccionado entre fenilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un carbociclilo o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado monocíclico, bicíclico, bicíclico

puenteado o espirocíclico de 4 a 9 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, en donde el Anillo A es opcional y adicionalmente sustituido con 1-2 grupos oxo;

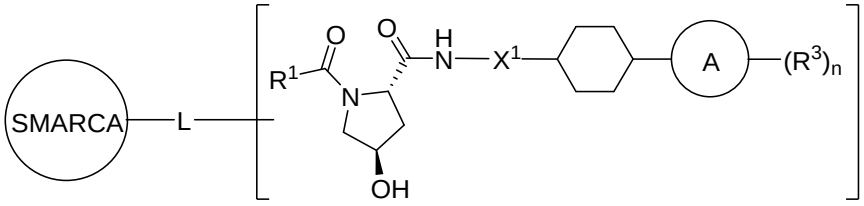
cada uno de R^3 es independientemente hidrógeno, deuterio, R^4, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-SiR_3$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-CR_2N(R)C(O)R$, $-CR_2N(R)C(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)SO_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, $-N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$, o $-N(R)SO_2R$; o

dos grupos R3 son opcionalmente tomados en conjunto para formar un anillo parcialmente insaturado o fusionado con arilo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada R^4 es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre; y

n es 0, 1, 2, 4, o 5.

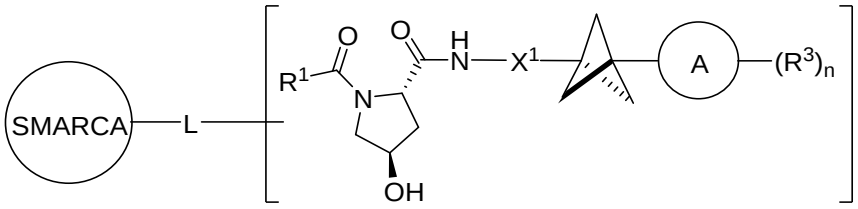
[00442] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-xxx**, en donde X^2 es ciclohexilo según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-xxx-1**:



I-xxx-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada Anillo A, X^1, R^1, R^3, y n han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

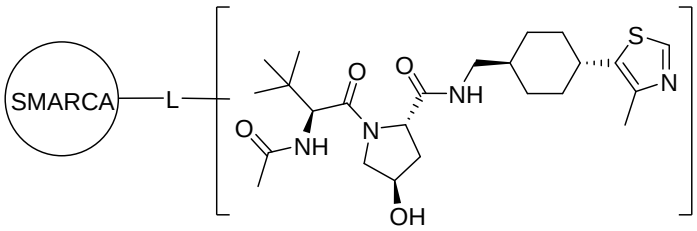
[00443] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-xxx**, en donde X^2 es biciclo[1,1,1]pentano según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-xxx-2**:



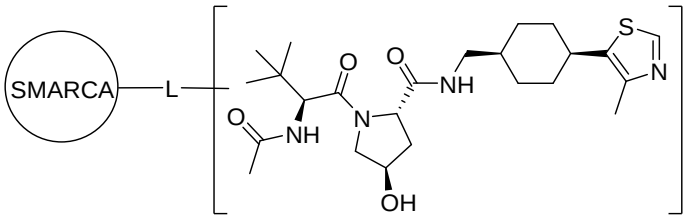
I-xxx-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada Anillo A, X^2, R^1, R^3, y n han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

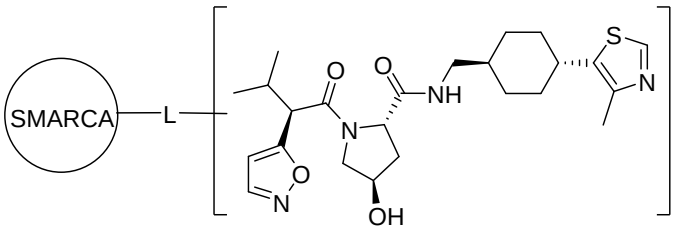
[00444] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-xxx**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa VHL, por medio de lo cual se proporciona un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



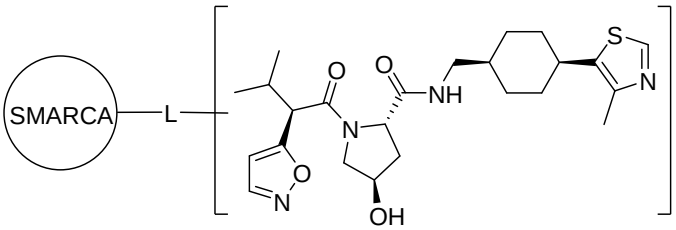
I-xxx-3



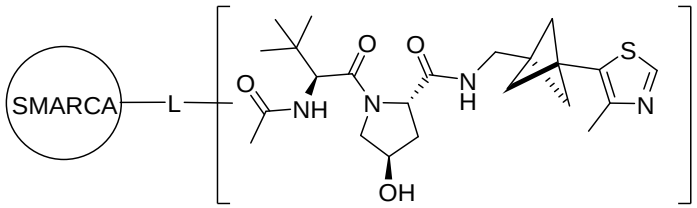
I-xxx-4



I-xxx-5

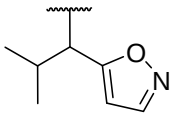


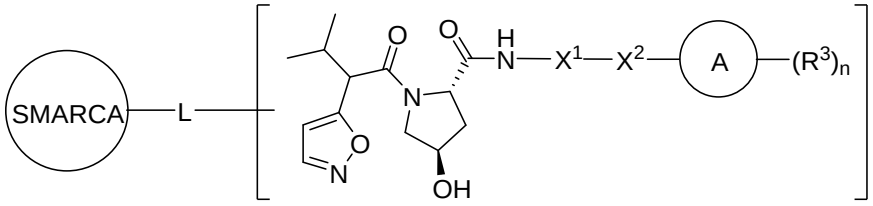
I-xxx-6



I-xxx-7

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

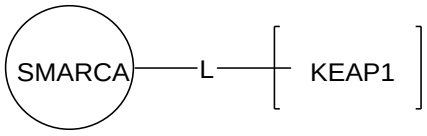
[00445] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I-xxx**, en donde R^1 es  según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-xxx-8**:



I-xxx-8

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada Anillo A, X^1, X^2, R^3, y n han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

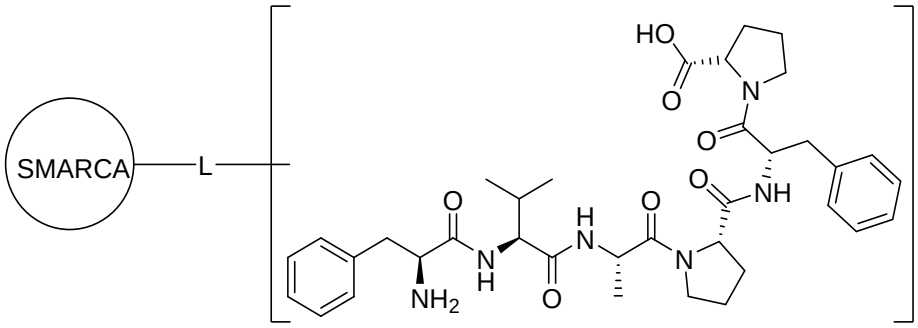
[00446] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es una proteína 1 asociada a ECH tipo kelch humana (KEAP1) por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-yyy-1**:



I-yyy-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

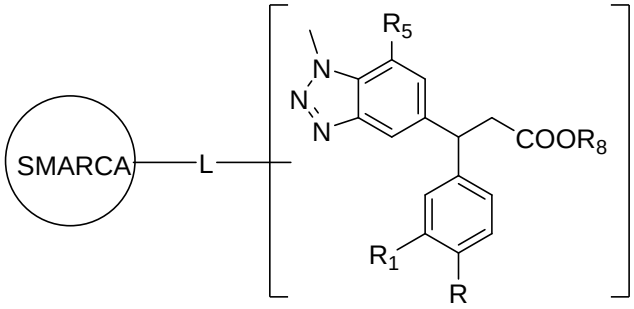
[00447] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a KEAP1 según lo descripto en Lu et al., Euro. J. Med. Chem., 2018, 146:251-9, por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-yyy-2**:



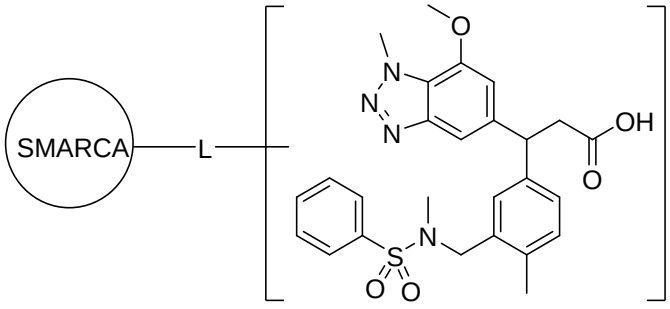
I-yyy-2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

[00448] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a KEAP1-NRF2 por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-yyy-3** o **I-yyy-4**:



I-yyy-3

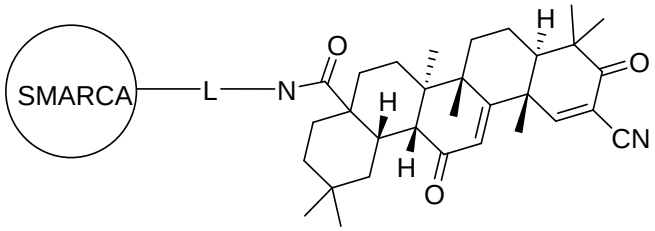


I-yyy-4

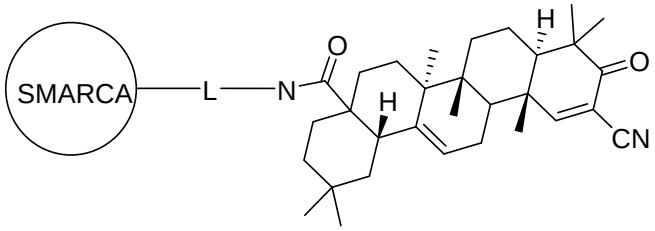
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables R, R_1, R_5, y R_8 ha sido descripta y definida en WO 2020/018788, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

[00449] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a KEAP1-NRF2 según lo descripto en Tong et al., "Targeted Protein

Degradation via a Covalent Reversible Degrader Based on Bardoxolone", ChemRxiv 2020, por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-yyy-5** o **I-yyy-6**:



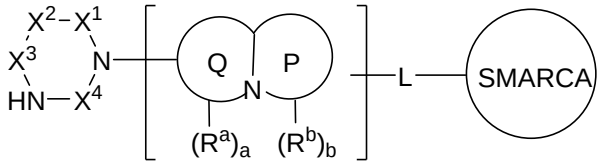
I-yyy-5



I-yyy-6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

[00450] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde LBM es un resto de unión a E3 ubiquitina ligasa cereblon por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-zzz**:

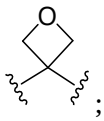


I-zzz

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, en donde:

$X^{1 \text{ y } X2}$ son independientemente un enlace covalente, $-CR_2-$, -O-, $-CF_2-$,  ; o

$X^{1 \text{ y } X2}$ son -CR=CR-;

X^3 y X^4 son independientemente $-CH_2-$, -C(O)-, -C(S)-, o  ;

el Anillo P y el Anillo Q son independientemente anillos fusionados seleccionados entre un anillo heteroarilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos, además del nitrógeno ya representado en el Anillo X y el Anillo Y, independientemente

seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^a y R^b son independientemente seleccionados entre hidrógeno, deuterio, R^c, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-Si(OR)R_2$, y $-SiR_3$;

cada R es independientemente seleccionado entre hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o:

dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo, saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

cada R^c es independientemente seleccionado entre un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre;

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

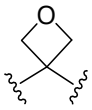
b es 0, 1, 2, 3 o 4.

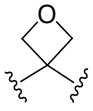
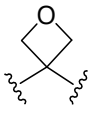
[00451] Según se ha definido y descripto en la presente, X^1 y X^2 son independientemente un enlace covalente, $-CR_2-$, -O-, $-CF_2-$,  ; o X^1 y X^2 son -CR=CR-.

[00452] En algunas formas de realización, X^1 es un enlace covalente. En algunas formas de realización, X^1 es $-CR_2-$. En algunas formas de realización, X^1 es $-CH_2-$. En algunas formas de realización, X^1 es -O-. En algunas formas de realización, X^1 es $-CF_2-$. En algunas formas de realización, X^1 es  . En algunas formas de realización, X^2 es un enlace covalente. En algunas formas de realización, X^2 es $-CR_2-$. En algunas formas de realización, X^2 es $-CH_2-$. En algunas formas de realización, X^2 es -O-. En algunas formas de realización, X^2 es $-CF_2-$. En algunas formas de realización, X^2 es  . En algunas formas de realización,

X^1 y X^2 son -CR=CR-. En algunas formas de realización, X^1 y X^2 son -CH=CH-.

[00453] En algunas formas de realización, $X^{1 \text{ y } X2}$ son independientemente seleccionados entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

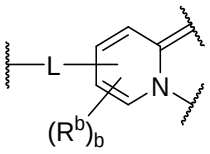
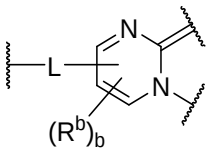
[00454] Según se ha definido y descripto en la presente, X^3 y X^4 son independientemente -CH_2-, -C(O)-, -C(S)-, o  .

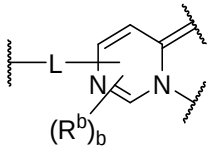
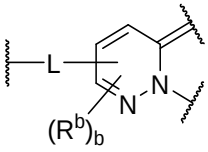
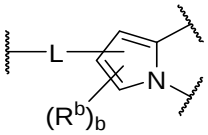
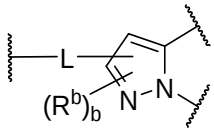
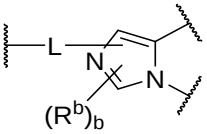
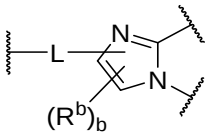
[00455] En algunas formas de realización, X^3 es -CH_2-. En algunas formas de realización, X^3 es -C(O)- . En algunas formas de realización, X^3 es -C(S)- . En algunas formas de realización, X^3 es  . En algunas formas de realización, X^4 es -CH_2-. En algunas formas de realización, X^4 es -C(O)- . En algunas formas de realización, X^4 es -C(S)- . En algunas formas de realización, X^4 es  .

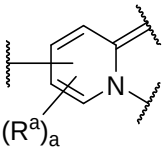
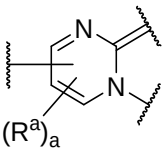
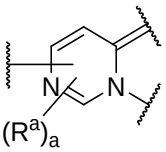
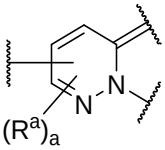
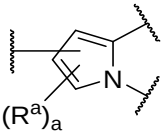
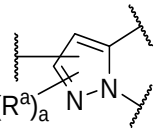
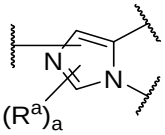
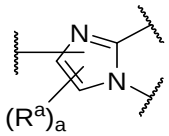
[00456] En algunas formas de realización, X^3 y X^4 se seleccionan entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00457] Según se ha definido y descripto en la presente, el Anillo X y el Anillo Y son independientemente anillos fusionados seleccionados entre un anillo heteroarilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos, además del nitrógeno ya representado en el Anillo X y el Anillo Y, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00458] En algunas formas de realización, el Anillo P y el Anillo Q son independientemente anillos fusionados seleccionados entre un anillo heteroarilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos, además del nitrógeno ya representado en el Anillo P y el Anillo Q, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00459] En algunas formas de realización, el Anillo P es  . En algunas formas de realización, el Anillo P es  . En algunas formas de realización, el Anillo P es


. En algunas formas de realización, el Anillo P es 
. En algunas formas de realización, el Anillo P es 
. En algunas formas de realización, el Anillo P es 
. En algunas formas de realización, el Anillo P es 
. En algunas formas de realización, el Anillo P es 
.

[00460] En algunas formas de realización, el Anillo Q es 
. En algunas formas de realización, el Anillo Q es 
. En algunas formas de realización, el Anillo Q es 
. En algunas formas de realización, el Anillo Q es 
. En algunas formas de realización, el Anillo Q es 
. En algunas formas de realización, el Anillo Q es 
. En algunas formas de realización, el Anillo Q es 
. En algunas formas de realización, el Anillo Q es 
.

[00461] En ciertas formas de realización, el Anillo P y el Anillo Q se seleccionan entre aquellos

ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00462] Según se ha definido y descripto en la presente, cada R^a y R^b son independientemente seleccionados entre hidrógeno, deuterio, R^c, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-CFR_2$, $-CF_2R$, $-CF_3$, $-CR_2(OR)$, $-CR_2(NR_2)$, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-C(S)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$, $-Si(OR)R_2$, y $-SiR_3$.

[00463] En algunas formas de realización, R^a es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^a es deuterio. En algunas formas de realización, R^a es R^c. En algunas formas de realización, R^a es halógeno. En algunas formas de realización, R^a es –CN. En algunas formas de realización, R^a es $-NO_2$. En algunas formas de realización, R^a es –OR. En algunas formas de realización, R^a es –SR. En algunas formas de realización, R^a es $-NR_2$. En algunas formas de realización, R^a es $-S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^a es $-S(O)_2NR_2$. En algunas formas de realización, R^a es -S(O)R. En algunas formas de realización, R^a es $–CFR_2$. En algunas formas de realización, R^a es $-CF_2R$. En algunas formas de realización, R^a es $-CF_3$. En algunas formas de realización, R^a es $-CR_2(OR)$. En algunas formas de realización, R^a es $-CR_2(NR_2)$. En algunas formas de realización, R^a es -C(O)R. En algunas formas de realización, R^a es -C(O)OR. En algunas formas de realización, R^a es $-C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^a es -C(O)N(R)OR. En algunas formas de realización, R^a es -OC(O)R. En algunas formas de realización, R^a es $-OC(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^a es $-C(S)NR_2$. En algunas formas de realización, R^a es -N(R)C(O)OR. En algunas formas de realización, R^a es -N(R)C(O)R. En algunas formas de realización, R^a es $-N(R)C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^a es $-N(R)S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^a es $-OP(O)R_2$. En algunas formas de realización, R^a es $-OP(O)(OR)_2$. En algunas formas de realización, R^a es $-OP(O)(OR)NR_2$. En algunas formas de realización, R^a es $-OP(O)(NR_2)_2$. En algunas formas de realización, R^a es $-Si(OR)R_2$. En algunas formas de realización, R^a es $-SiR_3$.

[00464] En algunas formas de realización, R^b es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^b es deuterio. En algunas formas de realización, R^b es R^c. En algunas formas de realización, R^b es halógeno. En algunas formas de realización, R^b es –CN. En algunas formas de realización, R^b es $-NO_2$. En algunas formas de realización, R^b es –OR. En algunas formas de realización, R^b es –SR. En algunas formas de realización, R^b es $-NR_2$. En algunas formas de realización, R^b es $-S(O)_2R$. En algunas formas de realización, R^b es $-S(O)_2NR_2$. En algunas formas de realización, R^b es -S(O)R. En algunas formas de realización, R^b es $–CFR_2$. En algunas formas de realización, R^b es $-CF_2R$. En algunas formas de realización, R^b es $-CF_3$. En algunas formas de realización, R^b es $-CR_2(OR)$. En algunas formas de realización, R^b es $-CR_2(NR_2)$. En algunas formas de realización, $R^{b\,es\,-C}(O)R$. En algunas formas de realización, R^b es -C(O)OR. En algunas formas de realización, R^b es $-C(O)NR_2$. En algunas formas de realización, R^b es -C(O)N(R)OR. En algunas formas de realización, R^b es -OC(O)R. En algunas formas de realización, R^b es $-OC(O)NR_2$. En algunas

formas de realización, R^b es -C(S)NR_2. En algunas formas de realización, R^b es -N(R)C(O)OR. En algunas formas de realización, R^b es -N(R)C(O)R. En algunas formas de realización, R^b es -N(R)C(O)NR_2. En algunas formas de realización, R^b es -N(R)S$(O)_2$R. En algunas formas de realización, R^b es -OP(O)R_2. En algunas formas de realización, R^b es -OP(O)$(OR)_2$,. En algunas formas de realización, R^b es -OP(O)(OR)NR_2. En algunas formas de realización, R^b es -OP(O)$(NR_2)_2$. En algunas formas de realización, R^b es -Si(OR)R_2. En algunas formas de realización, R^b es -SiR_3.

[00465] En ciertas formas de realización, cada R^a y R^b se seleccionan entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00466] Según se ha definido y descripto en la presente, cada R es independientemente seleccionado entre hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo, saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00467] En algunas formas de realización, R es hidrógeno. En algunas formas de realización, R es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R es un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, R es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, dos grupos R en el mismo carbono o nitrógeno se toman opcionalmente junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heteroarilo, saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos, además del carbono o nitrógeno, independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00468] En ciertas formas de realización, R se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00469] Según se ha definido y descripto en la presente, cada R^c es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6}, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00470] En algunas formas de realización, R^c es un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^c es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^c es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, R^c es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[00471] En ciertas formas de realización, R^c se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00472] Según se ha definido y descripto en la presente, a es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00473] En algunas formas de realización, a es 0. En algunas formas de realización, a es 1. En algunas formas de realización, a es 2. En algunas formas de realización, a es 3. En algunas formas de realización, a es 4.

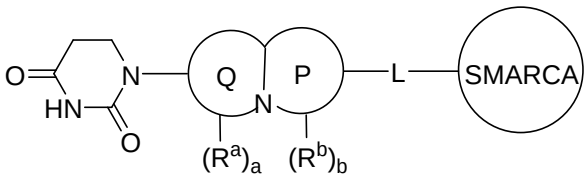
[00474] En ciertas formas de realización, a se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

[00475] Según se ha definido y descripto en la presente, b es 0, 1, 2, 3 o 4.

[00476] En algunas formas de realización, b es 0. En algunas formas de realización, b es 1. En algunas formas de realización, b es 2. En algunas formas de realización, b es 3. En algunas formas de realización, b es 4.

[00477] En ciertas formas de realización, b se selecciona entre aquellos ilustrados en los compuestos de la **Tabla 1**.

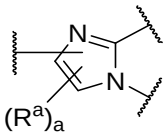
[00478] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde X^1 y X^2 son $-CH_2-$, y X^3 y X^4 son -C(O)- según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-zzz-1**:

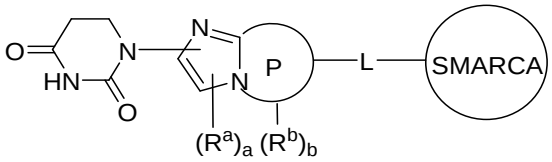


I-zzz-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, el Anillo P, Anillo Q, R^a, R^b, a, y b ha sido definido previamente y descripto en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

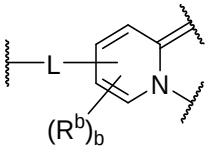
[00479] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la

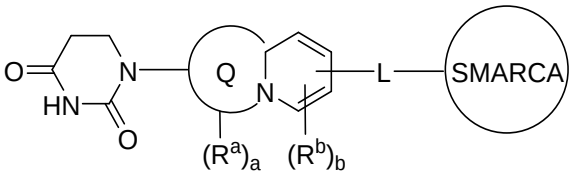
fórmula **I**, en donde X^1 y X^2 son -CH_2-, X^3 y X^4 son -C(O)-, y el Anillo Q es  según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-zzz-2**:



I-zzz-2

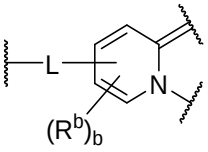
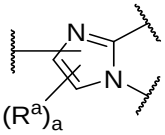
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, el Anillo P, R^a, R^b, a, y b ha sido definido previamente y descripto en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

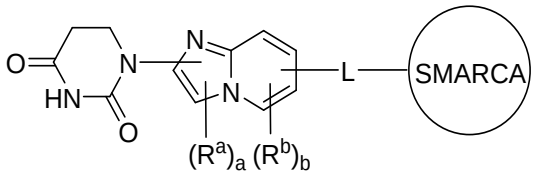
[00480] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde X^1 y X^2 son -CH_2-, X^3 y X^4 son -C(O)-, y el Anillo P es  según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-zzz-3**:



I-zzz-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, el Anillo Q, R^a, R^b, a, y b ha sido definido previamente y descripto en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

[00481] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula **I**, en donde X^1 y X^2 son -CH_2-, X^3 y X^4 son -C(O)-, el Anillo P es  , y el Anillo Q es  según lo ilustrado, para proporcionar un compuesto de la fórmula **I-zzz-4**:

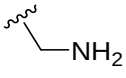
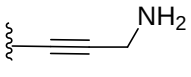


I-zzz-4

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA, L, R^a, R^b, x, e y han sido definidos y descriptos en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

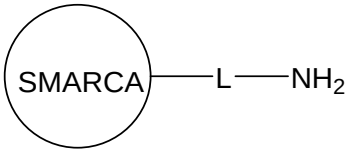
Mimético de Lisina

[00482] En algunas formas de realización, DIM es un mimético de lisina. En algunas formas de realización, la unión covalente de ubiquitina a uno o más entre las proteínas SMARCA2, SMARCA4, o PB1 se logra mediante la acción de un mimético de lisina. En algunas formas de realización, ante la unión de un compuesto de la fórmula **I** a SMARCA2, el resto que imita una lisina se somete a ubiquitinización por medio de lo cual se marca SMARCA2 para la degradación mediante la Vía Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas formas de realización, ante la unión de un compuesto de la fórmula **I** a SMARCA4, el resto que imita una lisina se somete a ubiquitinización por medio de lo cual se marca SMARCA4 para la degradación mediante la Vía Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas formas de realización, ante la unión de un compuesto de la fórmula **I** a PB1, el resto que imita una lisina se somete a ubiquitinización por medio de lo cual se marca PB1 para la degradación mediante la Vía Ubiquitina-Proteasoma (UPP).

[00483] En algunas formas de realización, DIM es  . En algunas formas de realización, DIM es  . En algunas formas de realización, DIM es  .

[00484] En algunas formas de realización, DIM se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

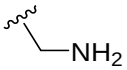
[00485] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula **I** en donde DIM es  , por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-kkk-1**:

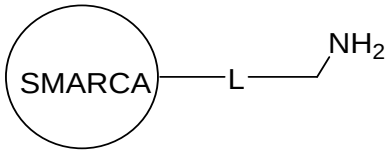


I-kkk-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA y L ha sido definido previamente y descripto en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como

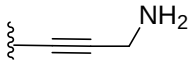
combinados.

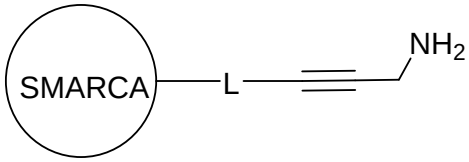
[00486] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula **I** en donde DIM es  , por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-kkk-2**:



I-kkk-2

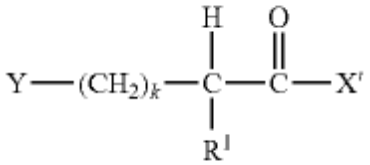
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA y L ha sido definido previamente y descripto en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

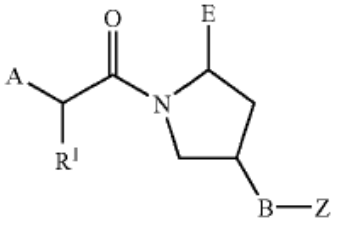
[00487] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula **I** en donde DIM es  , por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-kkk-3**:



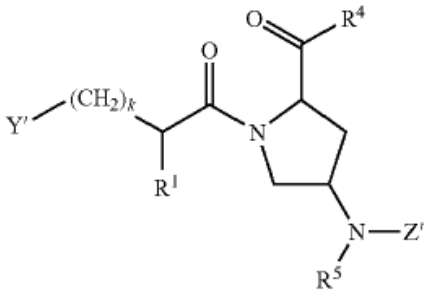
I-kkk-3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA y L ha sido definido previamente y descripto en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

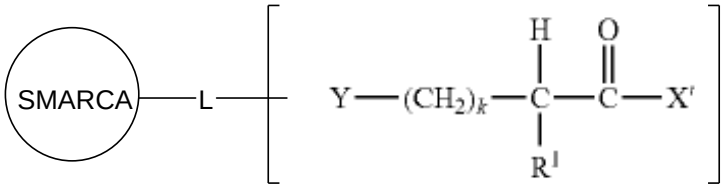
[00488] En ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula **I**, en donde DIM es mimético de lisina  ,



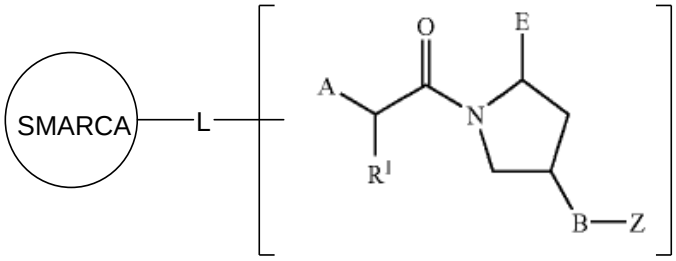
, o



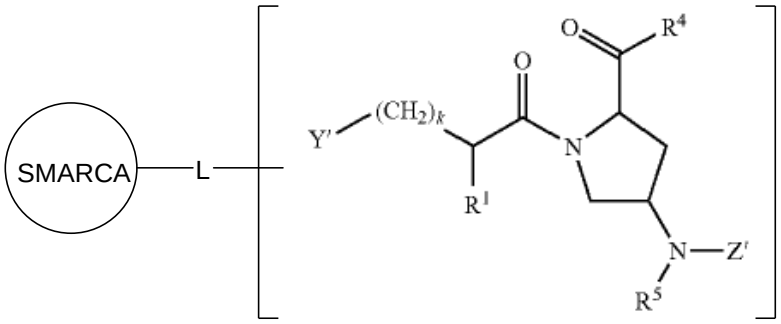
; por medio de lo cual se forma un compuesto de las fórmulas **I-lll-1**, **I-lll-2**, o **I-lll-3**, respectivamente:



I-lll-1



I-lll-2



I-lll-3

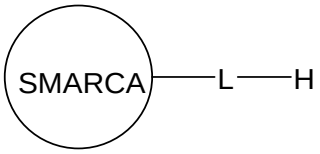
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L y SMARCA han sido definidos previamente y descriptos en las formas de realización de la presente, y en donde cada una entre las variables R^1, R^4, R^5, A, B, E, Y, Y′, Z, Z′, y k han sido definidos y descriptos en la Patente Estadounidense Nro. 7,622,496, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

Átomo de Hidrógeno

[00489] En algunas formas de realización, DIM es un átomo de hidrógeno. En algunas formas de realización, la unión covalente de ubiquitina a uno o más entre las proteínas SMARCA2, SMARCA4, o PB1 se logra a través de un compuesto proporcionado en donde DIM es un átomo de hidrógeno. En algunas formas de realización, ante la unión de un compuesto de la fórmula **I** a SMARCA2, el resto DIM siendo hidrógeno efectúa la ubiquitinización por medio de lo cual se marca SMARCA2 para la degradación mediante la Vía Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas formas de realización, ante la unión de un compuesto de la fórmula **I** a SMARCA4, el resto DIM siendo hidrógeno efectúa la ubiquitinización por medio de lo cual se marca SMARCA4 para la degradación mediante la Vía Ubiquitina-Proteasoma (UPP). En algunas formas de realización, ante la unión de un compuesto de la fórmula **I** a PB1, el resto DIM siendo hidrógeno efectúa la ubiquitinización por medio de lo cual se marca PB1 para la degradación mediante la Vía Ubiquitina-Proteasoma (UPP).

[00490] En algunas formas de realización, DIM se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00491] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona el compuesto de la fórmula **I** en donde DIM es un átomo de hidrógeno, por medio de lo cual se forma un compuesto de la fórmula **I-mmm**:



I-mmm

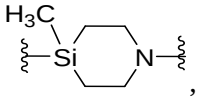
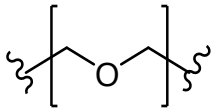
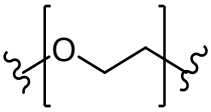
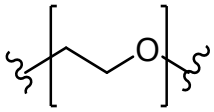
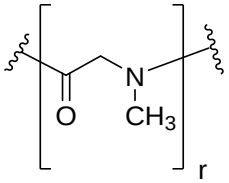
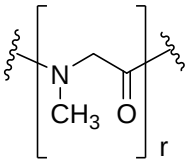
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno entre SMARCA y L ha sido definido previamente y descripto en las formas de realización de la presente, tanto individualmente como combinados.

Enlazador (L)

[00492] Según se ha definido y descripto en la presente, L es un resto bivalente que conecta SMARCA a DIM.

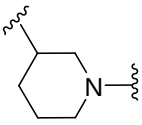
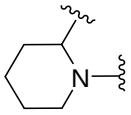
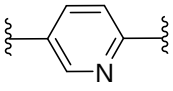
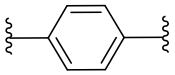
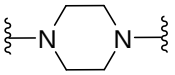
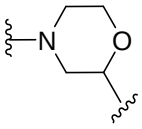
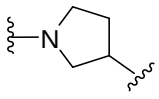
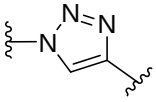
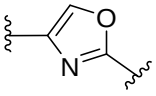
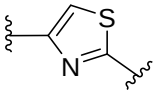
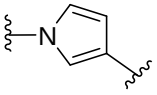
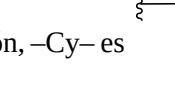
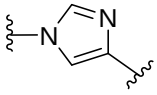
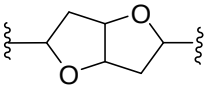
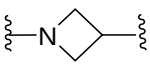
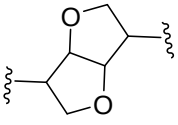
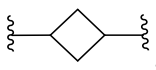
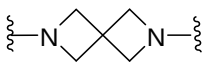
[00493] En algunas formas de realización, L es un resto bivalente que conecta SMARCA a LBM. En algunas formas de realización, L es un resto bivalente que conecta SMARCA a un mimético de lisina. En algunas formas de realización, L es un resto bivalente que conecta SMARCA a un átomo de hidrógeno.

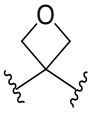
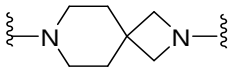
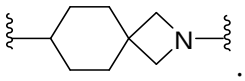
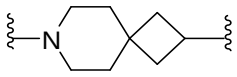
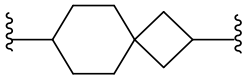
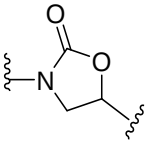
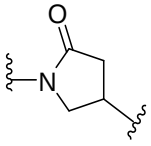
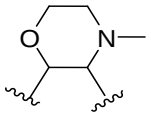
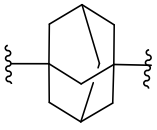
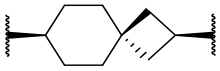
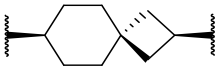
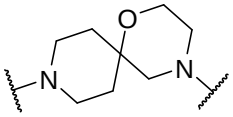
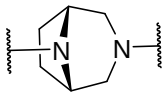
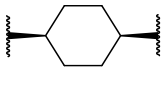
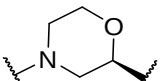
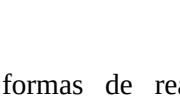
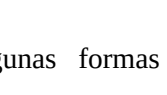
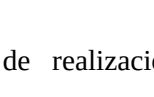
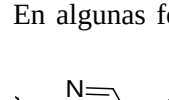
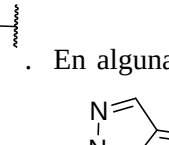
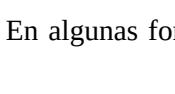
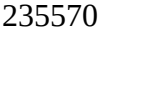
[00494] En algunas formas de realización, L es un enlace colavente o una cadena hidrocarbonada C_{1-50} lineal o ramificada, saturada o parcialmente insaturada, bivalente, en donde 0-6 unidades de metileno de L son independientemente reemplazadas por –C(D)(H)-, -$C(D)_2$–, –Cy-, -O-, -N(R)-, –$Si(R)_2$–, –Si(OH)(R)–,

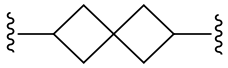
–$Si(OH)_2$–, –P(O)(OR)–, –P(O)(R)–, –$P(O)(NR_2)$–, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$N(R)S(O)_2$-, -$S(O)_2N(R)$-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -OC(O)N(R)-, –N(R)C(O)O-,  ,  ,  ,  ,  , o  , en donde cada –Cy– es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilenilo, un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros, un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros, un espirocarbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros, un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros, un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, un espiro heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-11 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, un heteroarilenilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, o un heteroarilenilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, y en donde r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10, y R ha sido definido en la presente (por ejemplo, en la fórmula **I-a**).

[00495] En algunas formas de realización, L es un enlace covalente. En algunas formas de realización, cada –Cy– es independientemente un fenilenilo bivalente opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, cada –Cy– es independientemente un arilenilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, cada –Cy– es independientemente un carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, cada –Cy– es independientemente un espiro carbociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, cada –Cy– es independientemente un carbociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, cada –Cy– es independientemente un heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, cada –Cy– es independientemente un espiro heterociclilenilo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente

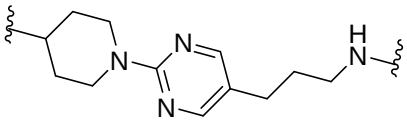
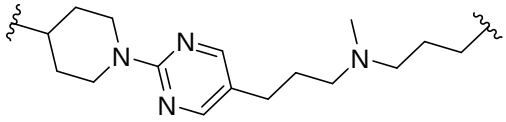
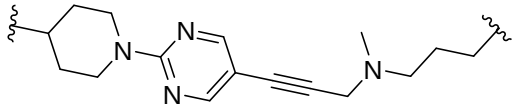
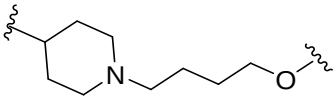
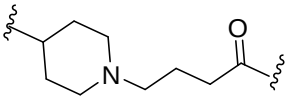
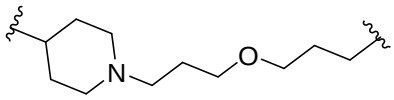
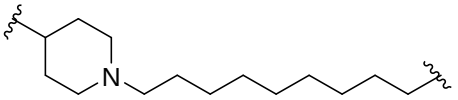
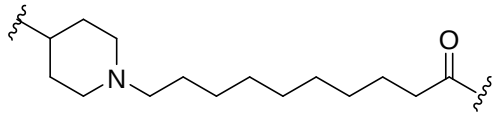
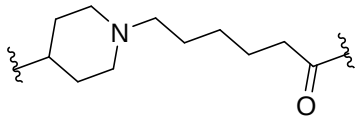
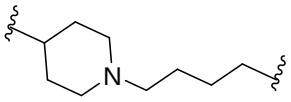
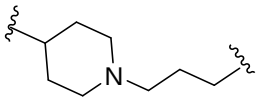
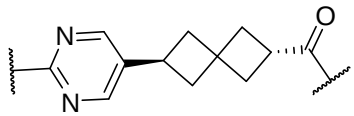
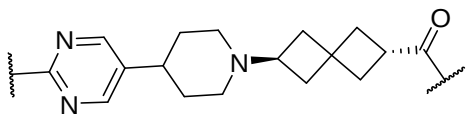
seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, cada –Cy– es independientemente un heterociclilenilo bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, cada –Cy– es independientemente un heteroarilenilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, cada –Cy– es independientemente un heteroarilenilo bicíclico opcionalmente sustituido de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

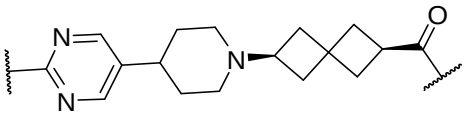
[00496] En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de

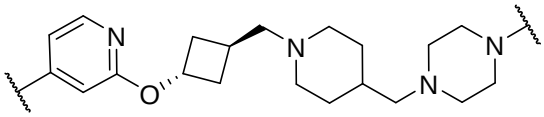
realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es  . En algunas formas de realización, –Cy– es . En algunas formas de realización, –Cy– es . En algunas formas de realización, –Cy– es . En

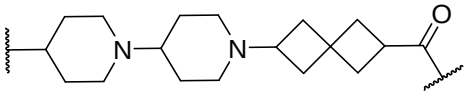
algunas formas de realización, –Cy– es  .

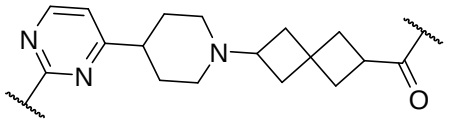
[00497] En algunas formas de realización, -Cy- se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

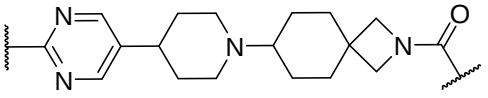
[00498] En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  .

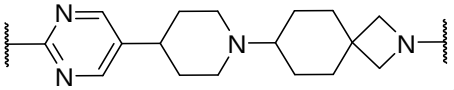
 . En algunas formas de realización, L es

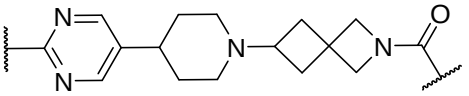
 . En algunas formas de realización, L es

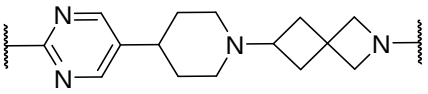
 . En algunas formas de realización, L es

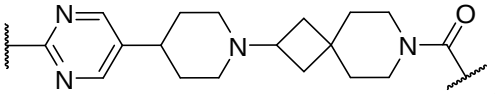
 . En algunas formas de realización, L es

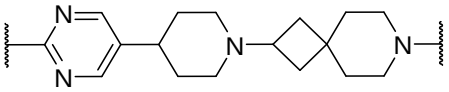
 . En algunas formas de realización, L es

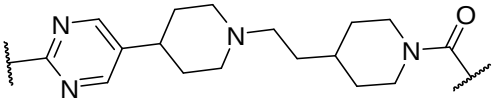
 . En algunas formas de realización, L es

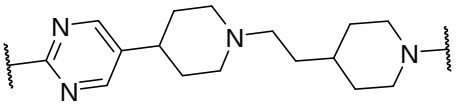
 . En algunas formas de realización, L es

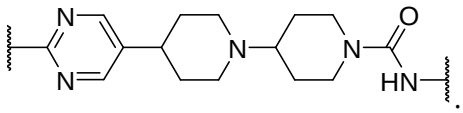
 . En algunas formas de realización, L es

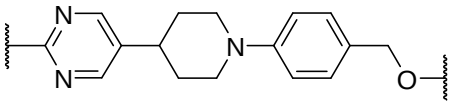
 . En algunas formas de realización, L es

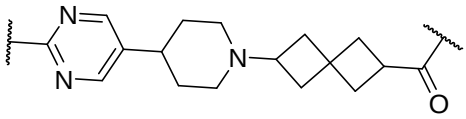
 . En algunas formas de realización, L es

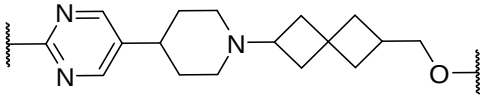
 . En algunas formas de realización, L es

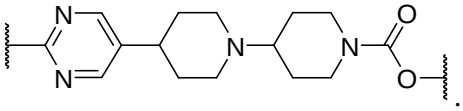
 . En algunas formas de realización, L es

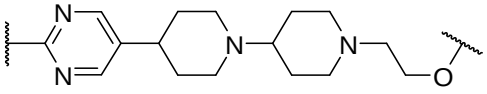
 . En algunas formas de realización, L es

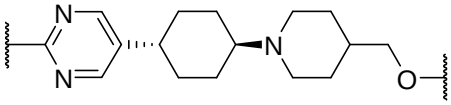
 . En algunas formas de realización, L es

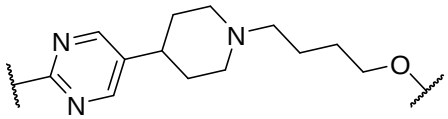
 . En algunas formas de realización, L es

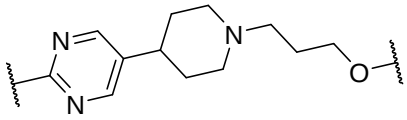
 . En algunas formas de realización, L es

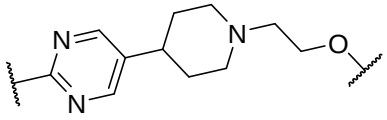
 . En algunas formas de realización, L es

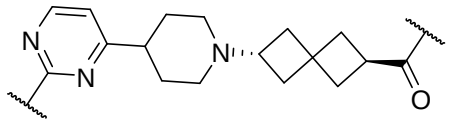
 . En algunas formas de realización, L es

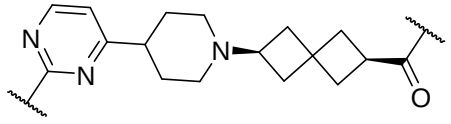
 . En algunas formas de realización, L es

 . En algunas formas de realización, L es

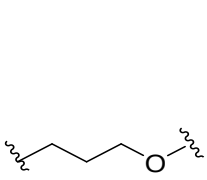
 . En algunas formas de realización, L es

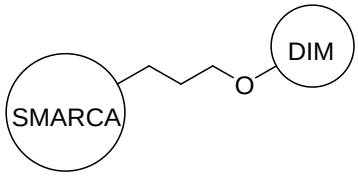
 . En algunas formas de realización, L es

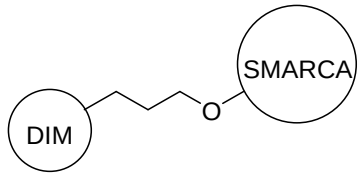
 . En algunas formas de realización, L es

 .

[00499] En algunas formas de realización, L se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00500] Sin limitación, el punto de unión de L a SMARCA y DIM puede estar, por ejemplo cuando L es 

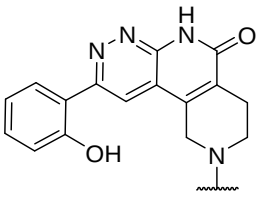
, 

o 

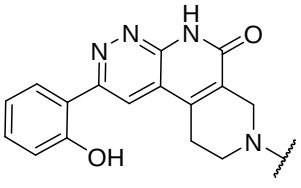
.

[00501] En algunas formas de realización, r es 0. En algunas formas de realización, r es 1. En algunas formas de realización, r es 2. En algunas formas de realización, r es 3. En algunas formas de realización, r es 4. En algunas formas de realización, r es 5. En algunas formas de realización, r es 6. En algunas formas de realización, r es 7. En algunas formas de realización, r es 8. En algunas formas de realización, r es 9. En algunas formas de realización, r es 10.

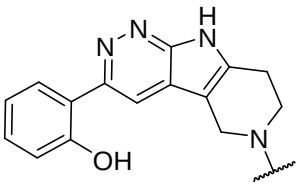
[00502] En algunas formas de realización, r se selecciona entre aquellos listados en la **Tabla 1**, a continuación.

[00503] En algunas formas de realización, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre aquellos en donde SMARCA es 

, LBM se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla B** a continuación.

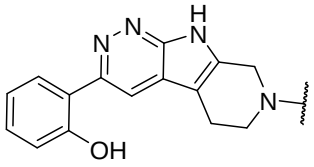
[00504] En algunas formas de realización, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre aquellos en donde SMARCA es 

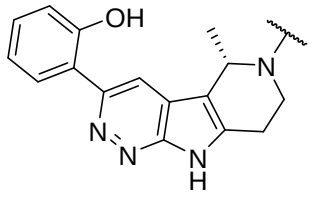
, LBM se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla B** a continuación.

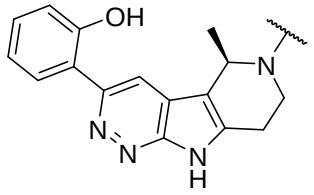
[00505] En algunas formas de realización, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre aquellos en donde SMARCA es 

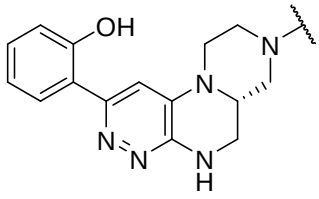
, LBM se selecciona entre

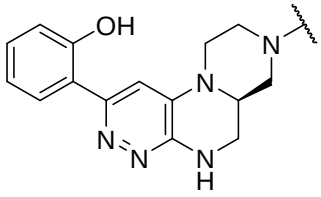
cualquiera de los listados en la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla B** a continuación.

[00506] En algunas formas de realización, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre aquellos en donde SMARCA es  , LBM se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla B** a continuación.

[00507] En algunas formas de realización, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre aquellos en donde SMARCA es  , LBM se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla B** a continuación.

[00508] En algunas formas de realización, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre aquellos en donde SMARCA es  , LBM se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla B** a continuación.

[00509] En algunas formas de realización, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre aquellos en donde SMARCA es  , LBM se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla B** a continuación.

[00510] En algunas formas de realización, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre aquellos en donde SMARCA es  , LBM se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla B** a continuación.

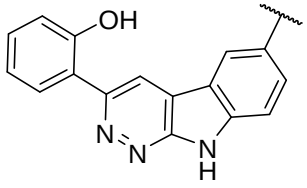
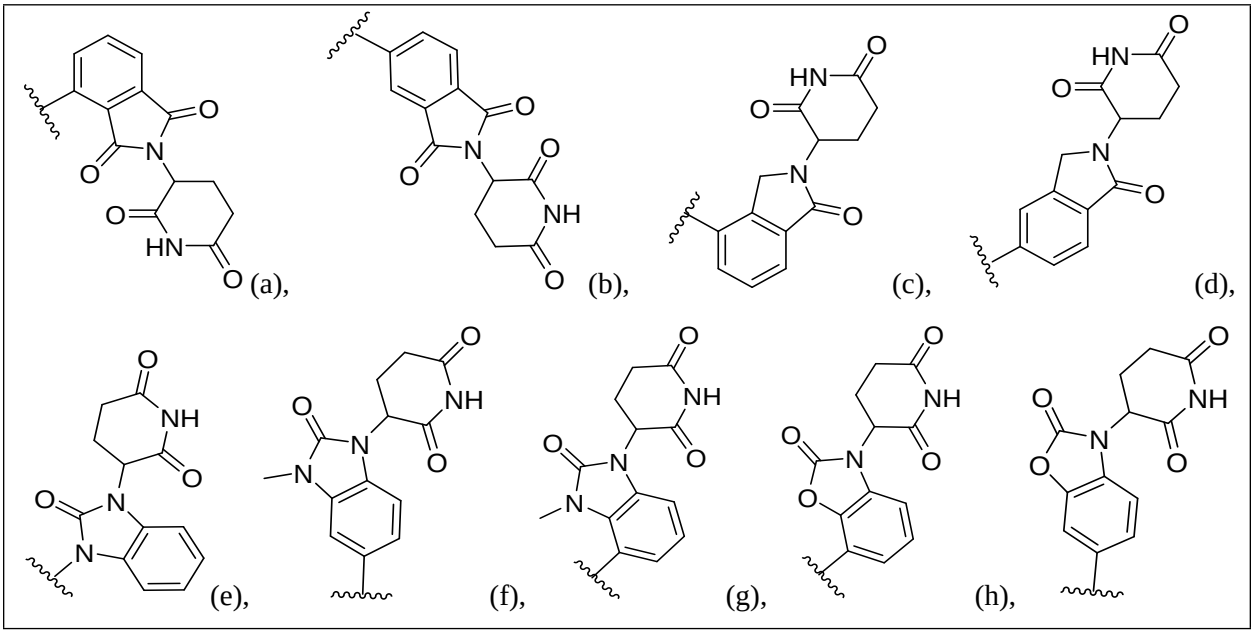
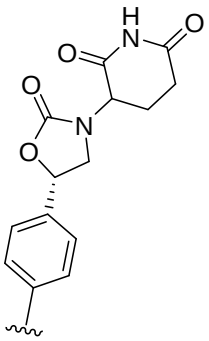
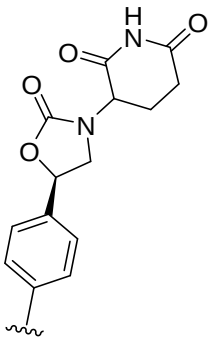
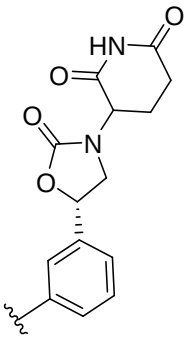
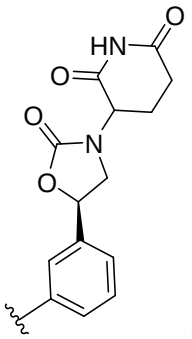
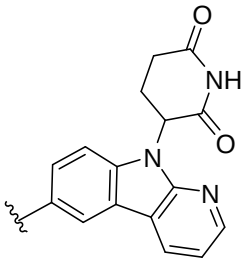
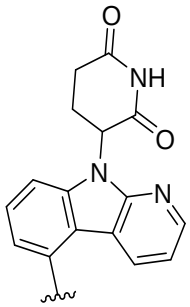
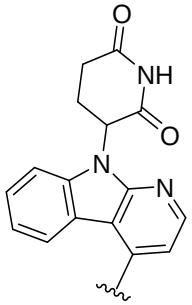
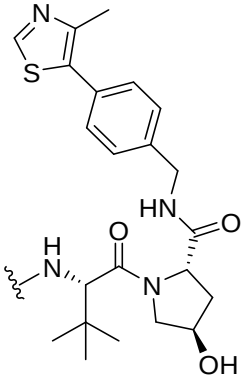
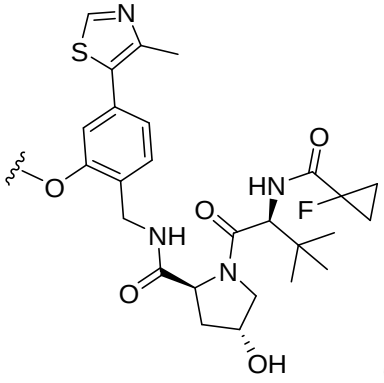
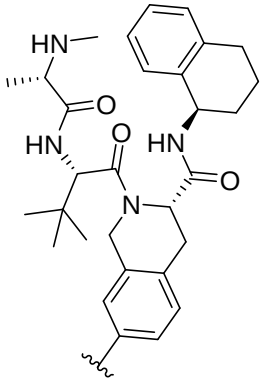
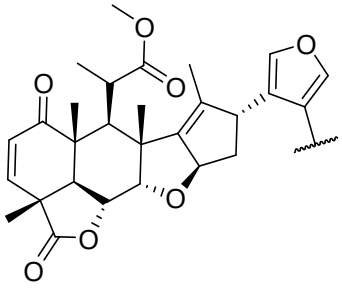
[00511] En algunas formas de realización, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre aquellos en donde SMARCA es  , LBM se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla A** a continuación, y L se selecciona entre cualquiera de los listados en la **Tabla B** a continuación.

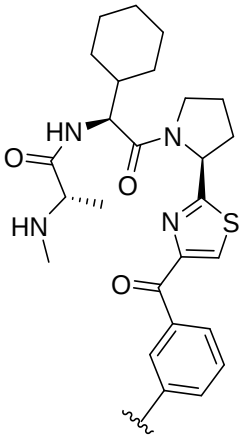
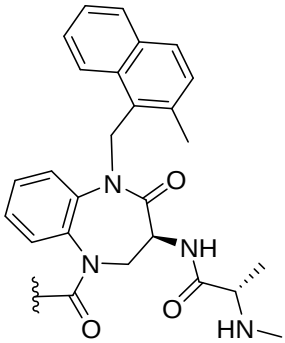
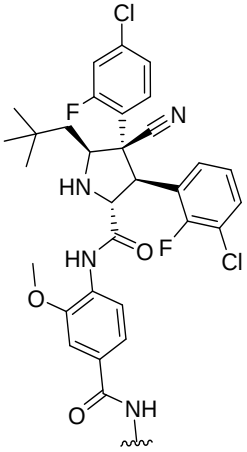
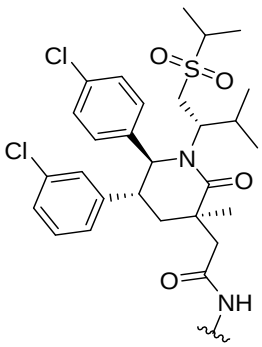
Tabla A. Ejemplos de E3 ligasas (LBM)

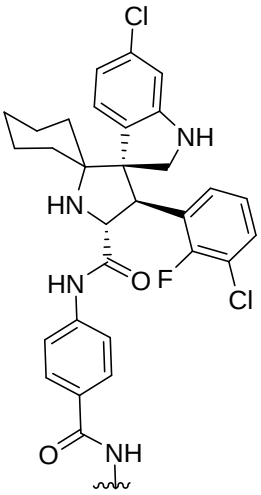


(i),  (j),  (k),  (l),  (m),

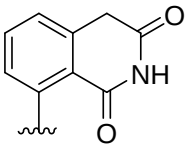
 (n),  (o),  (p),  (q),

 (r),  (s),  (t),

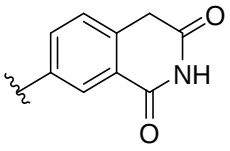
 (u),  (v),  (w), 



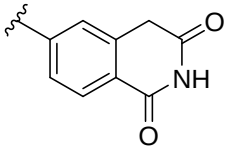
(x),



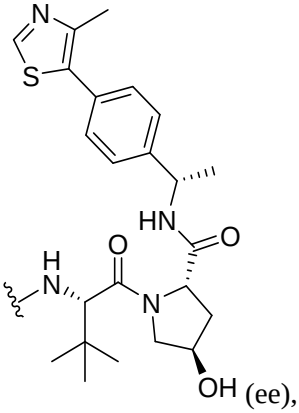
(y),



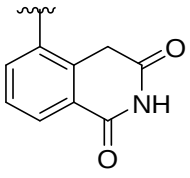
(z),



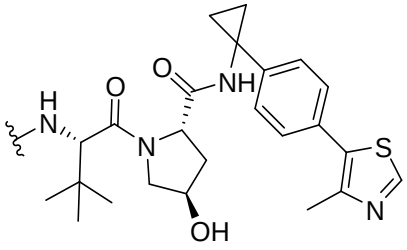
(aa),



(bb),

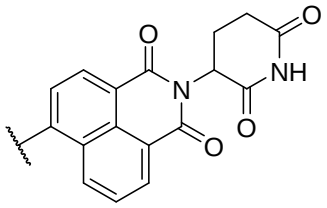


(cc),

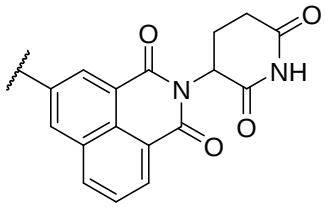


(dd),

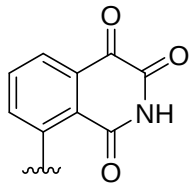
(ee),



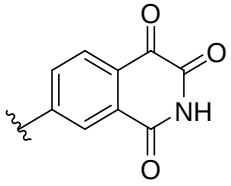
(ff),



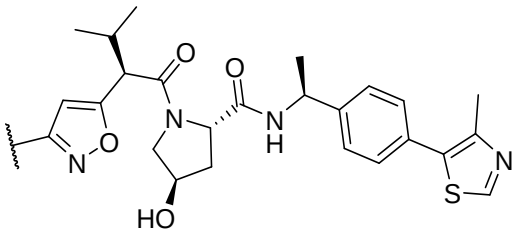
(gg),



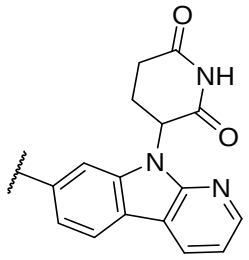
(hh),



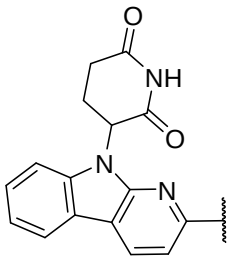
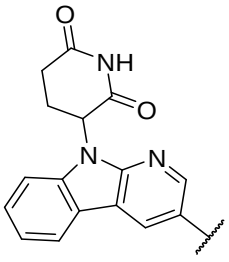
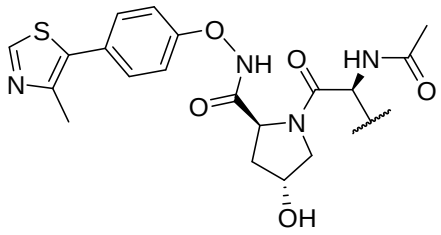
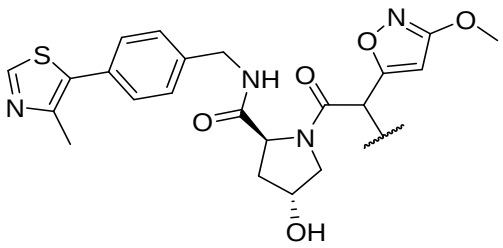
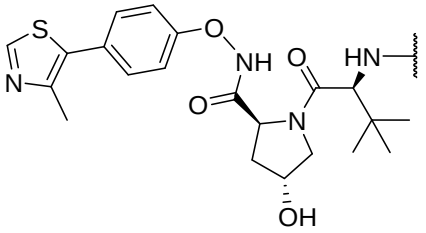
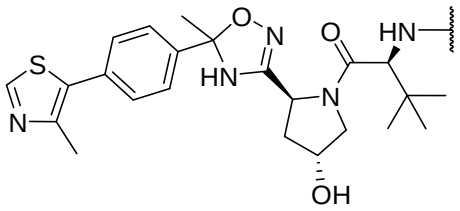
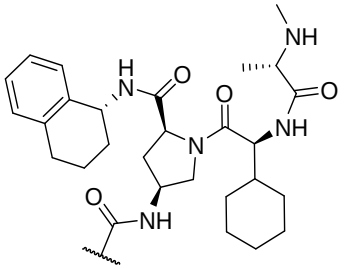
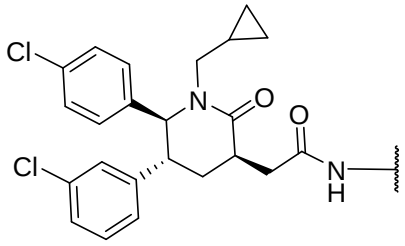
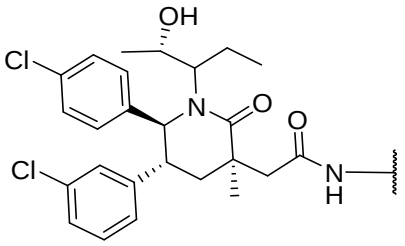
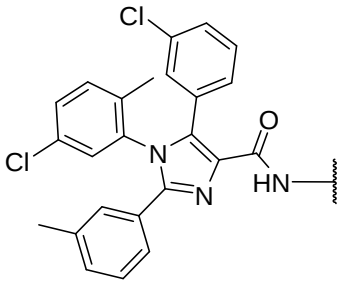
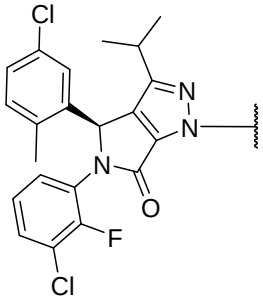
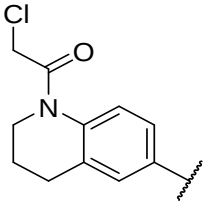
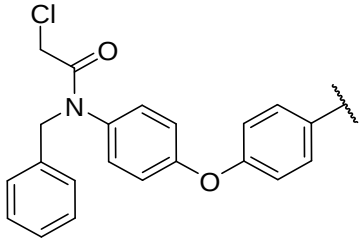
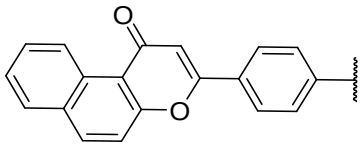
(ii),

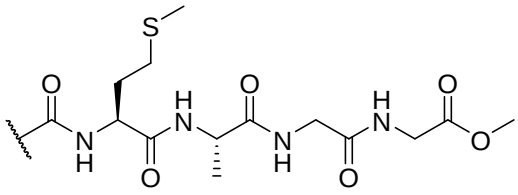


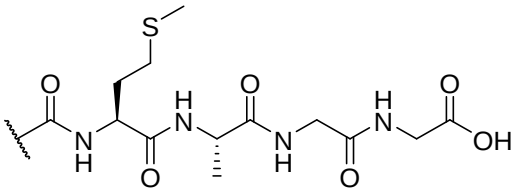
(jj),

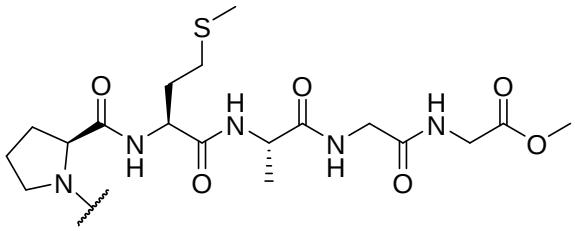


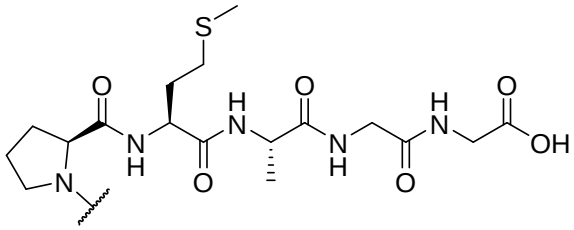
(kk),

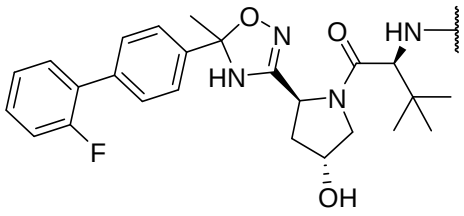

(ll),

(mm),

(nn),

(oo),

(pp),

(qq),

(rr),

(ss),

(tt),

(uu),

(vv),

(ww),

(xx),

(yy),

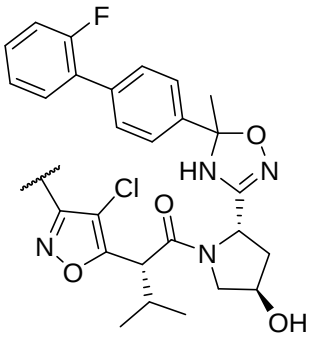

(zz),

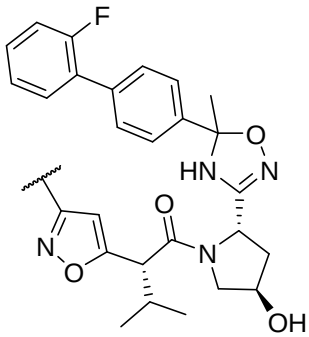

(aaa),

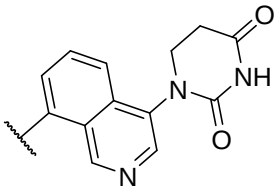

(bbb),

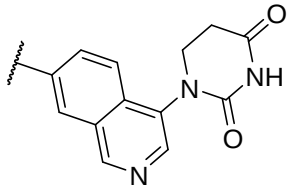

(ccc),

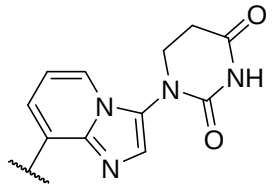

(ddd),

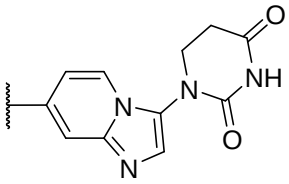

(eee),

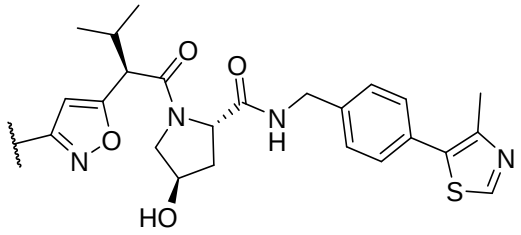

(fff),


(ggg),

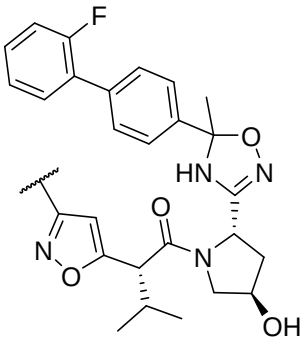

(hhh),


(iii),

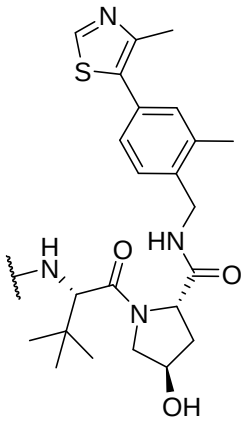

(jjj),

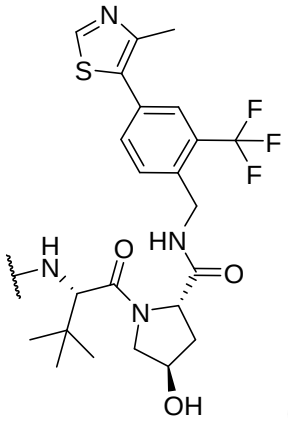


(kkk),

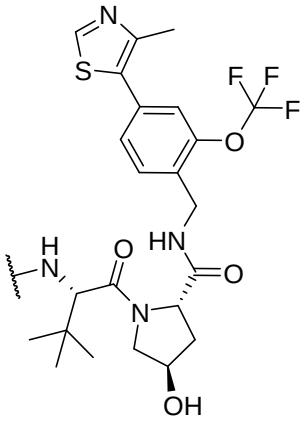


(lll),

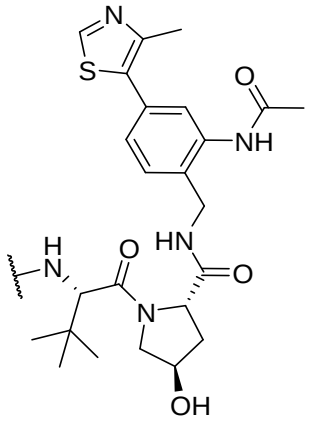




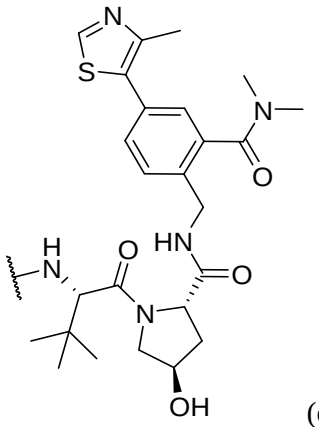
(mmm),



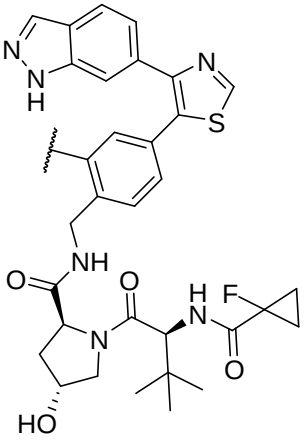
(nnn),



(ooo),

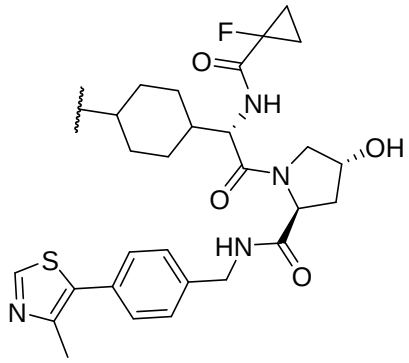


(ppp),

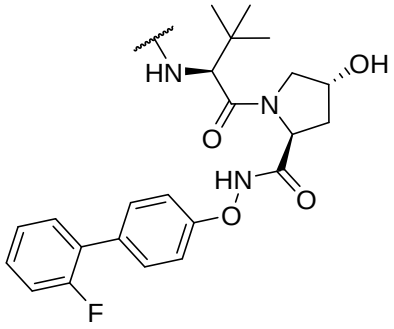


(qqq),

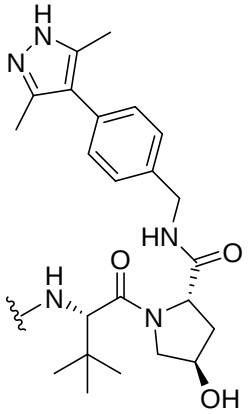
(rrr),



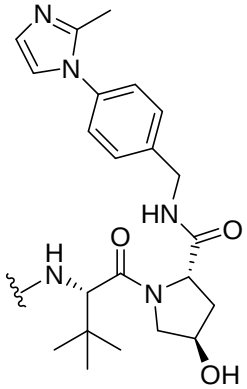
(sss),



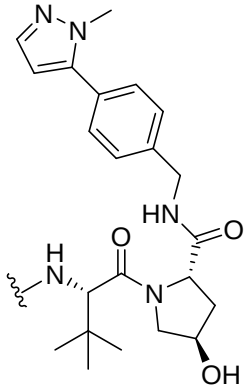
(ttt),



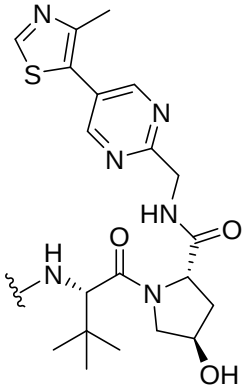
(uuu),



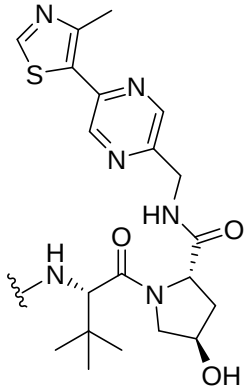
(vvv),



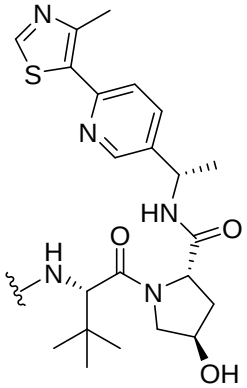
(www),



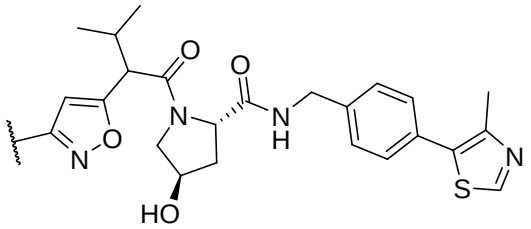
(xxx),



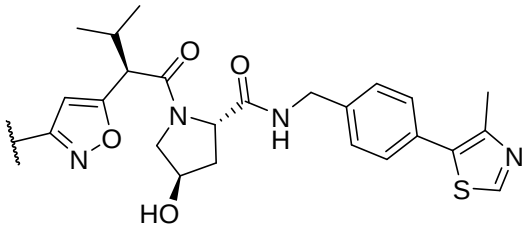
(yyy),



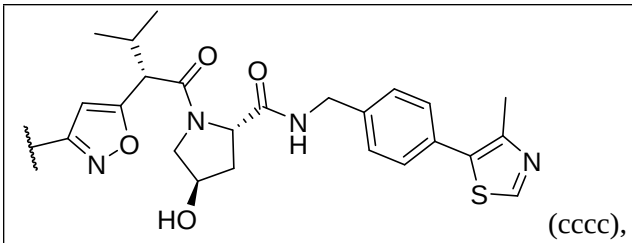
(zzz),

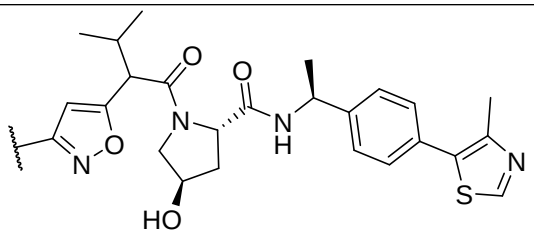


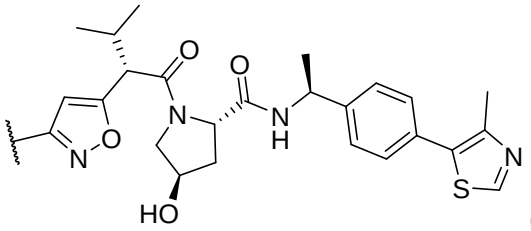
(aaaa),



(bbbb),

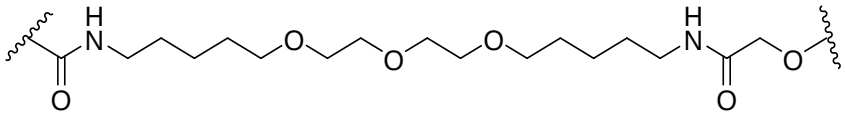

(cccc),

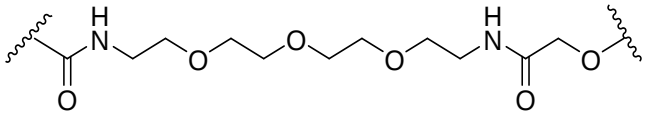


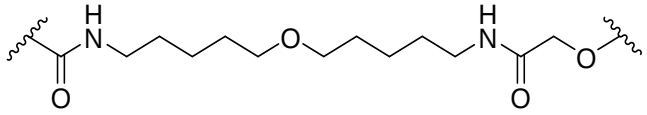

(dddd),

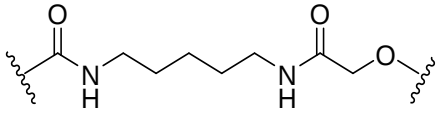
(eeee).

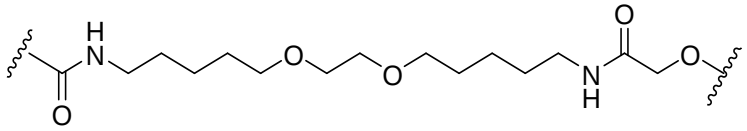
Tabla B. Ejemplos de Enlazadores (L)

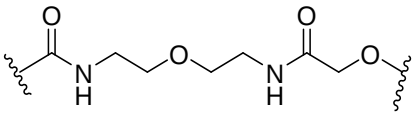

(1),


(2),

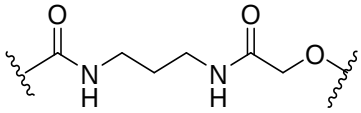

(3),

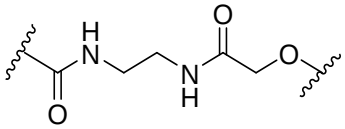

(4),

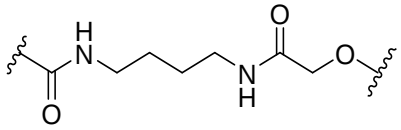

(5),

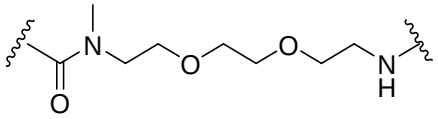


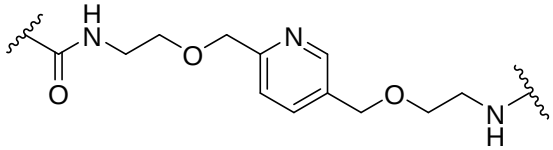
(6),

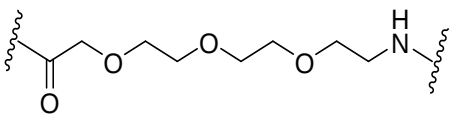

(7),

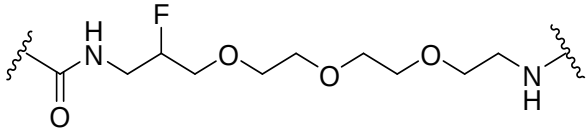

(8),

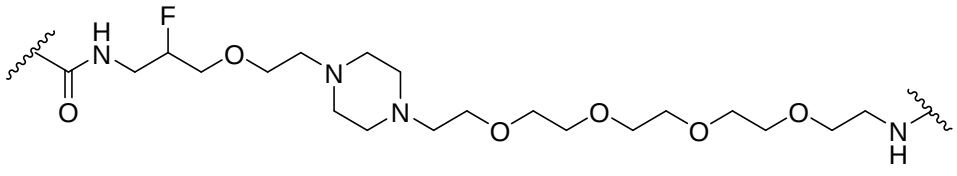

(9),

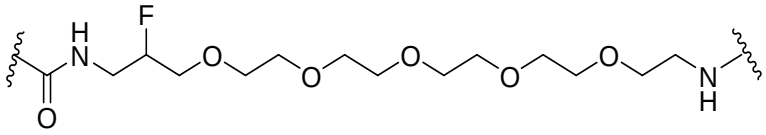

(10),

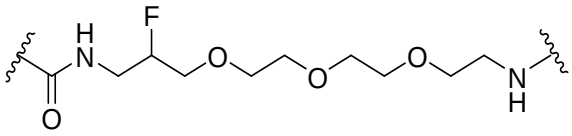

(11),

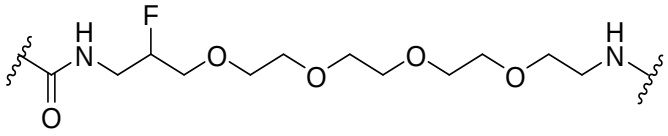

(12),

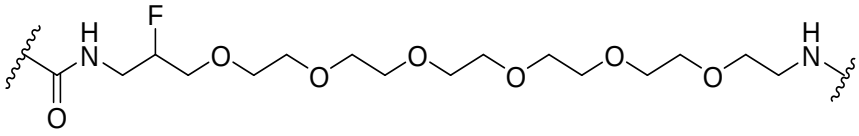

(13),

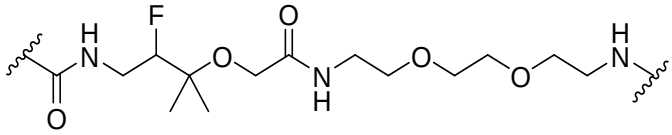

(14),

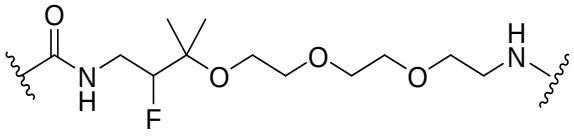

(15),

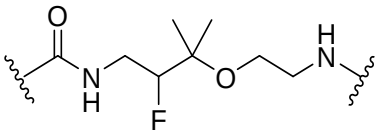

(16),

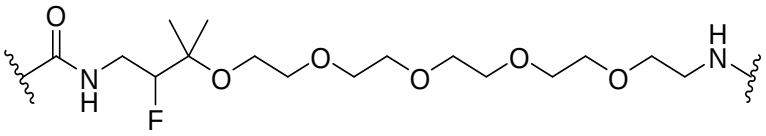

(17),

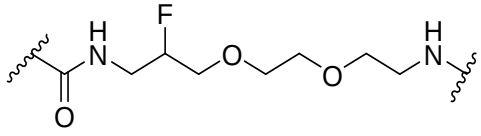

(18),

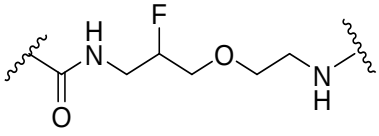

(19),

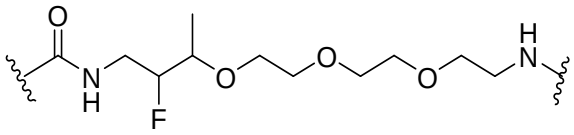

(20),

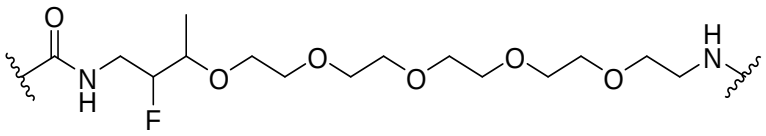

(21),

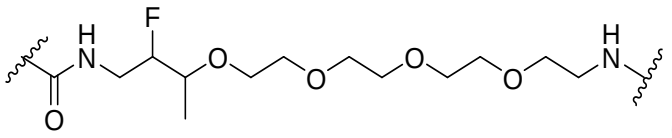

(22),

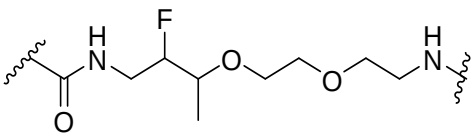

(23),


(24),

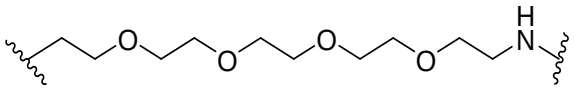

(25),

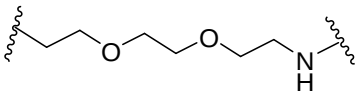

(26),

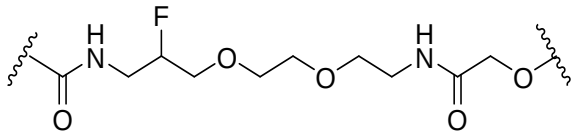

(27),

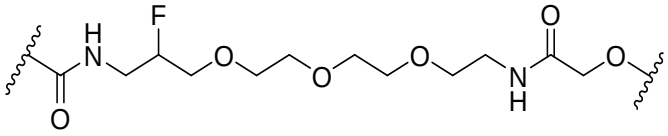


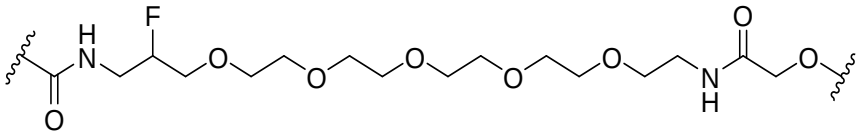
(28),

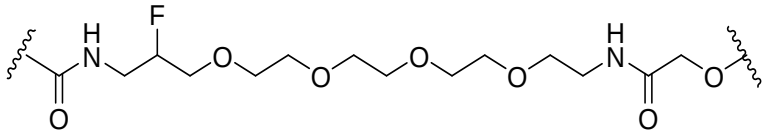

(29),

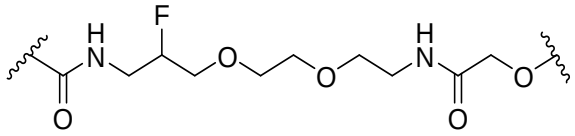

(30),

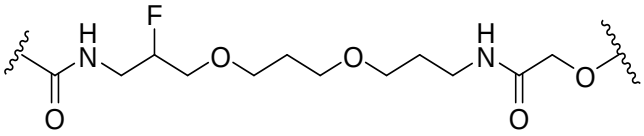

(31),

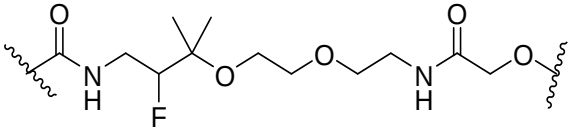

(32),

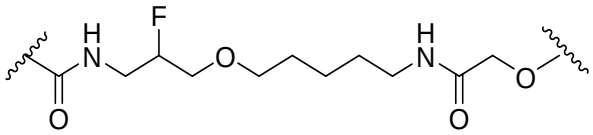

(33),

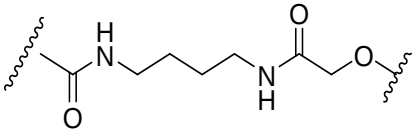

(34),

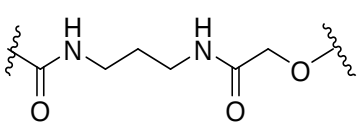

(35),

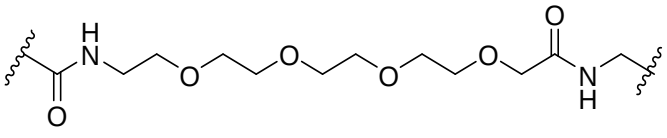

(36),

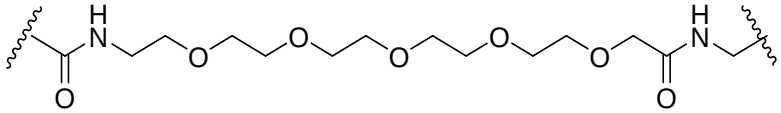

(37),

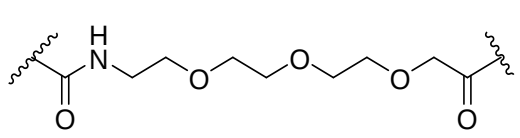

(38),

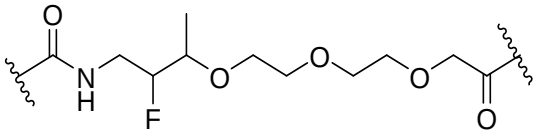

(39),

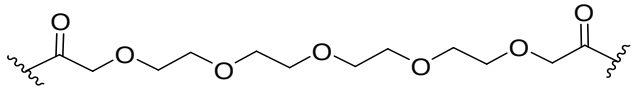

(40),

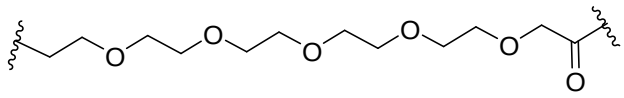

(41),

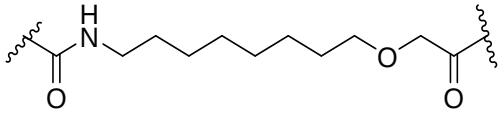

(42),

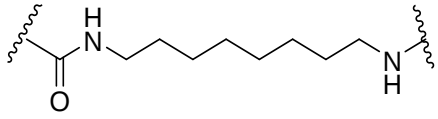

(43),

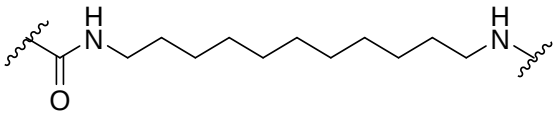

(44),


(45),

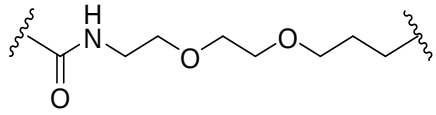

(46),

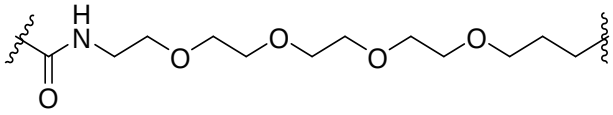


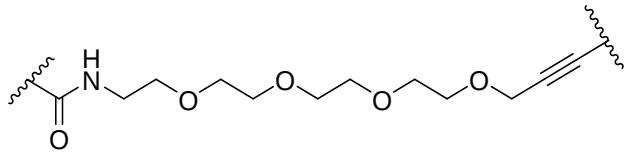

(47),

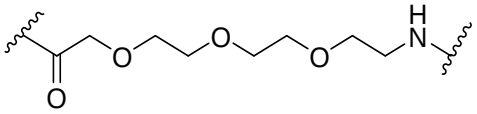

(49),

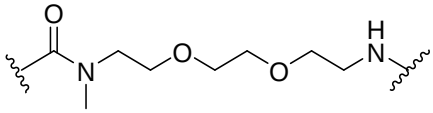
(50),

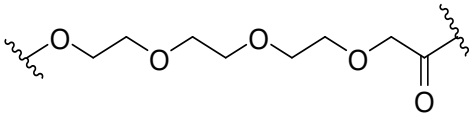

(51),


(52),

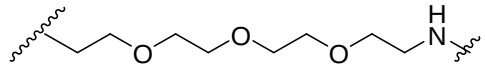

(53),

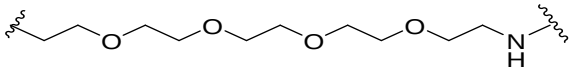


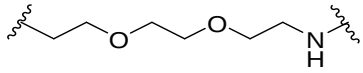

(54),

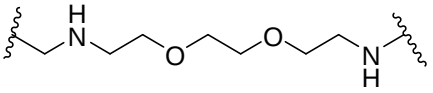

(55),

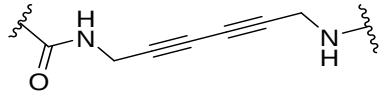
(56),

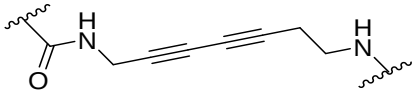

(57),

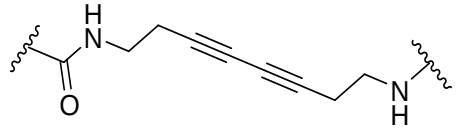

(58),

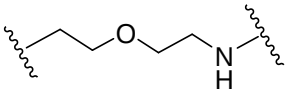

(59),

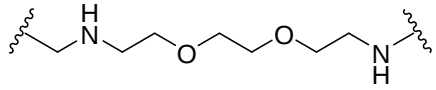

(60),

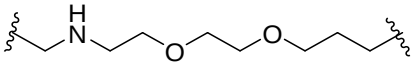

(61),

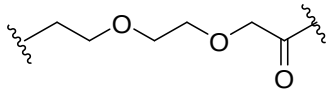

(62),

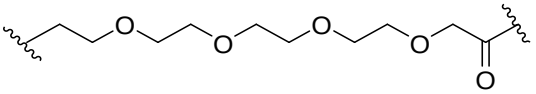

(63),

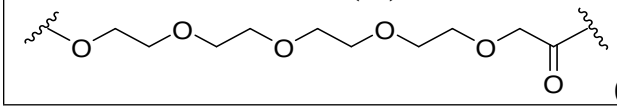

(64),

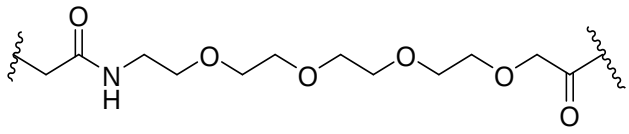
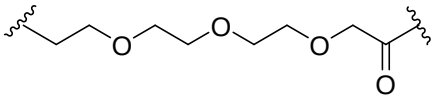
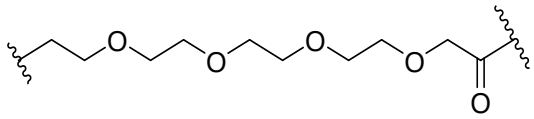
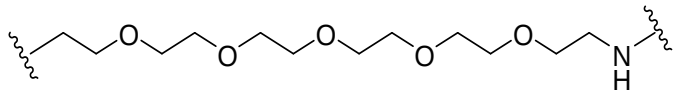
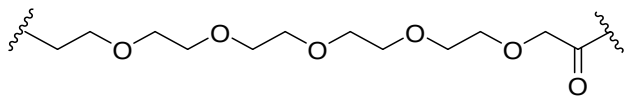
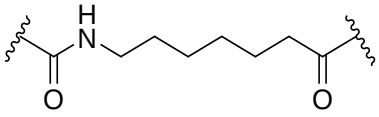
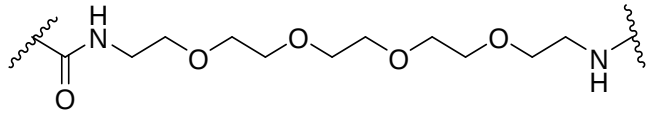
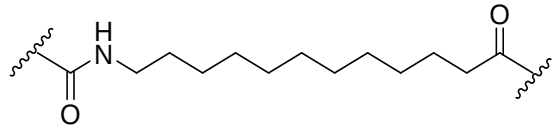
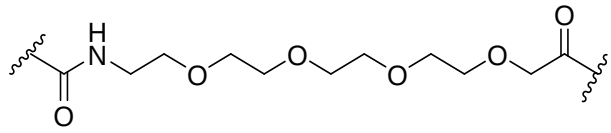
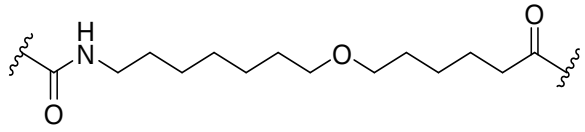
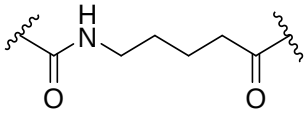
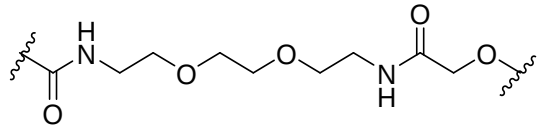
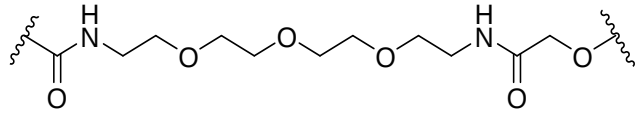
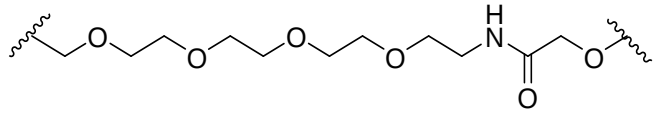
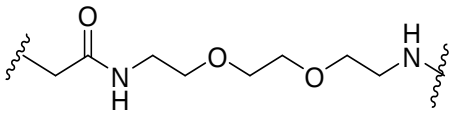
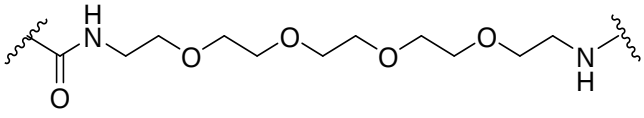
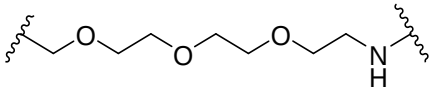
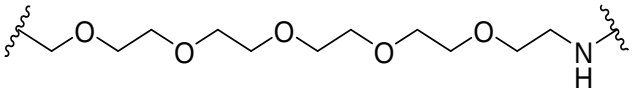

(65),

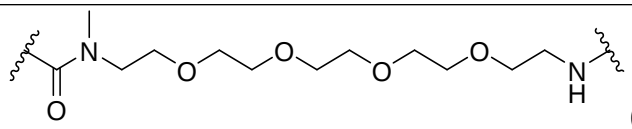

(66),

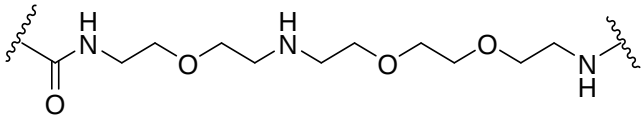

(67),

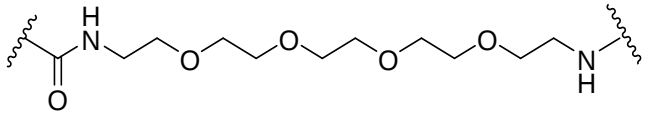

(68),

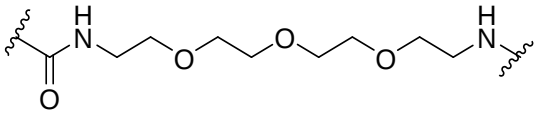

(69),

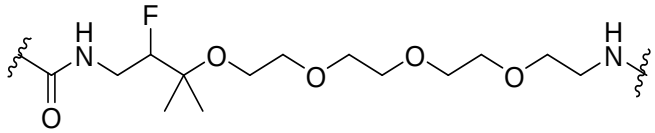

(70),

(71),

(72),

(73),

(74),

(75),

(76),

(77),

(78),

(79),

(80),

(81),

(82),

(83),


(84),

(85),

(86).
(87),

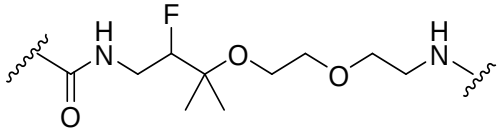

(88),

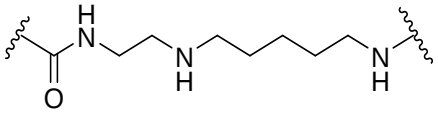

(89),

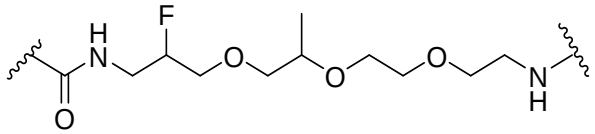

(90),

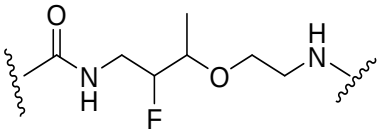

(91),

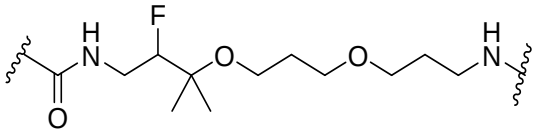

(92),

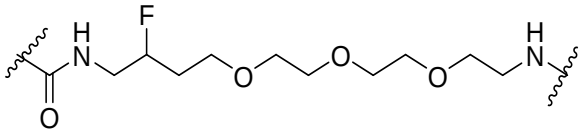

(93),

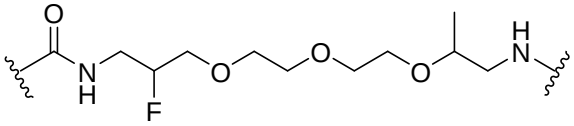

(94),

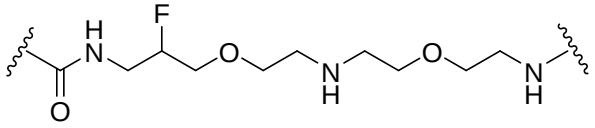

(95),

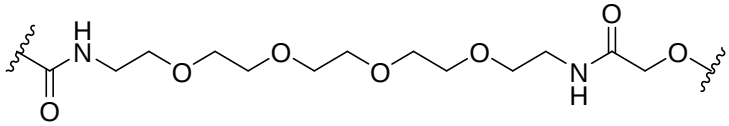

(96),

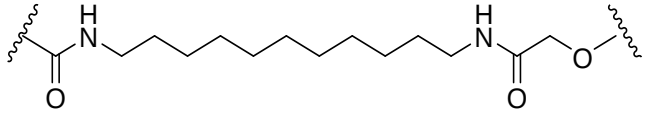

(97),

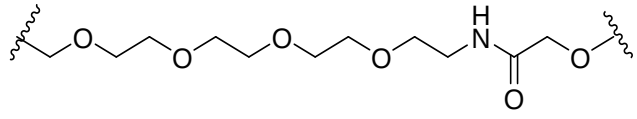

(98),

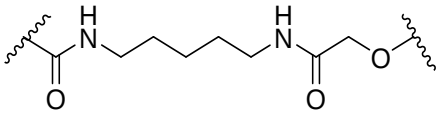

(99),

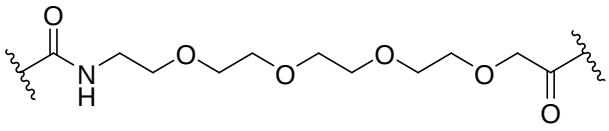

(100),


(101),

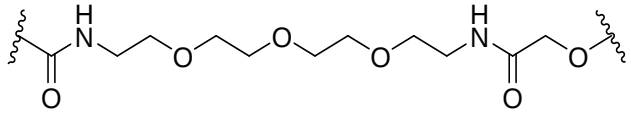

(102),

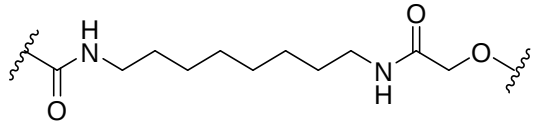

(103),

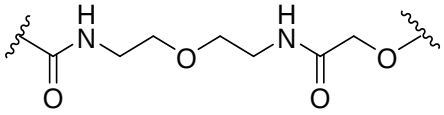


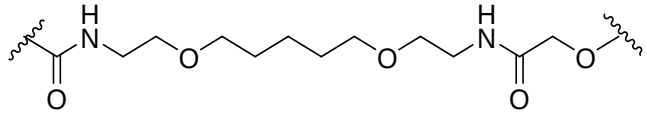

(104),

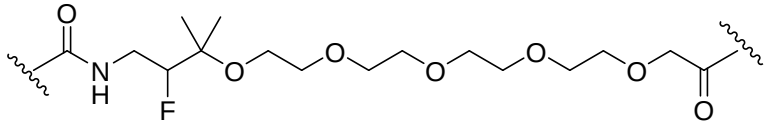
(105),

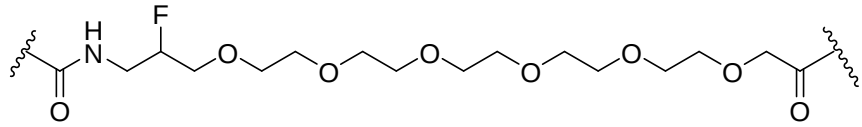

(106),

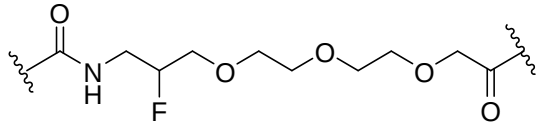

(107),

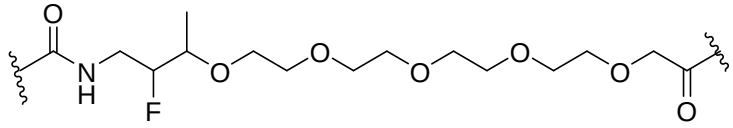

(108),

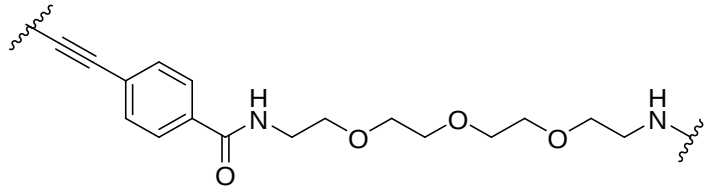

(109),

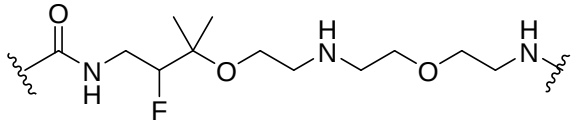

(110),

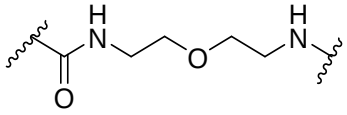

(111),

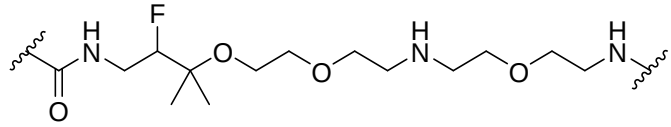

(112),

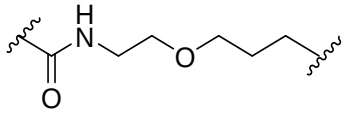

(113),

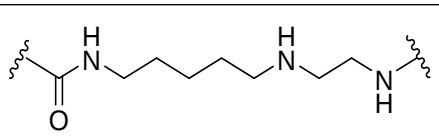
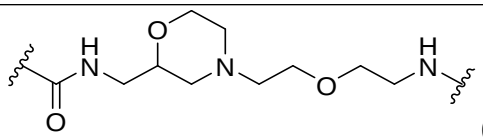

(114),

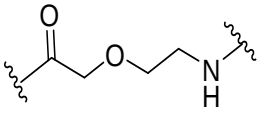
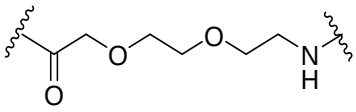

(115),

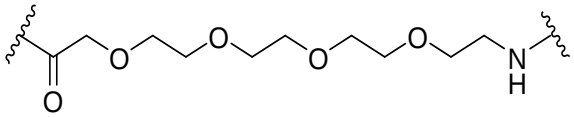

(116),

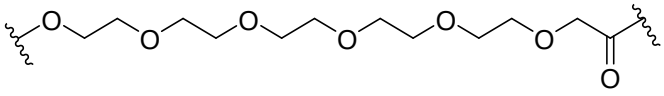

(117),

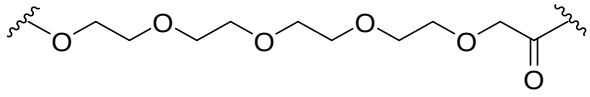

(118),

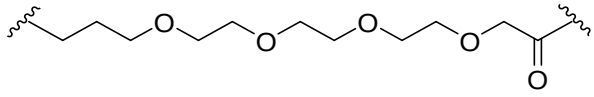

,

(119),

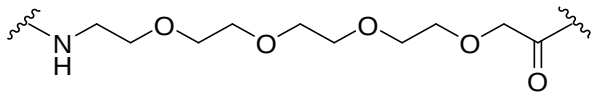
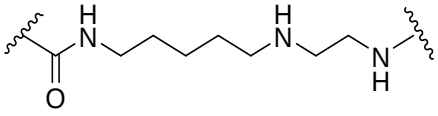

,

(120),

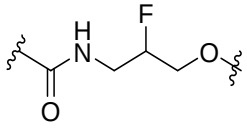
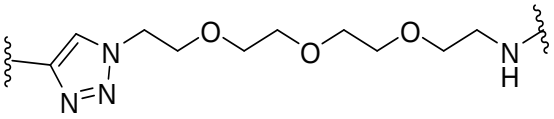

(121),

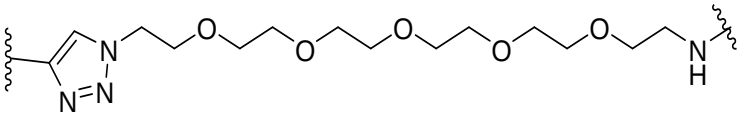

(122),

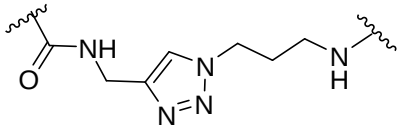
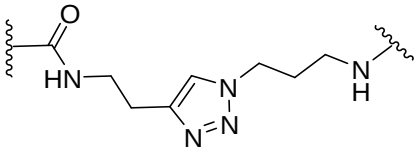

(123),

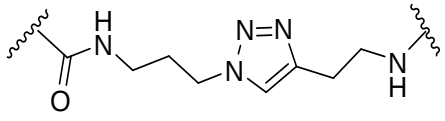
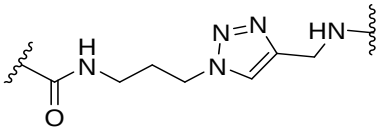

(124),

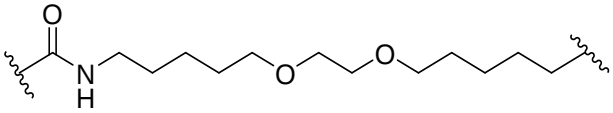

(125),

(126),

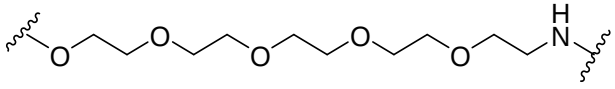
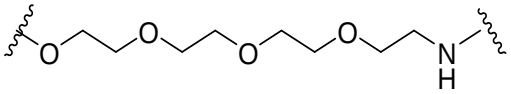

,

(127),

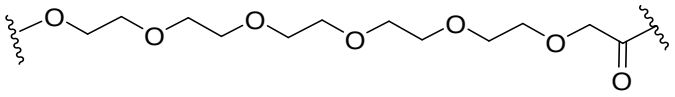

(128),

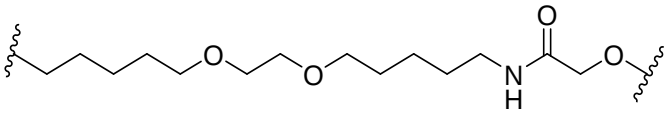

(129),

(130),

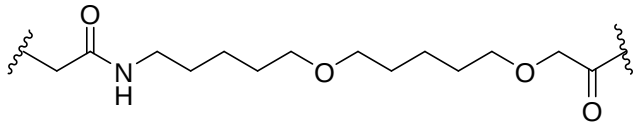

(131),

(132),

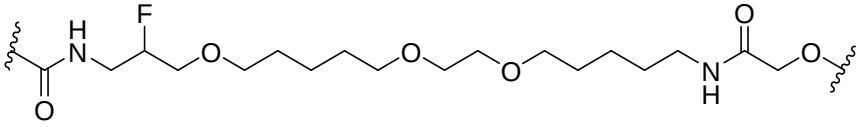

(133),

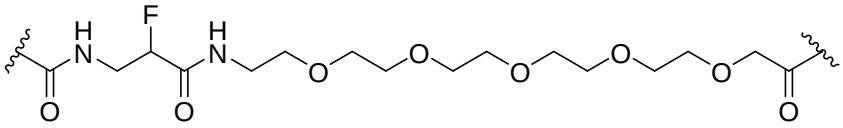

(134),


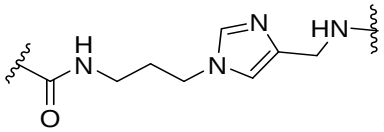

(135),
(136),

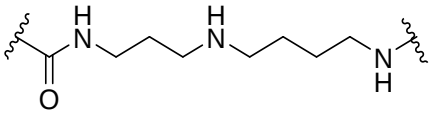

(137),

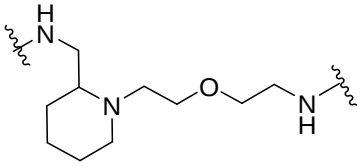

(138),

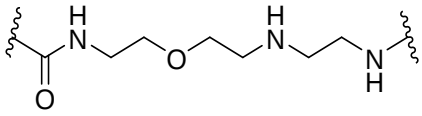

(139),

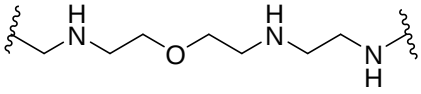

(140),

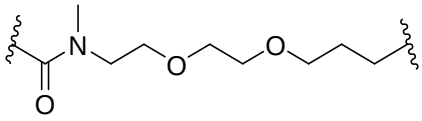

(141),

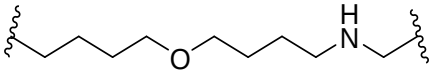

(142),

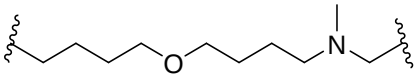

(143),

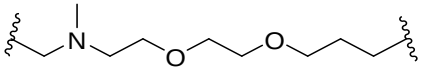

(144),

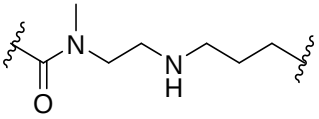

(145),

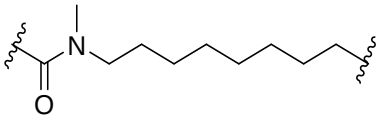

(146),

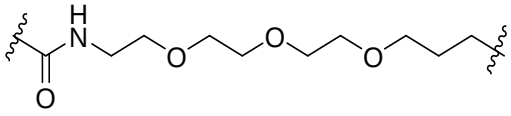

(147),

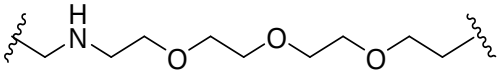

(148),

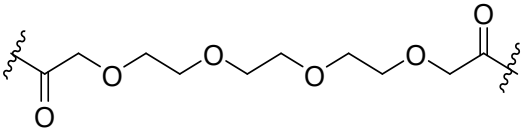

(149),

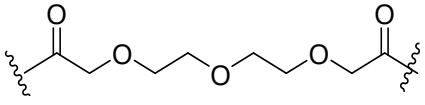

(150),

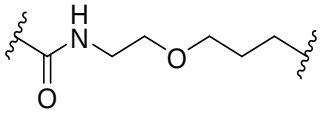

(151),

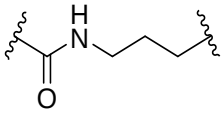

(152),

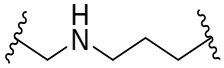

(153),

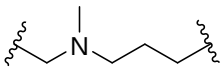

(154),

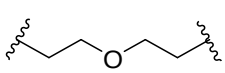

(155),

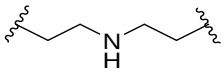

(156),

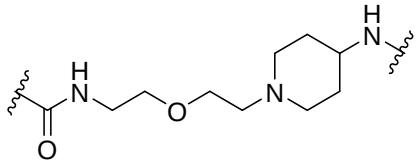

(157),


(158),

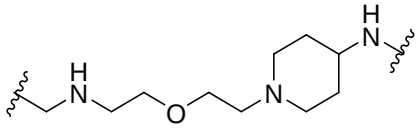

(159),


(160),

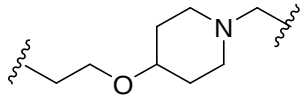

(161),



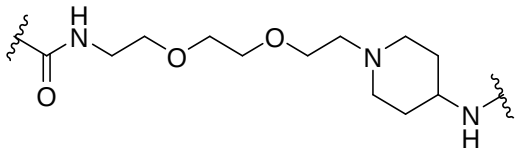
(162),



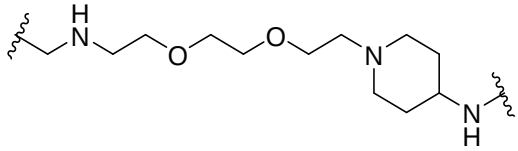
(163),



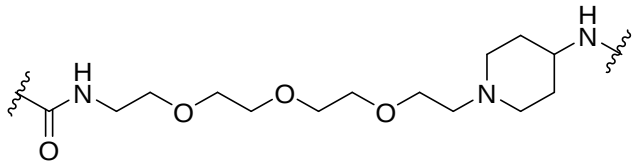
(164),



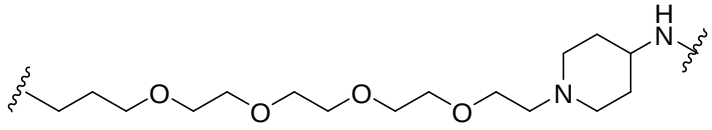
(165),



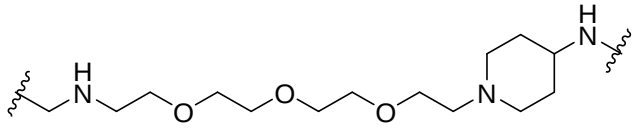
(166),



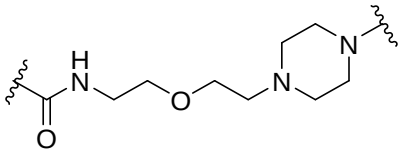
(167),



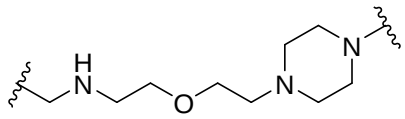
(168),



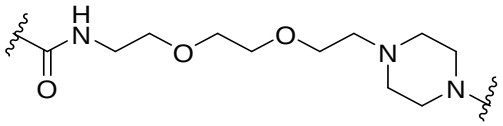
(169),



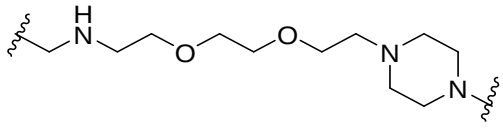
(170),



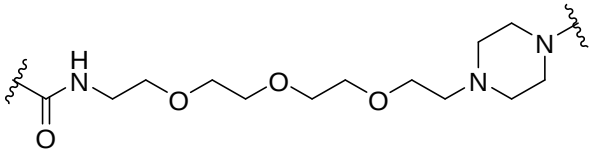
(171),



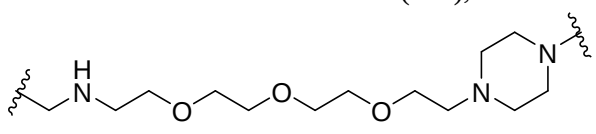
(172),



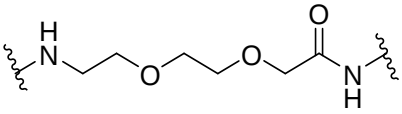
(173),



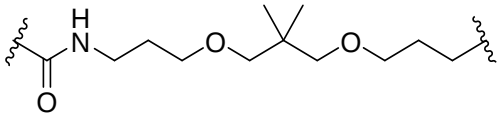
(174),



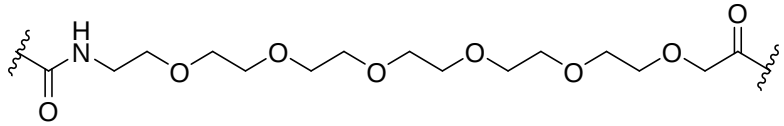
(175),



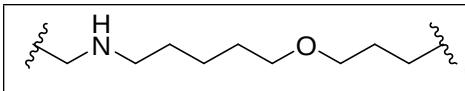
(176),

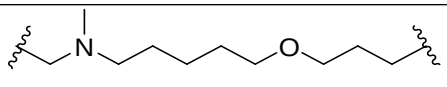


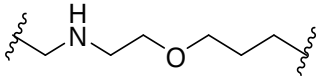
(177),

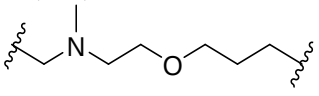


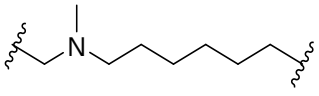
(178),

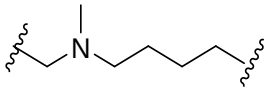

(179),

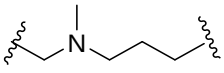

(180),

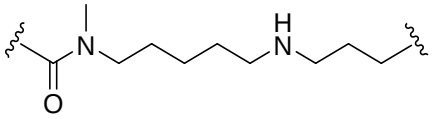

(181),

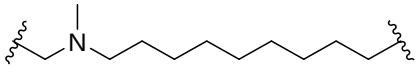

(182),

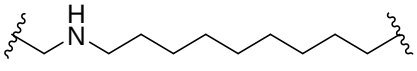

(183),

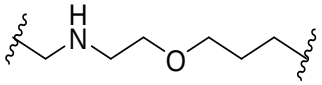

(184),

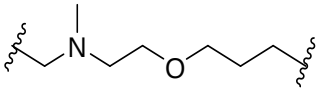

(185),

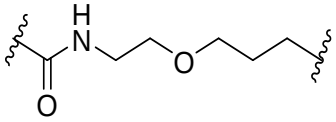

(186),

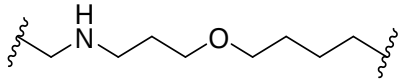

(187),

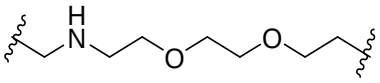

(188),

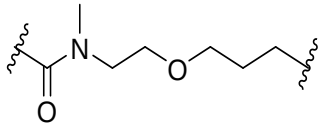

(189),

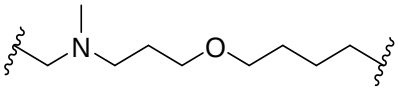

(190),

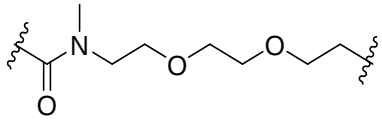

(191),

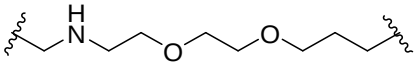

(192),

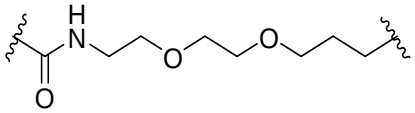

(193),

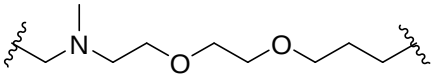

(194),

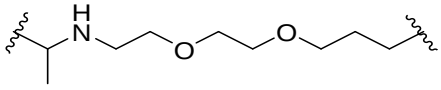

(195),

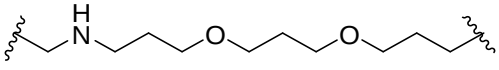

(196),

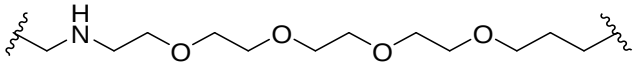

(197),

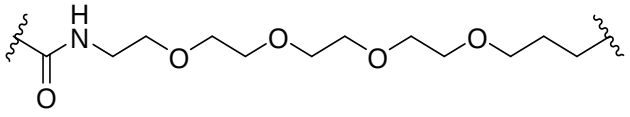

(198),

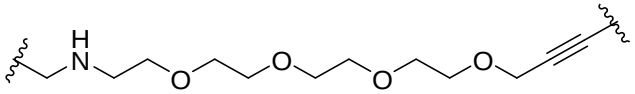

(199),

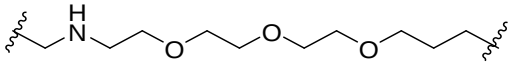

(200),

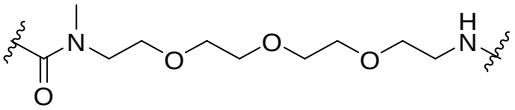

(201),

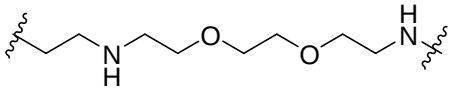

(202),

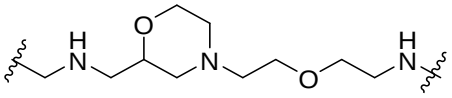

(203),

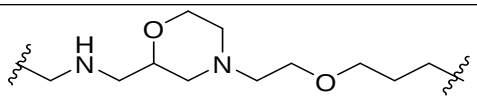

(204),

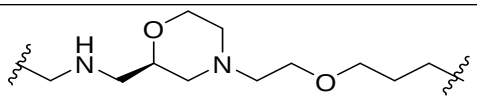

(205),

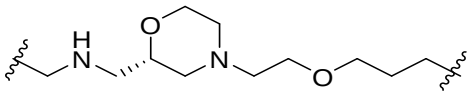

(206),

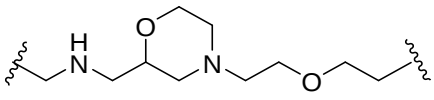

(207),

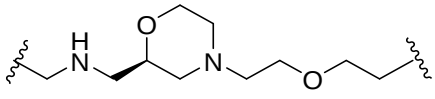

(208),

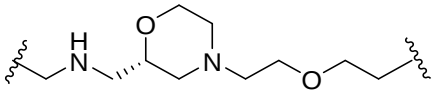

(209),

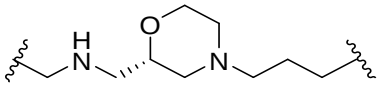

(210),

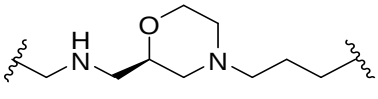

(211),

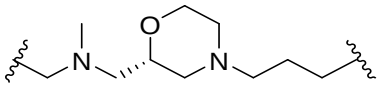

(212),

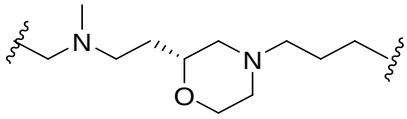

(213),

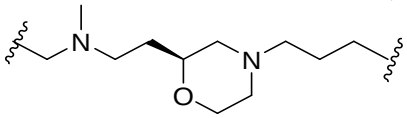

(214),

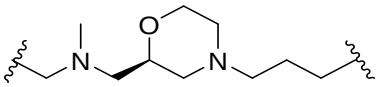

(215),

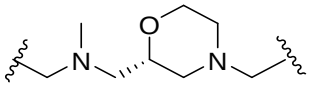

(216),

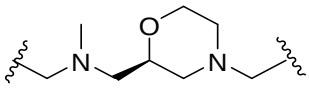

(217),

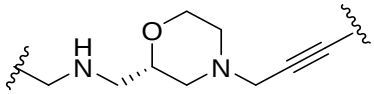

(218),

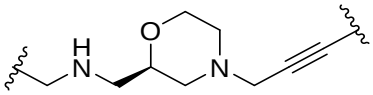

(219),

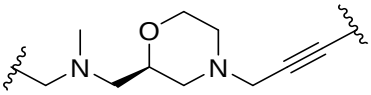

(220),

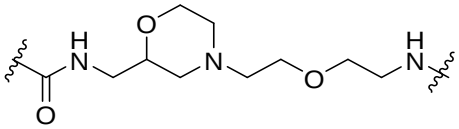

(221),

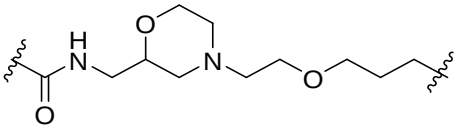

(222),

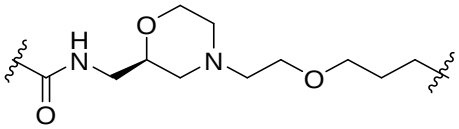

(223),

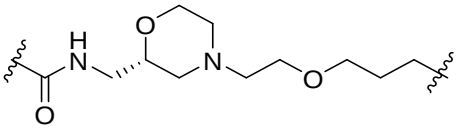

(224),

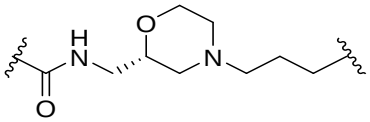

(225),

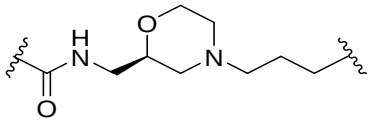

(226),

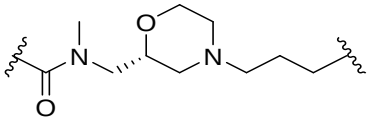

(227),

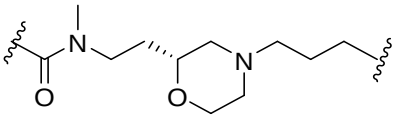

(228),

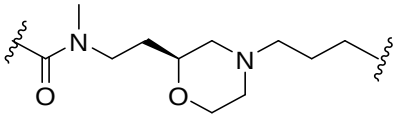

(229),

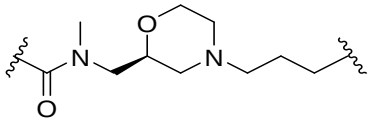

(230),

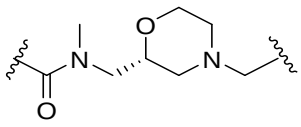

(231),

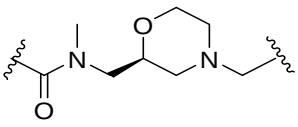

(232),

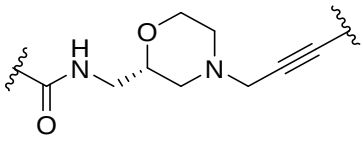

(233),

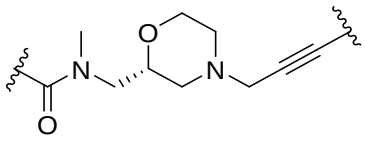

(234),

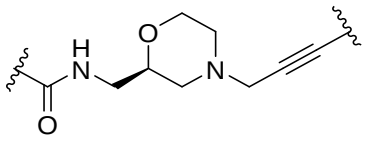

(235),

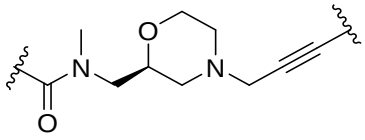

(236),

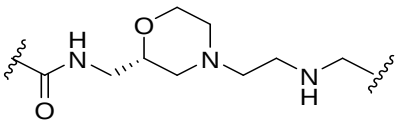

(237),

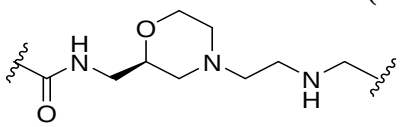

(238),

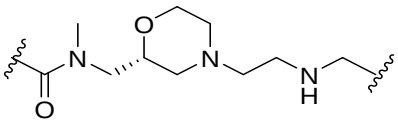

(239),

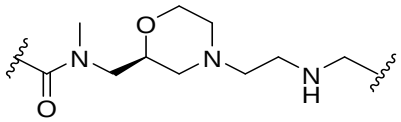

(240),

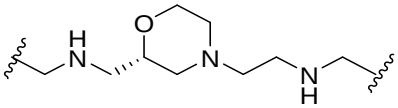

(241),

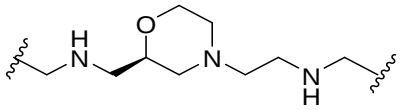

(242),

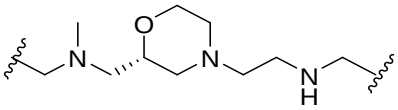

(243),

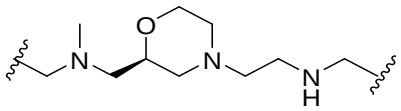

(244),

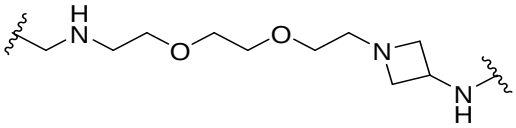

(245),

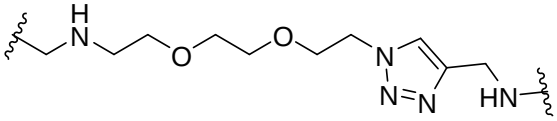

(246),

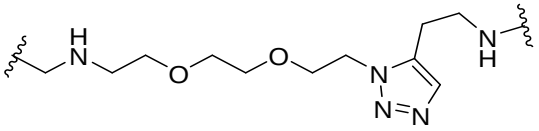

(247),

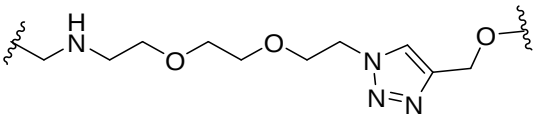

(248),


(249),

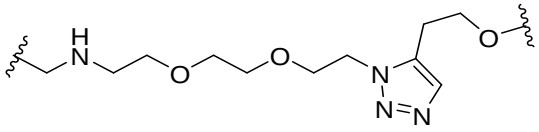

(250),

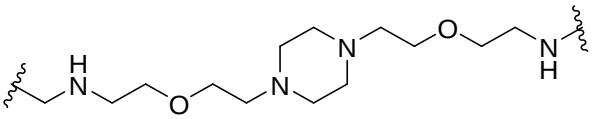

(251),

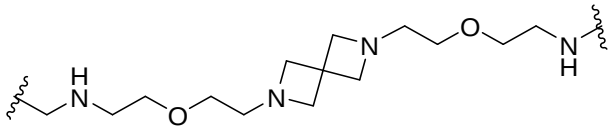


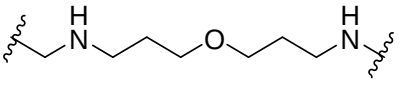

(254),

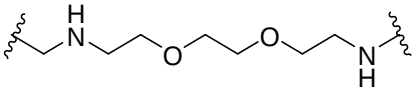
(253),



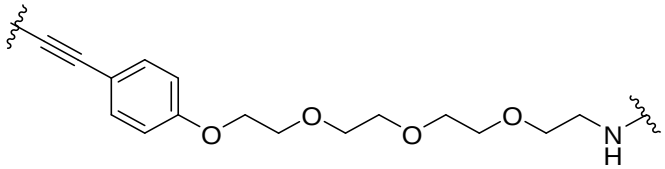

(255),

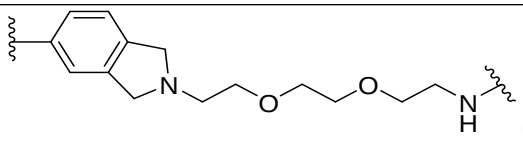

(256),

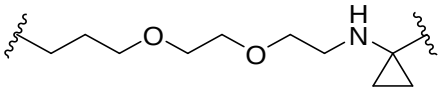

(257),

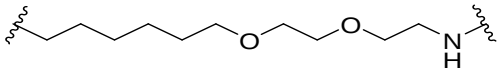

(258),

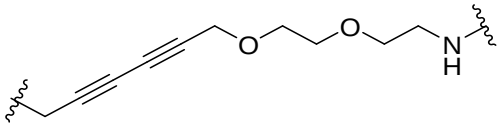
(259),

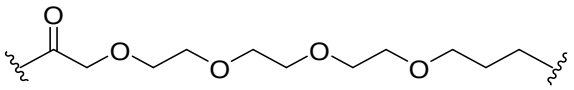

(260),

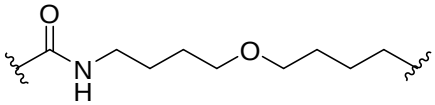

(261),

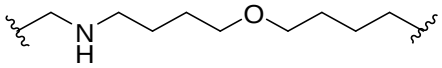

(262),

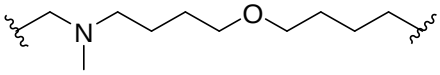

(263),

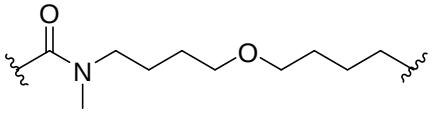

(264),

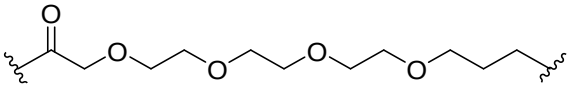

(265),

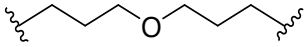

(266),

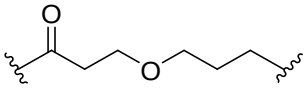

(267),

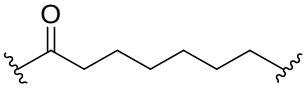

(268),

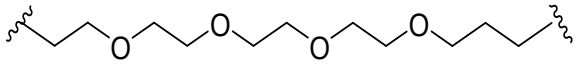

(269),

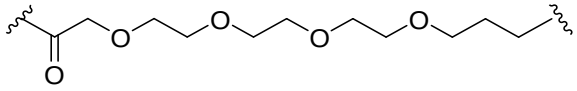

(270),

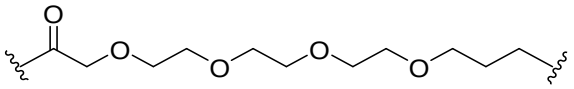

(271),

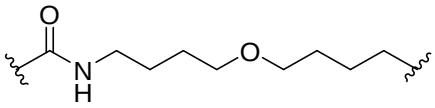

(272),

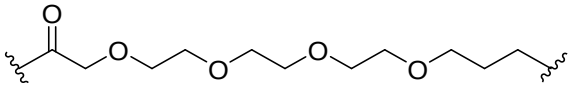

(273),

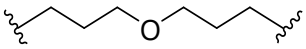

(274),

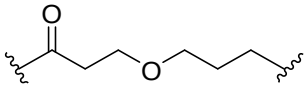

(275),

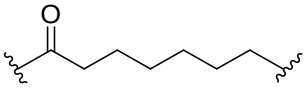

(276),

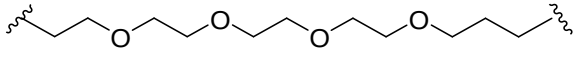

(277),

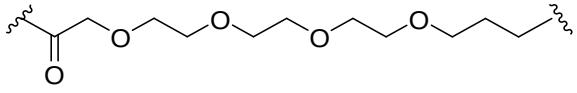

(278),

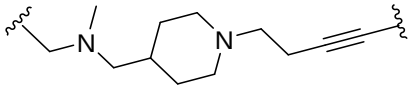

(279),

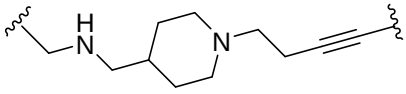

(280),

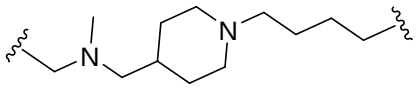

(281),

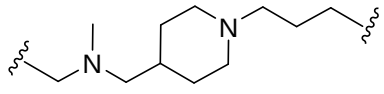

(282),

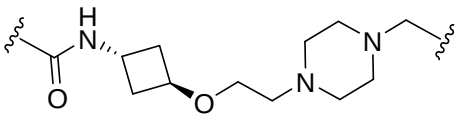

(283),

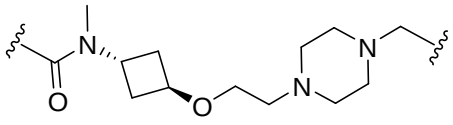
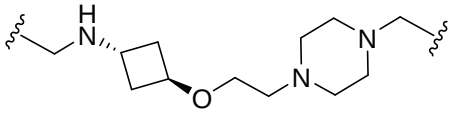
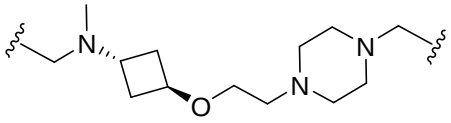
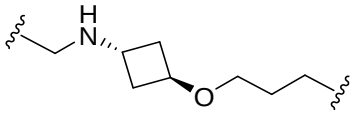
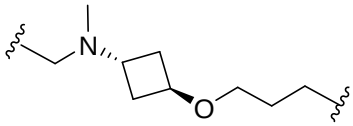
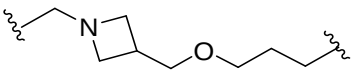
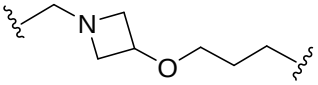
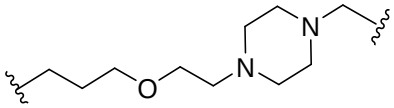
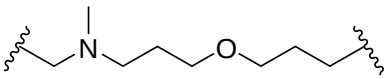
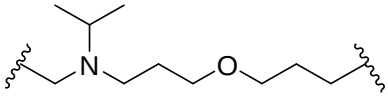
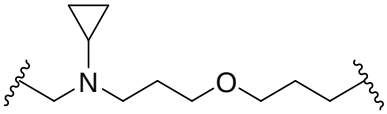
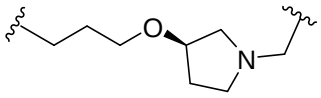
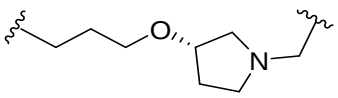
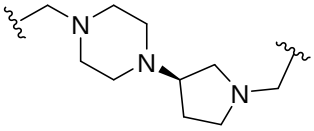
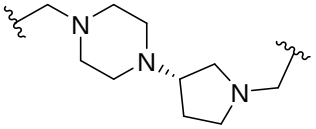
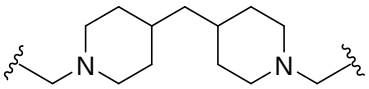
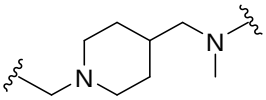
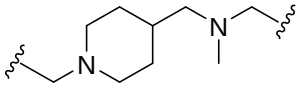
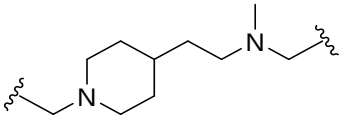
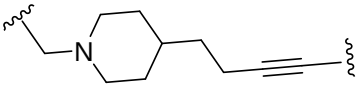
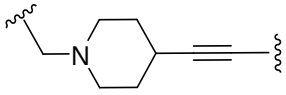
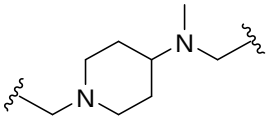
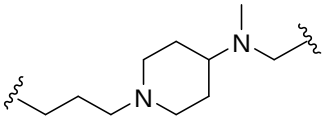
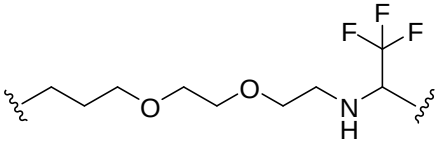
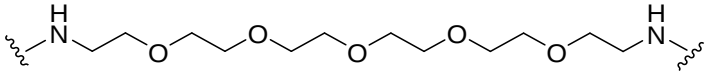
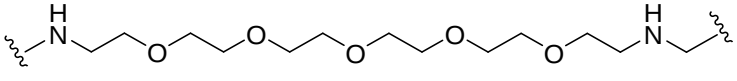
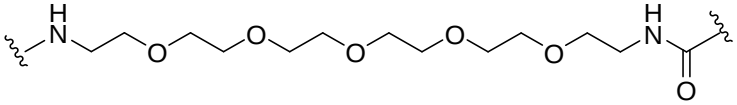

(284),

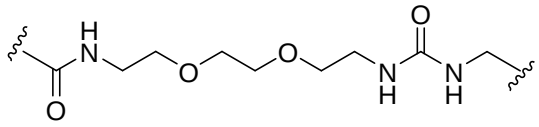
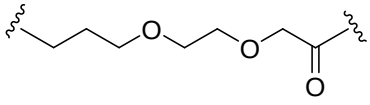
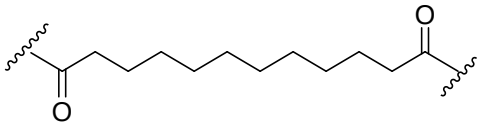
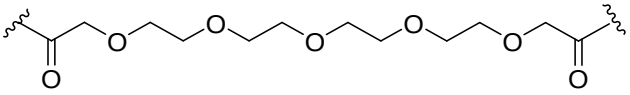
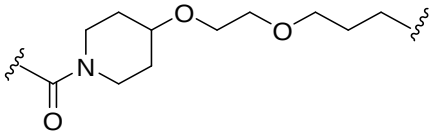
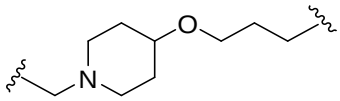
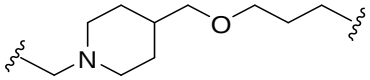
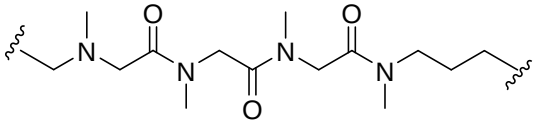
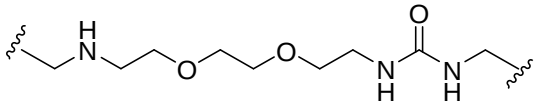
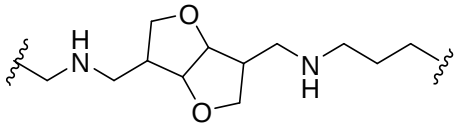
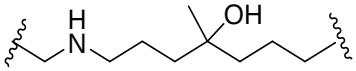
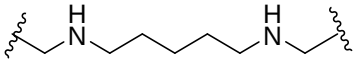
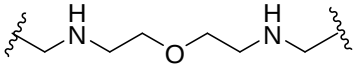
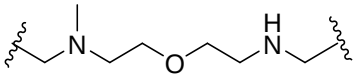
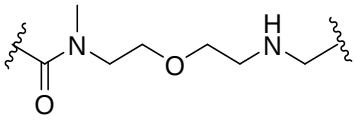
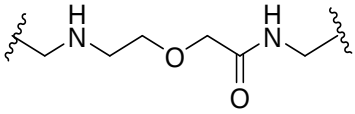
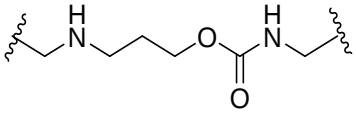
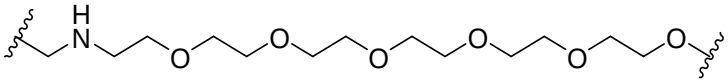
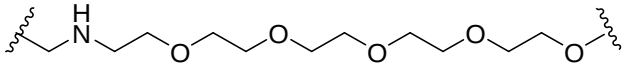
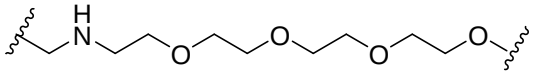
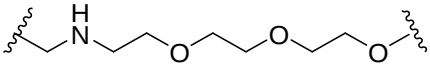
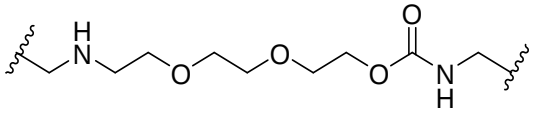
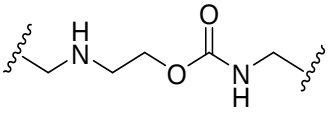
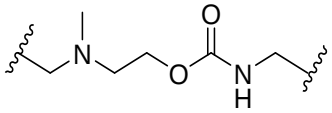
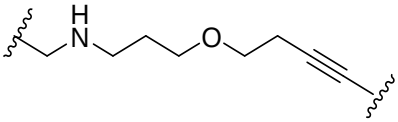
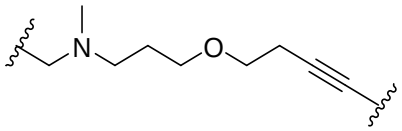
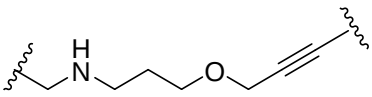

(285),

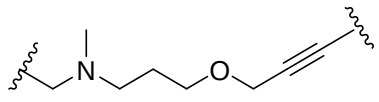

(286),

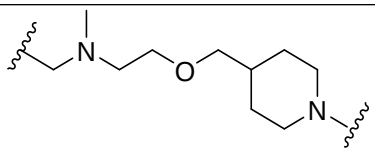

(287),

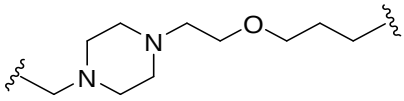

(288),

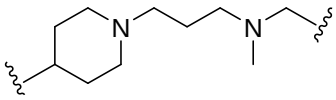

(289),

(290),

(291),

(292),

(293),

(294),

(295),

(296),

(297),

(298),

(299),

(300),

(301),

(302),

(303),

(304),

(305),

(306),

(307),

(308),

(309),

(310),

(311),

(312),

(313),

(314),

(315),

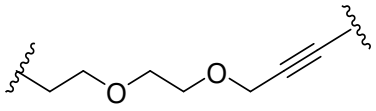

(316),

(317),

(318),


(319),
(320),

(321),

(322),

(323),

(324),

(325),

(326),

(327),

(328),

(329),

(330),

(331),

(332),

(333),

(334),

(335),

(336),

(337),

(338),

(339),

(340),

(341),

(342),

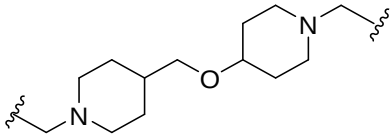

(343),

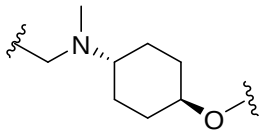

(344),

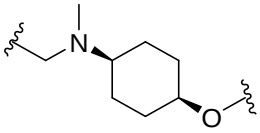

(345),

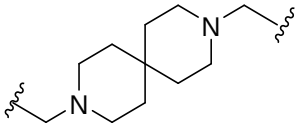

(346),

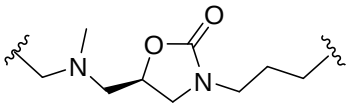

(347),

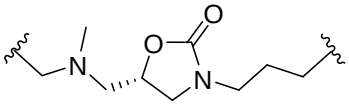

(348),

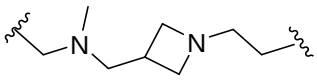

(349),

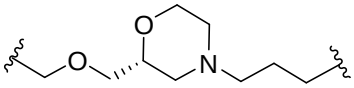

(350),

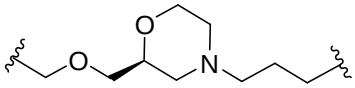

(351),

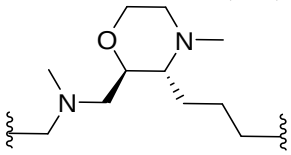

(352),

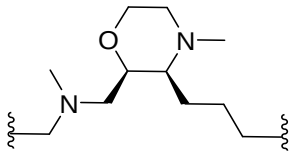

(353),

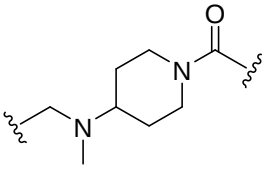

(354),

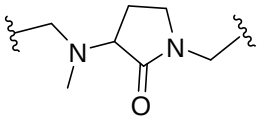

(355),

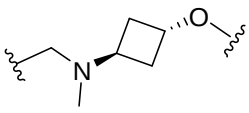

(356),

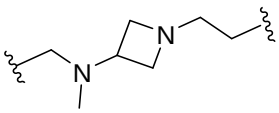

(357),

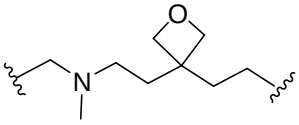

(358),

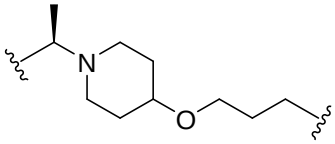

(359),

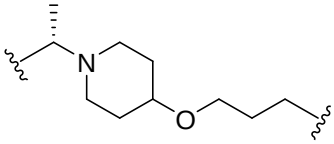

(360),

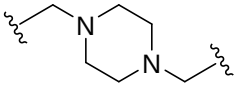

(361),

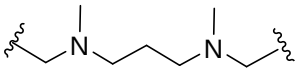

(362),

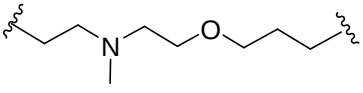

(363),

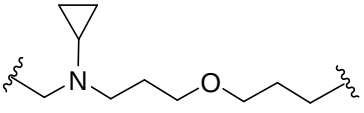

(364),

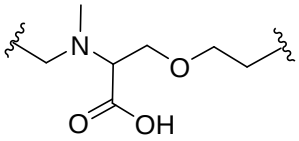

(365),

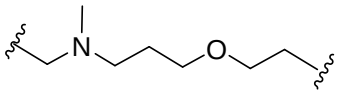

(366),

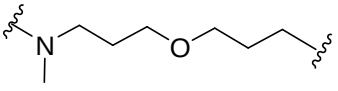

(367),

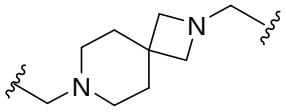

(368),

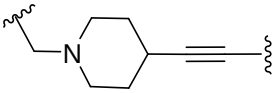

(369),

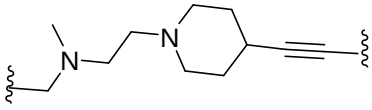

(370),

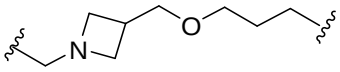
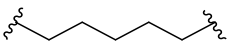
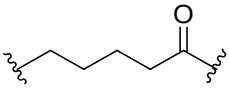

(371),

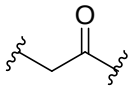
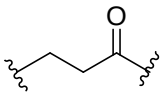
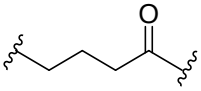
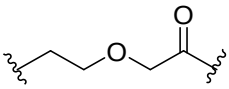

(372),

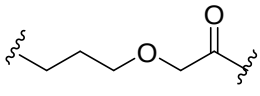
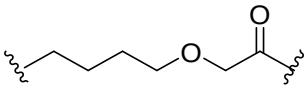

(373),

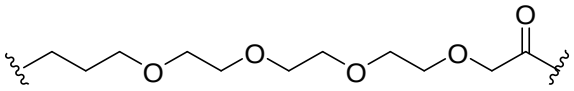
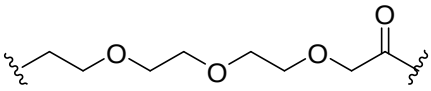

(374),

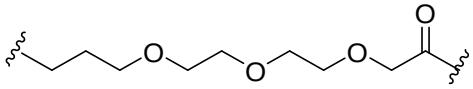
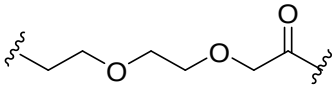


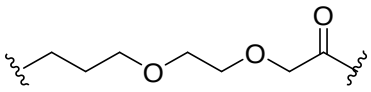
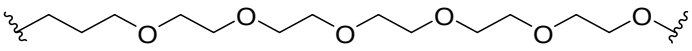
(375),  (376),  (377),  (378),

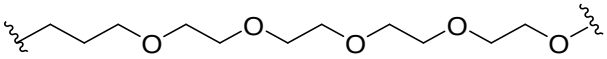
 (379),  (380),  (381),  (382),

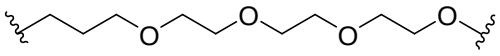
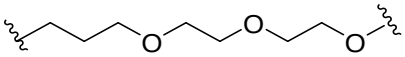
 (383),  (384),

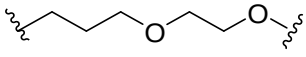
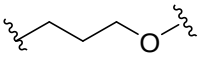
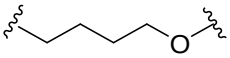
 (385),  (386),

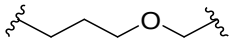
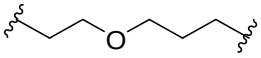
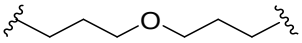
 (387),  (388),

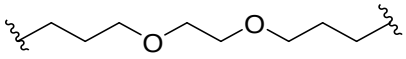
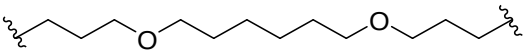
 (389), 

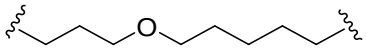
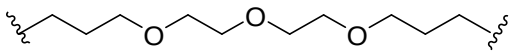
(390),  (391),

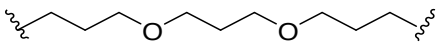
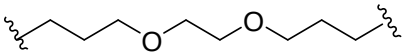
 (392),  (393),

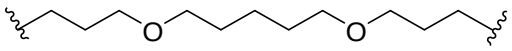
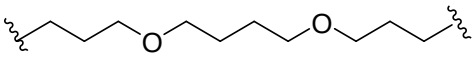
 (394),  (395),  (396),

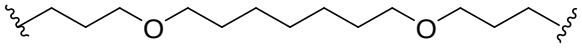
 (397),  (398),  (399),

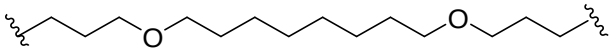
 (400),  (401),

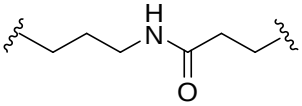
 (402),  (403),

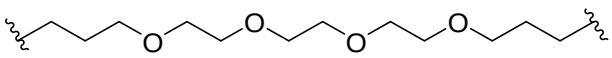
 (404),  (405),

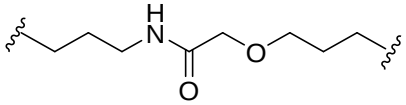
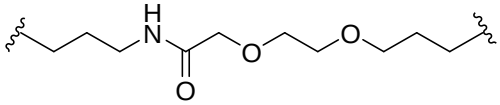
 (406),  (407),

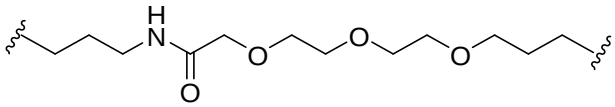
 (408),

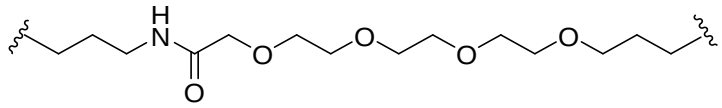
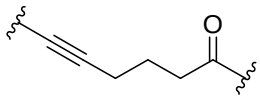
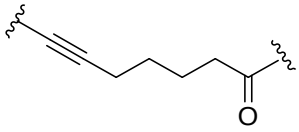
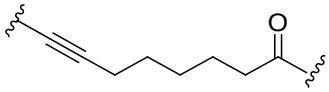
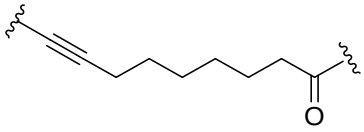
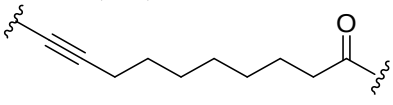
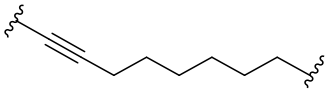
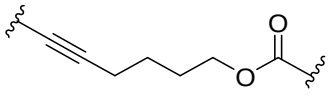
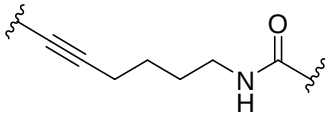
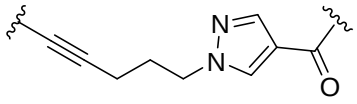
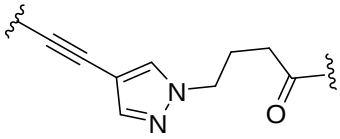
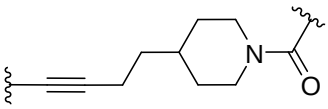
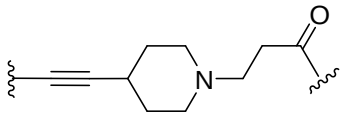
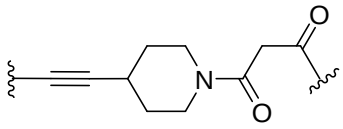
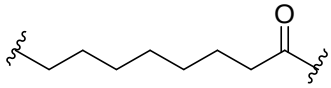
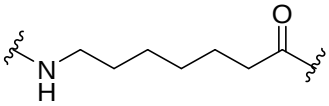
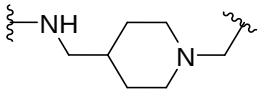
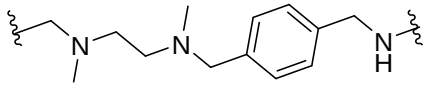
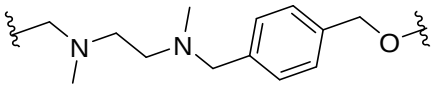
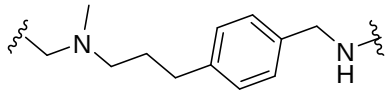
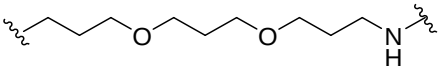
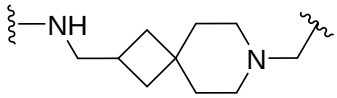
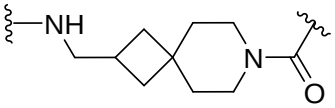
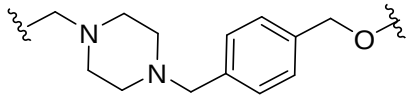
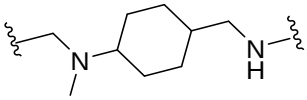
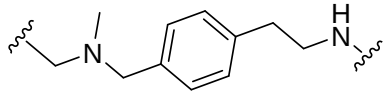
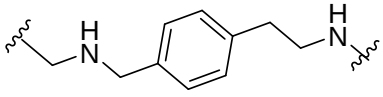
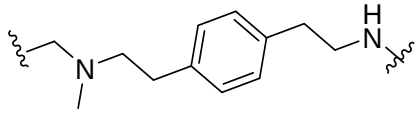
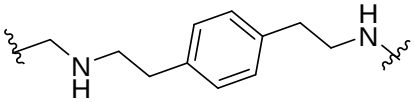
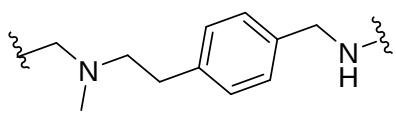
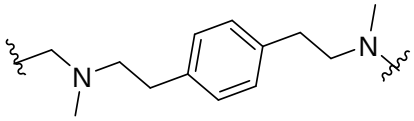
 (409),

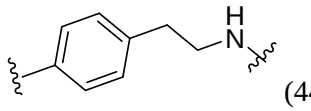
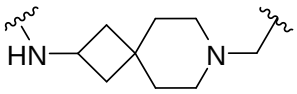
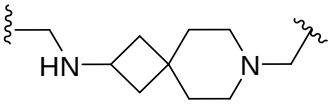
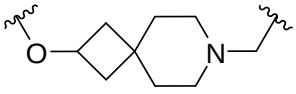
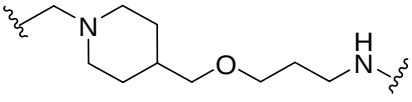
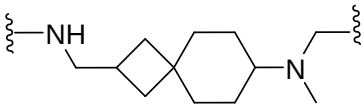
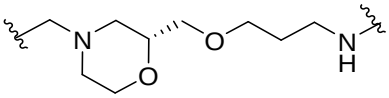
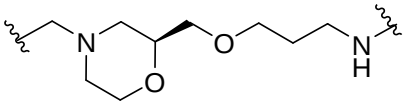
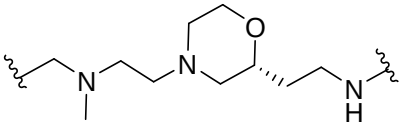
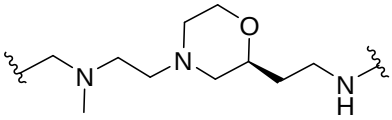
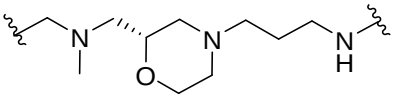
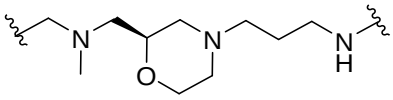
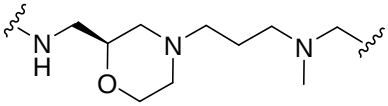
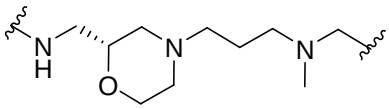
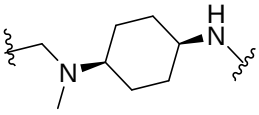
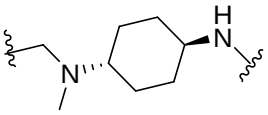
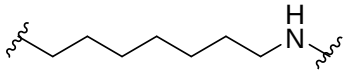
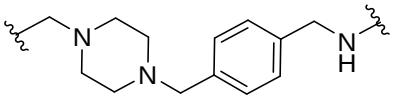
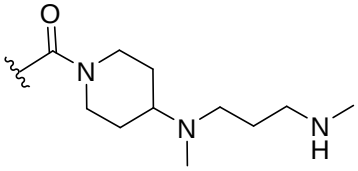
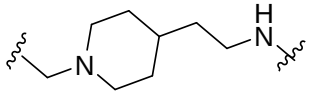
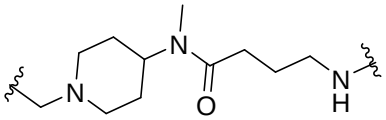
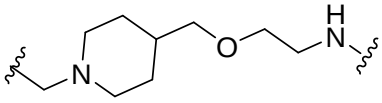
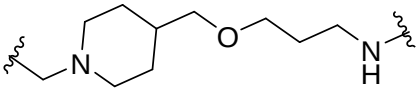
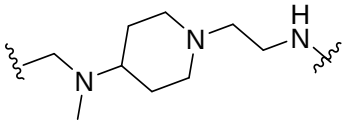
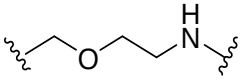
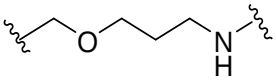
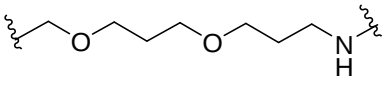
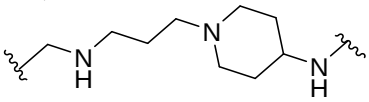
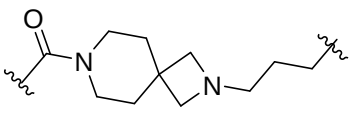
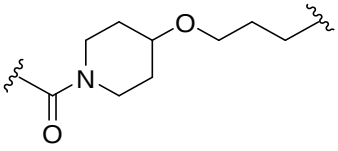


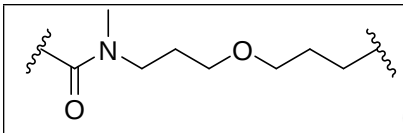
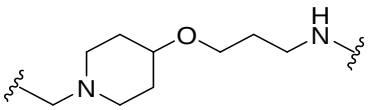
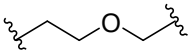
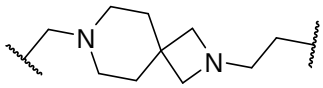
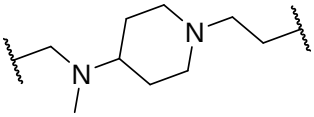
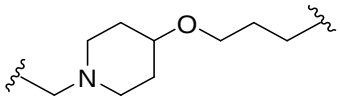
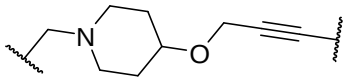
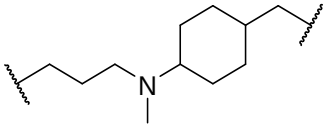
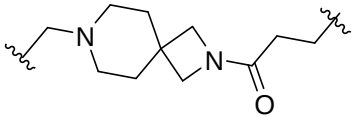
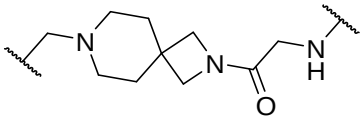
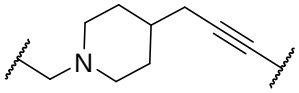
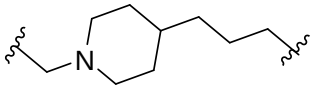
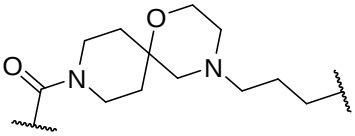
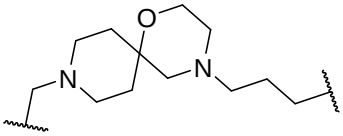
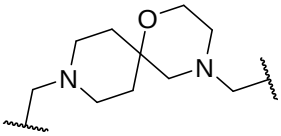
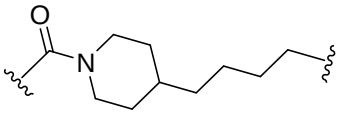
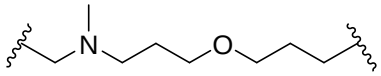
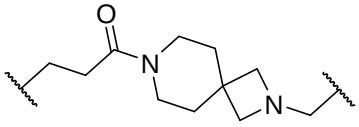
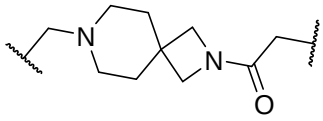
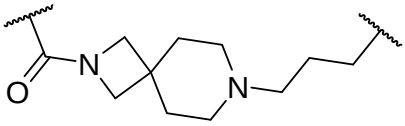
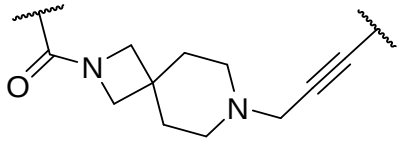
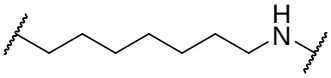
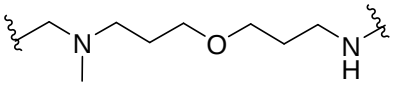
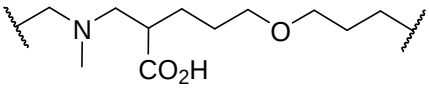
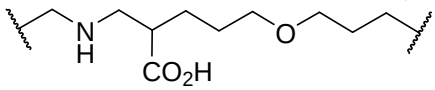
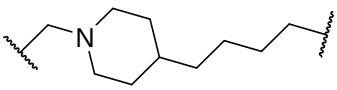
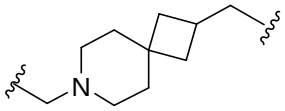
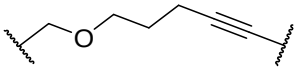
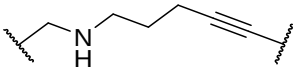
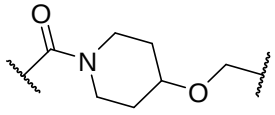
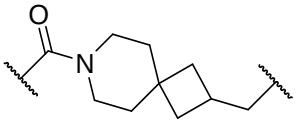
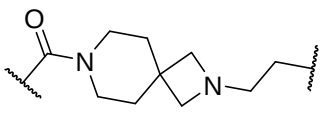
 (410), (411),

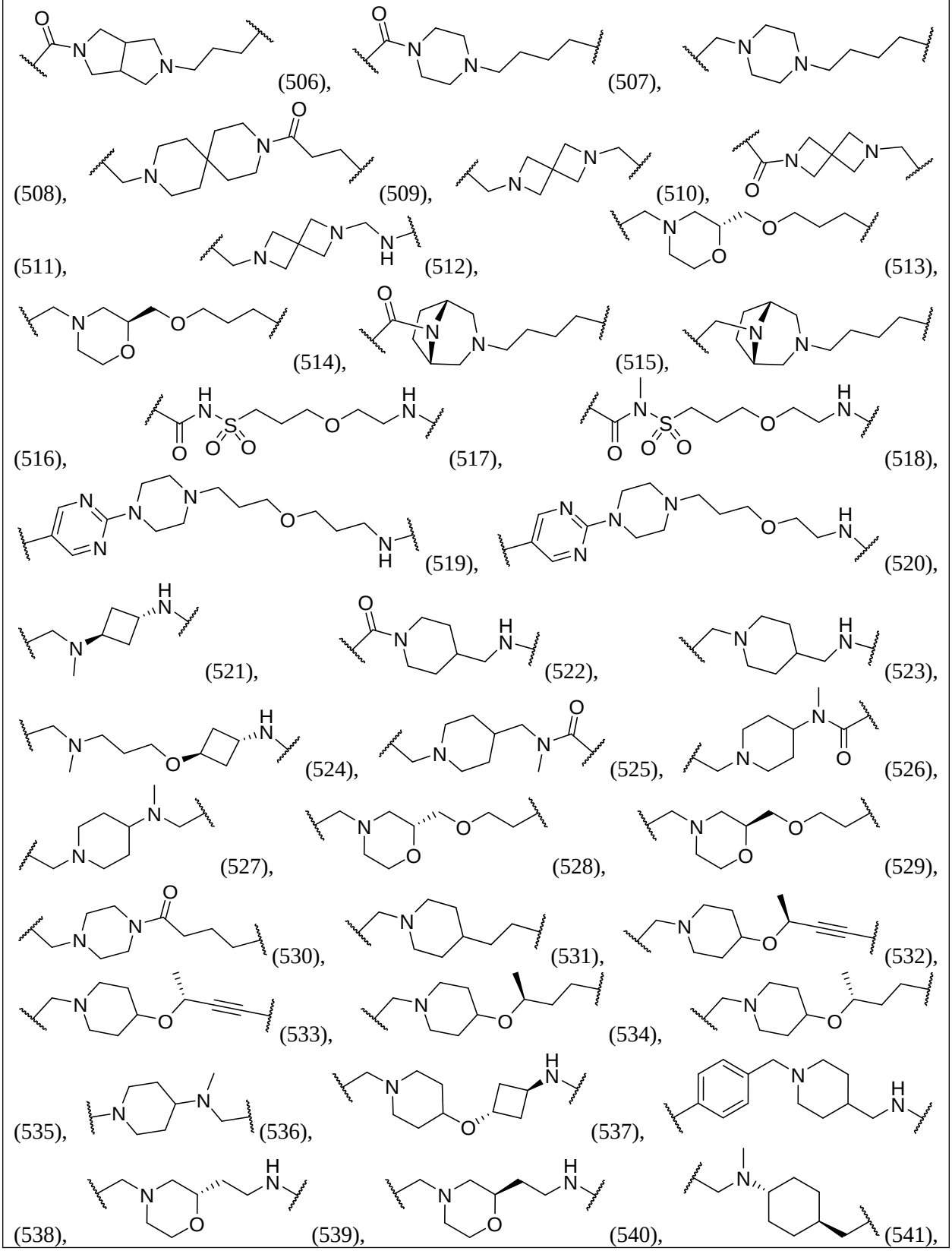
 (412),  (413),

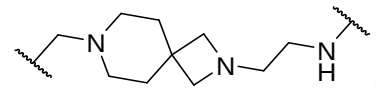
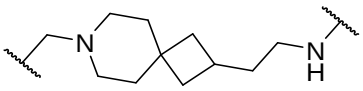
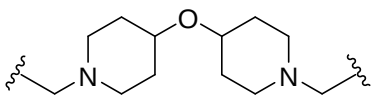
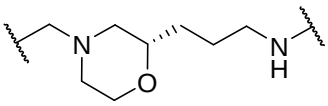
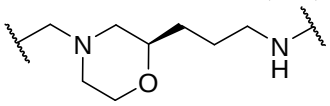
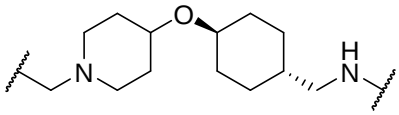
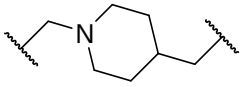
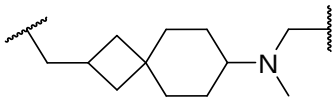
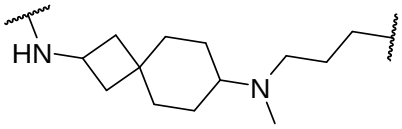
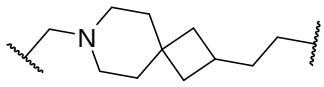
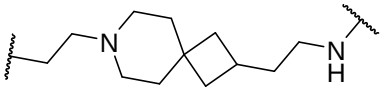
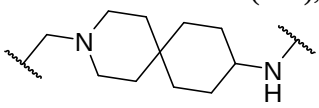
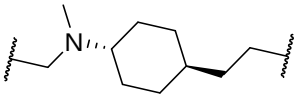
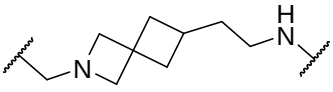
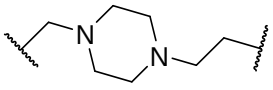
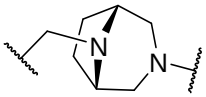
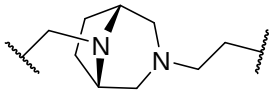
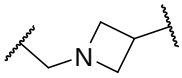
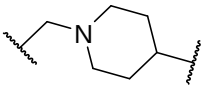
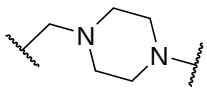
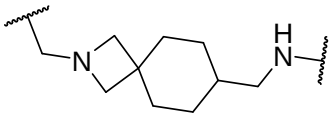
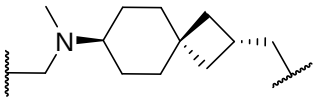
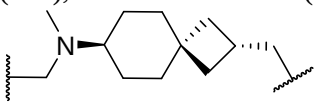
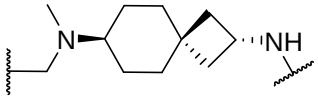
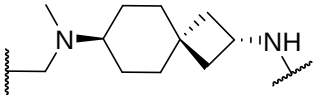
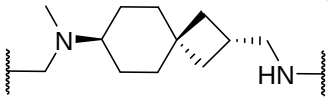
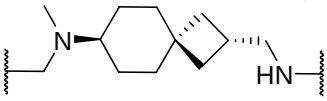
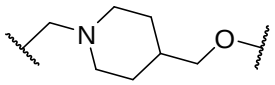
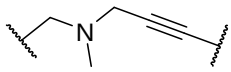
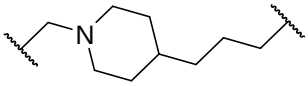
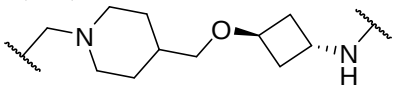
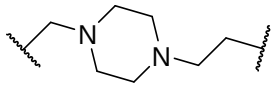
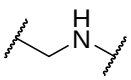
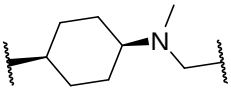
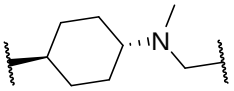
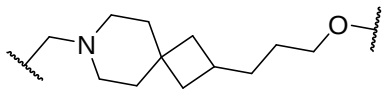
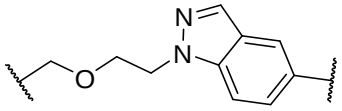
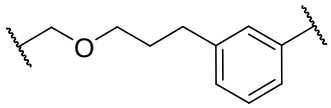
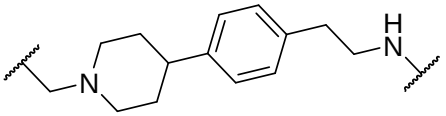
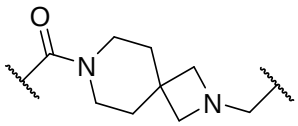
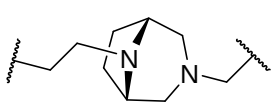
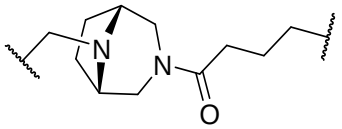
 (414),

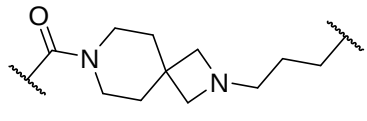
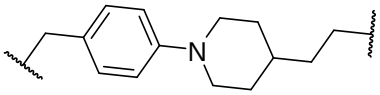
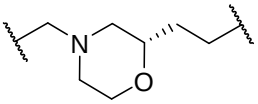
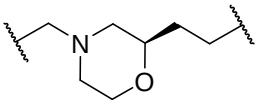
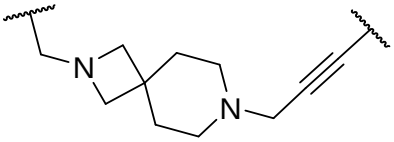
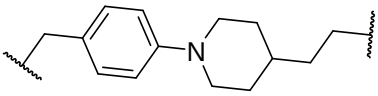
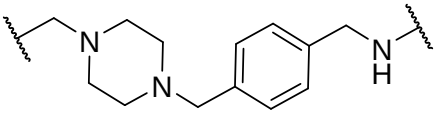
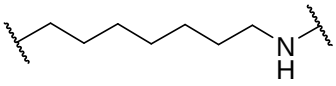
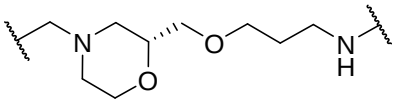
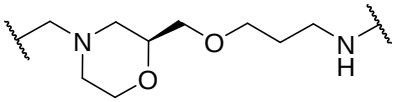
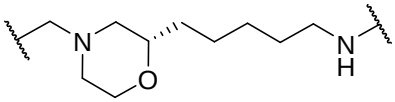
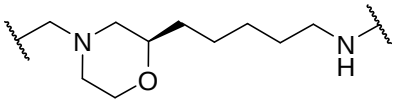
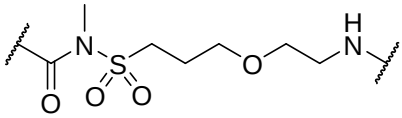
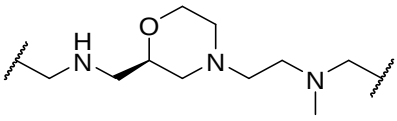
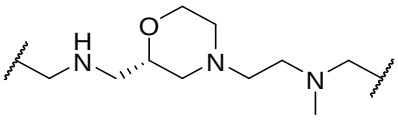
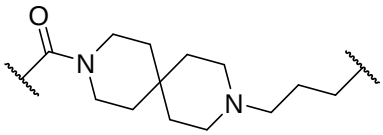
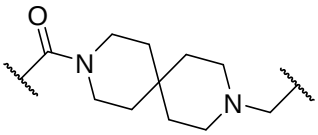
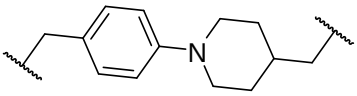
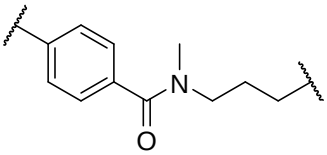
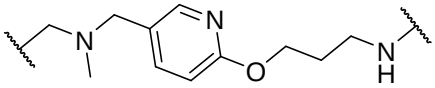
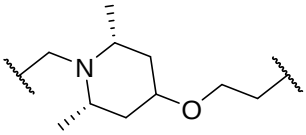
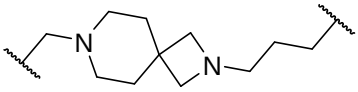
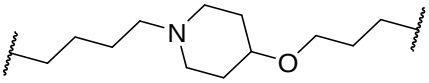
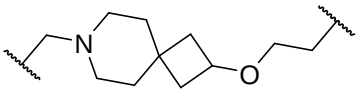
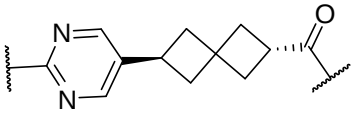
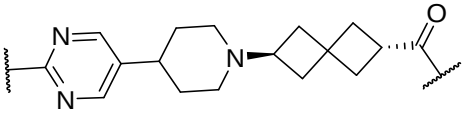
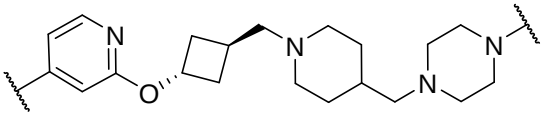

(415),

(416),

(417),

(418),

(419),

(420),

(421),

(422),

(423),

(424),

(425),

(426),

(427),

(428),

(429),

(430),

(431),

(432),

(433),

(434),

(435),

(436),

(437),

(438),

(438),

(439),

(440),

(441),

(442),

(443),

(444),

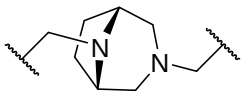

(445),

(446),

(447),

(448),

(449),

(450),

(451),

(452),

(453),

(454),

(455),

(456),

(457),

(458),

(459),

(460),

(461),

(462),

(463),

(464),

(465),

(466),

(467),

(468),

.
(469),

(470),

(471),

(472),

(473),

(474),

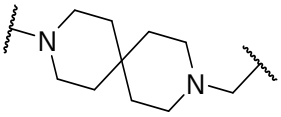

(475),

(475),

(476),

(477),

(478),

(479),

(480),

(481),

(482),

(483),

(484),

(485),

(486),

(487),

(488),

(489),

(490),

(491),

(492),

(493),

(494),

(495),

(496),

(497),

(498),

(499),

(500),

(501),

(502),

(503),

(504),

(505),

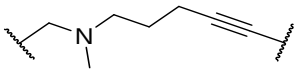

(506),
(507),
(508),
(509),
(510),
(511),
(512),
(513),
(514),
(515),
(516),
(517),
(518),
(519),
(520),
(521),
(522),
(523),
(524),
(525),
(526),
(527),
(528),
(529),
(530),
(531),
(532),
(533),
(534),
(535),
(536),
(537),
(538),
(539),
(540),
(541),

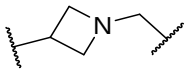

(542),

(543),

(544),

(545),

(546),

(547),

(548),

(549),

(550),

(551),

(552),

(553),

(554),

(555),

(556),

(557),

(558),

(559),

(560),

(561),

(562),

(563),

(564),

(565),

(566),

(567),

(568),

(569),

(570),

(571),

(572),

(573),

(574),

(575),

(576),

(577),

(578),

(579),

(580),

(581),

(582),

(583),

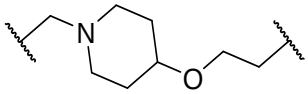

(584),

(585),

(586),

(587),

(588),

(589),

(590),

(591),

(592),

(593),

(594),

(595),

(596),

(597),

(598),

(599),

(600),

(601),

(602),

(603),

(604),

(605),

(606),

(607),

(608),

(609),

(610),

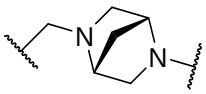

. (611),

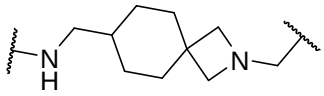

(612),

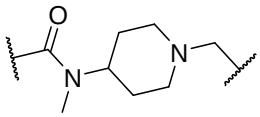

(613),

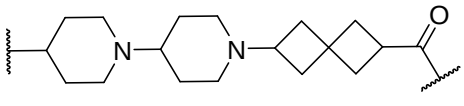

(614),

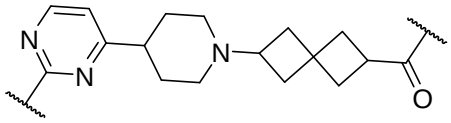

(615),

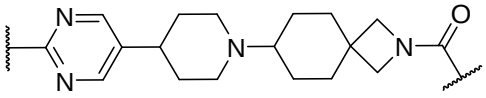

(616),

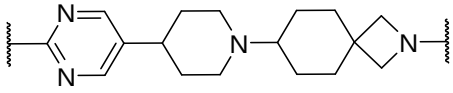

(617),

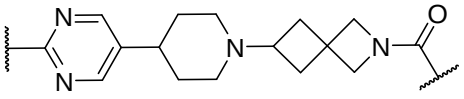

(618),

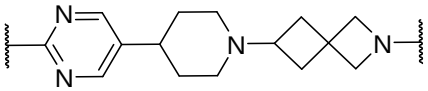

(619),

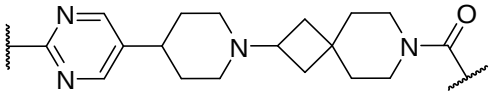

(620),

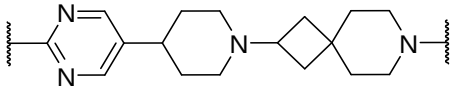

(621),

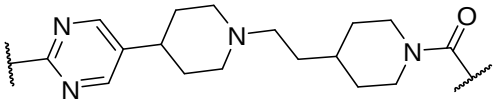

(622),

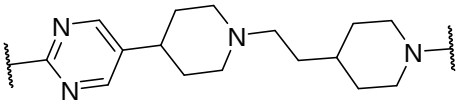

(623),

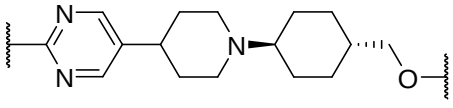

(624),

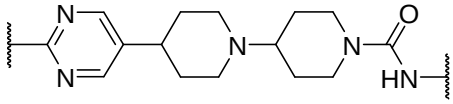

(625),

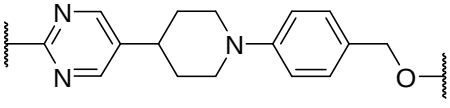

(626),

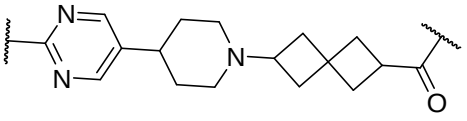

(627),

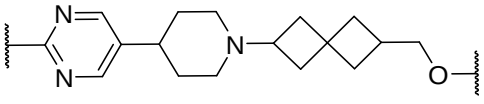

(628),

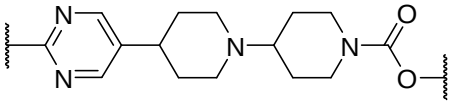

(629),

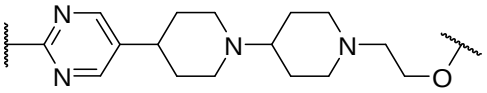

(630),

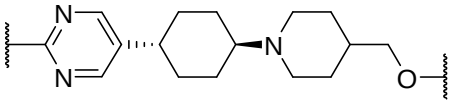

(631),

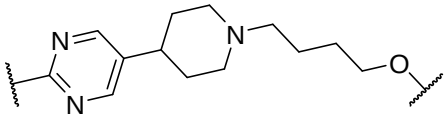

(632),

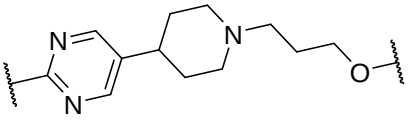

(633),

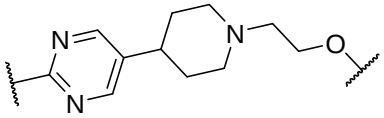

(634),

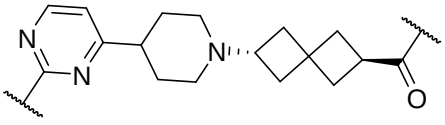

(635),

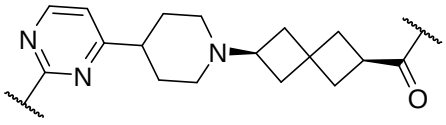
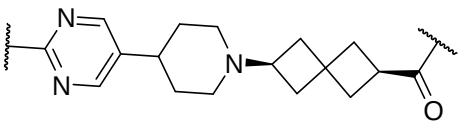

(636),


(637),


(638),


(639),

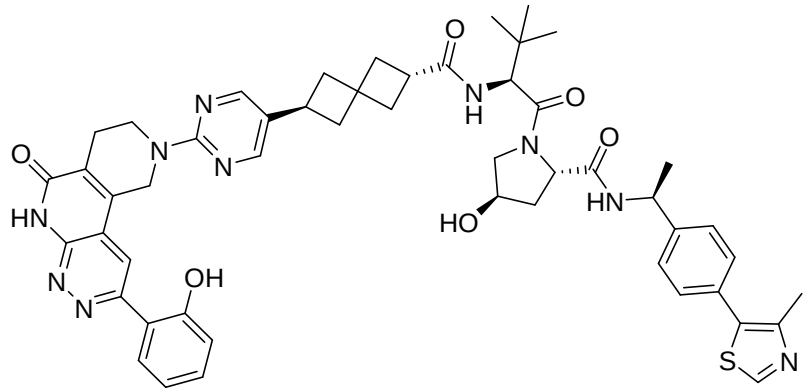
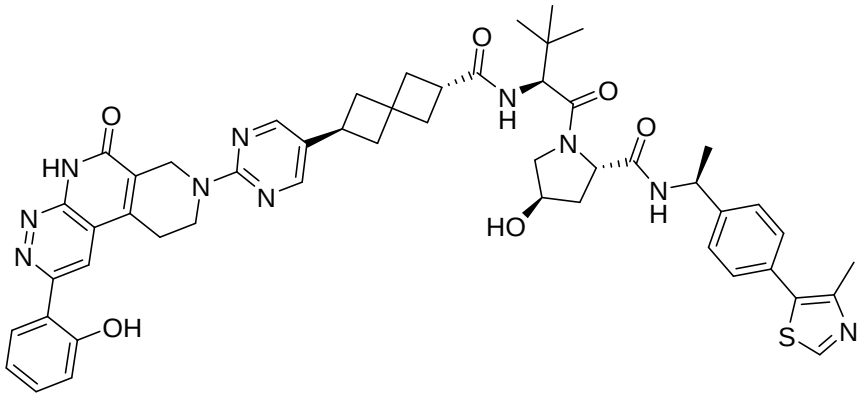

(640),

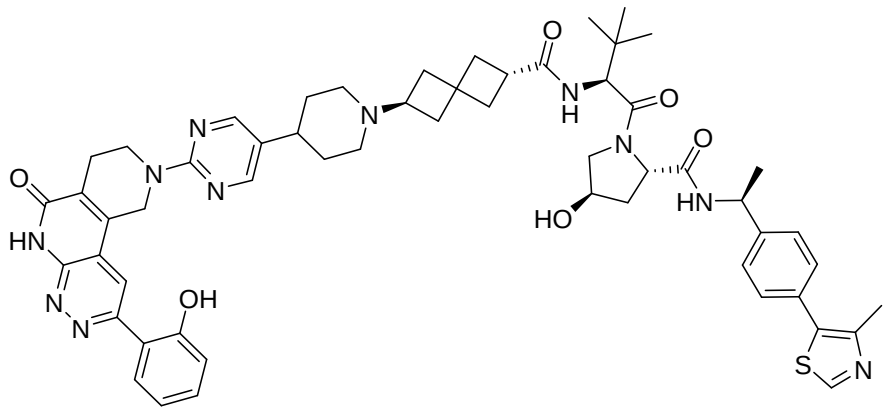
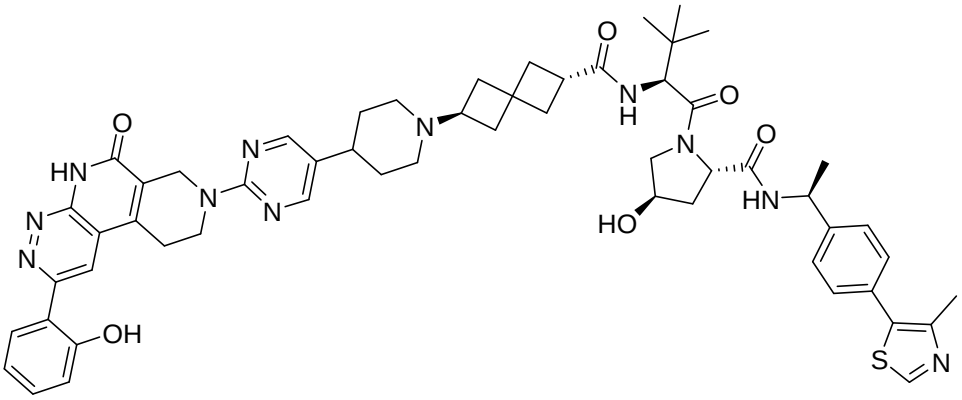
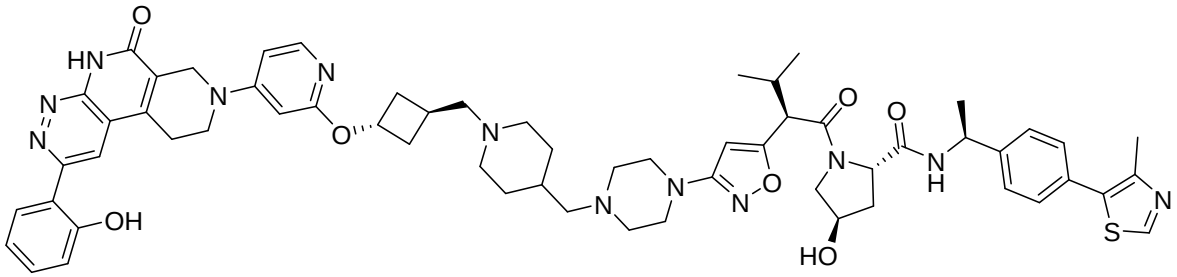
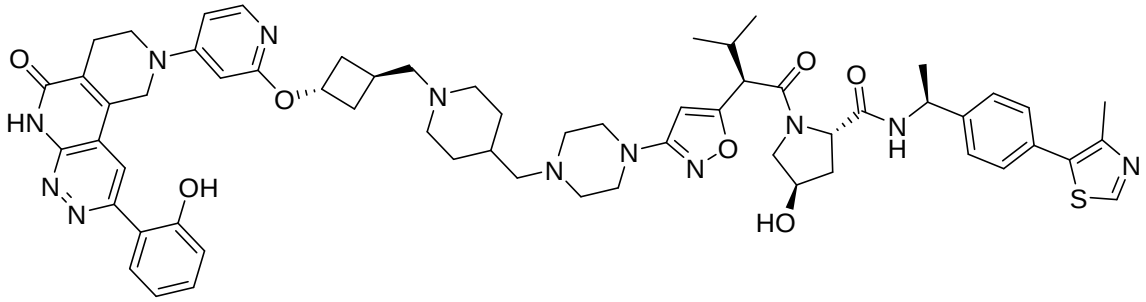

(641),

(642).

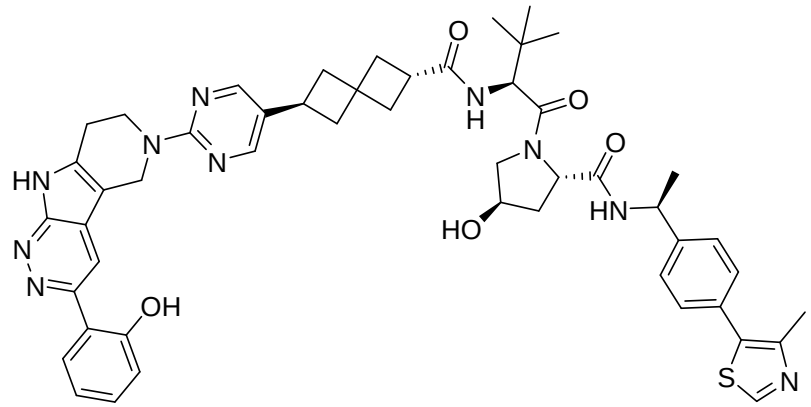
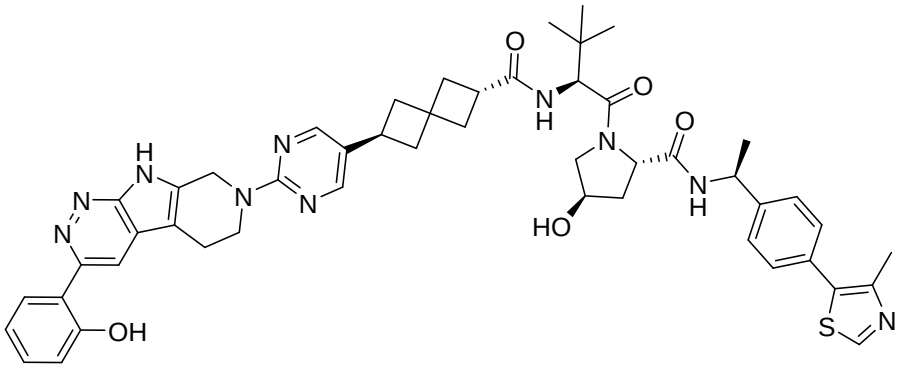
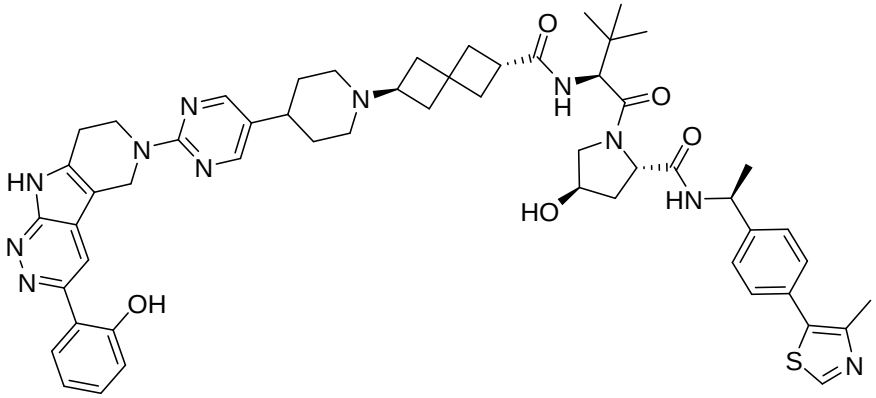
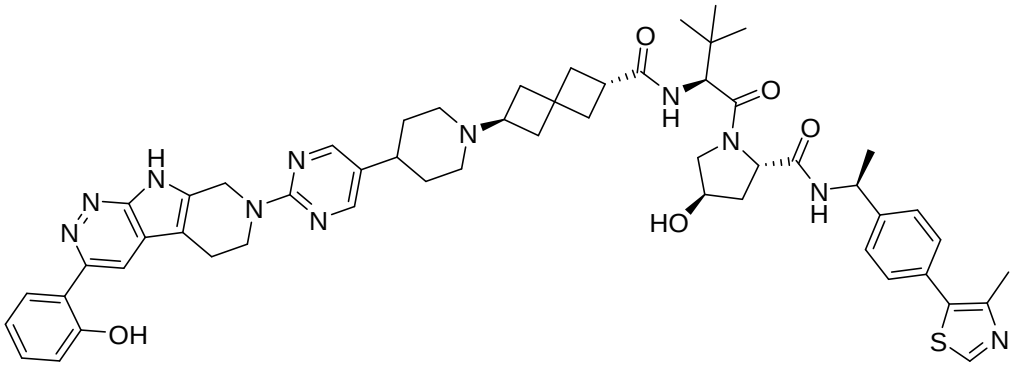
[00512] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene un resto de unión a SMARCA descripto y divulgado en la presente, un LBM de acuerdo con la **Tabla A** precedente, y un enlazador de acuerdo con la **Tabla B** precedente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

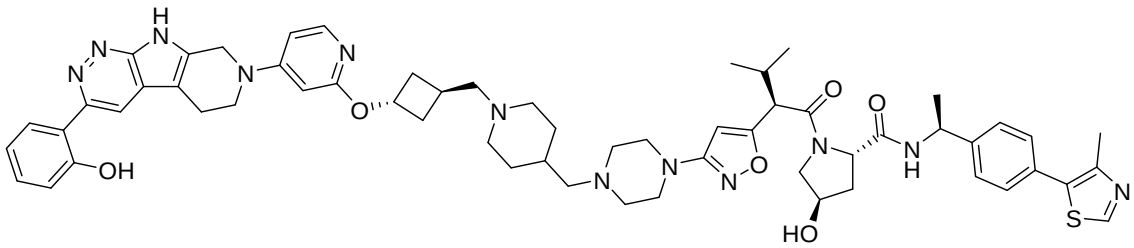
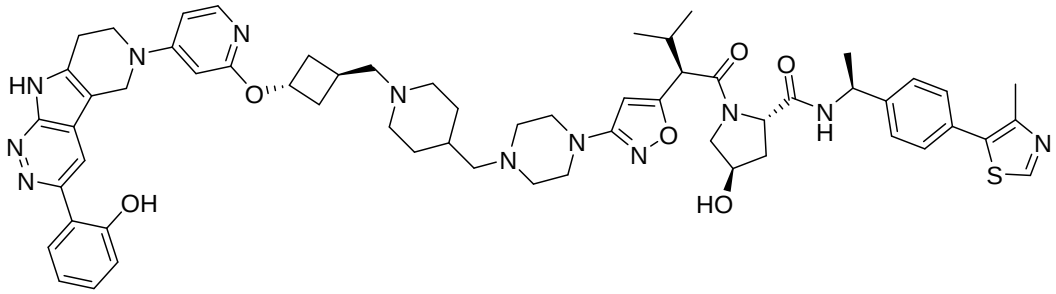
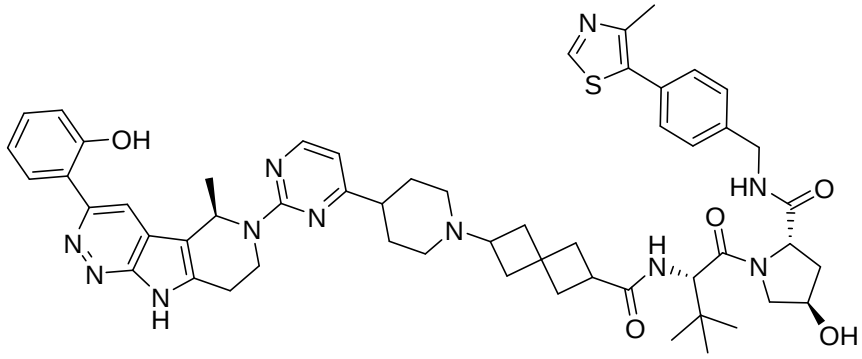
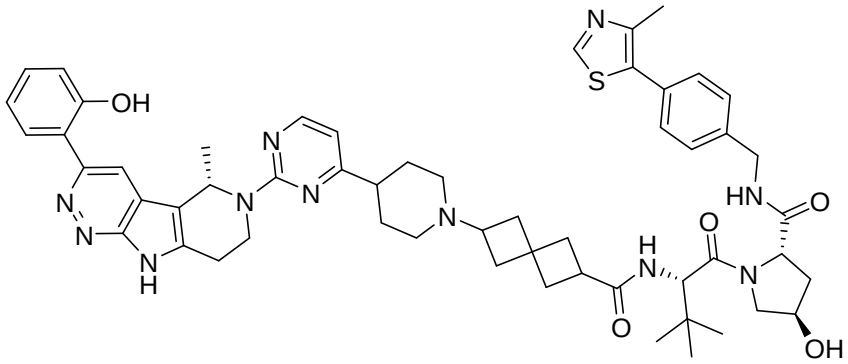
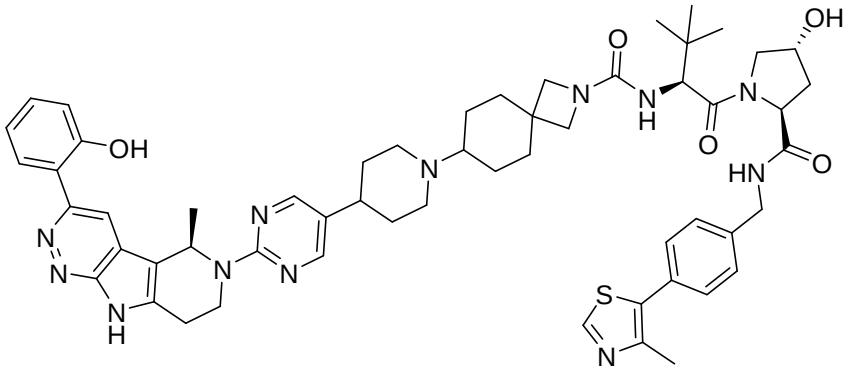
[00513] Los ejemplos de compuestos de la invención se listan en la **Tabla 1**, a continuación.

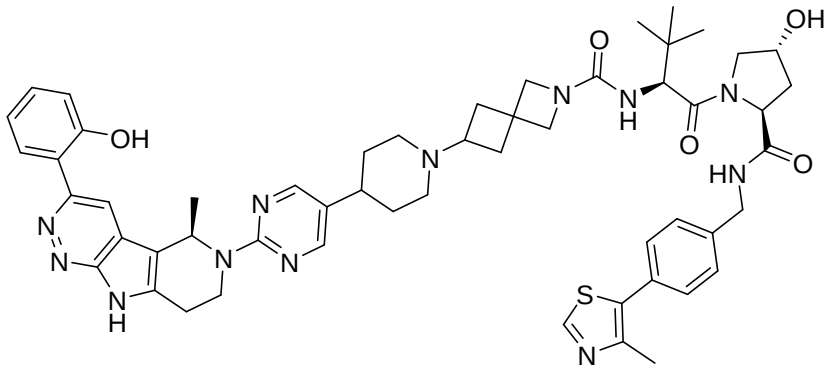
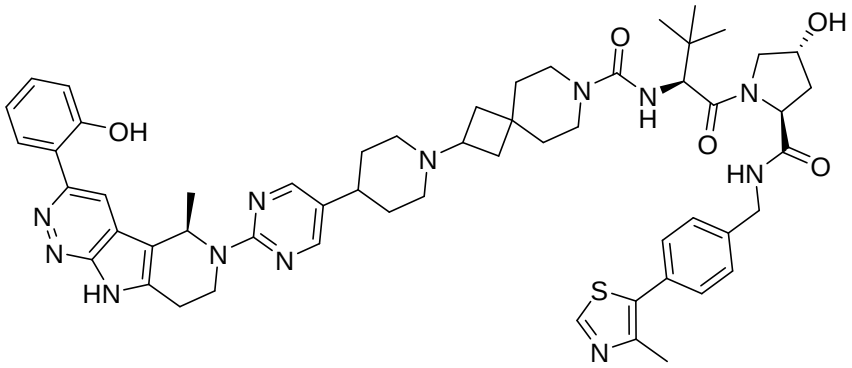
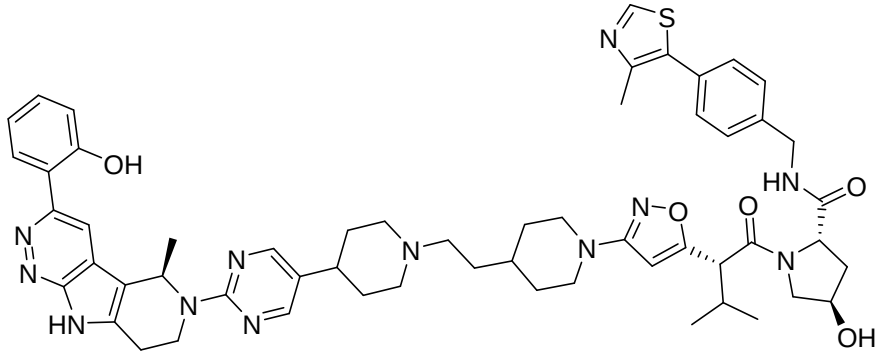
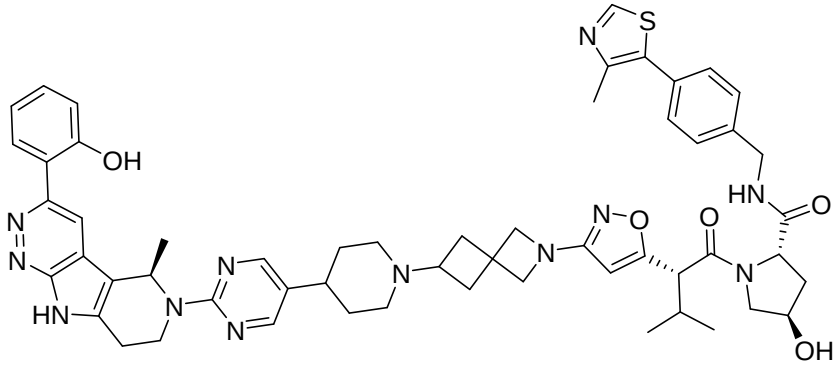
Tabla 1. Ejemplos de Compuestos

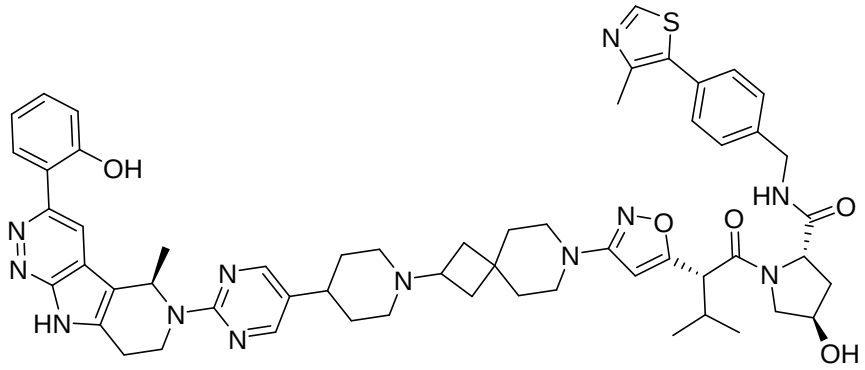
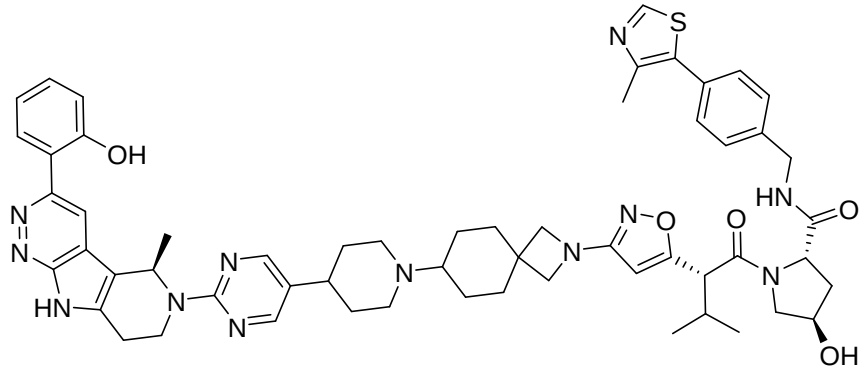
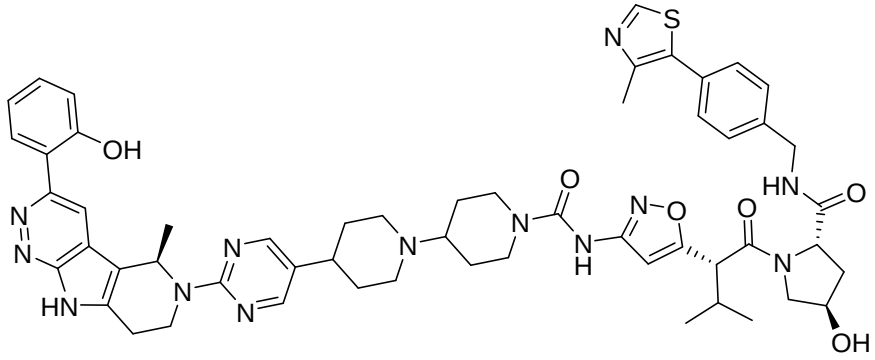
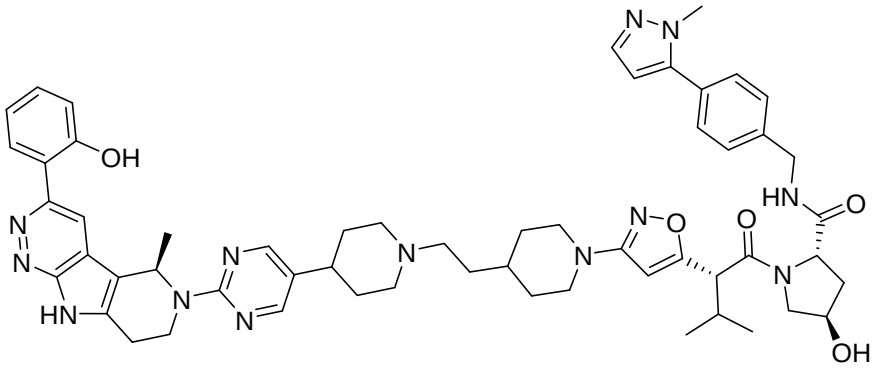
I-#	Estructura
I-1	
I-2	

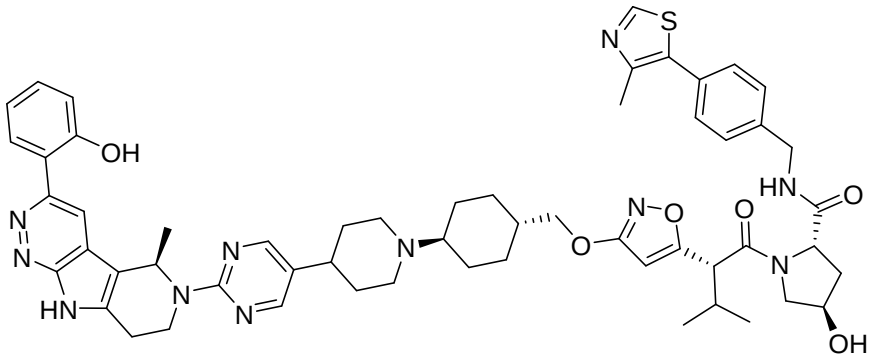
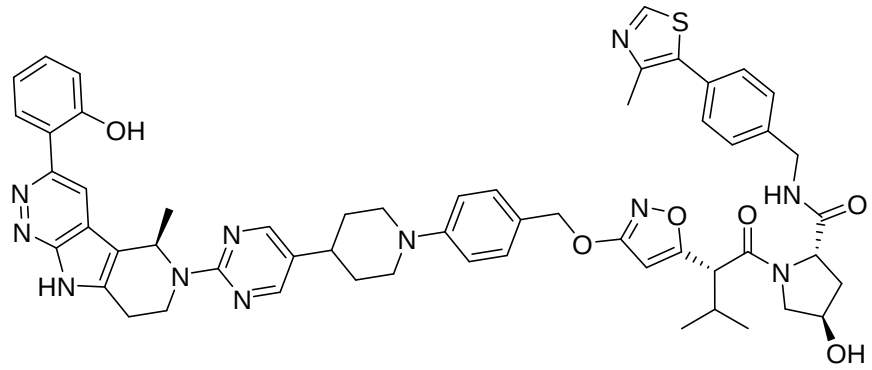
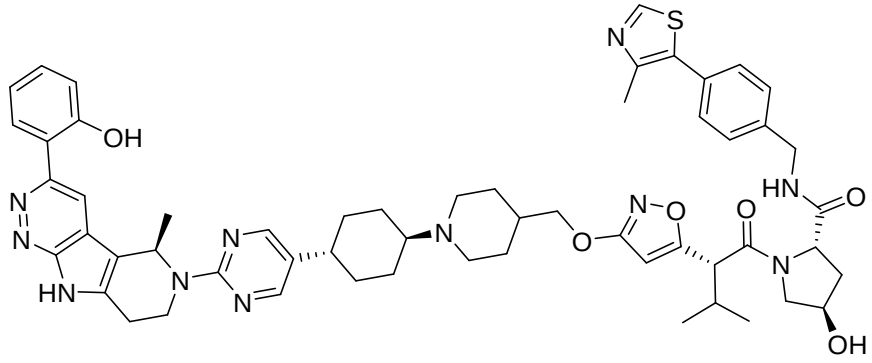
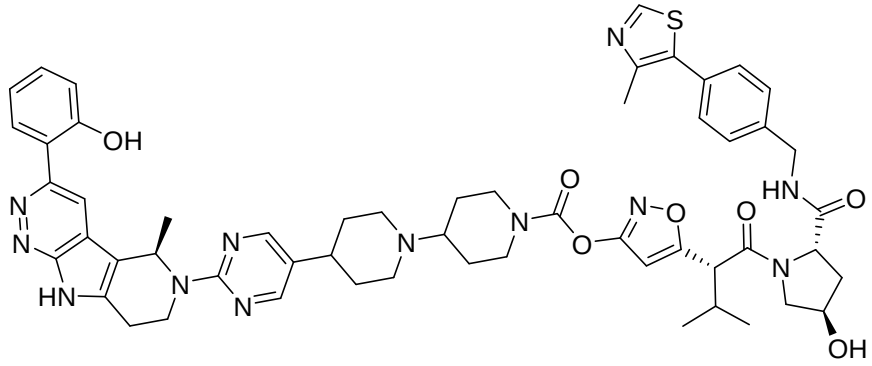
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

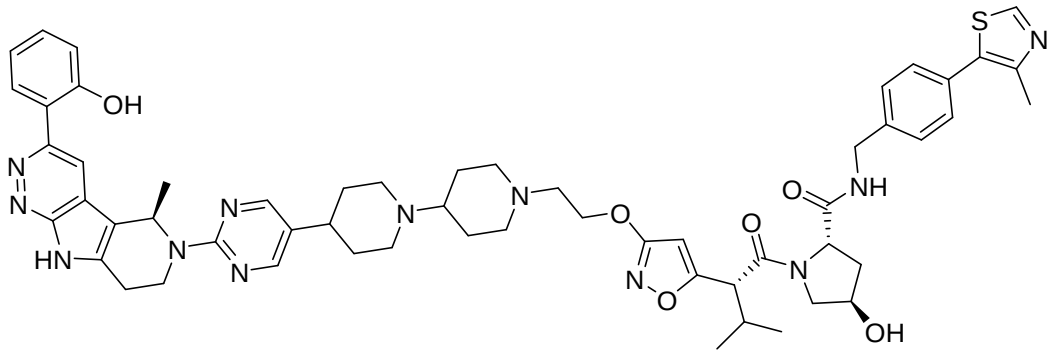
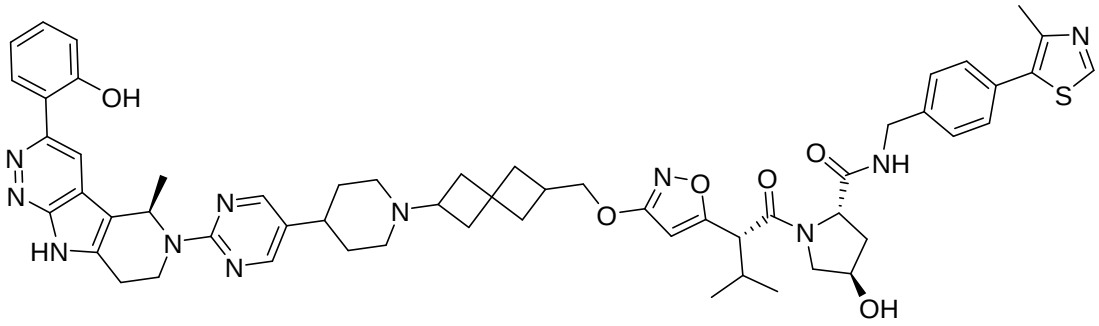
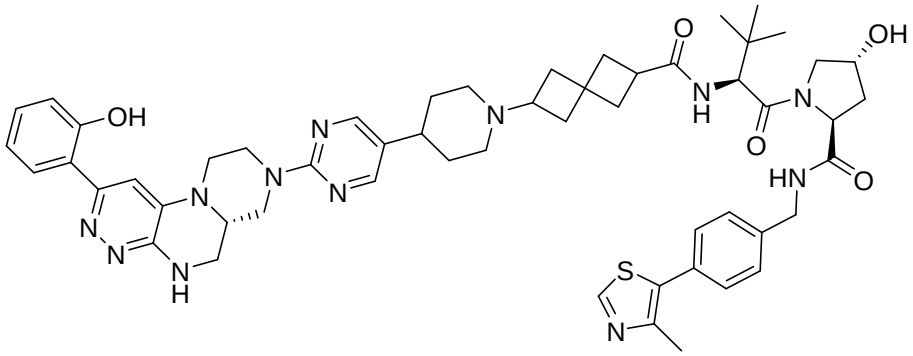
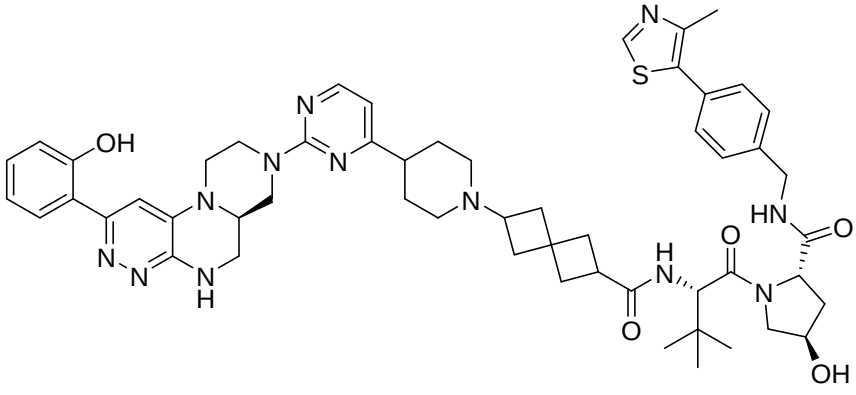
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	

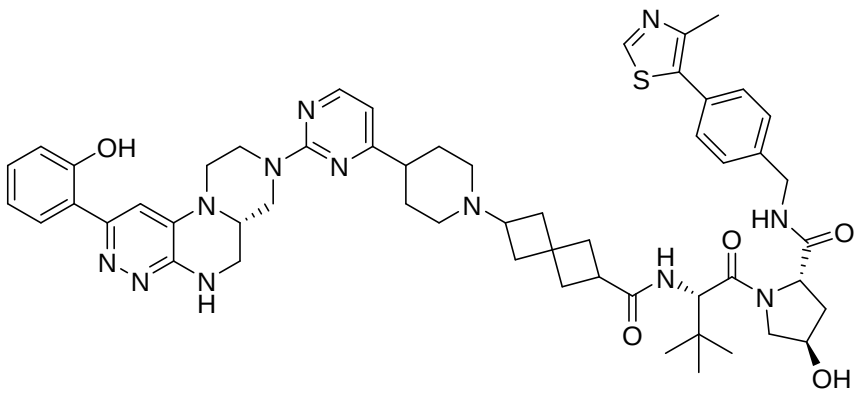
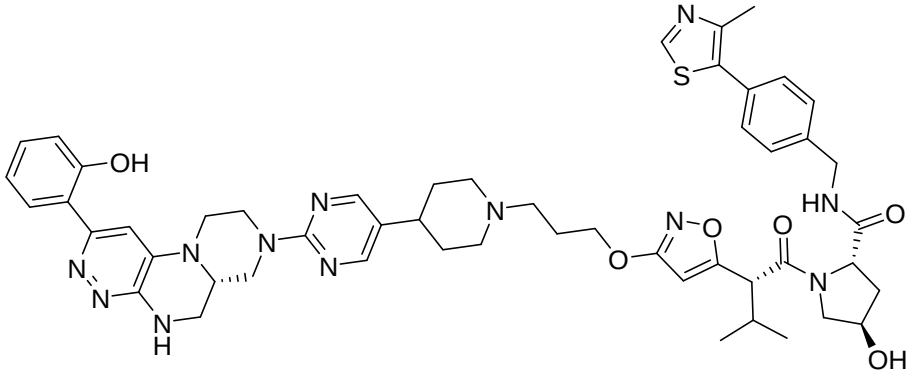
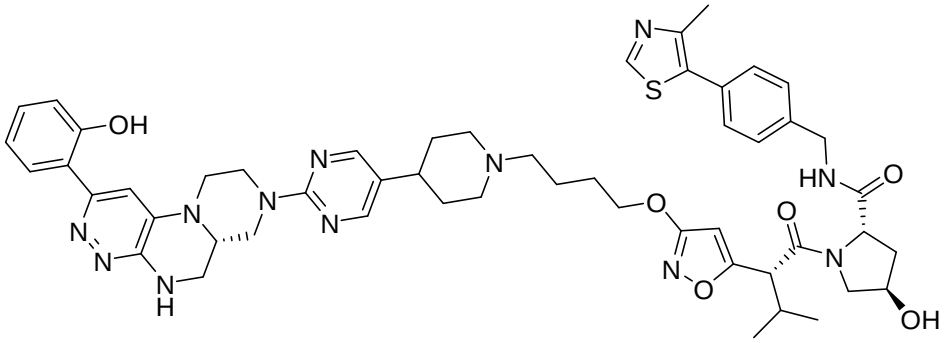
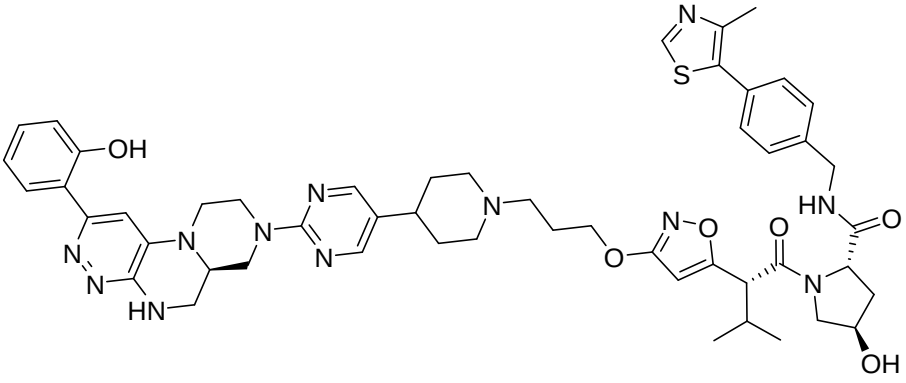
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	

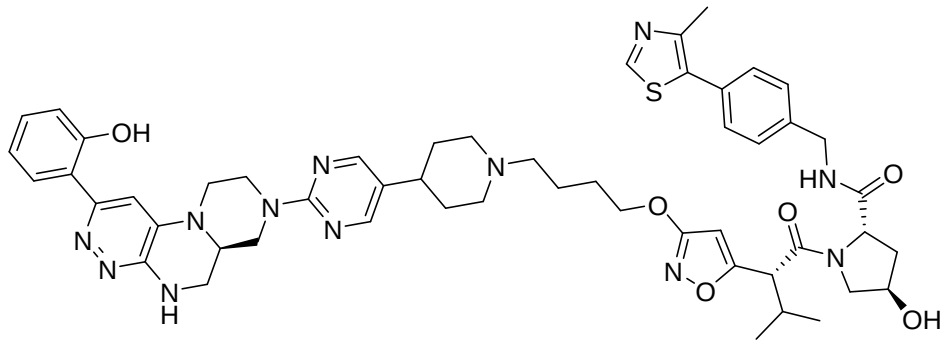
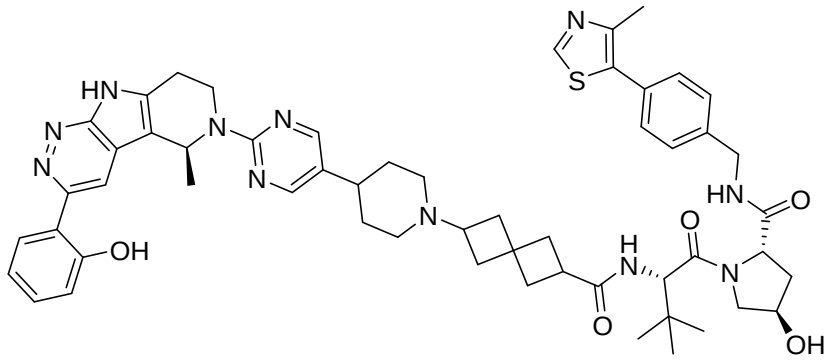
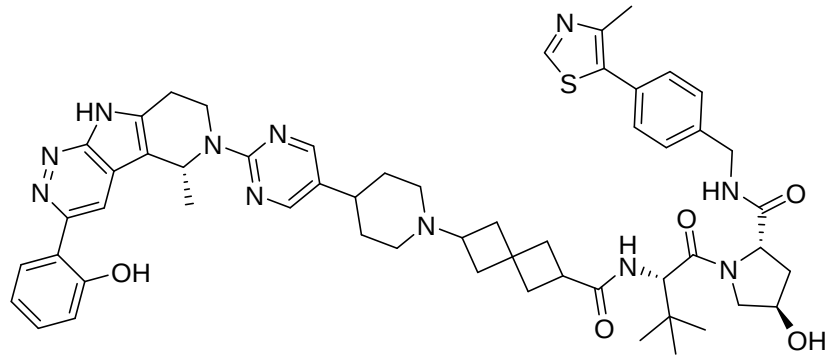
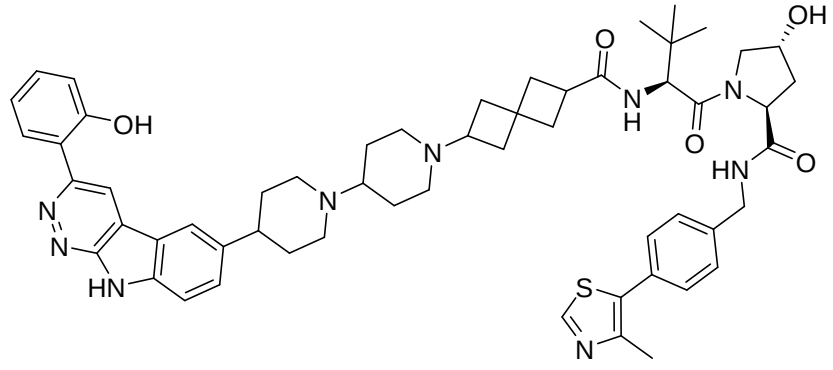
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	

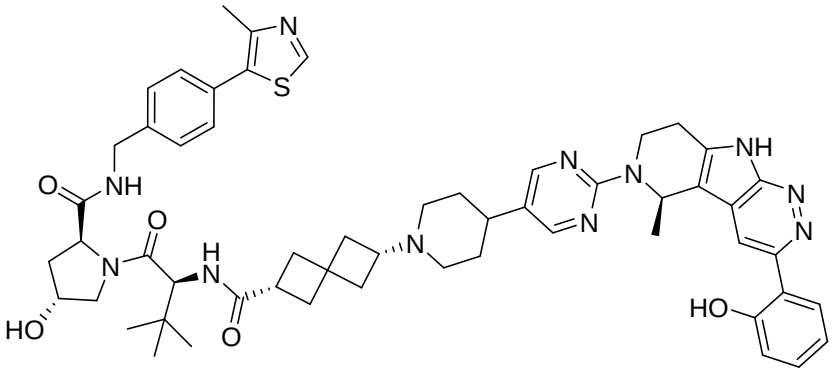
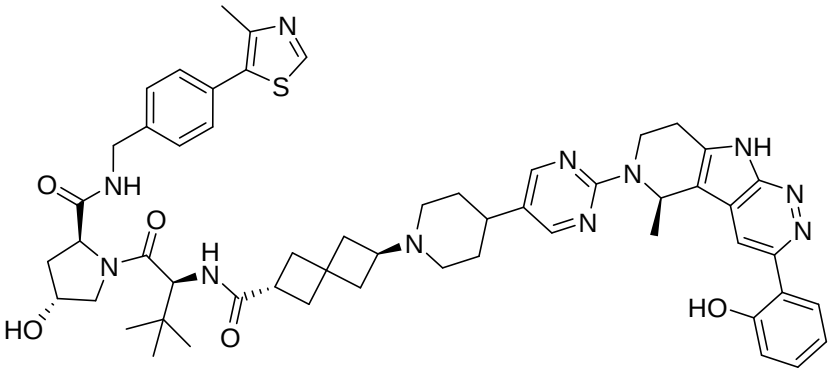
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	

I-24	
I-25	
I-26	
I-27	

I-28	
I-29	
I-30	
I-31	

I-32	
I-33	
I-34	
I-35	

I-36	
I-37	
I-38	
I-39	

I-40	
I-41	

[00514] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la **Tabla 1**, precedente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Métodos Generales para Proporcionar los Compuestos de la Invención

[00515] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar o aislar en general mediante métodos sintéticos y/o semisintéticos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos y mediante los métodos descriptos en detalle en los Ejemplos de la presente.

[00516] En los esquemas a continuación, cuando se representa un grupo protector, grupo saliente o condición de transformación en particular, el experto en la técnica advertirá que también son adecuados y se contemplan otros grupos protectores, grupos salientes y condiciones de transformación. Tales grupos y transformaciones están descriptos en detalle en *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, y *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

De acuerdo con la presente, la frase “grupo protector de oxígeno” incluye, por ejemplo, grupos protectores de carbonilo, grupos protectores de hidroxilo, etc. Los grupos protectores de hidroxilo son bien conocidos en la técnica e incluyen los descriptos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, que se incorpora por completo a la presente como

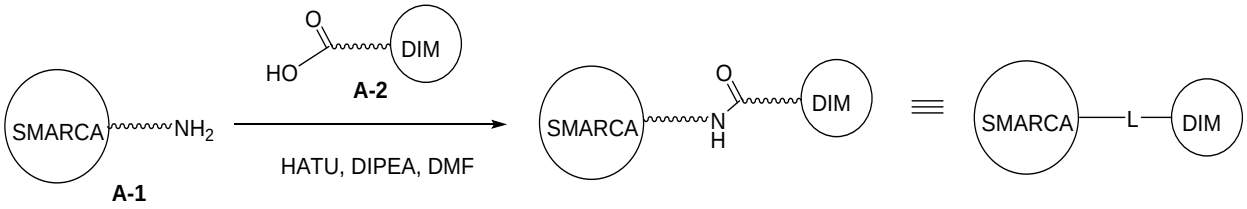
referencia. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, entre otros, ésteres, éteres de alilo, éteres, éteres de sililo, éteres de alquilo, éteres de arilalquilo y éteres de alcoxialquilo. Los ejemplos de tales ésteres incluyen formatos, acetatos, carbonatos y sulfonatos. Los ejemplos específicos incluyen formato, formato de benzoilo, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato (trimetilacetil), crotonato, 4-metoxi-crotonato, benzoato, p-benilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato, carbonatos tales como metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2- (trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, vinilo, alilo, y p-nitrobencilo. Los ejemplos de tales éteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, triisopropilsililo, y otros éteres de trialquilsililo. Los éteres de alquilo incluyen éteres de metilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, tritilo, t-butilo, alilo, y aliloxicarbonilo o derivados. Los éteres de alcoxialquilo incluyen acetales como éteres de metoximetilo, metiltiometilo, (2-metoxietoxi)metilo, benciloximetilo, beta-(trimetilsilil)etoximetilo, y tetrahidropiranilo. Los ejemplos de éteres de arilalquilo incluyen bencilo, p-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, O-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, y 2- y 4-picolilo.

Los grupos protectores de amino son bien conocidos en la técnica e incluyen los descriptos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, que se incorpora por completo a la presente como referencia. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, entre otros, aralquilaminas, carbamatos, imidas cíclicas, alilaminas, amidas y similares. Los ejemplos de tales grupos incluyen t-butiloxicarbonilo (BOC), etiloxicarbonilo, metiloxicarbonilo, tricloroetiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxocarbonilo (CBZ), alilo, ftalimida, bencilo (Bn), fluorenilmetilcarbonilo (Fmoc), formilo, acetilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, fenilacetilo, trifluoroacetilo, benzoílo y similares.

[00517] En los esquemas a continuación, no se indica la formación de un degradador final que tiene un resto DIM reactivo (por ejemplo, amina, alcohol, etc.), no obstante los expertos en la técnica advertirán y saben que la reactividad de dicho resto DIM reactivo se puede enmascarar empleando un grupo protector adecuado que luego se puede eliminar in situ o durante una etapa sintética independiente para formar el producto degradador final.

[00518] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención en general se preparan de acuerdo con el Esquema 1 a continuación:

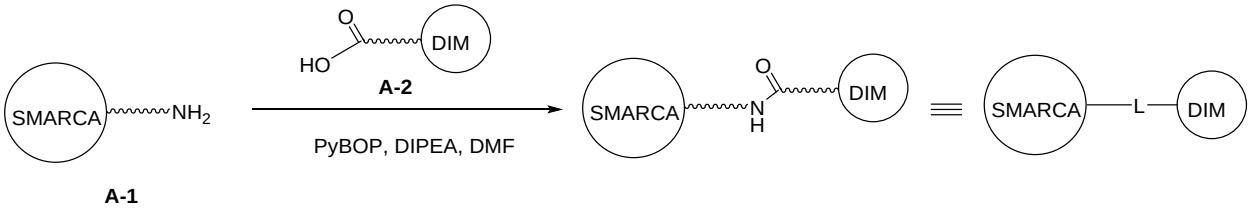
Esquema 1: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[00519] Según lo ilustrado en el Esquema 1, precedente, la amina **A-1** se acopla al ácido **A-2** usando el agente de acoplamiento HATU en presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un enlazador que comprende un enlace amida. El enlace ondulado, ~~~, representa la porción del enlazador entre SMARCA y el grupo amino terminal de **A-1** o la porción del enlazador entre DIM y el grupo carboxilo terminal de **A-2**, respectivamente. Además, se puede formar un enlace amida usando reactivos de acoplamiento conocidos en la técnica tales como, entre otros DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU, o TDBTU.

[00520] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención en general se preparan de acuerdo al Esquema 2 indicado a continuación:

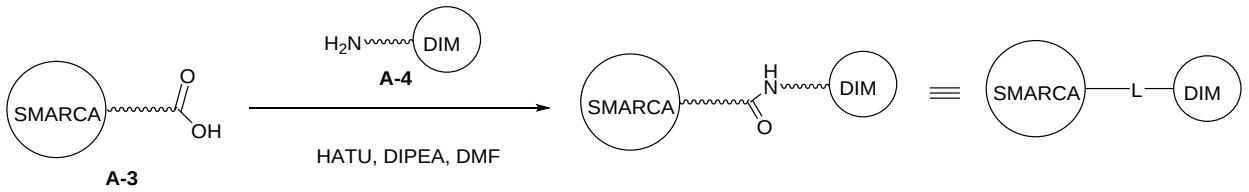
Esquema 2: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[00521] Según lo ilustrado en el Esquema 2, precedente, la amina **A-1** se acopla al ácido **A-2** usando el agente de acoplamiento PyBOP en presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un enlazador que comprende un enlace amida. El enlace ondulado, ~~~, representa la porción del enlazador entre SMARCA y el grupo amino terminal de **A-1** o la porción del enlazador entre DIM y el grupo carboxilo terminal de **A-2**, respectivamente. Además, se puede formar un enlace amida usando reactivos de acoplamiento conocidos en la técnica tales como, entre otros DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU, o TDBTU.

[00522] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención en general se preparan de acuerdo al Esquema 3 indicado a continuación:

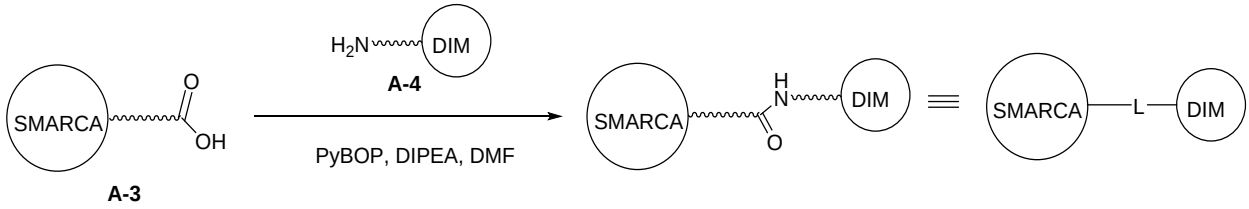
Esquema 3: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[00523] Según lo ilustrado en el Esquema 3, precedente, el ácido **A-3** se acopla a la amina **A-4** usando el agente de acoplamiento HATU en presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un enlazador que comprende un enlace amida. El enlace ondulado, ~~~, representa la porción del enlazador entre SMARCA y el grupo carboxilo terminal de **A-3** o la porción del enlazador entre DIM y el grupo amino terminal de **A-4**, respectivamente. Además, se puede formar un enlace amida usando reactivos de acoplamiento conocidos en la técnica tales como, entre otros DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU, o TDBTU.

[00524] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención en general se preparan de acuerdo al Esquema 4 indicado a continuación:

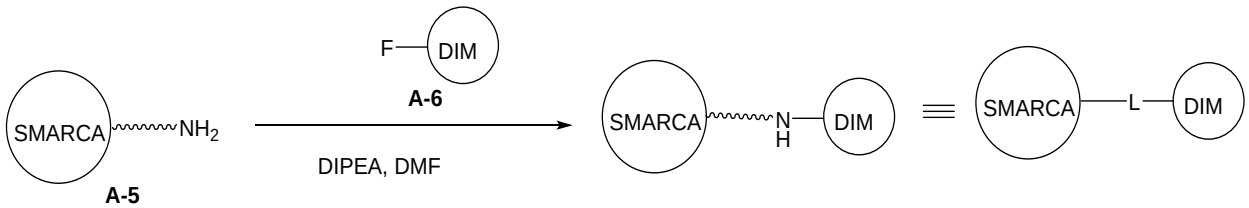
Esquema 4: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[00525] Según lo ilustrado en el Esquema 4, precedente, el ácido **A-3** se acopla a la amina **A-4** usando el agente de acoplamiento PyBOP en presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un enlazador que comprende un enlace amida. El enlace ondulado, ~~~, representa la porción del enlazador entre SMARCA y el grupo carboxilo terminal de **A-3** o la porción del enlazador entre DIM y el grupo amino terminal de **A-4**, respectivamente. Además, se puede formar un enlace amida usando reactivos de acoplamiento conocidos en la técnica tales como, entre otros DCC, DIC, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU, o TDBTU.

[00526] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención en general se preparan de acuerdo al Esquema 5 indicado a continuación:

Esquema 5: Síntesis de los Compuestos de la Invención

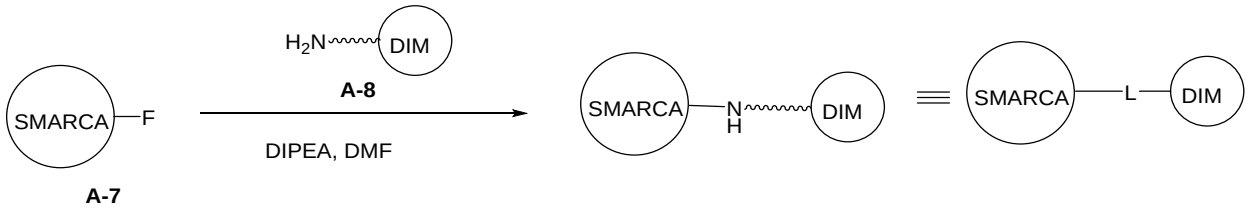


[00527] Según lo ilustrado en el Esquema 5, precedente, se efectúa un desplazamiento S_NAr de fluoruro

A-6 mediante la amina **A-5** en presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un enlazador que comprende una amina secundaria. El enlace ondulado, ~~~, representa la porción del enlazador entre SMARCA y el grupo amino terminal de **A-5**.

[00528] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención en general se preparan de acuerdo al Esquema 6 indicado a continuación:

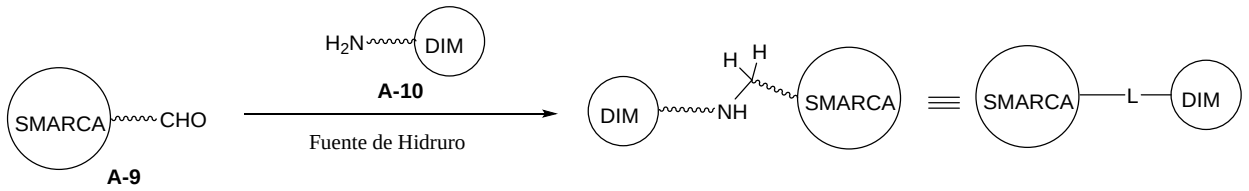
Esquema 6: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[00529] Según lo ilustrado en el Esquema 6, precedente, se efectúa un desplazamiento S_NAr de fluoruro **A-7** mediante la amina **A-8** en presencia de la base DIPEA en DMF para formar un compuesto de la invención con un enlazador que comprende una amina secundaria. El enlace ondulado, ~~~, representa la porción del enlazador entre DIM y el grupo amino terminal de **A-8**.

[00530] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención en general se preparan de acuerdo al Esquema 7 indicado a continuación:

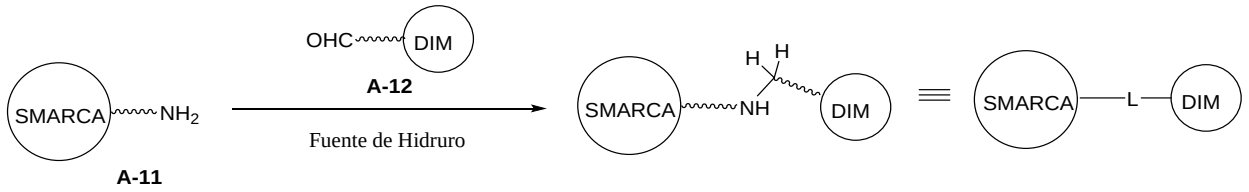
Esquema 7: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[00531] Según lo ilustrado en el Esquema 7, precedente, la alquilación reductiva de aldehído **A-9** mediante la amina **A-10** se efectúa en presencia de una fuente de hidruro suave (*por ejemplo*, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio) para formar un compuesto de la invención con un enlazador que comprende una amina secundaria. El enlace ondulado, ~~~, representa la porción del enlazador entre DIM y el grupo amino terminal de **A-10**.

[00532] En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención en general se preparan de acuerdo al Esquema 8 indicado a continuación:

Esquema 8: Síntesis de los Compuestos de la Invención



[00533] Según lo ilustrado en el Esquema 8, precedente, la alquilación reductiva de aldehído **A-12** mediante la amina **A-11** se efectúa en presencia de una fuente de hidruro suave (*por ejemplo,* cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio) para formar un compuesto de la invención con un enlazador que comprende una amina secundaria. El enlace ondulado,  , representa la porción del enlazador entre SMARCA y el grupo amino terminal de **A-11**.

[00534] El experto en la técnica advertirá que varios grupos funcionales presentes en los compuestos de la invención tales como grupos alifáticos, alcoholes, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, aldehídos, halógenos y nitrilos pueden interconvertirse mediante técnicas bien conocidas en la técnica que incluyen, entre otras, reducción, oxidación, esterificación, hidrólisis, oxidación parcial, reducción parcial, halogenación, deshidratación, hidratación parcial e hidratación. Véase por ejemplo, "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, que se incorpora por completo a la presente como referencia. Tales interconversiones pueden requerir una o más de las técnicas antes mencionadas, y ciertos métodos de síntesis de los compuestos de la invención serán descriptos a continuación en los Ejemplos.

5. Usos, Formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

[00535] De acuerdo con otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de la presente invención es aquella efectiva para degradar y/o inhibir mensurablemente una proteína SMARCA y/o PB1, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas formas de realización, la cantidad de compuesto en las composiciones de la presente invención es aquella efectiva para degradar y/o inhibir mensurablemente una proteína SMARCA y/o PB1, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas formas de realización, una composición de la presente invención se formula para ser administrada a un paciente que necesita dicha composición. En algunas formas de realización, una composición de la presente invención se formula para ser administrada por vía oral a un paciente.

[00536] El término "paciente," de acuerdo con la presente, hace referencia a un animal, preferentemente un mamífero, y en especial un ser humano.

[00537] El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que está formulado. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden

usarse en las composiciones de la presente invención. incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

[00538] Un “derivado farmacéuticamente aceptable” hace referencia a cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de la presente invención que, al ser administrado a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito inhibitoriamente o degradador activo o residuo del mismo.

[00539] De acuerdo con la presente, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" hace referencia a que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de una proteína SMARCA y/o PB1, o un mutante de la misma.

[00540] De acuerdo con la presente, el término "metabolito degradador activo o residuo del mismo" hace referencia a un metabolito o residuo del mismo que también es un degradador de una proteína SMARCA y/o PB1, o un mutante de la misma.

[00541] La composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral" de acuerdo con la presente incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

[00542] A tal fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones en aceite

también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluidas emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la elaboración de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse a los efectos de la formulación.

[00543] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable para la vía oral, incluyendo, entre otras, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Generalmente además se incorporan agentes lubricantes, como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes endulzantes, saborizantes o colorantes.

[00544] Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[00545] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar tópicamente, en especial cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluidas enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos se preparan con facilidad.

[00546] La aplicación tópica al tracto intestinal inferior se puede realizar mediante una formulación de supositorio rectal (véase más arriba) o mediante una formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar parches transdérmicos tópicos.

[00547] Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden formular en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, entre otros, aceite mineral, monoestearato de sorbitán,

polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2 octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[00548] Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril con pH ajustado isotónico o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril con pH ajustado isotónico, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada como vaselina.

[00549] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[00550] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para ser administradas por vía oral, lo cual goza de la mayor preferencia. Estas formulaciones se pueden administrar con o sin alimentos. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran con alimentos. En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran sin alimentos.

[00551] La cantidad de los compuestos de la presente invención que pueden combinarse con los materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado, el modo específico de administración. Preferentemente, las composiciones de la invención deben formularse de modo que sea posible administrar una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto a un paciente que recibe estas composiciones.

[00552] También debe entenderse que una dosis y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, incluida la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la tasa de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad en particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto específico en la composición.

Usos de los Compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

[00553] Los compuestos y composiciones que se describen en la presente en general resultan de utilidad para la degradación y/o inhibición de la actividad de una proteína SMARCA o PB1.

[00554] Los ejemplos de proteínas SMARCA que son degradadas y/o inhibidas mediante los compuestos y composiciones descriptos en la presente y contra las cuales los métodos divulgados son útiles incluyen la familia de proteínas de los reguladores dependientes de actina asociados a la matriz relacionados

con SWI/SNF de la subfamilia de la cromatina A ("SMARCA"), cuyos miembros incluyen SMARCA1, SMARCA2, SMARCA4, o SMARCA5, o un mutante de las mismas. *Véase* por ejemplo, Shain and Pollack "The Spectrum of SWI/SNF Mutations, Ubiquitous in Human Cancers. *PLoS One* 2013, 8:e55119; Kadoch and Crabtree "Mammalian SWI/SNF Chromatin Remodeling Complexes and Cancer: Mechanistic Insights Gained from Human Genomics" *Sci. Adv.* 2015, 1:e1500447; Wilson and Roberts "SWI/SNF Nucleosome Remodelers and Cancer" *Nat. Rev. Cancer* 2011, 11:481; y Son and Crabtree "The Role of BAF (mSWI/SNF) Complexes in Mammalian Neural Development" *Am. J. Med. Genet., Part C* 2014, 166:333, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

[00555] La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como degradante y/o inhibidor de una o más SMARCA o PB1, o un mutante de las mismas, puede ser determinada *in vitro*, *in vivo* o en una línea de células. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad y/o las consecuencias funcionales posteriores de la proteína SMARCA o PB1 activada, o un mutante de la misma. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor de unirse a una proteína SMARCA o PB1. La unión del inhibidor puede medirse radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/SMARCA o PB1 y determinando la cantidad de radiomarcaje unido. Alternativamente, la unión del inhibidor puede determinarse ejecutando un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con una proteína SMARCA o PB1 unida a radioligandos conocidos. Los ejemplos representativos de ensayos *in vitro* e *in vivo* de utilidad en el ensayo un inhibidor de SMARCA o PB1 incluyen aquellos descriptos y divulgados en, *por ejemplo*, Tanaka et al. "Design and Characterization of Bivalent BET Inhibitors" *Nat. Chem. Biol.* 2016, 12(12):1089; Schiaffino-Ortega et al. "SWI/SNF as targets in cancer therapy" *J. Hematol. Oncol.* 2014, 7:81; Filippakopoulos et al. "Histone Recognition and Large-Scale Structural Analysis of the Human Bromodomain Family" *Cell* 2012, 149:214. Las condiciones detalladas de análisis de un compuesto utilizado en la presente invención como degradante y/o inhibidor de una proteína SMARCA o PB1, o un mutante de la misma, se indican en los Ejemplos a continuación.

[00556] La cromatina es una combinación compleja de ADN y proteína que conforma los cromosomas. La cromatina empaqueta, fortalece y controla la expresión y la replicación del ADN. La estructura de la cromatina está controlada por una serie de modificaciones postraduccionales, más comúnmente dentro de las "colas de histonas" que se extienden más allá de la estructura del nucleosoma central. Estas modificaciones epigenéticas, que incluyen la acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinilación y SUMOilación, son luego interpretadas por la célula para permitir la regulación específica de genes de la estructura de la cromatina y en consecuencia la transcripción. Las modificaciones de las histonas son dinámicas, ya que pueden agregarse o eliminarse en respuesta a estímulos específicos, y estas modificaciones dirigen tanto los cambios estructurales de la cromatina como las alteraciones en la

transcripción de genes. Distintas clases de enzimas, a saber, histonas acetiltransferasas (HAT) e histonas desacetilasas (HDAC), residuos de histona lisina específicos de acetilato o desacetilato (Struhl, *Genes Dev.* 1989, 12(5):599).

[00557] Los bromodominios, que tienen aproximadamente 110 aminoácidos de longitud, se encuentran en una gran cantidad de proteínas asociadas a la cromatina y se han identificado en aproximadamente 70 proteínas humanas, a menudo adyacentes a otros motivos proteicos (Jeanmougin et al., *Trends Biochem. Sci.* 1997, 22(5):151; Tamkun et al., *Cell* 1992, 7(3):561). Las interacciones entre los bromodomios y las histonas modificadas pueden ser un mecanismo importante subyacente a los cambios estructurales de la cromatina y la regulación génica. Las proteínas que contienen bromodominio se han implicado en procesos patológicos que incluyen el cáncer, la inflamación y la replicación viral. *Véase*, por ejemplo, Prinjha et al, *Trends Pharm. Sci.* 2012, 33(3):146; Muller et al. *Expert Rev.* 2011, 13(29):l.

[00558] La especificidad del tipo de célula y la funcionalidad adecuada de los tejidos requieren el control estricto de distintos programas de transcripción que están íntimamente influenciados por su entorno. Las alteraciones de esta homeostasis transcripcional están directamente asociadas con numerosos estados patológicos, en especial el cáncer, la inmunoinflamación, los trastornos neurológicos y las enfermedades metabólicas. Los bromodominios residen dentro de complejos modificadores de la cromatina clave que sirven para controlar las vías transcripcionales distintivas asociadas a enfermedades. Un ejemplo de este complejo es el complejo remodelador de cromatina switch/sacarosa no fermentador de sacarosa ("SWI/SNF"), que según se ha reportado está involucrado en la regulación génica, la especificación y el desarrollo del linaje celular, y comprende una serie de subunidades que contienen bromodominios, incluyendo el regulador dependiente de actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF de la subfamilia A de la cromatina, miembro 2 y 4 (SMARCA2 y SMARCA4) y polibromo-1 (PB1; también conocida como PBRM1). SMARCA2 y SMARCA4, también conocidas como activadores de la transcripción, homólogo de Brahma (BRM) y gen 1 relacionado con Brahma (BRG1) respectivamente, son proteínas helicasa/ATPasa mutuamente excluyentes de los grandes complejos remodeladores de cromatina SWI/SNF dependientes de ATP involucrados en la regulación transcripcional de la expresión génica. En algunas formas de realización, un compuesto de la invención se une a uno o más de los bromodominios de SMARCA2, SMARCA4, o PB1. En algunas formas de realización, un compuesto de la invención se une a uno o más dominios de ATPasa de SMARCA2, SMARCA4, o PB1.

[00559] Los inhibidores representativos de SMARCA2, SMARCA4, y/o PB1 incluyen aquellos descriptos y divulgados en por ejemplo, Gerstenberger et al. J. Med. Chem. 2016, 59(10):4800; Theodoulou et al. *Curr. Opin. Chem. Bio.* 2016, 33:58; Vangamudi et al. *Cancer Res.* 2015, 75(18):3865; que se incorpora por completo a la presente como referencia.

[00560] De acuerdo con la presente, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a

revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir el avance de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, según lo descripto en la presente. En algunas formas de realización, el tratamiento puede administrarse una vez que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras formas de realización, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse una vez que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo para prevenir o retrasar su recurrencia.

[00561] Los compuestos de la invención son degradadores y/o inhibidores de una o más de las proteínas SMARCA2, SMARCA4, o PB1 y en consecuencia resultan de utilidad para tratar uno o más trastornos asociados con la actividad de una o más de las proteínas SMARCA2, SMARCA4, o PB1. Así, en ciertas formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por SMARCA2, mediado por SMARCA4, o mediado por PB1 que comprende el paso de administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00562] De acuerdo con la presente, las expresiones trastornos, enfermedades y/o afecciones “mediados por SMARCA2”, “mediados por SMARCA4”, o “mediados por PB1” de acuerdo con la presente hacen referencia a cualquier enfermedad u otra condición deletérea en la que se sabe una o más entre SMARCA2, SMARCA4, o PB1, o un mutante de las mismas, intervienen. En consecuencia, otra forma de realización de la presente invención se refiere a tratar o aliviar de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe una o más entre SMARCA2, SMARCA4, o PB1, o un mutante de las mismas, intervienen.

[00563] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más trastornos, enfermedades y/o afecciones en las que el trastorno, enfermedad o afección es un cáncer, un trastorno neurodegenativo, una enfermedad viral, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio, un trastorno hereditario, una enfermedad relacionada con las hormonas, un trastorno metabólico, afecciones asociadas con el trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno óseo destructivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una afección asociada con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que involucran la activación de células T, un trastorno cardiovascular o un trastorno del SNC.

[00564] Las enfermedades y afecciones de acuerdo con los métodos de la presente invención. incluyen, entre otros, cáncer (*véase, por ejemplo,* Schiaffino-Ortega et al. J. Hematol. Oncol. 2014, 7:81; Medina et al. Gene Chromosome Canc. 2014, 41:170), diabetes, enfermedad cardiovascular (*véase, por ejemplo,* Bevilacqua et al., *Cardiovasc. Pathol.* 2013, 23(2):85), enfermedad viral, enfermedades autoinmunes como el lupus y artritis reumatoide, síndromes autoinflamatorios, aterosclerosis (*véase, por ejemplo*, Ortiz-Mao

et al., *J. Proteom Genom Res.* 2017, 2(1):1), psoriasis, trastornos alérgicos, enfermedad inflamatoria intestinal, inflamación, gota aguda y crónica y artritis gotosa, trastornos neurológicos (*véase, por ejemplo,* Pandey et al., *J. Hum. Genet.* 2004, 49:596), síndrome metabólico, trastornos de inmunodeficiencia como el SIDA y HIV (*véase, por ejemplo,* Boehm et al., *Viruses* 2013, 5:1571), trastornos genéticos (*véase, por ejemplo,* Kosho et al., *Am. J. Med. Genet.* 2014, 166(3):262; Tang et al., *Am. J. Med. Genet.* 2015, 173(1):195), trastornos óseos destructivos, osteoartritis (*véase, por ejemplo,* Tian, *J. Orthop. Surg. Res.* 2018, 13:49), trastornos proliferativos (*véase, por ejemplo,* Cruickshank et al., *PLoS One* 2015, 10(11):e0142806), Macroglobulinemia de Waldenström. enfermedades infecciosas, afecciones asociadas con la muerte celular, afecciones inmunitarias patológicas que involucran la activación de células T y trastornos del SNC (*véase, por ejemplo,* Koga et al., *Human Mol. Gen.* 2009, 18(13):2483) en un paciente. En una forma de realización, un paciente humano es tratado con un compuesto de la presente invención y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto está presente en una cantidad para degradar y/o inhibir de forma mensurable una o más entre SMARCA2, SMARCA4, o PB1, o un mutante de las mismas.

[00565] Los compuestos de la presente invención resultan de utilidad en el tratamiento de una enfermedad proliferativa seleccionada entre un tumor benigno o maligno, tumor sólido, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, cuello uterino, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor del cuello y la cabeza, hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, linfomas, Hodgkin y no Hodgkin, un carcinoma de mama, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, un trastorno impulsado por IL-1, un trastorno impulsado por MyD88, mieloma múltiple indolente latente o neoplasias malignas hematológicas (incluida leucemia, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), ABC DLBCL, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de derrame primario, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenström (MW), linfoma de la zona marginal esplénica, mieloma múltiple, plasmocitoma, linfoma intravascular de células B grandes).

[00566] En ciertas formas de realización, el cáncer tratado mediante un compuesto de la invención es cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer de endometrio, cáncer de pene, cáncer esofagogástrico, cáncer hepatobiliar, sarcoma de tejidos blandos, cáncer

de ovario, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de células renales, cáncer de huesos, linfoma no Hodgkin, cáncer de próstata, tumores embrionarios, tumores de células germinales, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides, cáncer de glándulas salivales, tumor neuroendocrino gastrointestinal, sarcoma uterino, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer del SNC, tumor tímico, carcinoma adrenocortical, cáncer de apéndice, cáncer de intestino delgado, cáncer de piel no melanoma, y/o melanoma. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas formas de realización, el cáncer de pulmón es NSCLC. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de mama. En algunas formas de realización, el cáncer es melanoma.

[00567] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de cáncer de pulmón en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00568] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00569] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de glioma en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00570] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de cáncer de mama en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00571] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de cáncer de páncreas en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00572] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de cáncer colorrectal en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00573] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de cáncer de vejiga en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00574] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de cáncer de endometrio en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00575] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de cáncer de pene en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente

invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00576] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de cáncer de piel no melanoma en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00577] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de melanoma en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00578] Recientemente se ha reportado que SMARCA2 es una diana letal sintética en cánceres deficientes en SMARCA4 (por ejemplo, cánceres que comprenden mutaciones de pérdida de función de SMARCA4 y/o cánceres con expresión reducida o ausente, por ejemplo, debido a alteraciones epigenéticas). Se ha demostrado que el agotamiento de SMARCA2 inhibe selectivamente el crecimiento de células cancerosas mutantes de SMARCA4 (Hoffman et al., *PNAS* 2014, 111(8):3128; Oike et al., *Cancer Res.* 2013, 73(17):5508). En algunas formas de realización, el cáncer tratado con un compuesto de la invención es un cáncer deficiente en SMARCA4 (por ejemplo, un cáncer que alberga una mutación de pérdida de función y/o que tiene una expresión de SMARCA4 reducida o ausente).

[00579] También se ha demostrado que ciertos cánceres dependen de SMARCA4 para el avance de la enfermedad y son vulnerables a la inhibición de SMARCA4, incluida la leucemia aguda y el cáncer de pulmón de células pequeñas (Hohmann et al., *Trends in Genetics*, 2014, 30(8):356). En algunas formas de realización, el cáncer tratado mediante un compuesto de la invención es leucemia (por ejemplo, leucemia aguda, por ejemplo, leucemia mieloide aguda), cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas o tumores rabdoides malignos (MRT) (por ejemplo, un tumor rabdoide maligno deficiente en SNF5).

[00580] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de leucemia en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00581] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de tumores rabdoides malignos (MRT) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00582] Los compuestos de acuerdo con la invención resultan de utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias, que dan como resultado, por ejemplo, una reducción del daño tisular, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias a las que se aplica la presente invención incluyen el asma de cualquier tipo o génesis, incluidas las intrínsecas (no alérgicas) y extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección

bacteriana. El tratamiento del asma también debe entenderse como abarcativo del tratamiento de los sujetos, por ejemplo, de menos de 4 o 5 años de edad, que presentan síntomas de sibilancias y diagnosticados o diagnosticables como "niños con sibilancias", una categoría establecida de pacientes que genera una importante preocupación médica y en la actualidad a menudo identificados como asmáticos incipientes o en fase temprana.

[00583] Los compuestos de acuerdo con la invención resultan de utilidad en el tratamiento de enfermedades heteroinmunes. Los ejemplos de tales enfermedades heteroinmunes incluyen, entre otros, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergias (por ejemplo, alergias al polen de las plantas, látex, fármacos, alimentos, venenos de insectos, pelo de animales, caspa de animales, ácaros del polvo o cáliz de cucarachas), hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

[00584] La eficacia profiláctica en el tratamiento del asma se evidenciará por la reducción de la frecuencia o gravedad del ataque sintomático, por ejemplo, del ataque agudo de asma o broncoconstrictor, mejora de la función pulmonar o mejora de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Además, se puede evidenciar por la reducción de la necesidad de otra terapia sintomática, como la terapia para o destinada a restringir o abortar un ataque sintomático cuando ocurra, por ejemplo, antiinflamatorios o broncodilatadores. El beneficio profiláctico en el asma puede ser evidente en particular en sujetos propensos a la disminución del flujo espiratorio pico matutino. Esta disminución del flujo espiratorio pico matutino es un síndrome asmático reconocido, común a un porcentaje sustancial de asmáticos y caracterizado por un ataque de asma, por ejemplo, entre aproximadamente 4 y 6 am, es decir a una hora normalmente sustancialmente distante de cualquier terapia sintomática del asma administrada previamente.

[00585] Los compuestos de la presente invención se pueden usar para otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias y afecciones para las cuales la presente invención es aplicable e incluyen lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías respiratorias o de los pulmones (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada, enfisema, así como la exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, en particular otra terapia farmacológica inhalada. La invención también resulta aplicable al tratamiento de la bronquitis de cualquier tipo o génesis, incluidos, entre otros, bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o fitoide. Otras enfermedades inflamatorias u obstructivas de las vías respiratorias para las cuales la presente invención es aplicable incluyen pneumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada por la obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluidas, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y

bisinosis.

[00586] Con respecto a su actividad antiinflamatoria, en particular en relación con la inhibición de la activación de eosinófilos, los compuestos de la invención también resultan de utilidad en el tratamiento de trastornos relacionados con los eosinófilos, por ejemplo eosinofilia, en particular trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías aéreas (por ejemplo que implica infiltración eosinofílica mórbida de tejidos pulmonares) incluida la hipereosinofilia, ya que afecta las vías respiratorias y/o los pulmones, así como también, por ejemplo, trastornos relacionados con los eosinófilos de las vías aéreas consecuencia o concomitante con el síndrome de Loffler, neumonía eosinofílica, infestación parasitaria (en particular metazoos) (incluida la eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluido el síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por una reacción farmacológica..

[00587] Los compuestos de la invención también resultan de utilidad en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis ampollosa adquirida, acné vulgar, y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

[00588] Los compuestos de la invención también pueden ser utilizados para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, tales como enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y afecciones del ojo como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral, enfermedades que afectan la nariz, incluida la rinitis alérgica, y enfermedades inflamatorias en las que están implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmune (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, síndrome periódico asociado a criopirina, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo

síndrome nefrótico idiopático o nefropatía por cambios mínimos), enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, leptospiriosis, enfermedad renal, glaucoma, enfermedad de la retina, envejecimiento, dolor de cabeza, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, pérdida de masa muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso del crecimiento fetal, hiperclolesterolemia, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ecodérmica anhidrótica, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, enfermedad de Paget, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma (alérgica y no alérgica, leve, moderada, grave, bronquítica e inducida por el ejercicio), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, eosinofilia, hipersensibilidad, anafilaxia, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por la sílice, EPOC (reducción del daño, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad), enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular junto con esclerosis sistémica, miositis por cuerpos de inclusión, miastenia gravis, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo crónico del injerto, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía por inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

[00589] En algunas formas de realización la enfermedad inflamatoria que puede ser tratada de acuerdo con los métodos de la presente invención es una enfermedad de la piel. En algunas formas de realización, la enfermedad inflamatoria de la piel se selecciona entre dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis ampollosa adquirida, y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

[00590] En algunas formas de realización la enfermedad inflamatoria que puede ser tratada de acuerdo con los métodos de la presente invención se selecciona entre gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA), síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS) y osteoartritis.

[00591] En algunas formas de realización la enfermedad inflamatoria que puede ser tratada de acuerdo con los métodos de la presente invención es una enfermedad mediada por TH17. En algunas formas de

realización la enfermedad mediada por TH17 se selecciona entre lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa).

[00592] En algunas formas de realización la enfermedad inflamatoria que puede ser tratada de acuerdo con los métodos de la presente invención se selecciona entre Síndrome de Sjogren, trastornos alérgicos, osteoartritis, afecciones oculares como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral, y enfermedades que afectan a la nariz como la rinitis alérgica.

[00593] Las enfermedades cardiovasculares que pueden ser tratadas de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen, entre otras, restenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, reoclusión tras angioplastia, reestenosis tras angioplastia, reoclusión tras bypass aortocoronario, reestenosis tras bypass aortocoronario, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

[00594] En algunas formas de realización, la enfermedad neurodegenerativa que puede ser tratada de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen, entre otras, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, isquemia cerebral y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato, hipoxia, epilepsia, tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, obesidad, trasplante de órganos y enfermedad de injerto contra huésped.

[00595] En algunas formas de realización la invención proporciona un método para tratar, prevenir o disminuir la gravedad de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición del mismo.

[00596] En algunas formas de realización la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección que ocurre comúnmente en relación con un trasplante. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección que ocurre comúnmente en relación con un trasplante se selecciona entre trasplante de órganos, rechazo de trasplante de órgano y enfermedad de injerto contra huésped.

[00597] En algunas formas de realización la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad metabólica. En algunas formas de realización la enfermedad metabólica se selecciona entre diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome metabólico y obesidad.

[00598] En algunas formas de realización la invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad viral. En algunas formas de realización, la infección viral es infección por VIH.

[00599] Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con las definiciones de la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, una enfermedad inflamatoria, una

enfermedad respiratoria obstructiva, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad metabólica, una enfermedad neurológica, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad viral o un trastorno que ocurre comúnmente en relación con un trasplante.

Terapias de Combinación

[00600] Dependiendo de la afección o enfermedad particular a tratar, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar esa afección, en combinación con compuestos y composiciones de la presente invención. De acuerdo con la presente, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad o afección en particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando".

[00601] En ciertas formas de realización, una combinación de la invención, o una composición de la misma, se administra en combinación con otro agente terapéutico.

[00602] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección divulgada que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto divulgado en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y coadministrar simultánea o secuencialmente una cantidad efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales, como los descriptos en la presente. En algunas formas de realización, el método incluye coadministrar un agente terapéutico adicional. En algunas formas de realización, el método incluye coadministrar dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, la combinación del compuesto divulgado y el o los agentes terapéuticos adicionales actúa sinérgicamente.

[00603] Los ejemplos de agentes con los cuales las combinaciones de la presente invención también pueden combinarse incluyen, entre otros: tratamientos para la Enfermedad de Alzheimer tal como Aricept® and Excelon®; tratamientos para el HIV tal como ritonavir; tratamientos para la Enfermedad de Parkinson tal como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo, y amantadina; agentes para tratar la Esclerosis múltiple (MS) tal como beta interferón (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone®, y mitoxantrona; tratamientos para asma tal como albuterol y Singulair®; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel, y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloquantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de la MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de los canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueantes, Inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas; agentes para

tratar enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos de la sangre tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes que prolongan o mejoran la farmacocinética tales como inhibidores de citocromo P450 (es decir, inhibidores de la degradación metabólica) e inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketokenozol y ritonavir), y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina.

[00604] En ciertas formas de realización, las terapias combinadas de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de las mismas, se administran en combinación con un anticuerpo monoclonal o un ARNsi terapéutico.

[00605] Tales agentes adicionales pueden administrarse por separado de la terapia de combinación de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, tales agentes pueden formar parte de una única forma de dosificación, que se mezcla con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

[00606] De acuerdo con la presente, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, una combinación de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntos en una forma de dosificación unitaria única.

[00607] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descriptas oscilará entre aproximadamente 50% y 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo.

[00608] Se pueden administrar uno o más agentes terapéuticos por separado a partir de un compuesto o composición de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, uno o más agentes terapéuticos pueden formar parte de una única forma de dosificación, mezclados con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como un régimen de dosificación múltiple, uno o más de otros agentes terapéuticos y un compuesto o composición de la invención pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, por ejemplo dentro de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23, o 24 horas entre si. En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos y un compuesto

o composición de la invención se administran como un régimen de dosificación múltiple con un intervalo de más de 24 horas.

[00609] En una forma de realización, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de la presente, o puede administrarse antes o luego de la administración de un compuesto de la presente. Los agentes terapéuticos adecuados se describen con mayor detalle a continuación. En ciertas formas de realización, un compuesto de la presente puede administrarse hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5, horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, o 18 horas antes del agente terapéutico. En otras formas de realización, un compuesto de la presente puede administrarse hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5, horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, o 18 horas luego del agente terapéutico.

[00610] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria mediante la administración a un paciente que lo necesita de un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tales agentes terapéuticos adicionales pueden ser moléculas pequeñas o agentes biológicos recombinantes e incluyen, por ejemplo, acetaminofén, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, colchicina (Colcrys®), corticoesteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y similares, probenecid, alopurinol, febuxostat (Uloric®), sulfasalazina (Azulfidine®), antimaláricos tales como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), metotrexato (Rheumatrex®), sales de oro tales como tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofina (Ridaura®), D-penicilamin (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytoxan®), clorambucilo (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes “anti-TNF” tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), agentes “anti-IL-1” tales como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), canakinumab (Ilaris®), inhibidores anti-Jak tales como tofacitinib, anticuerpos tales como rituximab (Rituxan®), agentes “anti-células T” tales como abatacept (Orencia®), agentes “anti-IL-6” tales como tocilizumab (Actemra®), diclofenac, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®), anticuerpos monoclonales tales como tanezumab, anticoagulantes tales como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®), antidiarreicos tales como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), agentes aglutinantes de ácidos biliares tales como colestiramina, alosetron (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes tales como Leche de magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol®

y Senokot®, anticolinérgicos o antiespasmódicos tales como diciclomina (Bentyl®), Singulair®, agonistas de beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), pirbuterol acetato (Maxair®), terbutalina sulfato (Brethaire®), salmeterol xinafoato (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados tales como beclometasona dipropionato (Beclovent®, Qvar®, y Vanceril®), acetónido de triamcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonide (Pulmocort®), y flunisolide (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, cromolina sódica (Intal®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, anticuerpos IgE tales como omalizumab (Xolair®), inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos tales como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), emtricitabina (Emtriva®), lamivudina (Epivir®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), stavudina (Zerit®), y zalcitabina (Hivid®), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos tales como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevairapina (Viramune®) y etravirina (Intelence®), inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos tales como tenofovir (Viread®), inhibidores de proteasa tales como amprenavir (Agenerase®), atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir y ritonavir (Kaletra®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®), saquinavir (Fortovase® o Invirase®), y tipranavir (Aptivus®), inhibidores de entrada tales como enfuvirtida (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®), inhibidores de integrasa tales como raltegravir (Isentress®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), bortezomib (Velcade®), y dexametasona (Decadron ®) en combinación con lenalidomida (Revlimid ®), o cualquier combinación de los mismos.

[00611] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de gota que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre fármacos antinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, colchicina (Colcrys®), corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y similares, probenecid, alopurinol y febuxostat (Uloric®).

[00612] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre fármacos antinflamatorios no esteroideos (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y similares, sulfasalazina (Azulfidine®), antimaláricos tales como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®),

metotrexato (Rheumatrex®), sales de oro tales como tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofina (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytoxan®), clorambucilo (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes "anti-TNF" tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), agentes "anti-IL-1" tales como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), anticuerpos tales como rituximab (Rituxan®), agentes "anti-células T" tales como abatacept (Orencia®) y agentes "anti-IL-6" tales como tocilizumab (Actemra®).

[00613] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la osteoartritis que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre acetaminofén, fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDS) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®) y anticuerpos monoclonales tales como tanezumab.

[00614] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento del lupus que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre acetaminofén, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y similares, antimaláricos tales como hidroxicloroquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), ciclofosfamida (Cytoxan®), metotrexato (Rheumatrex®), azatioprina (Imuran®) y anticoagulantes tales como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®).

[00615] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre mesalamina (Asacol®) sulfasalazina (Azulfidine®), antidiarreicos tales como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), agentes aglutinantes de ácidos biliares tales como colestiramina, alosetron (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes tales como Leche de Magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot® y anticolinérgicos o antiespasmódicos tales como diciclomina (Bentyl®), terapias anti-TNF, esteroides y antibióticos tales como Flagyl o ciprofloxacina.

[00616] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento del asma que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre Singulair®, agonistas de beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), pirbuterol

acetato (Maxair®), terbutalina sulfato (Brethaire®), salmeterol xinafoato (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados tales como prednisona, prednisolona, beclometasona dipropionato (Beclovent®, Qvar®, y Vanceril®), acetónido de triamcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonide (Pulmocort®), flunisolide (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, y Dulera®, cromolina sódica (Intal®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, y anticuerpos IgE tales como omalizumab (Xolair®).

[00617] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de COPD que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre agonistas de beta-2 tales como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), pirbuterol acetato (Maxair®), terbutalina sulfato (Brethaire®), salmeterol xinafoato (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) y aminofilina, corticosteroides inhalados tales como prednisona, prednisolona, beclometasona dipropionato (Beclovent®, Qvar®, y Vanceril®), acetónido de triamcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonide (Pulmocort®), flunisolide (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, y Dulera®,

[00618] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de HIV que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos tales como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), emtricitabina (Emtriva®), lamivudina (Epivir®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), stavudina (Zerit®), y zalcitabina (Hivid®), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos tales como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevairapina (Viramune®) y etravirina (Intelence®), inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos tales como tenofovir (Viread®), inhibidores de proteasa tales como amprenavir (Agenerase®), atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir y ritonavir (Kaletra®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®), saquinavir (Fortovase® o Invirase®), y tipranavir (Aptivus®), inhibidores de la entrada tales como enfuvirtide (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®), inhibidores de integrasa tales como raltegravir (Isentress®), y combinaciones de los mismos.

[00619] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una malignidad hematológica que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un

inhibidor de señalización de hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK, y combinaciones de los mismos.

[00620] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un tumor sólido que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización de hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK, y combinaciones de los mismos.

[00621] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una malignidad hematológica que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y un inhibidor de la vía de señalización de hedgehog (Hh). En algunas formas de realización, la malignidad hematológica es DLBCL (Ramirez *et al* "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), publicado en línea el 17 de Julio, y que se incorpora a la presente por completo como referencia).

[00622] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de señalización de hedgehog, y combinaciones de los mismos.

[00623] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de mieloma múltiple que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre bortezomib (Velcade®), y dexametasona (Decadron®), un inhibidor de la señalización de hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK en combinación con lenalidomida (Revlimid®).

[00624] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de macroglobulinemia de Waldenström que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre clorambucilo (Leukeran®), ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®), fludarabina (Fludara®), cladribina (Leustatin®), rituximab (Rituxan®), un inhibidor de la señalización de hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K y un inhibidor de SYK.

[00625] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un antagonista de la vía de hedgehog. Los inhibidores de la vía de hedgehog aprobados que se pueden usar en la presente

invención incluyen sonidegib (Odomzo®, Sun Pharmaceuticals); y vismodegib (Erivedge®, Genentech), ambos para el tratamiento del carcinoma de células basales.

[00626] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de poli ADP ribosa polimerasa (PARP). En algunas formas de realización, un inhibidor de PARP se selecciona entre olaparib (Lynparza®, AstraZeneca); rucaparib (Rubraca®, Clovis Oncology); niraparib (Zejula®, Tesaro); talazoparib (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); veliparib (ABT-888, AbbVie); y BGB-290 (BeiGene, Inc.).

[00627] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC). En algunas formas de realización, un inhibidor de HDAC se selecciona entre vorinostat (Zolinza®, Merck); romidepsin (Istodax®, Celgene); panobinostat (Farydak®, Novartis); belinostat (Beleodaq®, Spectrum Pharmaceuticals); entinostat (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333); y chidamida (Epidaza®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

[00628] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de CDK, tal como un inhibidor de CDK4/CDK6. En algunas formas de realización, un inhibidor de CDK 4/6 se selecciona entre palbociclib (Ibrance®, Pfizer); ribociclib (Kisqali®, Novartis); abemaciclib (Ly2835219, Eli Lilly); y trilaciclib (G1T28, G1 Therapeutics).

[00629] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor del ácido fólico. Los inhibidores de ácido fólico aprobados de utilidad en la presente invención incluyen pemetrexed (Alimta®, Eli Lilly).

[00630] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor del receptor 4 de quimiocinas CC (CCR4). Los inhibidores de CCR4 en estudio que pueden resultar de utilidad en la presente invención incluyen mogamulizumab (Poteligeo®, Kyowa Hakko Kirin, Japón).

[00631] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la isocitrato deshidrogenasa (IDH). Los inhibidores de IDH en estudio que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

[00632] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de arginasa. Los inhibidores de arginasa en estudio que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen AEB1102 (arginasa recombinante pegilada, Aeglea Biotherapeutics), que está en estudio en ensayos clínicos de Fase 1 para leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (NCT02732184) y tumores sólidos (NCT02561234); y CB-1158 (Calithera Biosciences).

[00633] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de glutaminasa. Los inhibidores de glutaminasa en estudio que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen CB-839 (Calithera Biosciences).

[00634] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un anticuerpo que se une a antígenos tumorales, es decir, las proteínas expresadas en la superficie celular de las células tumorales. Los anticuerpos aprobados que se unen a antígenos tumorales que pueden usarse en la presente invención incluyen rituximab (Rituxan®, Genentech/BiogenIdec); ofatumumab (anti-CD20, Arzerra®, GlaxoSmithKline); obinutuzumab (anti-CD20, Gazyva®, Genentech), ibritumomab (anti-CD20 e Itrio -90, Zevalin®, Spectrum Pharmaceuticals); daratumumab (anti-CD38, Darzalex®, Janssen Biotech), dinutuximab (anti-glicolípido GD2, Unituxin®, United Therapeutics); trastuzumab (anti-HER2, Herceptin®, Genentech); ado-trastuzumab emtansina (anti-HER2, fusionado a emtansina, Kadcyla®, Genentech); y pertuzumab (anti-HER2, Perjeta®, Genentech); y brentuximab vedotina (conjugado anti-CD30-fármaco, Adcetris®, Seattle Genetics).

[00635] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de topoisomerasa. Los inhibidores de topoisomerasa aprobados de utilidad en la presente invención incluyen irinotecan (Onivyde®, Merrimack Pharmaceuticals); topotecan (Hycamtin®, GlaxoSmithKline). Los inhibidores de topoisomerasa en estudio que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen pixantrona (Pixuvri®, CTI Biopharma).

[00636] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de proteínas anti-apoptóticas, tal como BCL-2. Los anti-apoptóticos aprobados que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen venetoclax (Venclexta®, AbbVie/Genentech); y blinatumomab (Blincyto®, Amgen). Otros agentes terapéuticos que se dirigen a proteínas apoptóticas que se han sometido a ensayos clínicos y pueden usarse en la presente invención incluyen navitoclax (ABT-263, Abbott), un inhibidor de BCL-2 (NCT02079740).

[00637] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor del receptor de andrógenos. Los inhibidores del receptor de andrógenos aprobados de utilidad en la presente invención incluyen enzalutamida (Xtandi®, Astellas/Medivation); los inhibidores aprobados de la síntesis de andrógenos incluyen abiraterona (Zytiga®, Centocor/Ortho); antagonista aprobado del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (degaralix, Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals).

[00638] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), que interfiere con la síntesis o actividad de los estrógenos. Los SERMs aprobados de utilidad en la presente invención incluyen raloxifeno (Evista®, Eli Lilly).

[00639] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la resorción ósea. Un agente terapéutico aprobado que inhibe la resorción ósea es Denosumab (Xgeva®, Amgen), un anticuerpo que se une a RANKL, inhibe la unión a su receptor RANK, que se encuentra en la superficie de los osteoclastos, sus precursores, y células gigantes similares a los osteoclastos, que media la

patología ósea en tumores sólidos con metástasis óseas. Otros agentes terapéuticos aprobados que inhiben la resorción ósea incluyen los bisfosfonatos, tal como ácido zoledrónico (Zometa®, Novartis).

[00640] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de la interacción entre las dos proteínas supresoras primarias de p53, MDMX y MDM2. Los inhibidores de las proteínas supresoras de p53 en estudio que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen ALRN-6924 (Aileron), un péptido engrapado que se une equipotentemente e interrumpe la interacción de MDMX y MDM2 con p53. ALRN-6924 actualmente se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento de la ALM, el síndrome mielodisplásico avanzado (MDS) y el linfoma periférico de células T (PTCL) (NCT02909972; NCT02264613).

[00641] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta o TGFß). Los inhibidores de las proteínas TGF-beta en estudio que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen NIS793 (Novartis), un anticuerpo anti-TGF-beta en estudio clínico para el tratamiento de varios cánceres, incluyendo cáncer de mama, pulmón, hepatocelular, colorrectal, pancreático, de próstata y renal (NCT 02947165). En algunas formas de realización, el inhibidor de las proteínas TGF-beta es fresolimumab (GC1008; Sanofi-Genzyme), que está bajo estudio para el melanoma (NCT00923169); carcinoma de células renales (NCT00356460); y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NCT02581787). Adicionalmente, en algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es una trampa de TGF-beta, de acuerdo con lo descripto en Connolly et al. (2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978. Un compuesto terapéutico actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos es M7824 (Merck KgaA - previamente MSB0011459X), que es un compuesto trampa anti-PD-L1/TGFß biespecífico (NCT02699515); y (NCT02517398). M7824 está compuesto por un anticuerpo IgG1 completamente humano contra PD-L1 fusionado al dominio extracelular del receptor II de TGF-beta humano, que funciona como una "trampa" de TGFß.

[00642] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos se selecciona entre glembatumumab vedotin-monometil auristatina E (MMAE) (Celldex), un anticuerpo anti-glicoproteína NMB (gpNMB) (CR011) ligado a MMAE citotóxico. gpNMB es una proteína sobreexpresada por múltiples tipos de tumores asociados con la capacidad de las células cancerosas para hacer metástasis.

[00643] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un compuesto antiproliferativo. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, entre otros inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen/disminuyen la

actividad de proteína o lípido quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos usados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso de kinesina, tal como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZd_6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

[00644] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre donepezil (Aricept®), rivastigmina (Excelon®), galantamina (Razadyne®), tacrina (Cognex®), y memantina (Namenda®).

[00645] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un compuesto de taxano, que causa la interrupción de los microtúbulos, que son esenciales para la división celular. En algunas formas de realización, un compuesto de taxano se selecciona entre paclitaxel (Taxol®, Bristol-Myers Squibb), docetaxel (Taxotere®, Sanofi-Aventis; Docefrez®, Sun Pharmaceutical), paclitaxel unido a albúmina (Abraxane®; Abraxis/Celgene), cabazitaxel (Jevtana®, Sanofi-Aventis), y SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

[00646] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de nucleósidos, o un agente terapéutico que interfiere con la síntesis normal de ADN, la síntesis de proteínas, la replicación celular o que inhibirá de otro modo las células que proliferan rápidamente.

[00647] En algunas formas de realización, un inhibidor de nucleósidos se selecciona entre trabectedina (agente alquilante de guanidina, Yondelis®, Janssen Oncology), mecloretamina (agente alquilante, Valchlor®, Aktelion Pharmaceuticals); vincristina (Oncovin®, Eli Lilly; Vincasar®, Teva Pharmaceuticals; Marqibo®, Talon Therapeutics); temozolomida (profármaco del agente alquilante 5-(3-metiltriazen-1-il)-imidazol-4-carboxamida (MTIC) Temodar®, Merck); inyección de citarabina (ara-C, análogo de citidina antimetabólico, Pfizer); lomustina (agente alquilante, CeeNU®, Bristol-Myers Squibb; Gleostine®, NextSource Biotechnology); azacitidina (análogo de nucleósido pirimidina de citidina, Vidaza®, Celgene); omacetaxina mepesuccinato (éster de cefalotaxina) (inhibidor de la síntesis de proteínas, Synribo®; Teva Pharmaceuticals); asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* (enzima para el

agotamiento de la asparagina, Elspar®, Lundbeck; Erwinaze®, EUSA Pharma); mesilato de eribulina (inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Halaven®, Eisai); cabazitaxel (inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Jevtana®, Sanofi-Aventis); capacetrina (inhibidor de timidilato sintasa, Xeloda®, Genentech); bendamustina (derivado bifuncional de mecloretamina, que se cree que forma enlaces cruzados de ADN entre las cadenas, Treanda®, Cephalon/Teva); ixabepilona (análogo semisintético de epotilona B, inhibidor de microtúbulos, antimitótico a base de tubulina, Ixempra®, Bristol-Myers Squibb); nelarabina (profármaco de análogo de desoxiguanosina, inhibidor metabólico de nucleósidos, Arranon®, Novartis); clorafabina (profármaco del inhibidor de la ribonucleótido reductasa, inhibidor competitivo de la desoxicitidina, Clolar®, Sanofi-Aventis); y trifluridina y tipiracilo (análogo de nucleósidos basados en timidina e inhibidor de la timidina fosforilasa, Lonsurf®, Taiho Oncology).

[00648] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de quinasa o antagonista de VEGF-R. Los inhibidores de VEGF e inhibidores de quinasa aprobados de utilidad en la presente invención incluyen: bevacizumab (Avastin®, Genentech/Roche) un anticuerpo monoclonal anti-VEGF; ramucirumab (Cyramza®, Eli Lilly), un anticuerpo anti-VEGFR-2 y ziv-aflibercept, también conocido como Trampa de VEGF (Zaltrap®; Regeneron/Sanofi). Los inhibidores de VEGFR, tal como regorafenib (Stivarga®, Bayer); vandetanib (Caprelsa®, AstraZeneca); axitinib (Inlyta®, Pfizer); y lenvatinib (Lenvima®, Eisai); los inhibidores de Raf, tal como sorafenib (Nexavar®, Bayer AG y Onyx); dabrafenib (Tafinlar®, Novartis); y vemurafenib (Zelboraf®, Genentech/Roche); los inhibidores de MEK, tal como cobimetanib (Cotellic®, Exelexis/Genentech/Roche); trametinib (Mekinist®, Novartis); los inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl, tal como imatinib (Gleevec®, Novartis); nilotinib (Tasigna®, Novartis); dasatinib (Sprycel®, BristolMyersSquibb); bosutinib (Bosulif®, Pfizer); y ponatinib (Inclusig®, Ariad Pharmaceuticals); los inhibidores de Her2 y EGFR, tal como gefitinib (Iressa®, AstraZeneca); erlotinib (Tarceeva®, Genentech/Roche/Astellas); lapatinib (Tykerb®, Novartis); afatinib (Gilotrif®, Boehringer Ingelheim); osimertinib (EGFR activado por direccionamiento, Tagrisso®, AstraZeneca); y brigatinib (Alunbrig®, Ariad Pharmaceuticals); los inhibidores de c-Met y VEGFR2, tal como cabozanitib (Cometriq®, Exelexis); y los inhibidores de multiquinasa, tal como sunitinib (Sutent®, Pfizer); pazopanib (Votrient®, Novartis); inhibidores de ALK, tal como crizotinib (Xalkori®, Pfizer); ceritinib (Zykadia®, Novartis); y alectinib (Alecenza®, Genentech/Roche); inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, tal como ibrutinib (Imbruvica®, Pharmacyclics/Janssen); y inhibidores del receptor de Flt3, tal como midostaurina (Rydapt®, Novartis).

[00649] Otros inhibidores de quinasas y antagonistas de VEGF-R que están en desarrollo y que pueden usarse en la presente invención incluyen tivozanib (Aveo Pharmaecuticals); vatalanib (Bayer/Novartis); lucitanib (Clovis Oncology); dovitinib (TKI258, Novartis); Chiauanib (Chipscreen Biosciences); CEP-

11981 (Cephalon); linifanib (Abbott Laboratories); neratinib (HKI-272, Puma Biotechnology); radotinib (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, S. Korea); ruxolitinib (Jakafi®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); foretinib (Exelexis, GlaxoSmithKline); quizartinib (Daiichi Sankyo) y motesanib (Amgen/Takeda).

[00650] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un rechazo de trasplante de órgano o enfermedad de injerto contra huésped que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre un esteroide, ciclosporina, FK506, rapamicina, un inhibidor de la señalización de hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K y un inhibidor de SYK.

[00651] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y un inhibidor de BTK, en donde la enfermedad se selecciona entre enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, lupus eritematoso sistémico (SLE), vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, Tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, neuroborreliosis de Lyme, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis aguda diseminada, enfermedad de Addison, síndrome opsoclono-mioclono, espondilosis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, gastritis autoinmune, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universalis, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, glomerulonefropatía membranosa, endometriosis, cistitis intersticial, pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso, neuromiotonía, esclerodermia, vulvodinia, una enfermedad hiperproliferativa, rechazo de órganos o tejidos trasplantados, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA, también conocido como HIV), diabetes tipo 1, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergias (por ejemplo, alergias a pólenes de plantas, látex, medicamentos, alimentos, insectos venenosos, pelo de animales, caspa de animales, ácaros del polvo o cáliz de cucarachas), hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica, asma, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo crónico de injerto, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía por

inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis, trastorno proliferativo de células B, por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma múltiple (también conocido como mieloma de células plasmáticas), linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, plasmocitoma, linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal, linfoma ganglionar de células B de la zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de derrame primario, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide, cáncer de mama, cáncer de próstata o cáncer de mastocitos (por ejemplo, mastocitoma, leucemia de mastocitos, sarcoma de mastocitos, mastocitosis sistémica), cáncer de hueso, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, enfermedades de los huesos y las articulaciones que incluyen, sin limitación, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, osteoporosis, cáncer de hueso, metástasis ósea, trastorno tromboembólico, (por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión tras angioplastia, reestenosis tras angioplastia, reoclusión tras bypass aortocoronario, reestenosis tras bypass aortocoronario, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda), enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemaduras solares de la piel, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colitis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad poliglandular autoinmune (también conocido como síndrome poliglandular autoinmune), alopecia autoinmune, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados autoinmunitarios hemolíticos y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, shock séptico, lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia gravis, Tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad degenerativa de las articulaciones, vitíligo, hipopituitarismo autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Behcet, escleradermia, micosis fungoide, respuestas

inflamatorias agudas (como el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la lesión por isquemia/reperfusión) y enfermedad de Graves.

[00652] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y un inhibidor de PI3K, en donde la enfermedad se selecciona entre un cáncer, un trastorno neurodegenativo, un trastorno angiogénico, una enfermedad viral, una enfermedad autoinmune, un trastorno inflamatorio, una enfermedad hormonal, afecciones asociadas con el trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno óseo destructivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una afección asociada con la muerte celular, agregación plaquetaria inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que involucran la activación de células T, un trastorno cardiovascular, y un trastorno del SNC.

[00653] En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar o aliviar la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente y un inhibidor PI3K, en donde la enfermedad se selecciona entre tumor benigno o maligno, carcinoma o tumor sólido de cerebro, riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales (RCC)), hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, endometrio, cuello uterino, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, en especial carcinoma de colon o adenoma colorrectal o un tumor del cuello y cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, linfomas, (incluyendo, por ejemplo, linfoma no Hodgkin (NHL) y linfoma de Hodgkin (también denominado Hodgkin o enfermedad de Hodgkin)), un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma o leucemia, enfermedades que incluyen el síndrome de Cowden, la enfermedad de Lhermitte-Dudos y el síndrome de Bannayan-Zonana, o enfermedades en las que la vía PI3K/PKB se activa de forma aberrante, asma de cualquier tipo o génesis, incluyendo asma intrínseca (no alérgica) y asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por el ejercicio, asma ocupacional y asma inducida tras una infección bacteriana, lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda/del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías respiratorias o de los pulmones (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada, enfisema, así como la exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, en particular otra terapia farmacológica inhalada, bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, entre otras,

bronquitis aguda, araquídica, catarral, cruposa, crónica o fitoide, pneumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, frecuentemente acompañada por la obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluidas, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, síndrome de Loffler, infestación eosinofílica, por neumonía, parasítica (en particular metazoos) (incluida la eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluido el síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por una reacción farmacológica, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angiitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, lupus eritematoso, pénfis, epidermólisis ampollosa adquirida, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis primaveral, enfermedades que afectan a la nariz, incluida la rinitis alérgica, y enfermedades inflamatorias en las que están implicadas reacciones autoinmunes o que tienen un componente o etiología autoinmune, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunes (por ejemplo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodoma, granulamatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmune (por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía por cambios mínimos, reestenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico e insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington e isquemia cerebral y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato e hipoxia.

[00654] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K). En algunas formas de realización, un inhibidor de PI3K se selecciona entre idelalisib (Zydelig®, Gilead), alpelisib (BYL719, Novartis), taselisib (GDC-0032, Genentech/Roche); pictilisib (GDC-0941, Genentech/Roche); copanlisib (BAY806946, Bayer); duvelisib (previamente IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Switzerland); y TGR1202 (previamente RP5230, TG Therapeutics).

[00655] Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, puede administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la

gravedad de un cáncer, un trastorno autoinmune, un trastorno proliferativo, un trastorno inflamatorio, un trastorno neurodegenerativo o neurológico, esquizofrenia, un trastorno relacionado con los huesos, enfermedad hepática o un trastorno cardíaco. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente en particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención son preferentemente formulados como una unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosis. La expresión "unidad de dosificación" de acuerdo con la presente se refiere a una unidad físicamente separada de un agente adecuado para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentemente con el compuesto específico utilizado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

[00656] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se está tratando. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a dosis de entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

[00657] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otras, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitan, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y

perfumantes.

[00658] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. A tal fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

[00659] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

[00660] Con el fin de prolongar el efecto un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de un compuesto administrado por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas inyectables de depósito se preparan formando matrices de microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero en particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[00661] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal. y por lo tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[00662] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con por lo menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, como citrato de sodio o fosfato

dicálcico y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar--, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

[00663] También pueden utilizarse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como poletilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[00664] Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes según se ha indicado. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con por lo menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Estas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para comprimidos y otros auxiliares de conformación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden

utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[00665] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. La formulación oftálmica, las gotas óticas y las gotas oculares también caen dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o distribuyendo el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden utilizar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

[00666] De acuerdo con una forma de realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad del complejo remodelador de cromatina SWI/SNF o degradar un complejo remodelador de cromatina SWI/SNF en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

[00667] De acuerdo con otra forma de realización, la invención se refiere a un método para inhibir o degradar la actividad de SMARCA2, SMARCA4, o PB1, o un mutante de las mismas, en una muestra biológica que comprende el paso de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

[00668] El término “muestra biológica”, de acuerdo con la presente, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[00669] La inhibición y/o degradación de la actividad de una proteína SMARCA o PB1, o una proteína seleccionada entre SMARCA2, SMARCA4, o PB1, o un mutante de la misma, en una muestra biológica es útil para una variedad de fines son conocidos para el experto en la técnica. Los ejemplos de tales fines incluyen, entre otros, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

[00670] Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un método para degradar una proteína quinasa y/o inhibir la actividad de la proteína quinasa en un paciente que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

[00671] De acuerdo con otra forma de realización, la invención se refiere a un método para degradar y/o inhibir la actividad de una o más entre SMARCA2, SMARCA4, o PB1, o un mutante de las mismas,

en un paciente que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En otras formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno mediado por una o más entre SMARCA2, SMARCA4, o PB1, o un mutante de las mismas, en un paciente que lo necesita, que comprende el paso de administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales trastornos se describen en detalle en la presente.

[00672] Dependiendo de la afección o enfermedad particular que se va a tratar, también pueden estar presentes en el tratamiento agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar esa afección en las composiciones de la presente invención. De acuerdo con la presente, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o afección en particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando".

[00673] Un compuesto de la presente invención también se puede usar convenientemente en combinación con otros compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, entre otros inhibidores de aromatasa; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen/disminuyen la actividad de proteína o lípido quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos usados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conforma Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso de kinesina, tal como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZd_6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

[00674] El término "inhibidor de aromatasa" de acuerdo con la presente se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, por ejemplo, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, entre otros esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente

aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Exemestano es comercializado bajo la marca Aromasin™. Formestano es comercializado bajo la marca Lentaron™. Fadrozol es comercializado bajo la marca Afema™. Anastrozol es comercializado bajo la marca Arimidex™. Letrozol es comercializado bajo la marcas Femara™ o Femar™. Aminoglutetimida es comercializado bajo la marca Orimeten™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de la aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores hormonales positivos, como los tumores de mama.

[00675] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de mTOR, que inhibe la proliferación celular, la angiogénesis y la captación de glucosa. En algunas formas de realización, un inhibidor de mTOR es everolimus (Afinitor®, Novartis); temsirolimus (Torisel®, Pfizer); y sirolimus (Rapamune®, Pfizer).

[00676] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un inhibidor de aromatasa. En algunas formas de realización, un inhibidor de aromatasa se selecciona entre exemestano (Aromasin®, Pfizer); anastazol (Arimidex®, AstraZeneca) y letrozol (Femara®, Novartis).

[00677] El término "antiestrógeno" de acuerdo con la presente se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, entre otros tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y raloxifeno clorhidrato. Tamoxifeno es comercializado bajo la marca Nolvadex™. Raloxifene clorhidrato es comercializado bajo la marca Evista™. Fulvestrant puede ser administrado bajo la marca Faslodex™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores de estrógenos positivos, como los tumores de mama.

[00678] El término "antiandrógeno" de acuerdo con la presente se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, entre otros, bicalutamida (Casodex™). El término "agonista de gonadorelina " de acuerdo con la presente incluye, entre otros abarelix, goserelina y goserelina acetato. Goserelina puede ser administrado bajo la marca Zoladex™.

[00679] El término " inhibidor de topoisomerasa I " de acuerdo con la presente incluye, entre otros topotecan, gimatecan, irinotecan, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148. Irinotecan puede administrarse, por ejemplo en la forma bajo la cual es comercializado, por ejemplo bajo la marca Camptosar™. Topotecan es comercializado bajo la marca Hycamptin™.

[00680] El término "inhibidor de topoisomerasa II " de acuerdo con la presente incluye, entre otros las antraciclinas tales como doxorrubicina (incluida la formulación liposomal, tal como Caelyx™), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y

las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. Etopósido es comercializado bajo la marca Etopophos™. Tenipósido es comercializado bajo la marca VM 26-Bristol. Doxorubicina es comercializado bajo la marca Acriblastin ™ o Adriamycin™. Epirubicina es comercializado bajo la marca Farmorubicin™. Idarubicin es comercializado bajo la marca Zavedos™. Mitoxantrona es comercializado bajo la marca Novantron.

[00681] El término " agente activo de microtúbulos "se refiere a compuestos estabilizadores de microtúbulos, desestabilizadores de microtúbulos e inhibidores de la polimerización de microtúbulos que incluyen, entre otros taxanos, tal como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de vinca, tal como vinblastina o sulfato de vinblastina, vincristina o sulfato de vincristina, y vinorelbina; discodermólidos y colchicina; epotilonas y sus derivados. Paclitaxel es comercializado bajo la marca Taxol™. Docetaxel es comercializado bajo la marca Taxotere™. Vinblastina sulfato es comercializado bajo la marca Vinblastin R.P™. Vincristina sulfato es comercializado bajo la marca Farmistin™.

[00682] El término "agente alquilante" de acuerdo con la presente incluye, entre otros, ciclofosfamida, ifosfamida, mefalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). Ciclofosfamida es comercializado bajo la marca Cyclostin™. Ifosfamida es comercializado bajo la marca Holoxan™.

[00683] El término "inhibidores de histona desacetilasa" o "inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa, entre otros, ácido suberoilanilida hidroxámico (SAHA).

[00684] El término " antimetabolito antineoplásico " incluye, entre otros, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes de ADN, tal como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico tal como pemetrexed. Capecitabina es comercializado bajo la marca Xeloda™. Gemcitabina es comercializado bajo la marca Gemzar™.

[00685] El término "compuesto de platino" de acuerdo con la presente incluye, entre otros, carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. Carboplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma bajo la cual es comercializado, por ejemplo bajo la marca Carboplat™. Oxaliplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma bajo la cual es comercializado, por ejemplo bajo la marca Eloxatin™.

[00686] El término “inhibidor de Bcl-2” de acuerdo con la presente incluye, entre otros compuestos que tienen actividad inhibidora contra la proteína 2 del linfoma de células B (Bcl-2), entre otros ABT-199, ABT-731, ABT-737, apogosipol, inhibidores de pan-Bcl-2 de Ascenta, curcumina (y análogos de la misma), inhibidores duales de Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (y análogos del mismo; véase WO2008118802), navitoclax (y análogos del mismo, véase US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), obatoclax (y análogos del mismo, véase WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), compuestos de la serie TW (Universidad de Michigan), y venetoclax. En algunas formas de realización el inhibidor de Bcl-2 es un agente de molécula pequeña. En algunas formas de realización el inhibidor de Bcl-2 es un peptidomimético.

[00687] El término "compuestos que se dirigen/disminuyen la actividad de una proteína o lípido quinasa; o la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; u otros compuestos anti-angiogénicos" de acuerdo con la presente incluye, entre otros, inhibidores de proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de lípido quinasa, tales como a) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, en especial compuestos que inhiben el receptor de PDGF, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR), tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, en especial compuestos que inhiben la actividad quinasa del receptor de IGF-I, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores de tirosina quinasa Trk, o inhibidores de efrina B4; e) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores de tirosina quinasa AxI; f) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Ret; g) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Kit/SCFR, tal como imatinib; h) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de tirosona quinasa C-kit, que forman parte de la familia PDGFR, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores de tirosina quinasa c-Kit, en especial compuestos que inhiben el receptor c-Kit, tal como imatinib; i) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, quinasa BCR-Abl) y mutantes, tal como compuestos que se dirigen a disminuir o inhibir la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); j) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasas, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK y TEC, y/o los miembros de la familia de quinasas dependientes de ciclina (CDK), incluidos los derivados de estaurosporina, tal como midostaurina; otros ejemplos de compuestos incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; llmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; lsis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina; FTIs; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK); k) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína-tirosina quinasa, tal como los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína-tirosina quinasa que incluyen

imatinib mesilato (Gleevec™) o tirfostina tal como Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; Tirfostina B44 (+) enantiómero; Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina ácido (4-{[(2,5- dihidroxifenil)metil]amino}-benzoico éster adamantílico; NSC 680410, adafostina); l) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de los receptores de tirosina quinasa ($EGFR_1$ ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros) y sus mutantes, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico que son en especial compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia de receptores de tirosina quinasa de EGF, tal como el receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados a EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbitux™), Iressa, Tarceva, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1,1, E2,4, E2,5, E6,2, E6,4, E2,11, E6,3 o E7,6,3, y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina; m) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, en especial compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF, n) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de quinasa de uno o más miembros de la familia JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 y/o pan-JAK), incluyendo entre otros PRT-062070, SB-1578, baricitinib, pacritinib, momelotinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348, tofacitinib, y ruxolitinib; o) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de quinasa de PI3 (PI3K) incluyendo entre otros ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765, e idelalisib; y; q) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben los efectos de señalización de la proteína hedgehog (Hh) o las vías de receptor suavizado (SMO), incluyendo entre otros ciclopamina, vismodegib, itraconazol, erismodegib, y IPI-926 (saridegib).

[00688] Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, inhibidores de la fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, tal como ácido okadaico o un derivado del mismo.

[00689] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un antagonista de un factor de crecimiento, tal como un antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) o factor de crecimiento epidérmico (EGF) o su receptor (EGFR). Los antagonistas de PDGF aprobados que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen olaratumab (Lartruvo®; Eli Lilly). Los antagonistas de EGFR aprobados que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen cetuximab (Erbitux®, Eli Lilly); necitumumab (Portrazza®, Eli Lilly), panitumumab (Vectibix®, Amgen); y osimertinib (EGFR activado por direccionamiento, Tagrisso®, AstraZeneca).

[00690] El término “inhibidor de PI3K” de acuerdo con la presente incluye, entre otros compuestos que

tienen actividad inhibidora contra una o más enzimas en la familia de las fosfatidilinositol-3-quinasas, incluyendo, entre otros PI3Kα, PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K-C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2γ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-γ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-γ, p150, p101, y p87. Los ejemplos de inhibidores de PI3K de utilidad en la presente invención incluyen pero no se limitan a ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765, y idelalisib.

[00691] El término "inhibidor de BTK" de acuerdo con la presente incluye, entre otros compuestos que tienen actividad inhibidora contra Tirosina quinasa de Bruton (BTK), que incluyen, entre otros AVL-292 e ibrutinib.

[00692] El término "inhibidor de SYK" de acuerdo con la presente incluye, entre otros compuestos que tienen actividad inhibidora contra tirosina quinasa del bazo (SYK), que incluyen entre otros PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607, y fostamatinib

[00693] Otros ejemplos de compuestos inhibidores de BTK, y afecciones tratables mediante tales compuestos en combinación con los compuestos de la presente invención pueden encontrarse en WO2008039218 y WO2011090760, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

[00694] Otros ejemplos de compuestos inhibidores de SYK, y afecciones tratables mediante tales compuestos en combinación con los compuestos de la presente invención pueden encontrarse en WO2003063794, WO2005007623, y WO2006078846, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

[00695] Otros ejemplos de compuestos inhibidores de PI3K, y afecciones tratables mediante tales compuestos en combinación con los compuestos de la presente invención pueden encontrarse en WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554, y WO2007044729 que se incorporan por completo a la presente como referencia.

[00696] Otros ejemplos de compuestos inhibidores de JAK, y afecciones tratables mediante tales compuestos en combinación con los compuestos de la presente invención pueden encontrarse en WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246, y WO2007070514, que se incorporan por completo a la presente como referencia.

[00697] Otros compuestos anti-angiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de proteína o lípido quinasa, por ejemplo, talidomida (Thalomid™) y TNP-470.

[00698] Los ejemplos de inhibidores del proteasoma de utilidad para uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen, entre otros bortezomib, disulfiram, epigalocatecin-3-galato (EGCG), salinosporamida A, carfilzomib, ONX-0912, CEP-18770, y MLN9708.

[00699] Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, inhibidores de la fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, tal como ácido okadaico o un derivado del mismo.

[00700] Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular incluyen, entre otros, ácido retinoico, α- γ- o δ- tocoferol o α- γ- o δ-tocotrienol.

[00701] El término inhibidor de ciclooxigenasa de acuerdo con la presente incluye, entre otros, inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilácido 5-alquil sustituido y derivados, tales como celecoxib (Celebrex™), rofecoxib (Vioxx™), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenil acético, tal como ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, lumiracoxib.

[00702] El término "bisfosfonatos" de acuerdo con la presente incluye, entre otros, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El ácido etridónico es comercializado bajo la marca Didronel™. El ácido clodrónico es comercializado bajo la marca Bonefos™. El ácido tiludrónico es comercializado bajo la marca Skelid™. El ácido pamidrónico es comercializado bajo la marca Aredia™. El ácido alendrónico es comercializado bajo la marca Fosamax™. El ácido ibandrónico es comercializado bajo la marca Bondranat™. El ácido risedrónico es comercializado bajo la marca Actonel™. El ácido zoledrónico es comercializado bajo la marca Zometa™. El término "inhibidores de mTOR " se refiere a compuestos que inhiben la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

[00703] El término "inhibidor de heparanasa" de acuerdo con la presente se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, entre otros, PI-88. El término " modificador de la respuesta biológica " de acuerdo con la presente se refiere a una linfocina o interferones.

[00704] El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras", tales como H-Ras, K-Ras, o N-Ras, de acuerdo con la presente se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras; por ejemplo, un "inhibidor de la farnesil transferasa" tal como L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra™). El término "inhibidor de telomerasa " de acuerdo con la presente se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa son en especial compuestos que inhiben el receptor de la telomerasa, tal como telomestatina.

[00705] El término "inhibidor de metionina aminopeptidasa" de acuerdo con la presente se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa incluyen, entre otros, bengamida o un derivado del mismo.

[00706] El término "inhibidor del proteasoma" de acuerdo con la presente se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, entre otros, Bortezomib (Velcade™),); carfilzomib (Kyprolis®, Amgen); y ixazomib (Ninlaro®, Takeda), y MLN 341.

[00707] El término "inhibidor de metaloproteinasas de matriz" o (inhibidor de "MMP") de acuerdo con la presente incluye, entre otros, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat y su análogo biodisponible por vía oral marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251 , BAY 12-9566, TAA211 , MMI270B o AAJ996.

[00708] El término "compuestos usados en el tratamiento de neoplasias hematológicas" de acuerdo con la presente incluye, entre otros, inhibidores de tirosina quinasa similares a FMS, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad los receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R); interferón, 1-β-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfano; e inhibidores de ALK, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico.

[00709] Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R) en especial son compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de quinasas del receptor Flt-3R, tal como PKC412, midoestaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

[00710] El término "inhibidores de HSP90 " de acuerdo con la presente incluye, entre otros, compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de ATPasa intrínseca de HSP90; degradan, se dirigen, disminuyen o inhiben las proteínas cliente HSP90 a través de la vía del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 en especial son compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, tal como 17-alilamino,17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con la geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC.

[00711] El término "anticuerpos antiproliferativos" de acuerdo con la presente incluye, entre otros, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y 2C4. Por anticuerpos se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de por lo menos 2 anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada.

[00712] Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con terapias estándar contra la leucemia, especialmente en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la presente invención puede administrarse en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil

transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la AML, tales como Daunorubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Tenipósido, Mitoxantrona, Idarubicina, Carboplatino y PKC412.

[00713] Otros compuestos antileucémicos incluyen, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxi ribosa (arabinósido) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) tales como butirato de sodio y el ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histonas desacetilasas. Los inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (previamente FR901228), Tricostatina A y los compuestos divulgados en US 6,552,065 que incluyen, entre otros, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]- amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2- propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial la sal de lactato. Los antagonistas del receptor de somatostatina de acuerdo con la presente se refieren a compuestos que se dirigen, tratan o inhiben el receptor de somatostatina tal como octreótido y SOM230. Los enfoques que dañan las células tumorales hacen referencia a enfoques como la radiación ionizante. El término "radiación ionizante" antes referenciado y utilizado en adelante significa la radiación ionizante que se produce como rayos electromagnéticos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se provee, entre otras, en la terapia por radiación, y se conoce en la técnica. Véase Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1 , pp. 248-275 (1993).

[00714] Además se incluyen aglutinantes de EDG e inhibidores de la ribonucleótido reductasa. El término “aglutinantes de EDG” de acuerdo con la presente se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de linfocitos, tal como FTY720. El término “inhibidores de la ribonucleótido reductasa” se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina que incluyen, entre otros, fludarabina y/o arabinósido de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (en especial en combinación con ara-C contra ALL) y/o pentoestatina. Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa son en especial derivados de hidroxiurea o 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona.

[00715] Además se incluyen en particular compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF tales como 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina succinato; Angiostatin™; Endostatin™; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, tal como rhuMAb y RHUFab, aptámero de VEGF tal como Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgGI VEGFR-2, Angiozima (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

[00716] La terapia fotodinámica de acuerdo con la presente se refiere a una terapia que utiliza ciertos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizantes para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como Visudyne™ y porfímero de sodio.

[00717] Los esteroides angiostáticos de acuerdo con la presente se refieren a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-α-epihidrocotisol, cortexolona, 17α-hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

[00718] Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos, como fluocinolona y dexametasona.

[00719] Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, entre otros, alcaloides vegetales, compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, preferentemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNsh o ARNsi; o compuestos varios o compuestos con otro mecanismo de acción o desconocido.

[00720] Los compuestos de la invención también resultan de utilidad como compuestos co-terapéuticos para su uso en combinación con otros fármacos, como fármacos antiinflamatorios, broncodilatadores o antihistamínicos, en particular en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias como las mencionadas anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de dichos fármacos o como un medio para reducir la dosis requerida o los posibles efectos secundarios de dichos fármacos. Un compuesto de la invención se puede mezclar con el otro fármaco en una composición farmacéutica fija o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con o después del otro fármaco. En consecuencia, la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención conforme se ha descripto con un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo, dicho compuesto de la invención y dicho fármaco está en la misma o diferente composición farmacéutica.

[00721] Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona; agonistas del receptor de glucocorticoides no esteroideos; antagonistas de LTB4 como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; antagonistas de LTD4 como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4 como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden),V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering- Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12- 281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); agonistas de A2a; antagonistas de A2b; y agonistas de adrenoceptores beta-2 tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina,

salmeterol fenoterol, procaterol, y en especial, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato.

[00722] Los fármacos antihistamínicos adecuados incluyen cetirizina clorhidrato, acetaminofén, clemastina fumarato, prometazina, loratidina, desloratidina, difenhidramina y fexofenadina clorhidrato, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina.

[00723] Otras combinaciones de utilidad de los compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de los receptores de quimiocinas, por ejemplo CCR-1 , CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1 , CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular antagonistas de CCR-5 tales como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH- 55700 y SCH-D, y los antagonistas de Takeda tales como N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahidro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio cloruro (TAK-770).

[00724] La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o marcas puede obtenerse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

[00725] Un compuesto de la presente invención también puede ser utilizado en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación. En ciertas formas de realización, un compuesto de la invención se utiliza como radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que presentan poca sensibilidad a la radioterapia.

[00726] Un compuesto de la presente invención puede administrarse solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, una posible terapia de combinación en forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más de otros compuestos terapéuticos escalonada o administrados independientemente uno de otro, o la administración combinada de combinaciones fijas y una o más de otros compuestos terapéuticos. Un compuesto de la presente invención puede administrarse además o en forma adicional en especial para la terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, según se ha descripto. Otros posibles tratamientos son la terapia para mantener el estado del paciente tras la regresión del tumor, o incluso la terapia quimiopreventiva, por ejemplo en pacientes de riesgo.

[00727] Tales agentes adicionales se pueden administrar por separado de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, tales

agentes pueden formar parte de una única forma de dosificación, mezclados con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

[00728] De acuerdo con la presente, el término "combinación," "combinado," y términos relacionados hacen referencia la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntos en una forma de dosificación unitaria única. En consecuencia, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria única que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[00729] La cantidad tanto de un compuesto de la invención como de un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional según lo descripto) que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única dependerá del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones de la presente invención deberían formularse de manera que pueda administrarse una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

[00730] En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar sinérgicamente. En consecuencia, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utiliza solo ese agente terapéutico. En tales composiciones, puede administrarse una dosis de entre 0,01 – 1,000 μg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

[00731] La cantidad de uno o más de otros agentes terapéuticos presentes en las composiciones de la presente invención no puede ser mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de uno o más de otros agentes terapéuticos en las composiciones divulgadas oscilará entre aproximadamente 50% y 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo. En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos se administra a una dosis de aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, o aproximadamente 95% de la cantidad normalmente administrada para ese agente. De acuerdo con la presente, la frase "normalmente administrada" hace referencia a la cantidad de un agente terapéutico aprobado por la FDA que se dosifica según el prospecto aprobado por la FDA.

[00732] Los compuestos de la presente invención, o composiciones farmacéuticas de los mismos, también se pueden incorporar en composiciones para revestir un dispositivo médico implantable, tal como una prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Los stents vasculares, por ejemplo, se han utilizado para superar la reestenosis (nuevo estrechamiento de la pared del vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que utilizan stents u otros dispositivos implantables corren el riesgo de formación de coágulos o activación plaquetaria. Estos efectos no deseados se pueden prevenir o mitigar recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasa. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de la presente invención son otra forma de realización de la presente invención.

Ejemplos de Agentes inmuno-oncológicos

[00733] En algunas formas de realización, uno o más de otros agentes terapéuticos es un agente inmuno-oncológico. De acuerdo con la presente, el término “agente inmuno-oncológico” se refiere a un agente que es eficaz para potenciar, estimular y/o regular positivamente las respuestas inmunes en un sujeto. En algunas formas de realización, la administración de un agente inmuno-oncológico con un compuesto de la invención tiene un efecto sinérgico en el tratamiento de un cáncer..

[00734] Un agente inmuno-oncológico puede ser, por ejemplo, un fármaco de molécula pequeña, un anticuerpo o una molécula biológica o pequeña. Los ejemplos de agentes inmuno-oncológicos biológicos incluyen, entre otros, vacunas contra el cáncer, anticuerpos y citocinas. En algunas formas de realización, un anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas formas de realización, un anticuerpo monoclonal es humanizado o humano.

[00735] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es (i) un agonista de un receptor estimulatorio (incluso un receptor coestimulatorio) o (ii) un antagonista de una señal inhibitoria (incluida una señal co-inhibitoria) en las células T, los cuales dan como resultado respuestas amplificadoras de las células T específicas de antígeno.

[00736] Ciertas moléculas estimulantes e inhibidoras son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF). Una familia importante de ligandos unidos a membrana que se unen a receptores coestimulatorios o co-inhibitorios es la familia B7, que incluye B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), y B7-H6. Otra familia de ligandos unidos a membrana que se unen a los receptores coestimulatorios o co-inhibitorios es la familia de moléculas TNF que se unen a miembros afines de la familia de receptores de TNF, que incluyen CD40 y CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3,

EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, Linfotoxina α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, Linfotoxina α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[00737] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es una citocina que inhibe la activación de las células T (por ejemplo, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF, y otras citocinas inmunosupresoras) o una citocina que estimula la activación de las células T, para estimular una respuesta inmune.

[00738] En algunas formas de realización, una combinación de un compuesto de la invención y un agente inmuno-oncológico pueden estimular las respuestas de las células T. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es: (i) un antagonista de una proteína que inhibe la activación de las células T (por ejemplo, inhibidores del punto de control inmunológico) tales como CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, Galectin 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, Galectina-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, y TIM-4; o (ii) un agonista de una proteína que estimula la activación de las células T tales como B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 y CD28H.

[00739] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de los receptores inhibitorios en las células NK o un agonista de los receptores activadores en las células NK. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de KIR, tal como lirilumab.

[00740] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un agente que inhibe o agota los macrófagos o monocitos, incluyendo entre otros antagonistas de CSF-1R tales como los anticuerpos de antagonistas de CSF-1R incluyendo RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) o FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[00741] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico se selecciona entre agentes agonistas que ligan los receptores coestimuladores positivos, agentes bloqueadores que atenúan la señalización a través de receptores inhibitorios, antagonistas y uno o más agentes que aumentan sistémicamente la frecuencia de las células T antitumorales, agentes que superan distintas vías inmunosupresoras dentro del microambiente tumoral (por ejemplo, bloquean la participación del receptor inhibitorio (por ejemplo, interacciones PD-L1/PD-1), reducen o inhiben Tregs (por ejemplo, usando un anticuerpo monoclonal anti-CD25 (por ejemplo, daclizumab) o por agotamiento ex vivo de perlas anti-CD25), inhiben las enzimas metabólicas como IDO, o revierten/previenen la energía o el agotamiento de las células T) y agentes que desencadenan la activación inmune innata y/o la inflamación en los sitios del tumor.

[00742] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de CTLA-4. En algunas formas de realización, un antagonista de CTLA-4 es un anticuerpo antagonista de CTLA-4.

En algunas formas de realización, un anticuerpo antagonista de CTLA-4 es YERVOY (ipilimumab) o tremelimumab.

[00743] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de PD-1. En algunas formas de realización, un antagonista de PD-1 se administra por infusión. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un anticuerpo o una porción de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un receptor de la Muerte Programada-1 (PD-1) e inhibe la actividad de PD-1. En algunas formas de realización, un antagonista de PD-1 es un anticuerpo antagonista de PD-1. En algunas formas de realización, un anticuerpo antagonista de PD-1 es OPDIVO (nivolumab), KEYTRUDA (pembrolizumab), o MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico puede ser pidilizumab (CT-011). En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es una proteína recombinante compuesta por el dominio extracelular de PD-L2 (B7-DC) que se fusiona a la porción Fc de IgG1, denominada AMP-224.

[00744] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de PD-L1. En algunas formas de realización, un antagonista de PD-L1 es un anticuerpo antagonista de PD-L1. En algunas formas de realización, un anticuerpo PD-L1 es MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), durvalumab (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874), y MSB0010718C (WO2013/79174).

[00745] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de LAG-3. En algunas formas de realización, un antagonista de LAG-3 es un anticuerpo antagonista de LAG-3. En algunas formas de realización, un anticuerpo LAG3 es BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), o IMP-731 o IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).

[00746] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un agonista de CD137 (4-1BB). En algunas formas de realización, un agonista de CD137 (4-1BB) es un anticuerpo agonista de CD137. En algunas formas de realización, un anticuerpo CD137 es urelumab o PF-05082566 (WO12/32433).

[00747] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un agonista de GITR. En algunas formas de realización, un agonista de GITR es un anticuerpo agonista de GITR. En algunas formas de realización, un anticuerpo GITR es BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116), o MK-4166 (WO11/028683).

[00748] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de la indolamina (2,3) -dioxigenasa (IDO). En algunas formas de realización, un antagonista de IDO se selecciona entre epacadostat (INCB024360, Incyte); indoximod (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); capmanitib (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); una enzima que descompone la

quinurenina (Kynase, Kyn Therapeutics); y NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[00749] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un agonista de OX40. En algunas formas de realización, un agonista de OX40 es un anticuerpo agonista de OX40. En algunas formas de realización, un anticuerpo OX40 es MEDI-6383 o MEDI-6469.

[00750] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de OX40L. En algunas formas de realización, un antagonista de OX40L es un anticuerpo antagonista de OX40. En algunas formas de realización, un antagonista de OX40L es RG-7888 (WO06/029879).

[00751] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un agonista de CD40. En algunas formas de realización, un agonista de CD40 es un anticuerpo agonista de CD40. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un antagonista de CD40. En algunas formas de realización, un antagonista de CD40 es un anticuerpo antagonista de CD40. En algunas formas de realización, un anticuerpo CD40 es lucatumumab o dacetuzumab.

[00752] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un agonista de CD27. En algunas formas de realización, un agonista de CD27 es un anticuerpo agonista de CD27. En algunas formas de realización, un anticuerpo CD27 es varlilumab.

[00753] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es MGA271 (para B7H3) (WO11/109400).

[00754] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolimab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicina, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab, o tremelimumab.

[00755] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un agente inmunoestimulador. Por ejemplo, los anticuerpos que bloquean el eje inhibidor de PD-1 y PD-L1 pueden desencadenar células T reactivas al tumor activadas y en ensayos clínicos se ha demostrado que inducen respuestas antitumorales duraderas en un número creciente de histologías tumorales, incluidos algunos tipos de tumores que convencionalmente no se han considerado sensibles a la inmunoterapia. Véase, por ejemplo, Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212–1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. El anticuerpo anti-PD-1 nivolumab (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb, también conocido como ONO-4538, MDX1106 y BMS-936558), ha demostrado potencial para mejorar la supervivencia general en pacientes con carcinoma renal que habían experimentado avance de la enfermedad durante o después de una terapia antiangiogénica previa.

[00756] En algunas formas de realización, la terapéutica inmunomoduladora induce específicamente la apoptosis de las células tumorales. Los agentes inmunomoduladores aprobados que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen pomalidomida (Pomalyst®, Celgene); lenalidomida (Revlimid®, Celgene); ingenol mebutato (Picato®, LEO Pharma).

[00757] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es una vacuna contra el cáncer. En algunas formas de realización, la vacuna contra el cáncer se selecciona entre sipuleucel-T (Provenge®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), que ha sido aprobada para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (resistente a las hormonas) metastásico o mínimamente sintomático; y talimogene laherparepvec (Imlygic®, BioVex/Amgen, previamente conocida como T-VEC), una terapia viral oncolítica modificada genéticamente aprobada para el tratamiento de lesiones cutáneas, subcutáneas y ganglionares irresecables en el melanoma. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico se selecciona entre una terapia viral oncolítica tal como pexastimogene devacirepvec (PexaVec/JX-594, SillaJen/previamente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en timidina quinasa (TK-) diseñado para expresar GM-CSF, para el carcinoma hepatocelular (NCT02562755) y melanoma (NCT00429312); pelareorep (Reolysin®, Oncolytics Biotech), una variante del virus respiratorio entérico huérfano (reovirus) que no se replica en células que no están activadas por RAS, en numerosos cánceres, incluyendo cáncer colorrectal (NCT01622543); cáncer de próstata (NCT01619813); cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (NCT01166542); adenocarcinoma pancreático (NCT00998322); y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (NCT 00861627); enadenotucirev (NG-348, PsiOxus, previamente conocido como ColoAd1), un adenovirus diseñado para expresar un CD80 de longitud completa y un fragmento de anticuerpo específico para la proteína CD3 del receptor de células T, en cáncer de ovario (NCT02028117); tumores metastásicos o epiteliales avanzados como cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de glándulas salivales (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/previamente Oncos), un adenovirus diseñado para expresar GM-CSF, en melanoma (NCT03003676); y enfermedad peritoneal, cáncer colorrectal o cáncer de ovario (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), virus vaccinia diseñados para expresar beta-galactosidasa (beta-gal)/beta-glucuronidasa o beta-gal/proteína de transporte de yoduro de sodio humana (hNIS), respectivamente, que han sido estudiados en la carcinomatosis peritoneal (NCT01443260); cáncer de trompas de Falopio, cáncer de ovario (NCT 02759588); o CG0070 (Cold Genesys), un adenovirus diseñado para expresar GM-CSF, en el cáncer de vejiga (NCT02365818).

[00758] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico se selecciona entre JX-929 (SillaJen/previamente Jennerex Biotherapeutics), un virus vaccinia deficiente en TK y factor de crecimiento vaccinia diseñado para expresar citosina desaminasa, que es capaz de convertir el profármaco 5-fluorocitosina en el fármaco citotóxico 5-fluorouracilo; TG01 y TG02 (Targovax/previamente Oncos),

agentes de inmunoterapia basados en péptidos dirigidos a mutaciones de RAS difíciles de tratar; y TILT-123 (TILT Biotherapeutics), un adenovirus diseñado designado: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; y VSV-GP (ViraTherapeutics) un virus de la estomatitis vesicular (VSV) diseñado para expresar la glicoproteína (GP) del virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV), que puede ser adicionalmente diseñado para expresar antígenos diseñados para generar una respuesta de células T $CD8^+$ específica de antígeno.

[00759] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es una célula T diseñada para expresar un receptor de antígeno quimérico, o CAR. Las células T diseñadas para expresar tal receptor de antígeno quimérico se denominan células CAR-T.

[00760] Se han construido CARs que consisten en dominios de unión, que pueden derivarse de ligandos naturales, fragmentos variables de cadena única (scFv) derivados de anticuerpos monoclonales específicos para antígenos de la superficie celular, fusionados con endodominios que son el extremo funcional del receptor de células T (TCR), tal como el dominio de señalización CD3-zeta de los TCR, que es capaz de generar una señal de activación en los linfocitos T. Luego de la unión del antígeno, dichos CARs se unen a las vías de señalización endógenas en la célula efectora y generan señales de activación similares a las iniciadas por el complejo TCR.

[00761] Por ejemplo, en algunas formas de realización la célula CAR-T es una de las descriptas en la Patente Estadounidense 8,906,682 (June; que se incorpora por completo a la presente como referencia), la cual divulga células CAR-T diseñadas para comprender un dominio extracelular que tiene un dominio de unión a antígeno (tal como un dominio que se une a CD19), fusionado a un dominio de señalización intracelular de la cadena zeta del complejo receptor de antígeno de células T (tal como CD3 zeta). Cuando se expresa en la célula T, el CAR es capaz de redirigir el reconocimiento del antígeno en base a la especificidad de unión al antígeno. En el caso de CD19, los antígenos se expresan en células B malignas. Actualmente se encuentran en curso más de 200 ensayos clínicos que emplean CAR-T en una amplia gama de indicaciones. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[00762] En algunas formas de realización, un agente inmunoestimulador es un activador del receptor huérfano relacionado con el receptor del ácido retinoico γ (RORγt). RORγt es un factor de transcripción con funciones clave en la diferenciación y mantenimiento de subconjuntos efectores de tipo 17 de células T CD4+ (Th17) y CD8+ (Tc17), así como en la diferenciación de subpoblaciones de células inmunitarias innatas que expresan IL-17, como las células NK. En algunas formas de realización, un activador de RORγt es LYC-55716 (Lycera), que actualmente se está evaluando en ensayos clínicos para el tratamiento de tumores sólidos (NCT02929862).

[00763] En algunas formas de realización, un agente inmunoestimulador es un agonista o activador de un receptor tipo toll (TLR). Los activadores adecuados de TLRs incluyen un agonista o activador de TLR9

tal como SD-101 (Dynavax). SD-101 es un CpG inmunoestimulador que está bajo estudio para linfomas de células B, foliculares y otros (NCT02254772). Los agonistas o activadores de TLR8 que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen motolimod (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals) que está bajo estudio para el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (NCT02124850) y cáncer de ovario (NCT02431559).

[00764] Otros agentes inmuno-oncológicos que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-CD137; varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics), un anticuerpo monoclonal anti-CD277; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-OX40; lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-KIR; monalizumab (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca) un anticuerpo monoclonal anti-NKG2A; yecaliximab (GS-5745, Gilead Sciences), un anticuerpo anti-MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), un anticuerpo monoclonal anti-GITR.

[00765] En algunas formas de realización, un agente inmunoestimulador se selecciona entre elotuzumab, mifamurtida, un agonista o activador de un receptor tipo toll, y un activador de RORγt.

[00766] En algunas formas de realización, un agente inmunoestimulador es la interleucina humana recombinante 15 (rhIL-15). rhIL-15 ha sido probado en la clínica como terapia para el melanoma y el carcinoma de células renales (NCT01021059 y NCT01369888) y leucemias (NCT02689453). En algunas formas de realización, un agente inmunoestimulador es la interleucina humana recombinante 12 (rhIL-12). En algunas formas de realización, un inmunoterapéutico basado en IL-15 es IL-15 heterodimérica (hetIL-15, Novartis/Admune), un complejo de fusión compuesto por una forma sintética de IL-15 endógena en un complejo con la cadena alfa del receptor de IL-15 de la proteína de unión a IL-15 soluble (IL15:sIL-15RA), que se ha probado en ensayos clínicos de fase 1 para melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón de células no pequeñas y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (NCT02452268). En algunas formas de realización, una interleucina humana recombinante 12 (rhIL-12) es NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724, o NCT02542124.

[00767] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico se selecciona entre aquellos descriptos en Jerry L. Adams et al., “Big opportunities for small molecules in immuno-oncology,” Cancer Therapy 2015, Vol. 14, páginas 603-622, que se incorpora por completo a la presente como referencia. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico se selecciona entre los ejemplos descriptos en la Tabla 1 de Jerry L. Adams et al. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es una molécula pequeña dirigida a una diana de inmuno-oncológica seleccionada entre las enumeradas en la Tabla 2 de Jerry L. Adams ET. AL. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un agente de molécula pequeña seleccionado entre los enumerados en Tabla 2 de Jerry L. Adams et al.

[00768] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico se selecciona entre los agentes inmuno-oncológicos de molécula pequeña descriptos en Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, páginas 319-329, que se incorpora por completo a la presente como referencia. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un agente que se dirige a las vías según lo descripto en Peter L. Toogood.

[00769] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico se selecciona entre aquellos descriptos en Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390, que se incorpora por completo a la presente como referencia. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es una construcción de anticuerpo contra el enganchador de células T biespecífico. En algunas formas de realización, una construcción de anticuerpo enganchador de células T biespecífico (BiTE®) es una construcción de anticuerpo biespecífico CD19/CD3. En algunas formas de realización, una construcción de anticuerpo enganchador de células T biespecífico (BiTE®) es una construcción de anticuerpo biespecífico EGFR/CD3. En algunas formas de realización, una construcción de anticuerpo enganchador de células T biespecífico (BiTE®) activa las células T. En algunas formas de realización, una construcción de anticuerpo enganchador de células T biespecífico (BiTE®) activa las células T, que liberan citocinas que inducen la regulación al alza de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y FAS en células espectadoras. En algunas formas de realización, una construcción de anticuerpo enganchador de células T biespecífico (BiTE®) activa las células T que dan como resultado la lísis inducida de células espectadoras. En algunas formas de realización, las células espectadoras están en tumores sólidos. En algunas formas de realización, las células transeúntes que se están lisando están próximas a las células T activadas por BiTE®. En algunas formas de realización, las células espectadoras comprenden células cancerosas negativas al antígeno asociado a tumor (TAA). En algunas formas de realización, las células espectadoras comprenden células cancerosas negativas para EGFR. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un anticuerpo que bloquea el eje PD-L1/PD1 y/o CTLA4. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es una célula T expandida ex vivo que infiltra el tumor. En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un construcción de anticuerpos biespecíficos o receptores de antígenos quiméricos (CAR) que conectan directamente las células T con los antígenos de superficie asociados a tumores (TAA).

Ejemplos de Inhibidores de Puntos de Control

[00770] En algunas formas de realización, un agente inmuno-oncológico es un inhibidores de puntos de control inmunológicos descriptos en la presente.

[00771] El término “inhibidor de puntos de control” de acuerdo con la presente se refiere a agentes útiles para prevenir que las células cancerosas eviten el sistema inmunológico del paciente. Uno de los principales mecanismos de subversión de la inmunidad antitumoral se conoce como "agotamiento de las células T", que resulta de la exposición crónica a antígenos que ha conducido a una regulación positiva de los receptores inhibitorios. Estos receptores inhibitorios sirven como puntos de control inmunológico para prevenir reacciones inmunes descontroladas.

[00772] PD-1 y los receptores co-inhibidores tales como el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, atenuador de linfocitos B y T (BTLA; CD272), inmunoglobulina de células T y dominio-3 de mucina (Tim-3), Gen-3 de Activación de Linfocitos (Lag-3; CD223), y otros a menudo se denominan reguladores de puntos de control. Actúan como "guardianes" moleculares que permiten que la información extracelular dicte si debe continuar la progresión del ciclo celular y otros procesos de señalización intracelular.

[00773] En algunas formas de realización, un inhibidor de puntos de control inmunológico es un anticuerpo para PD-1. PD-1 se une al receptor 1 de muerte celular programada (PD-1) para evitar que el receptor se una al ligando inhibitorio PDL-1, anulando así la capacidad de los tumores para suprimir la respuesta inmune antitumoral del huésped.

[00774] En un aspecto, el inhibidor de puntos de control es un agente terapéutico biológico o molécula pequeña. En otro aspecto, el inhibidor de puntos de control es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo completamente humano, una proteína de fusión o una combinación de los mismos. En un aspecto adicional, el inhibidor de puntos de control inhibe una proteína de puntos de control seleccionada entre los ligandos de las familias CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 o una combinación de los mismos. En un aspecto adicional, el inhibidor de puntos de control interactúa con un ligando de una proteína de puntos de control seleccionada entre los ligandos de las familias CTLA-4, PDLl, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, B-7 o una combinación de los mismos. En un aspecto, el inhibidor de puntos de control es un agente inmunoestimulador, un factor de crecimiento de células T, una interleucina, un anticuerpo, una vacuna o una combinación de los mismos. En un aspecto adicional, la interleucina es IL-7 o IL-15. En un aspecto específico, la interleucina es IL-7 glicosilada.. En un aspecto adicional, la vacuna es una vacuna de células dendríticas (DC).

[00775] Los inhibidores de puntos de control incluyen cualquier agente que bloquee o inhiba de manera estadísticamente significativa las vías inhibidoras del sistema inmunológico. Dichos inhibidores pueden incluir inhibidores de moléculas pequeñas o pueden incluir anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen y bloquean o inhiben los receptores de los puntos de control inmunitarios o

anticuerpos que se unen y bloquean o inhiben los ligandos de los receptores de puntos de control inmunitarios. Los ejemplos de moléculas de puntos de control que pueden ser objeto de bloqueo o inhibición incluyen, entre otras, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (pertenece a la familia de moléculas CD2 y se expresa en todas las células NK, γδ, y T $CD8^+$ (αβ) de memoria), CD160 (también denominado BY55), CGEN-15049, quinasas CHK 1 y CHK2, A2aR, y varios ligandos de la familia B-7. Los ligandos de la familia B7 incluyen, entre otros, B7- 1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 y B7-H7. Los inhibidores de puntos de control incluyen anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, otras proteínas de unión, agentes terapéuticos biológicos o moléculas pequeñas, que se unen y bloquean o inhiben la actividad de una o más entre CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 y CGEN-15049. Los ejemplos de inhibidores de puntos de control inmunológico incluyen Tremelimumab (anticuerpo de bloqueo de CTLA-4), anti-OX40, anticuerpo monoclonal para PD-Ll (Anti-B7-Hl; MEDI4736), MK-3475 (bloqueador de PD-1), Nivolumab (anticuerpo anti-PDl), CT-011 (anticuerpo anti-PDl), anticuerpo monoclonal BY55, AMP224 (anticuerpo anti-PDLl), BMS- 936559 (anticuerpo anti-PDLl), MPLDL3280A (anticuerpo anti-PDLl), MSB0010718C (anticuerpo anti-PDLl), e ipilimumab (inhibidor de puntos de control anti-CTLA-4). Los ligandos de proteínas de puntos de control incluyen, entre otros PD-Ll, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 y TIM-3.

[00776] En ciertas formas de realización, el inhibidor de puntos de control se selecciona entre un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, y un antagonista de CTLA-4. En algunas formas de realización, el inhibidor de puntos de control se selecciona del grupo que consiste en nivolumab (Opdivo®), ipilimumab (Yervoy®), y pembrolizumab (Keytruda®). En algunas formas de realización, el inhibidor de puntos de control se selecciona entre nivolumab (anticuerpo anti-PD-1, Opdivo®, Bristol-Myers Squibb); pembrolizumab (anticuerpo anti-PD-1, Keytruda®, Merck); ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4, Yervoy®, Bristol-Myers Squibb); durvalumab (anticuerpo anti-PD-L1, Imfinzi®, AstraZeneca); y atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1, Tecentriq®, Genentech).

[00777] En algunas formas de realización, el inhibidor de puntos de control se selecciona del grupo que consiste en lambrolizumab (MK-3475), nivolumab (BMS-936558), pidilizumab (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ipilimumab, lirlumab, IPH2101, pembrolizumab (Keytruda®), y tremelimumab.

[00778] En algunas formas de realización, el inhibidor de puntos de control inmunológico es REGN2810 (Regeneron), un anticuerpo anti-PD-1 probado en pacientes con carcinoma de células basales (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); carcinoma cutáneo de células escamosas (NCT02760498); linfoma (NCT02651662); y melanoma (NCT03002376); pidilizumab (CureTech), también conocido como CT-011, un anticuerpo que se une a PD-1, en ensayos clínicos para el linfoma difuso de células B grandes

y el mieloma múltiple; avelumab (Bavencio®, Pfizer/Merck KGaA), también conocido como MSB0010718C), un anticuerpo anti-PD-L1 IgG1 completamente humano, en ensayos clínicos para cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, tumores sólidos, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer gástrico; o PDR001 (Novartis), un anticuerpo inhibitorio que se une a PD-1, en ensayos clínicos de cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma, cáncer de mama triple negativo y tumores sólidos avanzados o metastásicos. Tremelimumab (CP-675,206; Astrazeneca) es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra CTLA-4 que ha sido estudiado en ensayos clínicos para varias indicaciones, que incluyen: mesotelioma, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma ductal pancreático, cáncer de páncreas, cáncer de células germinales, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de endometrio, cáncer metastásico en el hígado, cáncer de hígado, linfoma de células B grandes, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides anaplásico metastásico, cáncer urotelial, cáncer de trompas de Falopio, mieloma múltiple, cáncer de vejiga, sarcoma de tejidos blandos, y melanoma. AGEN-1884 (Agenus) es un anticuerpo anti-CTLA4 que está bajo estudio en ensayos clínicos de fase 1 para tumores sólidos avanzados (NCT02694822).

[00779] En algunas formas de realización, un inhibidor de puntos de control es un inhibidor de proteína-3 que contiene mucina de inmunoglobulina de células T (TIM-3). Los inhibidores de TIM-3 que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen TSR-022, LY3321367 y MBG453. TSR-022 (Tesaro) es un anticuerpo anti-TIM-3 que está en estudio en tumores sólidos (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) es un anticuerpo anti-TIM-3 que está en estudio en tumores sólidos (NCT03099109). MBG453 (Novartis) es un anticuerpo anti-TIM-3 que está en estudio en neoplasias avanzadas (NCT02608268).

[00780] En algunas formas de realización, un inhibidor de puntos de control es un inhibidor de un Inmunoreceptor de células T con dominios Ig e ITIM, o TIGIT, un receptor inmune en ciertas células T y células NK. Los inhibidores de TIGIT que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed); y un anticuerpo monoclonal anti-TIGIT (NCT03119428).

[00781] En algunas formas de realización, un inhibidor de puntos de control es un inhibidor del Gen-3 de Activación de Linfocitos (LAG-3). Los inhibidores de LAG-3 que pueden ser utilizados en la presente invención incluyen BMS-986016 y REGN3767 y IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-LAG-3, se está estudiando en glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), también es un anticuerpo anti-LAG-3 y se está estudiando en neoplasias (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) es una proteína de fusión LAG-3-Ig, en estudio en melanomas (NCT02676869); adenocarcinomas (NCT02614833); y cáncer de mama metastásico (NCT00349934).

[00782] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen agonistas de OX40. Los agonistas de OX40 que están bajo estudio en ensayos clínicos incluyen PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en cáncer de riñón metastásico (NCT03092856) y cánceres y neoplasmas avanzados (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en ensayos de cáncer de Fase 1 (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), un anticuerpo anti-OX40 agonista, en tumores sólidos avanzados (NCT02318394 y NCT02705482); MEDI6469, un anticuerpo anti-OX40 agonista (Medimmune/AstraZeneca), en pacientes con cáncer colorrectal (NCT02559024), cáncer de mama (NCT01862900), cáncer de cabeza y cuello (NCT02274155) y cáncer de próstata metastásico (NCT01303705); y BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb) un anticuerpo anti-OX40 agonista, en cánceres avanzados (NCT02737475).

[00783] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen agonistas de CD137 (también denominados 4-1BB). Los agonistas de CD137 que están bajo estudio en ensayos clínicos incluyen utomilumab (PF-05082566, Pfizer) un anticuerpo anti-CD137 agonista, en el linfoma difuso de células B grandes (NCT02951156) y en cánceres y neoplasmas avanzados (NCT02554812 y NCT05082566); urelumab (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-CD137 agonista, en melanoma y cáncer de piel (NCT02652455) y glioblastoma y gliosarcoma (NCT02658981).

[00784] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen agonistas de CD27. Los agonistas de CD27 que están bajo estudio en ensayos clínicos incluyen varlilumab (CDX-1127, Celldex Therapeutics) un anticuerpo anti-CD27 agonista, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, carcinoma de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de células renales y glioblastoma (NCT02335918); linfomas (NCT01460134); y glioma y astrocitoma (NCT02924038).

[00785] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen agonistas del receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR). Los agonistas de GITR que están bajo estudio en ensayos clínicos incluyen TRX518 (Leap Therapeutics), un anticuerpo anti-agonista de GITRa, en melanoma maligno y otros tumores sólidos malignos (NCT01239134 y NCT02628574); GWN323 (Novartis), un anticuerpo anti-agonista de GITRa, en tumores sólidos y linfoma (NCT 02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), un anticuerpo anti-agonista de GITRa, en cánceres avanzados (NCT02697591 y NCT03126110); MK-4166 (Merck), un anticuerpo anti-agonista de GITRa, en tumores sólidos (NCT02132754) y MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), una molécula ligando de GITR hexamérica agonista con un dominio Fc de IgG1 humana, en tumores sólidos avanzados (NCT02583165).

[00786] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen los agonistas co-estimuladores de células T inducibles (ICOS, también conocidos como CD278). Los agonistas de ICOS que están bajo estudio en ensayos clínicos incluyen MEDI-570 (Medimmune), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en linfomas (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en Fase 1 (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), un anticuerpo anti-ICOS agonista, en Fase 1 (NCT02904226).

[00787] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen inhibidores asesinos del receptor similar a IgG (KIR). Los inhibidores de KIR que están bajo estudio en ensayos clínicos incluyen lirilumab (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-KIR, en leucemias (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), mieloma múltiple (NCT02252263), y linfoma (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) en mieloma (NCT01222286 y NCT01217203); y IPH4102 (Innate Pharma), un anticuerpo anti-KIR que se une a tres dominios de la cola citoplasmática larga (KIR3DL2), en linfoma (NCT02593045).

[00788] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen inhibidores CD47 de interacción entre CD47 y la proteína reguladora de señales alfa (SIRPa). Los inhibidores de CD47/SIRPa que están bajo estudio en ensayos clínicos incluyen ALX-148 (Alexo Therapeutics), una variante antagonista de (SIRPa) que se une a CD47 e impide la señalización mediada por CD47/SIRPa, en fase 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), una proteína de fusión recombinante soluble creada uniendo el dominio de unión a CD47 N-terminal de SIRPa con el dominio Fc de IgG1 humana, que actúa uniéndose a CD47, y evitando que libere su señal “no coman” a los macrófagos, la cual se encuentra en ensayos clínicos de fase 1 (NCT02890368 y NCT02663518); CC-90002 (Celgene), un anticuerpo anti-CD47, en leucemias (NCT02641002); y Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), en neoplasias colorrectales y tumores sólidos (NCT02953782), leucemia mieloide aguda (NCT02678338) y linfoma (NCT02953509).

[00789] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen inhibidores de CD73. Los inhibidores de CD73 que están bajo estudio en ensayos clínicos incluyen MEDI9447 (Medimmune), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02503774); y BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), un anticuerpo anti-CD73, en tumores sólidos (NCT02754141).

[00790] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen agonistas del estimulador de proteína de genes de interferón (STING, también conocidos como proteína transmembrana 173, o TMEM173). Los agonistas de STING que están bajo estudio en ensayos clínicos incluyen MK-1454 (Merck), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en linfoma (NCT03010176); y ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), un dinucleótido cíclico sintético agonista, en fase 1 (NCT02675439 y NCT03172936).

[00791] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen inhibidores de CSF1R. Los inhibidores de CSF1R que están bajo estudio en ensayos clínicos incluyen pexidartinib (PLX3397, Plexxikon), un inhibidor de molécula pequeña de CSF1R, en cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cánceres metastásicos y avanzados (NCT02777710) y melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y cáncer de ovario (NCT02452424); y IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), un anticuerpo anti-CSF-1R, en cáncer de páncreas (NCT03153410), melanoma (NCT03101254), y tumores sólidos (NCT02718911); y BLZ945 ácido (4-[2((1R,2R)-2-hidroxiciclohexilamino)-benzotiazol-6-iloxil]-piridina-2-carboxílico metilamida, Novartis), un inhibidor disponible por vía oral de CSF1R, en tumores sólidos avanzados (NCT02829723).

[00792] Los inhibidores de puntos de control que pueden usarse en la presente invención incluyen los inhibidores del receptor NKG2A. Los inhibidores del receptor NKG2A que están bajo estudio en ensayos clínicos incluyen monalizumab (IPH2201, Innate Pharma), un anticuerpo anti-NKG2A, en neoplasias de cabeza y cuello (NCT02643550) y leucemia linfocítica crónica (NCT02557516).

[00793] En algunas formas de realización, el inhibidor de puntos de control inmunológico se selecciona entre nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, avelumab, durvalumab, atezolizumab, o pidilizumab.

EJEMPLIFICACIÓN

Abreviaturas

Ac: acetilo

AcOH: ácido acético

ACN: acetonitrilo

Ad: adamantilo

AIBN: 2,2'-azo bisisobutironitrilo

Anhyd: anhidro

Aq: acuoso

B_2Pin_2: bis (pinacolato)diboro -4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano)

BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

BH_3: Borano

Bn: bencilo

Boc: *terc*-butoxicarbonilo

Boc_2O: di-terc-butil dicarbonato

BPO: peróxido de benzoilo

^{n}BuOH: n-butanol

CDI: carbonildiimidazol

COD: ciclooctadieno

d: días

DABCO: 1,4-diazobiciclo[2,2,2]octano

DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre

dba: dibencilidenacetona

DBU: 1,8-diazobiciclo[5,4,0]undec-7-eno

DCE: 1,2-dicloroetano

DCM: diclorometano

DEA: dietilamina

DHP: dihidropirano

DIBAL-H: diisobutilaluminio hidruro

DIPA: diisopropilamina

DIPEA o DIEA: N,N-diisopropiletilamina

DMA: N,N-dimetilacetamida

DME: 1,2-dimetoxietano

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

DMP: periodinano Dess-Martin

DMSO-dimetil sulfóxido

DPPA: difenilfosforil azida

dppf: 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno

EDC o EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato

ee: exceso enantiomérico

ESI: ionización por electropulverización

EA: etil acetato

EtOAc: etil acetao

EtOH: etanol

FA: ácido fórmico

h o hrs: horas

HATU: N,N,N’,N’-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato

HCl: ácido clorhídrico

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

HOAc: ácido acético

IBX: ácido 2-yodoxibenzoico

IPA: alcohol isopropílico

KHMDS: hexametildisilazida de potasio

K_2CO_3: carbonato de potasio

LAH: hidruro de litio y aluminio

LDA: diisopropilamida de litio

m-CPBA: ácido metacloroperbenzoico

M: molar

MeCN: acetonitrilo

MeOH: metanol

Me_2S: sulfuro de dimetilo

MeONa: metilato de sodio

MeI: yodometano

min: minutos

mL: mililitros

mM: milimolar

mmol: milimoles

MPa: mega pascal

MOMCl: metil clorometil éter

MsCl: metanosulfonil cloruro

MTBE: metil *terc*-butil éter

nBuLi: n- butillitio

$NaNO_2$: nitrito de sodio

NaOH: hidróxido de sodio

Na_2SO_4: sulfato de sodio

NBS: N-bromosuccinimida

NCS: N-clorosuccinimida

NFSI: N-Fluorobencensulfonimida

NMO: N-metilmorfolina N-óxido

NMP: N-metilpirrolidina

NMR: Resonancia magnética nuclear

ºC: grados Celsius

Pd/C: Paladio sobre carbono

$Pd(OAc)_2$: Acetato de paladio

PBS: solución salina tamponada con fosfato

PE: éter de petróleo

$POCl_3$: oxicloruro de fósforo

PPh_3: trifenilfosfina

PyBOP: (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato

Rel: relativa

R.T. o rt: temperatura ambiente

sat: saturada

SEMCl: clorometil-2-trimetilsililetil éter

SFC: cromatografía de fluidos supercríticos

$SOCl_2$: dicloruro de azufre

tBuOK: *terc*-butóxido de potasio

TBAB: bromuro de tetrabutilamonio

TBAI: yoduro de tetrabutilamonio

TEA: trietilamina

Tf: trifluorometanosulfonato

TfAA, TFMSA o Tf_2O: anhídrido trifluorometanosulfónico

TFA: ácido trifluoro acético

TIPS: triisopropilsililo

THF: tetrahidrofurano

THP: tetrahidropirano

TLC: cromatografía de capa fina

TMEDA: tetrametiletilenediamina

pTSA: ácido para-toluensulfónico

wt: peso

Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Métodos sintéticos generales

[00794] Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar la invención y no deben interpretarse en el sentido de limitar su alcance. Las temperaturas se expresan en grados centígrados. Salvo indicación en contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferentemente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, NMR. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la

técnica.

[00795] Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica según lo expuesto en los siguientes ejemplos.

[00796] Todas las reacciones se ejecutan bajo nitrógeno o argón a menos que se indique lo contrario.

[00797] La RMN de protones (^{1}H NMR) se ejecutó en disolvente deuterado. En ciertos compuestos descriptos en la presente, uno o más desplazamientos de ^{1}H se superponen con las señales del proteo disolvente residual; estas señales no han sido reportadas en el experimento proporcionado a continuación.

Tabla 2: Instrumentos Analíticos

LCMS	Shimadzu UFLC MS: LCMS-2020 Agilent Technologies 1200 series MS: Agilent Technologies 6110 Agilent Technologies 1200 series MS: LC/MSD VL
NMR	BRUKER AVANCE III/400; Frecuencia (MHz) 400,13; Núcleo: 1H; Número de transitorios: 8
Prep-HPLC	Gilson GX-281 systems: instrumentos GX-A, GX-B, GX-C, GX-D, GX-E, GX-F, GX-G y GX-H
GCMS	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
cSFC Analítica	Agilent Technologies 1290 Infinity
cSFC Prep	Waters SFC Prep 80

[00798] Para los datos de LCMS ácida: La LCMS se registró en un equipo Agilent 1200 Series LC/MSD o Shimadzu LCMS2020 equipado con ionización por electropulverización y detector MS cuadrupolo [ES+ve para obtener MH^+] y con Chromolith Flash RP-18e 25*2,0 mm, eluyendo con 0,0375 % en volumen de TFA en agua (disolvente A) y 0,01875 % en volumen de TFA en acetonitrilo (disolvente B). Otra LCMS se registró en un equipo Agilent 1290 Infinity RRLC conectado a un detector de masas Agilent 6120. La columna utilizada fue BEH C18 50*2,1 mm, 1,7 micrones. El flujo de la columna fue de 0,55 ml /min y las fases móviles usadas fueron (A) 2 mM de Acetato de amonio en Ácido fórmico al 0,1% en Agua y (B) Ácido fórmico al 0,1 % en Acetonitrilo.

[00799] Para los datos de LCMS básica: La LCMS se registró en un equipo Agilent 1200 Series LC/MSD o Shimadzu LCMS2020 equipado con ionización por electropulverización y detector MS cuadrupolo [ES+ve para obtener MH^+] y con columnas Xbridge C18, 2,1X50 mm empaquetadas con 5 mm

Sílice recubierto de C18 o Kinetex EVO C18 2,1X30mm empaquetadas con 5 mm Sílice recubierto de C18, levigando con 0,05 % en volumen de $NH_3 \cdot H_2O$ en agua (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B).

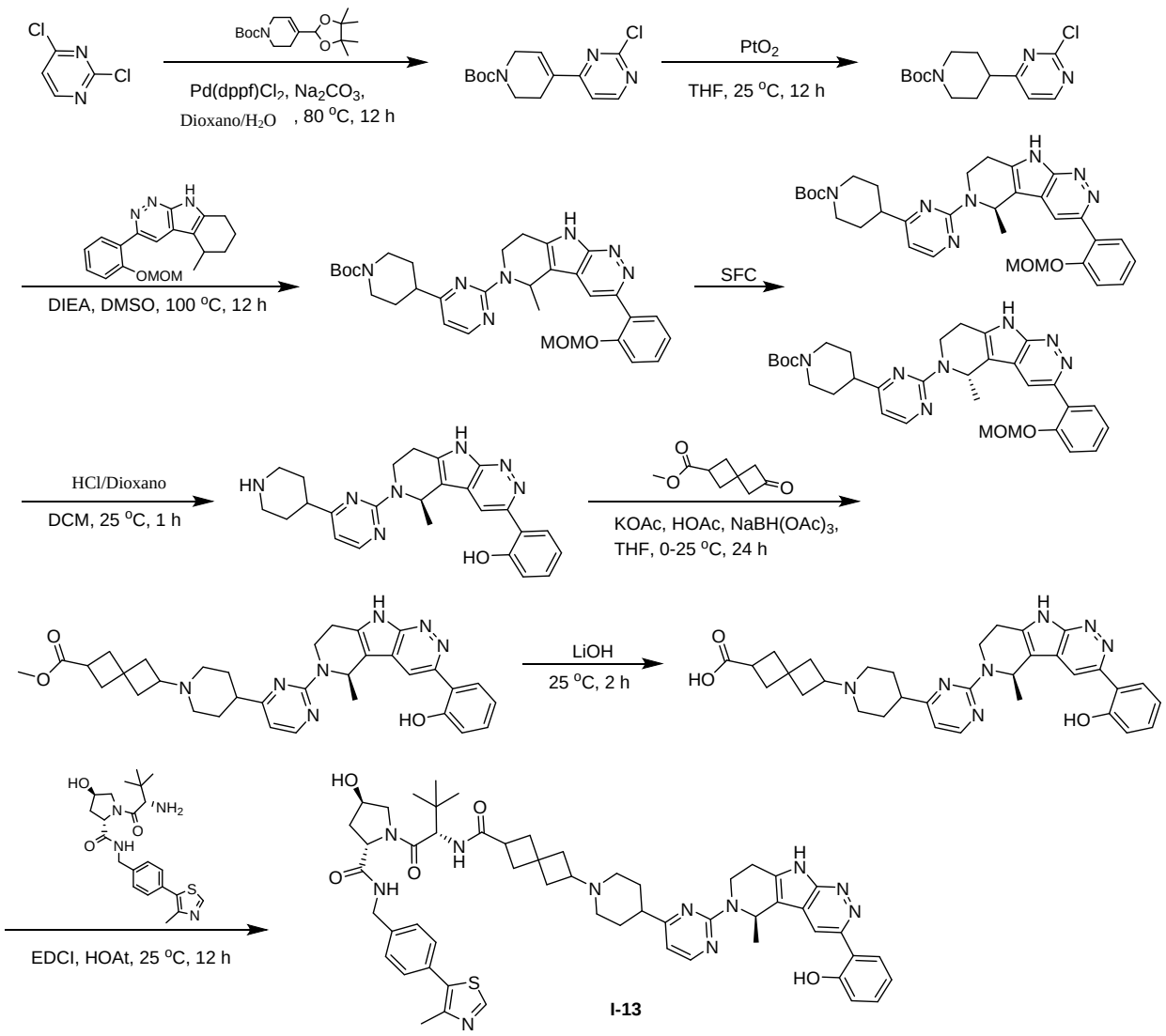
[00800] Método Analítico de HPLC: La HPLC se ejecutó en un equipo X Bridge C18 150*4,6 mm, 5 micrones. El flujo de la columna fue de 1,0 ml/min y las fases móviles usadas son (A) Amoníaco al 0,1% en agua y (B) Amoníaco al 0,1 % en Acetonitrilo.

[00801] Método Analítico de HPLC Prep: El compuesto se purificó en un equipo Shimadzu LC-20AP y un detector de UV. La columna usada fue X-BRIDGE C18 (250*19)mm, 5µ. El flujo de la columna fue de 16,0 ml/min. Las fases móviles usadas son (A) Ácido fórmico al 0,1% en Agua y (B) el método básico en acetonitrilo usó (A) 5mM de bicarbonato de amonio y NH3 al 0,1% en Agua y (B) Acetonitrilo o (A) Hidróxido de amonio al 0,1% en Agua y (B) Acetonitrilo. Los espectros UV se registran en 202nm & 254nm.

[00802] Método de NMR: Los espectros de 1H NMR fueron registados en un equipo Bruker Ultra Shield Advance 400 MHz/Sonda de 5 mm (BBFO). Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón.

[00803] Según lo ilustrado en los Ejemplos a continuación, en ciertos ejemplos de formas de realización, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se advertirá que, si bien los métodos generales ilustran la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclaes y especies de cada uno de estos compuestos, conforme lo descripto en la presente.

Ejemplo 1. (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-2-(6-(4-(2-((R)-3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-4-il)piperidin-1-il)espiro[3,3]heptano-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (I-13)



[00804] Paso 1: terc-butil 4-(2-cloropirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato. A una solución de terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (12,5 g, 40,2 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (5 g, 33,6 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (2,46 g, 3,36 mmol) y carbonato de sodio (8,54 g, 80,6 mmol) en H_2O (20 mL). La mezcla fue agitada a 80 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción fue particionada entre H_2O (20 mL) y acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica fue separada, lavada con solución salina (30 mL) y secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener un residuo. Luego el residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 5/1) para obtener el compuesto del título (7 g, 66,3% de rendimiento, 94% de pureza) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): $[M-55]^+$= 239,9

[00805] Paso 2: terc-butil 4-(2-cloropirimidin-4-il)piperidina-1-carboxilato. A una solución de terc-butil 4-(2-cloropirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (2 g, 6,76 mmol) en THF (60 mL) se

agregó PtO_2 (1,54 g, 6,76 mmol) bajo N_2. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla fue agitada bajo H_2 (15psi) a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción fue filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener un residuo, luego el residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 3/1) para obtener el compuesto del título (1,5 g, 73,6% de rendimiento, 98,8% de pureza) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, m/z): $[M-55]^+$ = 242,2.

[00806] Paso 3: terc-butil 4-(2-(3-(2-(metoximetoxi)fenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-4-il)piperidina-1-carboxilato. A una solución de terc-butil 4-(2-cloropirimidin-4-il)piperidina-1-carboxilato (459mg, 1,54 mmol) en DMSO (8 mL) se agregó DIEA (996 mg, 7,71 mmol, 1,34 mL) y 3-(2-(metoximetoxi)fenil)-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5] pirrolo[2,3-c]piridazina (500 mg, 1,54 mmol). La mezcla fue agitada a 100 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla fue filtrada mediante un filtro de aguja descartable. Luego la mezcla fue purificada por HPLC en fase inversa (ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título (500 mg, 49,1% de rendimiento, 88,6% de pureza) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 586,3

[00807] Paso 4: (R)-terc-butil 4-(2-(3-(2-(metoximetoxi)fenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-4-il)piperidina-1-carboxilato (6-P1) y (S)-terc-butil 4-(2-(3-(2-(metoximetoxi)fenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-4-il)piperidina-1-carboxilato (6-P2). El isómero fue separado por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*30 mm,10 um); fase móvil: [0,1% NH_3H_2O MEOH]; B%: 60%-60%, 4; 90 min) para obtener los compuestos: 6-P1 (220 mg, SFC tiempo de retención=1,483 min) como un sólido amarillo; 6-P2 (230 mg, SFC tiempo de retención=2,283 min).

[00808] Paso 5: (R)-2-(5-metil-6-(4-(piperidin-4-il)pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il)fenol. A una solución de (R)-terc-butil 4-(2-(3-(2-(metoximetoxi)fenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-4-il)piperidina-1-carboxilato (220 mg, 406 umol) en DCM (4 mL) se agregó HCl/dioxano (4 M, 765 uL). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 0,5 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo (260 mg, crudo) que se usó para el siguiente paso directamente. Luego los 50 mg del producto crudo se purificaron por HPLC-prep (columna: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um; fase móvil: [agua (0,05% HCl)-ACN]; B%: 3%-33%, 11 min) para obtener el compuesto del título (30,3 mg, 99,5% de pureza) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14,10-13,27 (m, 1H), 9,18-8,86 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,55-7,41 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 6,62 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,14 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,34 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,11 (br d, J = 3,6 Hz, 2H), 2,99 d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 2,07-1,92 (m, 4H), 1,55 (d, J

= 6,4 Hz, 3H). LC-MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 442,3.

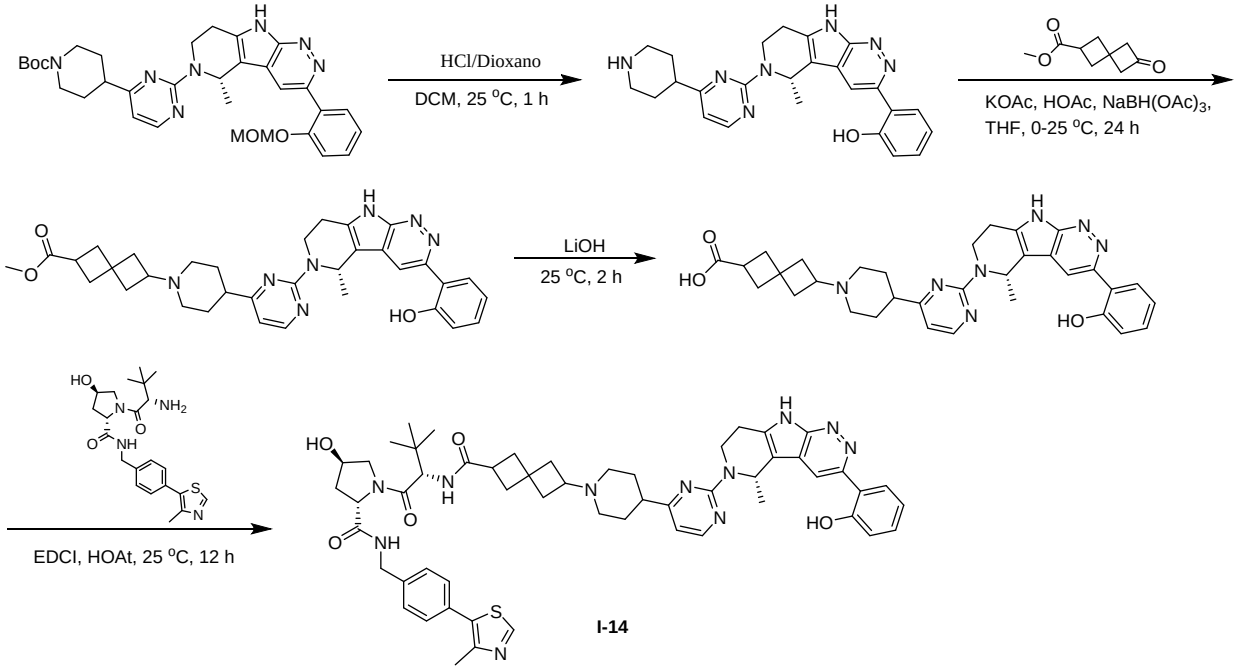
[00809] Paso 6: (R)-metil 6-(4-(2-(3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-4-il)piperidin-1-il)espiro[3,3] heptano-2-carboxilato. A una solución de (R)-2-(5-metil-6-(4-(piperidin-4-il)pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il)fenol (138 mg, 311 umol) en THF (2 mL) se agregó KOAc (91,7 mg, 934 umol), metil 2-oxoespiro[3,3]heptano-6-carboxilato (62,9 mg, 374 umol), $NaBH(OAc)_3$ (165 mg, 778 umol) y HOAc (56,1 mg, 934 umol). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla fue filtrada mediante un filtro de aguja descartable, luego la mezcla fue purificada por HPLC en fase inversa (ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título (150 mg, 76,2% de rendimiento, 93,9% de pureza) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 594,2

[00810] Paso 7: ácido (R)-6-(4-(2-(3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-4-il)piperidin-1-il)espiro[3,3] heptano-2-carboxílico. A una solución de (R)-metil 6-(4-(2-(3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-4-il)piperidin-1-il)espiro[3,3] heptano-2-carboxilato (150 mg, 253 umol) en THF (3 mL) se agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (2 M en agua, 750 uL). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 2 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo (146 mg, crudo) como un sólido blanco.

[00811] Paso 8: (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-2-(6-(4-(2-((R)-3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-4-il)piperidin-1-il)espiro[3,3]heptano-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida. A una solución de ácido (R)-6-(4-(2-(3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-4-il)piperidin-1-il)espiro[3,3] heptano-2-carboxílico (146,46mg, 252 umol) en DMSO (2 mL) se agregó DIEA (98,0 mg, 758 umol), (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (120 mg, 278 umol), EDCI (58,1 mg, 303 umol) y HOAt (41,3 mg, 303 umol). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 12 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción fue filtrada mediante un filtro de aguja descartable. El residuo fue purificado por HPLC-prep (columna: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; fase móvil: [agua (0,05%HCl)-MeOH]; B%: 35%-65%, 10 min) para obtener el compuesto del título (51,8 mg, 49,6 umol, 19,6% de rendimiento, 98,6% de pureza, HCl) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14,13-13,76 (m, 1H), 11,36-11,15 (m, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,64-8,57 (m, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,77-7,62 (m, 2H), 7,41 (d, J =6,0 Hz, 5H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,71-6,61 (m, 1H), 6,29-6,14 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 2H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,52-3,32 (m, 4H), 3,19-3,11 (m, 3H), 2,88-2,75 (m, 3H), 2,47-2,43 (m, 4H), 2,42-2,27 (m, 3H), 1,98 (s, 11H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,94-0,89 (m, 9H). LC-MS

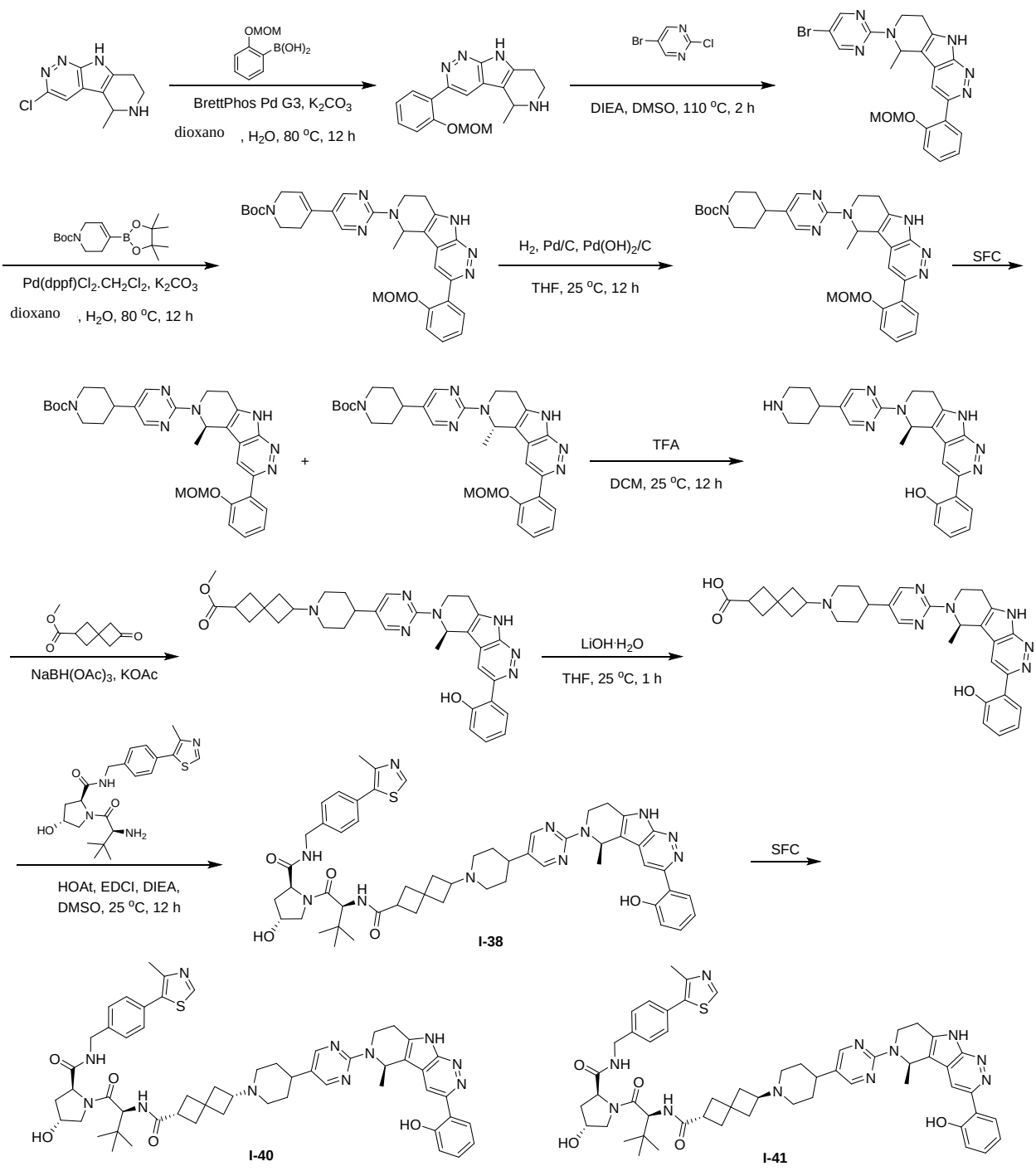
(ESI, m/z): $[M/2+1]^+$ = 496,9.

Ejemplo 2. (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-2-(6-(4-(2-((S)-3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-4-il)piperidin-1-il)espiro[3,3]heptano-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (I-14)



I-14 se preparó mediante métodos sustancialmente similares a los pasos descriptos precedentemente para preparar **I-13**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14,04-13,88 (m, 1H), 11,39-11,10 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,77-8,68 (m, 1H), 8,61 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,79-7,57 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 5H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,05 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,33-6,07 (m, 1H), 5,17-5,08 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 3H), 4,46-4,39 (m, 3H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 5,2, 16,0 Hz, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,54-3,30 (m, 4H), 3,20-3,13 (m, 3H), 2,90-2,73 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 4H), 2,12-2,00 (m, 5H), 1,89 (ddd, J = 4,4, 8,4, 12,8 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,94-0,89 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 992,7.

Ejemplo 3. (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-2-(6-(4-(2-((R)-3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidin-1-il)espiro[3,3]heptano-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (I-38)



[00812] Paso 1: 3-(2-(metoximetoxi)fenil)-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazina. Una mezcla de ácido [2-(metoximetoxi)fenil]borónico (2,45 g, 13,5 mmol), 12-cloro-3-metil-4,8,10,11-tetrazatriciclo[7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraeno (2 g, 8,98 mmol), BrettPhos Pd G3 (814 mg, 898 umol) y K_2CO_3 (3,72 g, 27,0 mmol) en dioxano (30 mL) y H_2O (6 mL) fue desgasificada y purgada con N_2 3 veces, y luego la mezcla fue agitada a 80 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción fue particionada entre acetato de etilo (300 mL) y agua (200 mL).

La fase orgánica fue separada, lavada con solución salina (100 mL * 2) y secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener un residuo. El producto crudo fue purificado por HPLC en fase inversa (0,1% NH_3•H_2O) para obtener el compuesto del título (1,5 g, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,25-11,85 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 5,20 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 4,06 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,90 (ddd, J = 4,8, 8,4, 12,4 Hz, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H). LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 325,0.

[00813] Paso 2: 6-(5-bromopirimidin-2-il)-3-(2-(metoximetoxi)fenil)-5-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazina. A una solución de 12-[2-(metoximetoxi)fenil]-3-metil-4,8,10,11-tetrazatriciclo [7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraeno (800 mg, 2,47 mmol) y 5-bromo-2-cloro-pirimidina (429 mg, 2,22 mmol) en DMSO (8 mL) se agregó DIEA (956 mg, 7,40 mmol). La mezcla fue agitada a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue particionada entre acetato de etilo (80 mL) y agua (70 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con solución salina (35 mL * 2) y secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1 a 0/1) para obtener el compuesto del título (1 g, 77% de rendimiento, 92% de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 481,2.

[00814] Paso 3: terc-butil 4-(2-(3-(2-(metoximetoxi)fenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato.

Una mezcla de 4-(5-bromopirimidin-2-il)-12-[2-(metoximetoxi)fenil]-3-metil-4,8,10,11-tetrazatriciclo[7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraeno (1 g, 2,08 mmol), terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (642 mg, 2,08 mmol), K_2CO_3 (861 mg, 6,23 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2 (170 mg, 208 umol) en dioxano (15 mL) y H_2O (3 mL) fue desgasificada y purgada con N_2 3 veces, y luego la mezcla fue agitada a 80 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción fue particionada entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). La fase orgánica fue separada, lavada con solución salina (50 mL * 2) y secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener un residuo. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 0/1) para obtener el compuesto del título (900 mg, 67% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,20 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,94 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,26-5,17 (m, 2H), 5,09 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H). LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 584,5.

[00815] Paso 4: terc-butil 4-(2-(3-(2-(metoximetoxi)fenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-

pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato. A una solución de terc-butil 4-[2-[12-[2-(metoximetoxi)fenil]-3-metil-4,8,10,11-tetrazatriciclo[7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-4-il]pirimidin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (1 g, 1,71 mmol) en THF (15 mL) se agregó Pd/C (10%, 2 g), $Pd(OH)_2$/C (20%, 2g) bajo atmósfera de N2. La suspensión fue desgasificada y purgada con H_2 tres veces. La mezcla fue agitada bajo H_2 (15 Psi) a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo (560 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 586,5.

[00816] Paso 5: ácido (R)-terc-butil 4-(2-(3-(2-(metoximetoxi)fenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H -pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato y (S)-terc-butil 4-(2-(3-(2-(metoximetoxi)fenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidina-1-carboxilato. Tert-butil 4-[2-[12-[2-(metoximetoxi)fenil]-3-metil-4,8,10,11-tetrazatriciclo [7,4,0,$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-4-il]pirimidin-5-il]piperidina-1-carboxilato (560 mg, 956 umol) fue separado por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm * 30 mm, 10um); fase móvil: [0,1% NH_3H_2O, MeOH]; B%: 60%-60%, 6,5; 80 min) para obtener 5-P1 (260 mg, 444 umol, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): [M +1]+ = 586,6; 5-P2 (260 mg, 444 umol, 46% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): [M +1]+ = 586,6.

[00817] Paso 6: (R)-2-(5-metil-6-(5-(piperidin-4-il)pirimidin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-3-il)fenol. A una solución de terc-butil 4-[2-[(3R)-12-[2-(metoximetoxi)fenil]-3-metil-4,8,10,11-tetrazatriciclo[7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-4-il]pirimidin-5-il]piperidina-1-carboxilato (260 mg, 444 umol) en TFA (0,5 mL) y DCM (2,5 mL). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo (196 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 442,3.

[00818] Paso 7: (R)-metil 6-(4-(2-(3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3', 4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidin-1-il)espiro[3,3]heptano-2-carboxilato. A una solución de 2-[(3R)-3-metil-4-[5-(4-piperidil)pirimidin-2-il]-4,8,10,11-tetrazatriciclo[7,4,0,02,7]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-12-il]fenol (146 mg, 331 umol) y metil 2-oxoespiro[3,3]heptano-6-carboxilato (66,7 mg, 397 umol) en THF (1 mL) se agregó KOAc (32,5 mg, 331 umol), AcOH (59,6 mg, 992 umol) y $NaBH(OAc)_3$ (175 mg, 827 umol). La mezcla fue agitada a 0-25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue apagada mediante la adición de agua (1 mL) y luego filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener un residuo. El producto crudo fue purificado por HPLC en fase inversa (ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título (170 mg, 85% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 594,2.

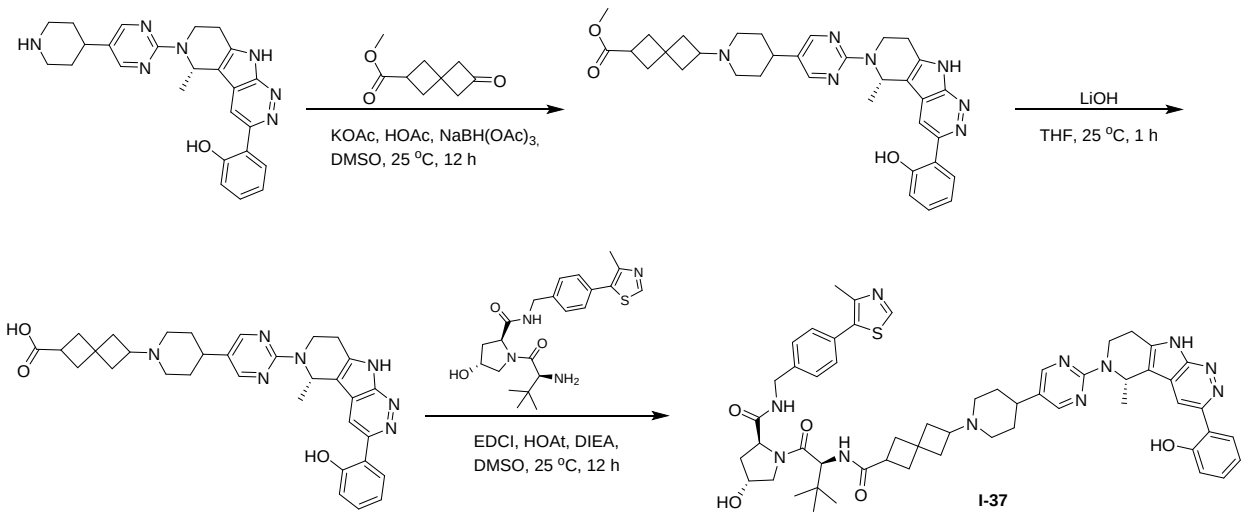
[00819] Paso 8: ácido (R)-6-(4-(2-(3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5] pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidin-1-il)espiro[3,3]heptano-2-carboxílico. A una solución de metil 2-[4-[2-[(3R)-12-(2-hidroxifenil)-3-metil-4,8,10,11-tetrazatriciclo[7,4,0,$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-4-il]pirimidin-5-il]-1-piperidil]espiro [3,3]heptano-6-carboxilato (220 mg, 371 umol) en THF (1 mL) se agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (2 M en agua, 1 mL). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo (215 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 580,1.

[00820] Paso 9: (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-2-(6-(4-(2-((R)-3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidin-1-il) espiro[3,3]heptano-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil) pirrolidina-2-carboxamida. A una solución de ácido 2-[4-[2-[(3R)-12-(2-hidroxifenil)-3-metil-4,8,10,11-tetrazatriciclo[7,4,0,$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-4-il]pirimidin-5-il]-1-piperidil]espiro[3,3]heptano-6-carboxílico (165 mg, 285 umol) y (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (110 mg, 256 umol) en DMSO (1 mL) se agregó EDCI (81,9 mg, 427 umol), HOAt (58,1 mg, 427 umol, 59,7 uL) y DIEA (110 mg, 854 umol, 149 uL). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue purificada por HPLC-prep (columna: Welch Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (0,05% HCl)-ACN]; B%: 18%-48%, 11 min) para obtener el compuesto del título (100 mg, 33% de rendimiento, 98% de pureza, sal de HCl) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14,09-13,98 (m, 1H), 11,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,64 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 3,6, 9,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 5H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,13 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 4,8, 16,0 Hz, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,39-3,26 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 3H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,48-2,42 (m, 4H), 2,39-2,29 (m, 2H), 2,22-2,01 (m, 8H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,54 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (s, 9H). LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 992,8.

[00821] Paso 10: (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-2-(6-(4-(2-((R)-3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8 -dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidin-1-il) espiro[3,3]heptano-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil) pirrolidina-2-carboxamida y (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-2-(6-(4-(2-((R)-3-(2-hidroxifenil)-5 -metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il) piperidin-1-il)espiro[3,3]heptano-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5 -il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida. (2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2S)-2-[[2-[4-[2-[(3R)-12-(2-hidroxifenil)-3-metil-4,8,10,11-tetrazatriciclo[7,4,0,$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-4-il]pirimidin-5-il]-1-

piperidil]espiro[3,3]heptano-6-carbonil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (116 mg, 117 umol) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [0,1% NH_3H_2O, MeOH]; B%: 65%-%, 10; 200 min) para obtener dos compuestos (**I-40** y **I-41**). El pico 1 fue purificado por HPLC-prep (columna: Welch Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (0,05% HCl)-ACN]; B%: 13%-43%, 10 min) para obtener el compuesto del título (28,8 mg, 23% de rendimiento, 98% de pureza, sal de HCl) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,92 (s, 1H), 11,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 5H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,13 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,45-4,39 (m, 4H), 4,35 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 5,2, 16,0 Hz, 1H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,42-3,27 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 3H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 6H), 1,99-1,85 (m, 3H), 1,54 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95-0,88 (m, 9H). LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 992,8. El pico 2 fue purificado por HPLC-prep (columna: Welch Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (0,05% HCl)-ACN]; B%: 14%-44%, 10 min) para obtener el compuesto del título (28,0 mg, 23% de rendimiento, 99% de pureza, sal de HCl) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,79 (s, 1H), 11,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,76-8,70 (m, 1H), 8,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,13 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,53 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 5,2, 16,0 Hz, 1H), 3,71-3,61 (m, 3H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,36 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 3,22-3,10 (m, 3H), 2,81-2,71 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,25-1,85 (m, 12H), 1,55 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96-0,90 (m, 9H). LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 992,8.

Ejemplo 4. (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-2-(6-(4-(2-((S)-3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidin-1-il)espiro[3,3]heptano-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida (I-37)



[00822] Paso 1: (S)-metil 6-(4-(2-(3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidin-1-il)espiro[3,3]heptano-2-carboxilato. A una solución de 2-[(3S)-3-metil-4-[5-(4-piperidil)pirimidin-2-il]-4,8,10,11-tetrazatriciclo[7,4,0,$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-12-il]fenol (0,2 g, 453 umol) y metil 2-oxoespiro[3,3]heptano-6-carboxilato (91,4 mg, 544 umol) en DMSO (5 mL) se agregó KOAc (111 mg, 1,13 mmol), HOAc (68 mg, 1,13 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (288 mg, 1,36 mmol) y 4A MS (0,3 g, 453 umol). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo fue purificado por prep-TLC (SiO_2, DCM: MeOH = 10:1**)** para obtener el compuesto del título (220 mg, 81,8% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 594,5.

[00823] Paso 2: ácido (S)-6-(4-(2-(3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidin-1-il)espiro[3,3]heptano-2-carboxílico. A una solución de metil 2-[4-[2-[(3S)-12-(2-hidroxifenil)-3-metil-4,8,10,11-tetrazatriciclo[7,4,0,$0^{2,7}$]trideca-1(9),2(7),10,12-tetraen-4-il]pirimidin-5-il]-1-piperidil]espiro[3,3]heptano-6-carboxilato (0,22 g, 371 umol) en THF (3 mL) se agregó $LiOH{\cdot}H_2O$ (2 M, 1,10 mL). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo fue purificado por Flash en fase inversa (ácido fórmico al 0,1%) para obtener el compuesto del título (0,048 g, 68,4% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 580,2.

[00824] Paso 3: (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-2-(6-(4-(2-((S)-3-(2-hidroxifenil)-5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-c]piridazin-6(9H)-il)pirimidin-5-il)piperidin-1-il)espiro[3,3]heptano-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidina-2-carboxamida. A una solución de ácido 2-[4-[2-[(3S)-12-(2-hidroxifenil)-3-metil-4,8,10,11-tetrazatriciclo[7,4,0,$0^{2,7}$]trideca-

1(9),2(7),10,12-tetraen-4-il]pirimidin-5-il]-1-piperidil]espiro[3,3]heptano-6-carboxílico (150,00 mg, 258,76 umol, 1 *eq*) y (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidina-2-carboxamida (111 mg, 259 umol) en DMSO (3 mL) se agregó EDCI (59,5 mg, 311 umol), HOAt (42,3 mg, 311 umol) y DIEA (167 mg, 1,29 mmol). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 12 horas. La mezcla fue filtrada para obtener un producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC-prep (columna: Welch Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 um; fase móvil: [agua (0,05% HCl) - ACN]; B%: 11%-41%, 11 min) para obtener el compuesto del título (18,7 mg, 6,91% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,99 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,56 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,40 (d, J = 6,4 Hz, 5H), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,11 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,09 (dd, J = 3,2 Hz, J = 10,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,46-4,39 (m, 2H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 4H), 2,85-2,63 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 4H), 2,33 (d, J = 1,6 Hz, 4H), 2,30-1,84 (m, 15H), 1,54 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,26-1,13 (m, 1H), 0,94-0,89 (m, 9H); LC/MS (ESI, m/z): $[M+1]^+$ = 992,3.

Ejemplo 5. Degradación de SMARCA2 MSD en la línea de células NCI-H1299

Línea Celular	Proveedor	Medio
NCI-H1299	ATCC	MEDIO RPMI 1640 + 10% FBS + 1xPS

Reactivos	Proveedor	# de Catálogo
MEDIO RPMI 1640	Invitrogen	A10491-01
Suero bovino fetal (FBS)	Hyclone	SH30406,05
Penicilina-Estreptomicina (100x)	SolarBio	P1400
Solución salina tamponada con fosfato (PBS)	Solarbio	P1020-500
Tampón RIPA con EDTA	BBP	115D
Complete ULTRA Tablets, Mini, EDTA-free, EASYpack	Roche Applied Science	05892791001
Placa estándar MSD	Meso Scale Discovery	L15XA-3
Anticuerpo Anti-SMARCA2/BRM	Abcam	ab223735
Anticuerpo anti-conejo SULFO-TAG	Meso Scale Discovery	R32AB-5
Bloqueador A MSD	Meso Scale Discovery	R93BA-4
Tampón de lectura MSD T (4x)	Meso Scale Discovery	R92TC-1
Solución salina tamponada con Tris con Tween® 20 (TBST-10X)	CST	9997S

Instrumento	Proveedor	# de Catálogo
Contador de células	Invitrogen	Countess
Centrífuga	Eppendorf	5810R
Incubadora de CO_2	Thermo	Model: 371
Agitador tipo Vórtex	IKA	MS3 digital
Menejador de líquidos Echo	Labcyte	550

Instrumento	Proveedor	# de Catálogo
TECAN	TECAN	Freedom EVO200
PERSONAL PIPETTOR	Apricot Designs	PP5+1
Lector MSD	Meso Scale Discovery	MSD SECTOR 6000
Placa de 96 pocillos	Corning	3599
Matraz para cultivo celular de 225 cm^2	Corning	431081
Tubo de centrífuga de 50 mL	BD-Falcon	352098
Tubo de centrífuga de 15 mL	BD-Falcon	352097

[00825] Cultivo celular: las células se cultivan en fase de crecimiento exponencial.

[00826] Preparación del compuesto y tratamiento: Las células NCI-H1299 se siembran en la placa de 96 pocillos a $4,0*10^4$ células por 100 ul por cavidad. Se incuba la placa en la incubadora durante la noche. Al día siguiente, los compuestos se diluyen a la concentración de stock diseñada por TECAN, luego se realiza una dilución de 9 puntos en 3 veces mediante la transferencia de 15 µL de compuesto a 30 µL de DMSO utilizando Apricot. Se transfieren 200 nL de compuesto diluido de la placa de origen del compuesto a la placa intermedia de 96 según lo indicado usando Echo550, seguidos por 100 µl de medio de cultivo para preparar la solución de compuesto 2X. La placa celular se cambia con 80 µl de medio de cultivo fresco y se añaden 80 µl de solución de compuesto 2X al pocillo para lograr la concentración final diseñada. La placa celular luego se agita a 720rpm durante 5 min y se incuba durante 24 horas en la incubadora.

[00827] Preparación de la Muestra: Se aspiró el medio de los cultivos y la placa se lavó dos veces con PBS. Se agregan directamente al pocillo 60 µL de tampón de lisis PIPA preenfriado (Boston BioProducts BP-115D) con inhibidor de proteasa para lisar las células durante 20 minutos a 4 °C. Se recogieron los lisados celulares.

[00828] Procedimiento MSD: La placa MSD se recubre con 40 µl de lisado celular y se incuba a 4 °C durante la noche. Al día siguiente, la placa descubierta revestida MSD se lava 3 veces con 150 µl 1x TBST por cavidad, se bloquea con 150 µl de tampón de bloqueo por cavidad y se agita durante 1 hora a RT, 600 rpm. El tampón de bloqueo es Blocker A al 3% en TBST. La placa MSD luego se lava 3 veces con 150 µl 1x TBST por cavidad y se agrega anticuerpo de detección primario (anticuerpo anti-SMARCA2/BRM de conejo, 100 µg/ml, ab223735) a una concentración [final] de: 0,3 µg/ml, 25ul/pocillo y se agita durante 1 hora a RT, 600 rpm. El anticuerpo se prepara en tampón de detección de anticuerpo (1% Blocker A en 1x TBST). A continuación, la placa MSD se lava 3 veces con 150 µl 1x TBST por cavidad. A continuación, se incorpora el anticuerpo de detección secundario (anticuerpo antiespecie SULFO-TAG) a una concentración [final]: 1 µg/ml, 25 µl/pocillo, y se agita durante 1 hora a RT, 600 rpm. Los anticuerpos se preparan en tampón de detección de anticuerpo (1% Blocker A en 1x TBST). La placa MSD se lava 3 veces con 150 µl 1x TBST por cavidad y se agrega tampón de lectura MSD 2X, 150 µl por cavidad, y se diluye a partir de 4X con agua. Luego se lee el instrumento MSD.

[00829] Análisis de los datos: El porcentaje de nivel relativo del nivel de SMARCA2 se calcula siguiendo la ecuación a continuación.

$$\% \text{ de Nivel Relativo} = 100\% \times \frac{\text{Señal MSD}_{\text{Muestra}} - \text{Señal MSD}_{\text{LC}}}{\text{MSD Singal}_{\text{HC}} - \text{Señal MSD}_{\text{LC}}}$$

[00830] LC: A2780, células SMARCA2 negativas. HC: células NCI-H1299 tratadas con DMSO.

[00831] La degradación de la proteína SMARCA2 en células H1299 para compuestos de la invención se presenta en la **Tabla 3**. Los códigos de letras para la potencia de degradación de SMARCA2 (DC_{50}) incluyen: A (<100 nM), B (100-500 nM), C (501-1000 nM), y D (>1000 nM). Los códigos de letras para el porcentaje de degradación de SMARCA2 luego de 24 horas (Dmax%) incluyen: A (>90% de degradación), B (>70-90% de degradación), C (50-70% de degradación), y D (<50% de degradación).

Tabla 3. Resultados de Degradación de SMARCA2 MSD H1299

I-#	Degradación de SMARCA2 MSD H1299 24h: Promedio Abs-externo IC50 (nM)	Degradación de SMARCA2 MSD H1299 24h: Promedio Dmax%

Ejemplo 6. Degradación de SMARCA2 MSD en línea celular A549

[00832] Las células se sembraron en placas de 96 pocillos (células A549: $2x10^4$ células/pocillo/100 ul medio) y se incubaron durante la noche. Al día siguiente, se agregaron 200 nL de compuesto en la placa intermedia con Echo (Labcyte 550) de la placa fuente conteniendo una dilución en serie de 3 veces de la concentración máxima de 1 mM. El medio de cultivo se cambió con 80 ul de medio fresco y se agregaron 80 ul de solución de compuesto 2X al pocillo para obtener una concentración final de 1000nM, 333,3nM, 111,1nM, 37,04nM, 12,35nM, 4,115nM, 1,372nM, 0,457nM, 0,152nM y 0 nM (DMSO). Los pocillos se mezclaron y luego se incubaron durante 24 horas. Se aspiró el medio de los cultivos y se incorporaron al pocillo 60 ul de tampón de lisis PIPA preenfriado (Boston BioProducts BP-115D) con inhibidor de proteasa/fosfatasa (Roche 05892791001/Roche 04906837001) para lisar las células durante 20 minutos a 4 ^oC. La placa MSD (L15XA) fue recubierta con 40 uL de lisado celular y se incubó a 4 ^oC durante la noche. Al día siguiente, la placa se lavó tres veces con TBST (CST#9997S), 150 ul/pocillo. La placa MSD fue bloqueada con 150 ul de tampón de bloqueo por cavidad y se agitó durante 1 hora a RT, 600rpm. El tampón de bloqueo fue Blocker A al 3% (MSD, R93BA-4) en TBST. La placa MSD se lavó tres veces con 150 uL/pocillo de TBST y se agregaron 25 ul/pocillo de anticuerpo de detección (anticuerpo anti SMARCA2/BRM de conejo, 100µg/mL, ab223735) a una concentración final de 1 ug/mL diluidos en 1% de tampón de bloqueo, agitándose durante 1 hora a RT, 600 rpm. La placa MSD se lavó tres veces con 150 ul/pocillo de TBST y se agregaron 25 ul/pocillo de anticuerpo anti-conejo SULFO-TAG (MSD, R32AB-

1) a una concentración final de 1 ug/ml diluidos en 1% tampón de bloqueo agitándose durante 1 hora a RT, 600 rpm. La placa MSD se lavó tres veces con 150 uL/pocillo de TBST y se agregaron 150 ul/pocillo de 2X tampón de lectura MSD diluido de 4X (MSD, R92TC-2) con agua. Por último, se leyó el instrumento MSD.

[00833] La **Tabla** 4 presenta la degradación de la proteína SMARCA2 en células A549 para los compuestos de la invención **Tabla 4**. Los códigos de letras para la potencia de degradación de SMARCA2 (DC_{50}) incluyen: A (<100 nM), B (100-500 nM), C (501-1000 nM), y D (>1000 nM). Los códigos de letras para el porcentaje de degradación de SMARCA luego de 24 horas (Dmax%) incluyen: A (>90% de degradación), B (>70-90% de degradación), C (50-70% de degradación), y D (<50% de degradación).

Tabla 4.

I-#	**Degradación de SMARCA2 MSD A549 24h: Promedio Abs-externo DC_{50} (nM)**	**Degradación de SMARCA2 MSD A549 24h: Promedio Dmax%**
I-13	D	D
I-14	B	B
I-37	B	B
I-38	A	A
I-40	B	B
I-41	B	B

Ejemplo 7. Degradación de SMARCA2 y SMARCA4 en MV4-11 por Transferencia de Western

[00834] Las células se sembraron en placas de 6 pocillos (MV4-11 : 4x106 células/pocillo/1ml) y se agregó 1 ml de solución de compuesto 2X al pocillo para obtener la concentración final y las placas se mezclaron bien y se incubaron durante 24 horas (no se observó citotoxicidad). Las células se recogieron con medio y se centrifugaron a 3000 rpm durante 5 minutos. Se aspiró el sobrenadante y el pocillo y las células se lavaron una vez con PBS frío y se combinaron para centrifugación de nuevo; el sobrenadante aspiró de nuevo. 200 uL de tampón de lisis RIPA preenfriado (Boston BioProducts BP-115D) con inhibidor de proteasa/fosfatasa (Roche 05892791001/Roche 04906837001) se agregaron directamente al tubo para lisar las células durante 20 minutos en hielo. El lisado celular se recogió en tubos EP y se centrifugó a 13000 rpm durante 20 minutos y se transfirieron 72 uL de sobrenadante a un tubo EP nuevo que contenía 18 uL de tampón de carga 5X (Beyotime Bio P0015) para preparar las muestras de carga. Las muestras se calentaron a 100 °C durante 10 minutos, se enfriaron a RT y se microcentrifugaron. Se cargaron 20 uL de muestras en gel SDS-PAGE (Novex, WG1402BOX) y se corrió el gel a 80 V durante 20 minutos y 120 V

durante 1,5 horas. Las muestras se sometieron fueron electrotransferidas a una membrana NC utilizando el método de transferencia en húmedo con 250 mA durante 2,5 horas. La membrana se bloqueó con tampón de bloqueo LICOR (LI COR,927-50000) durante 1 hora. La membrana se lavó tres veces con TBST(CST#9997S), 5 minutos cada vez. La incubación se ejecutó con anticuerpo primario preparado en tampón de bloqueo con 0,1% Tween-20 (Solarbio, P8220) a 4 ℃ durante la noche (anticuerpo anti-SMARCA2/BRM (ab15597) 1:500; anticuerpo anti-BRG1 [EPR3912] (ab108318) 1:1000; anticuerpo anti-Baf180 de conejo [EPR15860] (Abcam,ab196022) 1:1000; anti-beta-Actina de ratón (8H10D10) (CST#3700) 1:10000). La membrana se lavó tres veces con TBST, 5 minutos cada vez. La incubación con anticuerpo secundario se ejecutó durante 1 hora a RT (IgG anti conejo (Licor,926-32211) 1:5000; IgG anti ratón (LI-COR, 926-68070) 1:5000). La membrana se lavó tres veces durante 5 minutos cada vez y finalmente se leyó el LiCOR.

[00835] La selectividad de degradación de la proteína SMARCA2/SMARCA4 en células MV4-11 para los compuestos de la invención se presenta en la **Tabla 5**. Los códigos de letras para la potencia de degradación de SMARCA2/4 (DC_{50}) incluyen: A (<100 nM), B (100-500 nM), C (501-1000 nM), y D (>1000 nM). Los códigos de letras para el porcentaje de degradación de SMARCA luego de 24 horas (Dmax%) incluyen: A (>90% de degradación), B (>70-90% de degradación), C (50-70% de degradación), y D (<50% de degradación).

Tabla 5. Resultados de Degradación de SMARCA2 MSD en A549 y Selectividad de SMARCA2/4 en MV4-11.

I-#	Degradación de SMARCA 2 MSD en MV411 24h: Media Abs-externo DC50 (nM)	Degradación de SMARCA 2 MSD en MV411 24h: promedio Dmax%	Degradación de SMARCA4 MSD en MV411 24h: Media Abs-externo DC50 (nM)	Degradación de SMARCA4 MSD en MV411 24h: promedio Dmax%
I-13	C	C	D	C
I-14	A	B	D	C
I-37	B	C	-	-
I-38	A	B	D	D
I-40	A	B	D	D
I-41	A	B	D	D

* * * * * *

[00836] Si bien hemos descripto diversas formas de realización de la invención, es evidente que nuestros ejemplos básicos pueden ser alterados para obtener otras formas de realización que utilicen los

compuestos y métodos de la presente. En consecuencia, se advertirá que el alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones adjuntas y no por los ejemplos de formas de realización específicos.