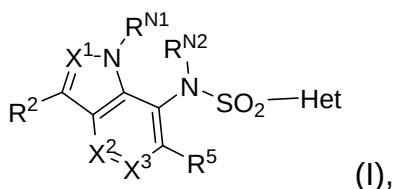


REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

R^{N1} es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁷;

R^{N2} es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R⁷;

X¹ es CR¹ o N;

X² es CR³ o N;

X³ es CR⁴ o N;

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, OH o CN, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆;

R² es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, OH o CN, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆;

R³ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, OH o CN, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, OH o CN, y el alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆;

R^5 es H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, OH o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ;

cada R^N es independientemente H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^7 , o cicloalquilo C_{3-10} ;

Het es un heteroarilo de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, y que opcionalmente está sustituido con 1, 2 o 3 R^6 ;

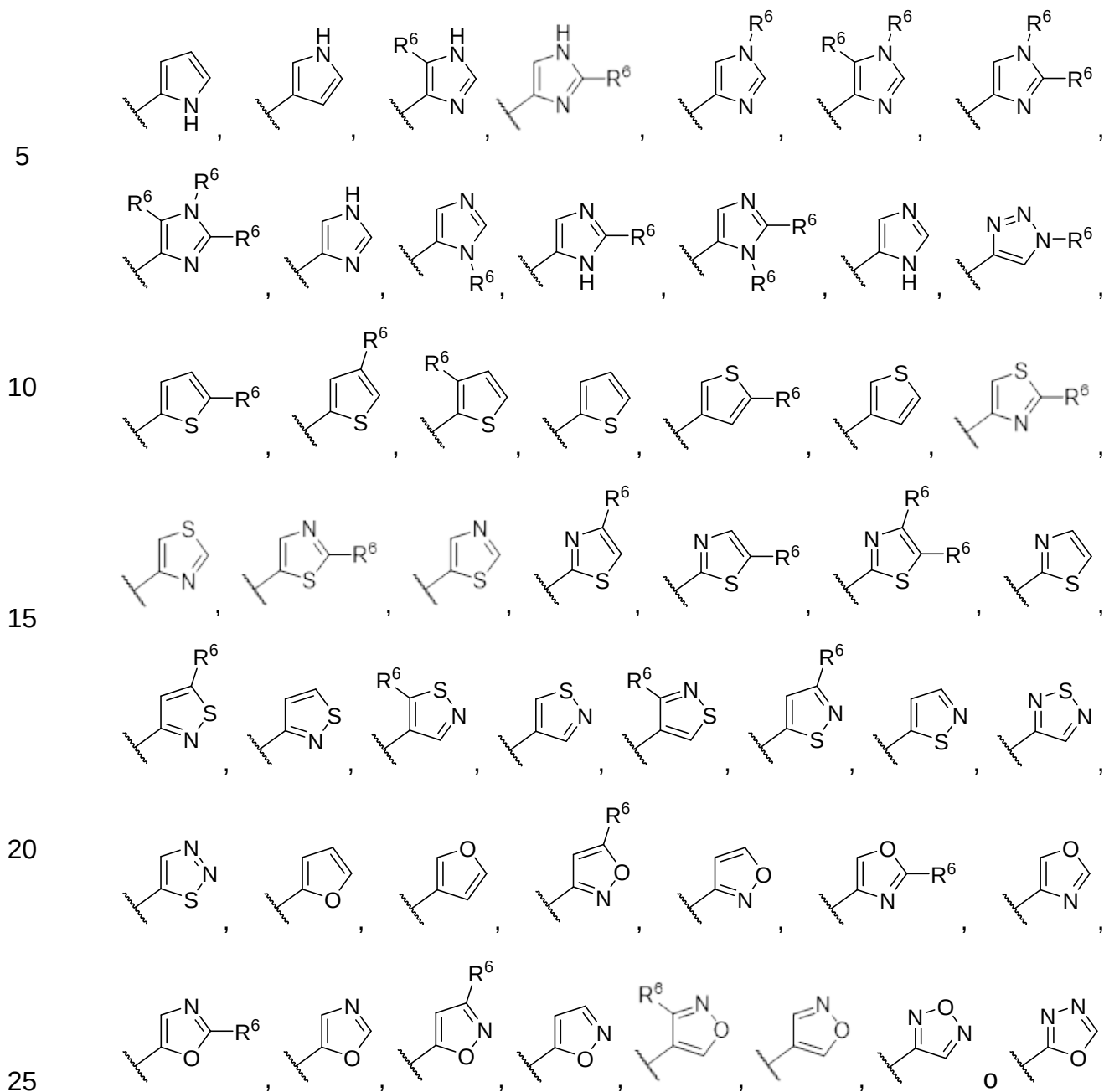
cada R^6 es independientemente halo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $NR^N R^N$, $COOH$, $C(O)NR^N R^N$, alquilen $C_{1-6}-C(O)OR^N$, alquilen $C_{1-6}-C(O)NR^N R^N$, $SO_2NR^N R^N$, $P(O)(R^N)(R^N)$, $C(O)$ -heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, alquilen C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros, arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^7 , y cada alquilo C_{1-6} , alquilen C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} ; y

cada R^7 es independientemente OH, halo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}) o N (alquilo C_{1-6})₂.

2. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en donde Het es un heteroarilo de 5 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, y que opcionalmente está sustituido con 1, 2 o 3 R^6 .

3. El compuesto o la sal de la reivindicación 2, en donde Het es tiazolilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^6 .

4. El compuesto o la sal de la reivindicación 1 o 2, en donde Het es



, y R^6 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , $P(O)(Me)_2$ o $C(O)$ -morfolinilo.

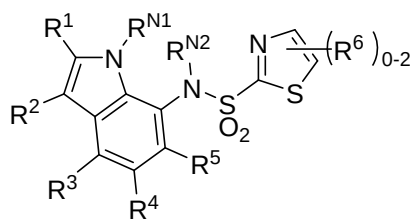
5. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X^1 es CR^1 , X^2 es CR^3 y X^3 es CR^4 .

6. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde uno de X^1 , X^2 y X^3 es N.

7. El compuesto o la sal de la reivindicación 6, en donde X^1 es N.

8. El compuesto o la sal de la reivindicación 6, en donde X^3 es N.

5 9. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula (Ia):



10

(Ia).

10. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^{N1} es H.

11. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^{N2} es H.

15

12. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 11, en donde R^1 es H o alquilo C_{1-6} , y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , NR^N y CO_2 alquilo C_{1-6} .

20

13. El compuesto o la sal de la reivindicación 12, en donde R^1 es H.

14. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^2 es H, alquilo C_{1-6} , halo o CN, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , NR^N y CO_2 alquilo C_{1-6} .

25

15. El compuesto o la sal de la reivindicación 14, en donde R^2 es H, halo o CN.

16. El compuesto o la sal de la reivindicación 15, en donde R^2 es Cl.

17. El compuesto o la sal de la reivindicación 16, en donde R^2 es CN.

18. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R^3 es H, alquilo C_{1-6} o halo, y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar

30

sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} .

19. El compuesto o la sal de la reivindicación 18, en donde R^3 es H.

20. El compuesto o la sal de la reivindicación 18, en donde R^3 es alquilo C_{1-6} , y el alquilo C_{1-6} opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_{1-6} , OH, CN, CO_2H , $NR^N R^N$ y CO_2 alquilo C_{1-6} .

21. El compuesto o la sal de la reivindicación 20, en donde R^3 es metilo.

22. El compuesto o la sal de la reivindicación 18, en donde R^3 es halo.

23. El compuesto o la sal de la reivindicación 22, en donde R^3 es flúor.

24. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 23, en donde R^4 es H.

25. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde R^5 es H.

26. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en donde X^1 es CH, R^2 es H o CN, X^2 es CH o CMe, X^3 es CH, R^5 es H, y Het es tiazolilo, imidazolilo, isooxazolilo, 1,2,4-triazolilo u oxazolilo, y Het está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 R^6 .

27. El compuesto o la sal de la reivindicación 26, en donde Het está sustituido con 1 R^6 .

28. El compuesto o la sal de la reivindicación 26, en donde Het está sustituido con 2 R^6 .

29. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde cada R^6 es independientemente halo, CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , $COOH$, $C(O)NR^N R^N$, alquilen $C_{1-6}-C(O)OR^N$, $P(O)(R^N)(R^N)$, $C(O)$ -heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, cicloalquilo C_{3-5} , heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el cicloalquilo C_{3-5} , heterocicloalquilo

de 5 o 6 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R⁷ y cada alquilo C₁₋₆ o alquilen C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆.

5 30. El compuesto o la sal de la reivindicación 29, en donde cada R⁶ es independientemente halo, CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-C(O)O-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R⁷ y cada alquilo C₁₋₆ o alquilen C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆.

15 31. El compuesto o la sal de la reivindicación 30, en donde cada R⁶ es independientemente halo, alquilo C₁₋₆ o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R⁷ y cada alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆.

 32. El compuesto o la sal de la reivindicación 30, en donde al menos un R⁶ es halo.

25 33. El compuesto o la sal de la reivindicación 32, en donde al menos un R⁶ es cloro o bromo.

 34. El compuesto o la sal de la reivindicación 30, en donde al menos un R⁶ es alquilo C₁₋₆, y cada alquilo C₁₋₆ opcionalmente puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi C₁₋₆, OH, CN, CO₂H, NR^NR^N y CO₂alquilo C₁₋₆.

35. El compuesto o la sal de la reivindicación 34, en donde al menos un R^6 es metilo, etilo o isopropilo.

36. El compuesto o la sal de la reivindicación 30, en donde cada R^6 es independientemente un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados entre O, S y N, en donde el heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^7 .

37. El compuesto o la sal de la reivindicación 36, en donde al menos un R^6 es pirazolilo, piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales opcionalmente puede estar sustituido con 1, 2 o 3 R^7 .

38. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en donde cada R^7 es independientemente halo, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

39. El compuesto o la sal de la reivindicación 38, en donde al menos un R^7 es alquilo C_{1-6} .

40. El compuesto o la sal de la reivindicación 39, en donde al menos un R^7 es metilo.

41. Un compuesto enumerado en la Tabla A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

43. Un método para modular una proteína RBM39, que comprende poner en contacto la proteína RBM39 con el compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o con la composición farmacéutica de la reivindicación 42.

44. El método de la reivindicación 43, en donde la modulación de una proteína RBM39 comprende degradar la proteína RBM39.

45. El método de la reivindicación 43 o 44, en donde la puesta en contacto del compuesto o la sal comprende administrarlo a un sujeto.

46. El método de la reivindicación 45, en donde el sujeto es un ser humano.

47. Un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad de RBM39 anómala en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o la composición farmacéutica de la reivindicación 42.

5 48. El método de la reivindicación 47, en donde la enfermedad es cáncer.

 49. El método de la reivindicación 48, en donde el cáncer es carcinoma de células renales.

10

15

20

25

30