

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 907 981**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 491/048** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2017 PCT/CN2017/083031**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17190669**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2017 E 17792495 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.02.2022 EP 3453707**

54 Título: **Derivado de benzazepina, método de preparación, composición farmacéutica y uso del mismo**

30 Prioridad:

**06.05.2016 CN 201610296748**  
**25.07.2016 CN 201610589219**  
**04.11.2016 CN 201610965360**  
**12.01.2017 CN 201710020298**  
**24.01.2017 CN 201710054038**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.04.2022**

73 Titular/es:

**SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO., LTD.**  
**(100.0%)**  
**F2, 5 Building 576 Libing Road, Zhangjiang Hi-**  
**Tech Park, Pudong New Area**  
**Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**GAO, DAXIN;**  
**WANG, YUXUN;**  
**CHEN, SHOUJUN y**  
**YANG, HEPING**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o**  
**Bemerkungen) en el folleto original publicado por**  
**la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 907 981 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivado de benzazepina, método de preparación, composición farmacéutica y uso del mismo

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un derivado de benzazepina, un método de preparación, una composición farmacéutica y uso del mismo.

**Técnicas anteriores**

Los receptores tipo Toll (TLRs) son proteínas importantes que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos, detectan e inician respuestas inmunitarias innatas y promueven el desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas. Los TLRs se expresan principalmente en células inmunitarias tales como las células dendríticas mieloides (mDC), las células dendríticas similares al plasma (pDC), los monocitos, las células B y los pulmones. En humanos, se considera que más de 10 TLRs tienen funciones significativas. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 y TLR6 se encuentran en la membrana celular y su función principal es reconocer ligandos macromoleculares extracelulares de bacterias y hongos. Por el contrario, TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 se encuentran en la membrana endosomal de las células, cuya función principal es reconocer los ácidos nucleicos exógenos de las células patógenas. Aunque la mayoría de los TLR funcionan a través de vías de señalización específicas (principalmente a través de la vía dependiente de MyD88), diferentes TLRs pueden coordinar diferentes moléculas posteriormente. La adición de TLRs específicos conduce a la activación de diferentes poblaciones de células y la producción de diferentes citocinas y otros mediadores inflamatorios, lo que da como resultado diferentes respuestas inmunitarias. Para la realización, cuando se une a un ligando, TLR8 forma un dímero y los cambios conformacionales dan como resultado la participación de la proteína adaptadora MyD88, que recluta una quinasa asociada al receptor de interleucina-1, lo que lleva a la activación posterior de vías de señalización, incluyendo la proteína quinasa asociada a mitógeno y el factor de transcripción NF- $\kappa$ B.

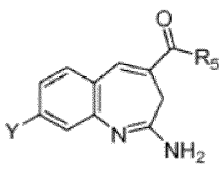
Los TLRs, principalmente TLR7, TLR8 y TLR9, ubicados en connotaciones, se han considerado como nuevas dianas atractivas para la inmunoterapia contra el cáncer (Kanzler, et al, 2007; Kreig 2008; Smits, et al, 2008; Hennessy, et al, 2010; Kaczanowska, et al, 2013; Beesu, et al, 2016). Para la realización, TLR7 activa pDC en respuesta a infecciones virales, induce altos niveles de interferón alfa e induce respuestas de células T adaptativas de las células principales a antígenos virales endógenos (Liu, et al, 2009). En comparación con TLR7 y TLR9, TLR8 se expresa más ampliamente en células inmunitarias de diferentes subtipos. Las células T reguladoras (Treg) tienen una potente inhibición de la respuesta inmunitaria y son obstáculos importantes para la inmunoterapia eficaz contra el cáncer. Se ha demostrado que la vía de señalización de TLR8 es necesaria y suficiente para la reversión de la función supresora de células Treg y la supresión de un tumor fuerte. Los agonistas selectivos de TLR8 activan de manera efectiva una variedad de células inmunitarias, incluyendo mDCs y monocitos (Gorden, et al, 2005), y promueven respuestas inmunitarias adaptativas a las células cancerosas (Krug, et al, 2003; Schnurr, et al, 2005). Las mDCs activadas fagocitan las células tumorales muertas y apoptóticas, y luego presentan los antígenos asociados con el tumor de forma cruzada a CD8<sup>+</sup> CTL de manera más eficaz que los pDCs (Berard, et al, 2000; Dalgaard, et al, 2005). Además, la activación de mDCs conduce a la liberación de TNF $\alpha$  e interleucina 12 (IL-12), lo que estimula la activación de células T y células NK. La activación de las células NK es el mecanismo principal de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). Por lo tanto, la muerte mejorada de células tumorales por parte de ADCC puede presentar una oportunidad terapéutica importante para los inhibidores selectivos de TLR8 (Lu, et al, 2011). Algunas terapias con anticuerpos monoclonales se utilizan ampliamente en pacientes con cáncer, tal como rituximab y trastuzumab, que pueden tratarse con ADCC (Ferris, et al, 2010). De hecho, la adición de agonistas de TLR8 a la terapia con mAb puede mejorar la ADCC y aumentar la eficacia de la terapia con mAb (Ferris, et al, 2015). Además, estudios recientes han demostrado que los agonistas de TLR8 tienen un efecto antitumoral directo, independiente de su función inmunomoduladora (Ignatz-Hoover, et al, 2015). Por lo tanto, los agonistas de TLR8 no solo pueden actuar como un solo fármaco para la terapia, sino que también pueden mejorar la respuesta inmunitaria del huésped para mejorar la eficacia de una variedad de quimioterapia y fármacos anticancerosos dirigidos.

Entre los miembros de la familia de TLRs que reconocen el ácido nucleico de microorganismos patógenos, TLR7 y TLR8 tienen una alta homología y pueden reconocer algunas pequeñas moléculas sintéticas con actividad antiviral, tal como las imidazoquinolinas (ligandos de TLR7 y TLR8). Las imidazoquinolinas se estudiaron en un modelo de herpes genital de cobayas infectadas con HSV y se encontró que tenían un efecto pequeño sobre la replicación viral in vitro, pero tenían un fuerte efecto in vivo, lo que indica que estos compuestos pueden promover las citoquinas proinflamatorias y regular las citoquinas en células inmunitarias y conducir a una respuesta antiviral (Int Immunopharmacol 2002; 2: 443-451). Más importante aún, TLR7 y TLR8 pueden reconocer ssRNA viral. Los estudios han demostrado que los virus ssRNA son ligandos naturales de TLR7 y TLR8, tal como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) de tipo I, el virus de la gripe, el virus Sendai, el virus del dengue, el virus de la enfermedad de Newcastle (NDV), el virus de la estomatitis vesicular (VSV) y el virus de la hepatitis C (HCV), etc. TLR8 reconoce compuestos antivirales, virus ssRNA, oligonucleótidos sintéticos, etc., induce Th1, inhibe la secreción de citoquinas Th2 y la proliferación de Tregs a través de la vía de señalización dependiente de MyD88, media la inmunidad antiviral y ejerce efectos anti-infecciosos y anti-alérgicos.

La estructura cristalina de rayos X de la proteína TLR8 y sus miembros de la familia de TLR asociados se han estudiado

ampliamente, lo que promoverá aún más el diseño y la optimización de fármacos basados en la estructura.

El documento de Patente WO2011022508 describe un compuesto que tiene una fórmula de

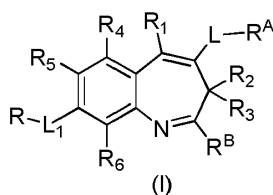


y composiciones y métodos útiles para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8.

- 5 Por lo tanto, TLR8 es actualmente una diana terapéutica atractiva. Aunque ha habido más estudios sobre los TLRs, todavía hay grandes oportunidades para una mayor expansión de sus aplicaciones y ventajas. Los compuestos y aplicaciones descritos en la presente memoria contribuirán al desarrollo de agonistas de TLR8 para satisfacer necesidades clínicamente insatisfechas.

### Contenido de la divulgación

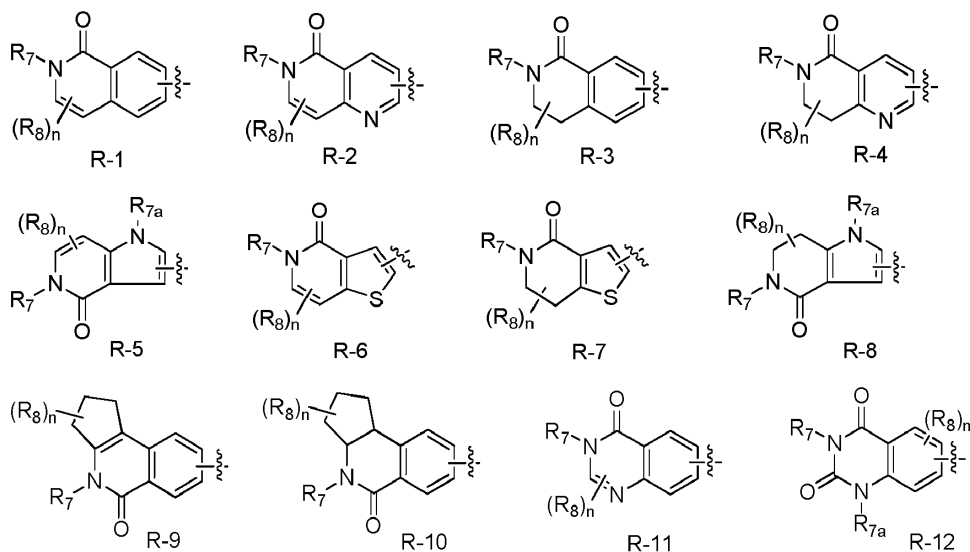
- 10 El problema técnico a resolver en la presente divulgación es proporcionar un nuevo derivado de benzazepina, un método de preparación, una composición farmacéutica y el uso de los mismos. El derivado de benzazepina de la presente divulgación tiene un buen efecto regulador sobre los TLRs y puede tratar, aliviar y/o prevenir de forma eficaz varias enfermedades relacionadas provocadas por la inmunosupresión, tal como el cáncer, enfermedades autoinmunes, infección, inflamación, rechazo de trasplantes, injerto contra enfermedad del huésped, etc.
- 15 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, un derivado isotópico estable o una sal farmacéuticamente aceptable;

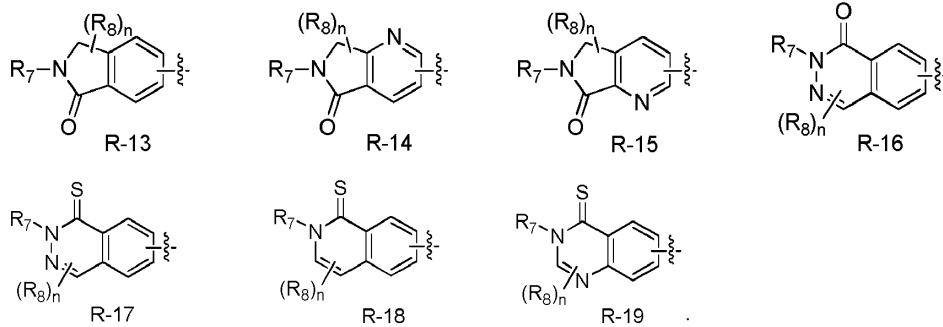


en donde, L es -C(O)-, -C(S)- o -S(O)2-;

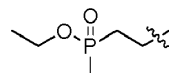
L1 es un enlace;

- 20 R se selecciona del grupo que consiste en R-1 a R-19:

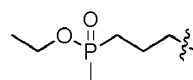




5 cada uno de  $R_7$  y  $R_{7a}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo,  $Cy^1$ ,  $-L_2-Cy^1$ ,  $-SR_d$ ,  $-OR_d$ ,  $-C(O)OR_d$ ,  $-C(O)R_d$ ,  $-C(O)NR_dR_e$ ,  $-C(O)NR_dS(O)_2R_e$ ,  $-C(=NH)R_e$ ,  $-C(=NH)NR_dR_e$ ,  $-S(O)_2R_e$  y  $S(O)_2NR_dR_e$ ; en donde el alquilo, alquenilo o alquinilo no está sustituido o está sustituido en cualquier posición por uno o más de un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR_d$ ,  $-OR_d$ ,  $-OC(O)R_d$ ,  $-OC(O)OR_d$ ,  $-OC(O)NR_dR_e$ ,  $-C(O)OR_d$ ,  $-C(O)R_d$ ,  $-C(O)NR_dR_e$ ,  $-C(O)NR_dS(O)_2R_e$ ,  $-NR_dR_e$ ,  $-NR_dC(O)R_e$ ,  $-N(R_d)C(O)OR_e$ ,  $-N(R_d)C(O)NR_dR_e$ ,  $-NR_dC(=NH)R_e$ ,  $-NR_dC(=NH)NR_dR_e$ ,  $-NR_dS(O)_2R_e$ ,  $-NR_dS(O)_2NR_dR_e$ ,  $-N(R_d)C(O)N(R_d)S(O)_2R_e$ ,  $-S(O)_{1-2}R_e$ ,  $-S(O)_2NR_dR_e$ ,  $-S(O)(=NCN)R_e$ ,  $-S(O)(=NR_d)R_e$ ,  $-S(O)(=NSO_2R_d)R_e$ ,  $-S(O)_2N(R_d)C(O)R_e$ ,  $-S(O)_2N(R_d)C(O)NR_dR_e$ ,  $-P(O)(OR_d)_2$ ,  $-OP(O)(OR_d)_2$  o  $-B(OR_d)_2$ ; o  $R_7$  es



o



15 cada uno de  $R_8$  es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo,  $Cy^1$ ,  $-L_2-Cy^1$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR_d$ ,  $-OR_d$ ,  $-OC(O)R_d$ ,  $-OC(O)OR_d$ ,  $-OC(O)NR_dR_e$ ,  $-C(O)OR_d$ ,  $-C(O)NR_dR_e$ ,  $-C(O)NR_dS(O)_2R_e$ ,  $-C(=NH)R_e$ ,  $-C(=NH)NR_dR_e$ ,  $-NR_dR_e$ ,  $-NR_dC(O)R_e$ ,  $-N(R_d)C(O)OR_e$ ,  $-N(R_d)C(O)NR_dR_e$ ,  $-NR_dS(O)_2R_e$ ,  $-NR_dC(=NH)R_e$ ,  $-NR_dC(=NH)NR_dR_e$ ,  $-S(O)_{1-2}R_e$ ,  $-S(O)_2NR_dR_e$  y  $-NR_dS(O)_2NR_dR_e$ ; en donde el alquilo, alquenilo o alquinilo no está sustituido o está sustituido en cualquier posición por uno o más de un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR_d$ ,  $-OR_d$ ,  $-OC(O)R_d$ ,  $-OC(O)OR_d$ ,  $-OC(O)NR_dR_e$ ,  $-C(O)OR_d$ ,  $-C(O)R_d$ ,  $-C(O)NR_dR_e$ ,  $-C(O)NR_dS(O)_2R_e$ ,  $-NR_dR_e$ ,  $-NR_dC(O)R_e$ ,  $-N(R_d)C(O)OR_e$ ,  $-N(R_d)C(O)NR_dR_e$ ,  $-NR_dC(=NH)R_e$ ,  $-NR_dC(=NH)NR_dR_e$ ,  $-NR_dS(O)_2R_e$ ,  $-NR_dS(O)_2NR_dR_e$ ,  $-N(R_d)C(O)N(R_d)S(O)_2R_e$ ,  $-S(O)_{1-2}R_e$ ,  $-S(O)_2NR_dR_e$ ,  $-S(O)_2N(R_d)C(O)R_e$  o  $S(O)_2N(R_d)C(O)NR_dR_e$ ;

20 cada uno de  $n$  es independientemente 1, 2 ó 3;

$L_2$  es un enlace, alquenileno de  $C_{2-6}$ , alquinileno de  $C_{2-6}$ , o  $-(CR_{a1}R_{b1})_m-$ ;

25 cada uno de  $Cy^1$  es independientemente cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; el  $Cy^1$  no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición por uno o más de un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquenilo, alquinilo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR_{d2}$ ,  $-OR_{d2}$ ,  $-OC(O)R_{d2}$ ,  $-OC(O)OR_{d2}$ ,  $-OC(O)NR_{d2}R_{e2}$ ,  $-C(O)OR_{d2}$ ,  $-C(O)R_{d2}$ ,  $-C(O)NR_{d2}R_{e2}$ ,  $-NR_{d2}R_{e2}$ ,  $-NR_{d2}C(O)R_{e2}$ ,  $-N(R_{d2})C(O)OR_{e2}$ ,  $-N(R_{d2})C(O)NR_{d2}R_{e2}$ ,  $-NR_{d2}S(O)_2R_{e2}$ ,  $-NR_{d2}C(=NH)R_{e2}$ ,  $-NR_{d2}C(=NH)NR_{d2}R_{e2}$ ,  $-S(O)_{1-2}R_{e2}$ ,  $-S(O)_2NR_{d2}R_{e2}$  y  $-NR_{d2}S(O)_2NR_{d2}R_{e2}$ ;

30  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio o alquilo;

o,  $R_2$  y  $R_3$  junto con el átomo de C al que están unidos, forman un cicloalquilo de  $C_{3-8}$  o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

35  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, halógeno, amino, ciano, nitro, alquilo de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , haloalcoxi de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , hidroxialquilo de  $C_{1-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

$R^A$  se selecciona de  $-OR_{d1}$  o  $-NR_{d1}R_{e1}$ ;

$R^B$  es  $-NR_{d1}R_{e1}$ ;

40 cada uno de  $R_{a1}$  y  $R_{b1}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxi de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , cicloalquilo de  $C_{3-8}$ , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros arilo de  $C_{6-10}$ ,

- heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenil alquilo de C<sub>1-6</sub> o heteroarilo de 5 a 6 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>; el alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 6 miembros no están sustituidos o están sustituidos en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi de C<sub>1-6</sub>;
- o R<sub>a1</sub> y R<sub>b1</sub> junto con el átomo de C al que están unidos, forman un cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;
- cada uno de R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>d1</sub> y R<sub>e1</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo alquilo de C<sub>1-6</sub> o heteroarilo de 5 a 6 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>; R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>d1</sub> o R<sub>e1</sub> no están sustituidos o están sustituidos en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilamino de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub> y alquinilo de C<sub>2-6</sub>;
- o, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub>, o R<sub>d1</sub> y R<sub>e1</sub> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; el heterocicloalquilo puede comprender además de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; el heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, alquilo de C<sub>1-3</sub>, amino alquilo de C<sub>1-3</sub>, -OR<sub>d2</sub>, -OC(O)R<sub>d2</sub>, -OC(O)OR<sub>d2</sub>, -OC(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -C(O)OR<sub>d2</sub>, -C(O)R<sub>d2</sub>, -C(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(O)R<sub>e2</sub>, -N(R<sub>d2</sub>)C(O)OR<sub>e2</sub>, -N(R<sub>d2</sub>)C(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(=NH)R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(=NH)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sub>d2</sub> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>;
- cada uno de R<sub>d2</sub> y R<sub>e2</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub>, alquinilo de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo alquilo de C<sub>1-6</sub> o heteroarilo de 5 a 6 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>; R<sub>d2</sub> o R<sub>e2</sub> no están sustituidos o están sustituidos en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilamino de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquenilo de C<sub>2-6</sub> y alquinilo de C<sub>2-6</sub>; o, R<sub>d2</sub> y R<sub>e2</sub> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;
- cada uno de m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.
- En una realización preferida de la presente invención, R<sub>1</sub> es preferiblemente H.
- En una realización preferida de la presente invención, R<sub>2</sub> es preferiblemente H.
- En una realización preferida de la presente invención, R<sub>3</sub> es preferiblemente H.
- En una realización preferida de la presente invención, cada uno de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se selecciona preferiblemente de H, D, F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN o -NH<sub>2</sub>;
- en otra realización preferida de la presente invención, cada uno de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se selecciona preferiblemente de H, I, F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN o -NH<sub>2</sub>;
- en otra realización preferida de la presente invención, cada uno de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se selecciona preferiblemente de H, F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN o -NH<sub>2</sub>.
- En una realización preferida de la presente invención, en R<sup>A</sup>, cada uno de R<sub>d1</sub> y R<sub>e1</sub> se selecciona preferiblemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; R<sub>d1</sub> o R<sub>e1</sub> no están sustituidos o están sustituidos selectivamente en cualquier posición por un hidroxilo.
- o R<sub>d1</sub> y R<sub>e1</sub> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de C<sub>3-8</sub>; el heterocicloalquilo puede contener además 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; el heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido adicionalmente en cualquier posición por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1-4</sub>, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, o aminoalquilo de C<sub>1-3</sub>.
- En una realización preferida de la presente invención, R<sup>B</sup> es preferiblemente -NH<sub>2</sub>.
- En una realización preferida de la presente invención, R se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en R-1 a R-11 y R-13 a R-16; cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>7a</sub> se define preferiblemente como antes, en el que el alquilo, alquenilo o alquinilo en la definición de R<sub>7</sub> o R<sub>7a</sub> no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición por uno o más de un sustituyente como se describe anteriormente excepto por -S(O)(=NCN)R<sub>e</sub>, -S(O)(=NR<sub>d</sub>)R<sub>e</sub>, -S(O)(=NSO<sub>2</sub>R<sub>d</sub>)R<sub>e</sub>, -P(O)(OR<sub>d</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sub>d</sub>)<sub>2</sub> o -B(OR<sub>d</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>8</sub> se define preferiblemente como antes.
- En una realización preferida de la presente invención, R se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en R-1 a R-16; cada uno de R<sub>7</sub> y R<sub>7a</sub> se define preferiblemente como antes, en el que el alquilo, alquenilo o alquinilo en la

definición de  $R_7$  o  $R_{7a}$  no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición por uno o más de un sustituyente excepto por  $-P(O)(OR_d)_2$ ,  $-OP(O)(OR_d)_2$  o  $-B(OR_d)_2$ ;  $R_8$  se define preferiblemente como anteriormente.

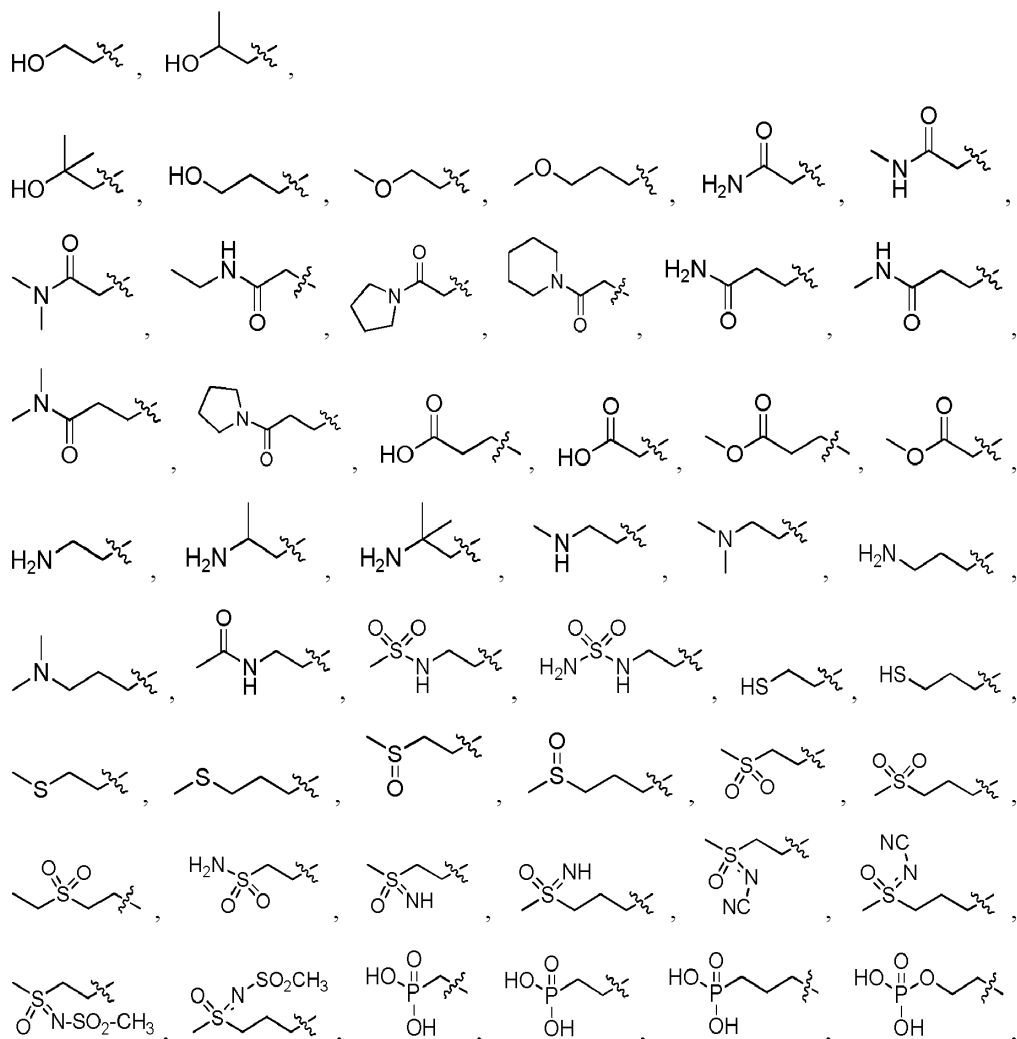
En una realización preferida de la presente invención,  $R$  se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en  $R-1$  a  $R-18$ ; cada uno de  $R_7$  y  $R_{7a}$  se define preferiblemente como antes.

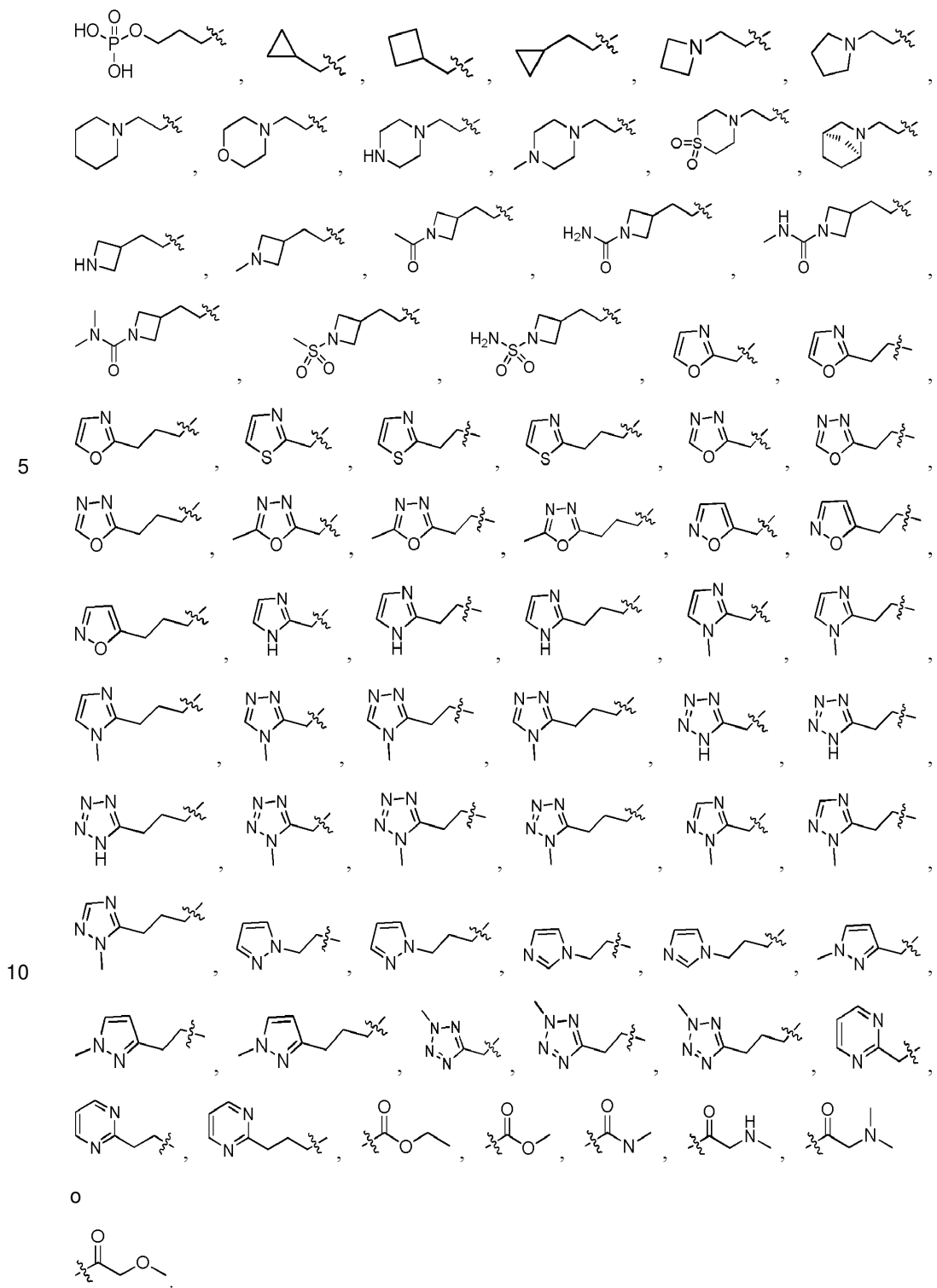
- 5 En una realización preferida de la presente invención, en la definición de  $R$ ,  $R_7$  es preferiblemente hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$ , haloalquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ ,  $Cy^1$ ,  $-L_2-Cy^1$ ,  $-SR_d$ ,  $-OR_d$ ,  $-C(O)OR_d$ ,  $-C(O)R_d$ ,  $-C(O)NR_dR_e$ ,  $-C(=NH)R_e$ ,  $-C(=NH)NR_dR_e$ ,  $-S(O)_2R_e$  o  $-S(O)_2NR_dR_e$ ; en donde el alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$  o alquinilo de  $C_{2-6}$  no están sustituidos o están sustituidos selectivamente en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-SR_d$ ,  $-OR_d$ ,  $-OC(O)R_d$ ,  $-OC(O)OR_d$ ,  $-OC(O)NR_dR_e$ ,  $-C(O)OR_d$ ,  $-C(O)R_d$ ,  $-C(O)NR_dR_e$ ,  $-NR_dR_e$ ,  $-NR_dC(O)R_e$ ,  $-N(R_d)C(O)OR_e$ ,  $-N(R_d)C(O)NR_dR_e$ ,  $-NR_dS(O)_2R_e$ ,  $-NR_dC(=NH)R_e$ ,  $-NR_dC(=NH)NR_dR_e$ ,  $-S(O)_{1-2}R_e$ ,  $-S(O)(=NCN)R_e$ ,  $-S(O)(=NR_d)R_e$ ,  $-S(O)(=NSO_2R_d)R_e$ ,  $-S(O)_2NR_dR_e$ ,  $-NR_dS(O)_2NR_dR_e$ ,  $-P(O)(OR_d)_2$ ,  $-OP(O)(OR_d)_2$  o  $-B(OR_d)_2$ ;  $L_2$ ,  $Cy^1$ ,  $R_d$  y  $R_e$  se definen como anteriormente.

- 15 En una realización preferida de la presente invención, en la definición de  $R$ ,  $R_7$  preferiblemente se define como anteriormente, en donde el alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$  o alquinilo de  $C_{2-6}$  no están sustituidos o están sustituidos selectivamente en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes como se define anteriormente distintos de  $-S(O)(=NCN)R_e$ ,  $-S(O)(=NR_d)R_e$ ,  $-S(O)(=NSO_2R_d)R_e$ ,  $-P(O)(OR_d)_2$ ,  $-OP(O)(OR_d)_2$  o  $-B(OR_d)_2$ .

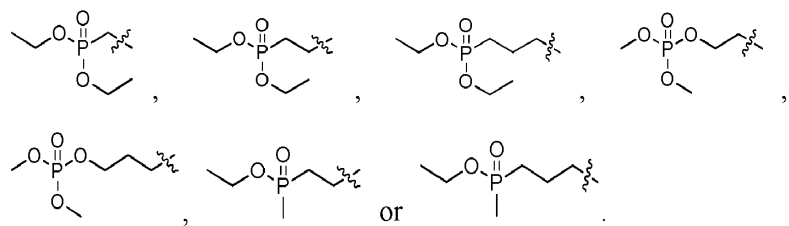
En otra realización preferida de la invención, en la definición de  $R$ ,  $R_7$  se define preferiblemente como anteriormente, en el que el alquilo de  $C_{1-6}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$  o alquinilo de  $C_{2-6}$  no están sustituidos o están sustituidos selectivamente en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes distintos de  $-P(O)(OR_d)_2$ ,  $-OP(O)(OR_d)_2$  o  $-B(OR_d)_2$ .

- 20 En una realización preferida de la presente invención, en la definición de  $R$ ,  $R_7$  es preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, neopentilo, terc-amilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

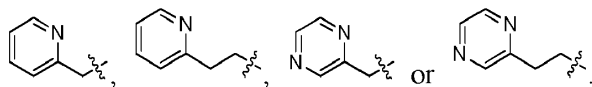




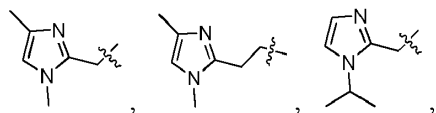
15 En una realización preferida de la presente invención, en la definición de R, R<sub>7</sub> es más preferiblemente



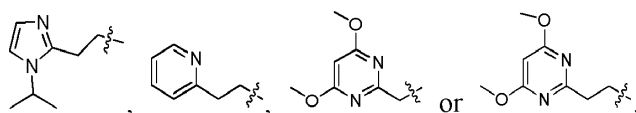
En una realización preferida de la presente invención, en la definición de R, R<sub>7</sub> es más preferiblemente bencilo,



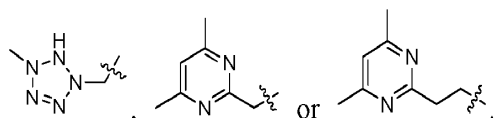
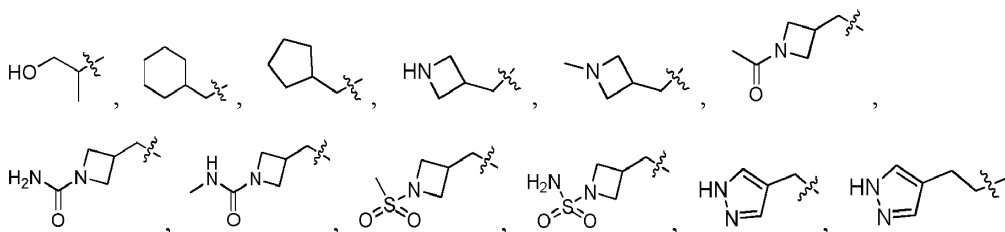
En otra realización preferida de la presente invención, en la definición de R, R<sub>7</sub> es más preferiblemente bencilo, piridilo, pirimidinilo,



5



En una realización preferida de la invención, en la definición de R, R<sub>7</sub> es más preferiblemente



10

En una realización preferida de la presente invención, en la definición de R, R<sub>7a</sub> es preferiblemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, Cy<sup>1</sup> o -L<sub>2</sub>-Cy<sup>1</sup>, en donde el alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub> o alquino de C<sub>2-6</sub> no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>d</sub>, -OR<sub>d</sub>, -OC(O)R<sub>d</sub>, -OC(O)OR<sub>d</sub>, -OC(O)NR<sub>d</sub>Re, -C(O)OR<sub>d</sub>, -C(O)NR<sub>d</sub>Re, -NR<sub>d</sub>Re, -NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>e</sub>, -N(R<sub>d</sub>)C(O)OR<sub>e</sub>, -N(R<sub>d</sub>)C(O)NR<sub>d</sub>Re, -NR<sub>d</sub>S(O)<sub>2</sub>Re, -NR<sub>d</sub>C(=NH)R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>C(=NH)NR<sub>d</sub>Re, -S(O)<sub>1-2</sub>Re, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>Re y -NR<sub>d</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>Re; L<sub>2</sub>, Cy<sup>1</sup>, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> se definen como anteriormente.

15

En una realización preferida de la presente invención, en la definición de R, R<sub>7a</sub> es más preferiblemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub> (tal como, metilo o etilo).

En una realización preferida de la presente invención, en la definición de R, R<sub>8</sub> es más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, terc-butilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, F, Cl o Br; o R<sub>8</sub> es preferiblemente un sustituyente distinto de -OCH<sub>3</sub>.

20

En la definición de R, n es preferentemente 1 ó 2; n es más preferiblemente 1.

En una realización preferida de la presente invención, L<sub>2</sub> es preferiblemente un enlace o -(CR<sub>a1</sub>R<sub>b1</sub>)<sub>m</sub>.

En otra realización preferida de la presente invención, L<sub>2</sub> es preferiblemente un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>- o

25



En otra realización preferida de la presente invención, L<sub>2</sub> es preferiblemente un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-.

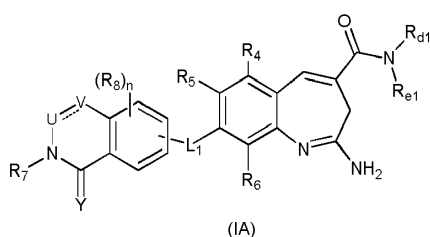
En una realización preferida de la presente invención, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>d1</sub>, R<sub>e1</sub>, R<sub>d2</sub> o R<sub>e2</sub> están preferiblemente no sustituidos o sustituidos selectivamente en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo de C<sub>1-4</sub>, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-3</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub> y alquino de C<sub>2-6</sub>.

30

En una realización preferida de la presente invención,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_{d1}$ ,  $R_{e1}$ ,  $R_{d2}$  o  $R_{e2}$  están preferiblemente no sustituidos o sustituidos selectivamente en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo de  $C_{1-4}$ , haloalquilo de  $C_{1-3}$ , haloalcoxi de  $C_{1-3}$ , alcoxi de  $C_{1-3}$ , alquilamino de  $C_{1-3}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$  y alquinilo de  $C_{2-6}$ .

- 5 En una realización preferida de la presente invención,  $R_d$  y  $R_e$ , o  $R_{d1}$  y  $R_{e1}$ , o  $R_{d2}$  y  $R_{e2}$  junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; el heterocicloalquilo contiene además de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; el heterocicloalquilo está preferiblemente no sustituido o sustituido en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, carboxilo, ciano, alquilo de  $C_{1-4}$ , haloalquilo de  $C_{1-3}$ , haloalcoxi de  $C_{1-3}$ , alquenilo de  $C_{2-6}$ , alquinilo de  $C_{2-6}$ , hidroxialquilo, aminoalquilo,  $-OR_{d2}$ ,  $-OC(O)R_{d2}$ ,  $-OC(O)OR_{d2}$ ,  $-OC(O)NR_{d2}R_{e2}$ ,  $-C(O)OR_{d2}$ ,  $-C(O)R_{d2}$ ,  $-C(O)NR_{d2}R_{e2}$ ,  $-NR_{d2}R_{e2}$ ,  $-NR_{d2}C(O)R_{e2}$ ,  $-N(R_{d2})C(O)OR_{e2}$ ,  $-N(R_{d2})C(O)NR_{d2}R_{e2}$ ,  $-NR_{d2}S(O)_2R_{e2}$ ,  $-NR_{d2}C(=NH)R_{e2}$ ,  $-NR_{d2}C(=NH)NR_{d2}R_{e2}$ ,  $-S(O)_{1-2}R_{d2}$  y  $-S(O)_2NR_{d2}R_{e2}$ .

- 15 El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente un compuesto de fórmula (IA), un estereoisómero, un derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



en donde,

==== es un enlace simple o un enlace doble, U es N, C( $R_8$ ) o C(O), V es N, C( $R_8$ ) o N( $R_{7a}$ );

====, U y V son cualquier combinación de lo siguiente:

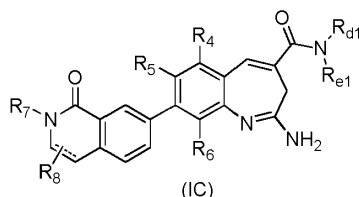
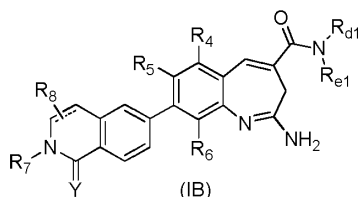
- 20 ===== es un doble enlace, U es N, V es C( $R_8$ );  
 ===== es un doble enlace, U es C( $R_8$ ), V es N;  
 ===== es un doble enlace, U es C( $R_8$ ), V es C( $R_8$ );  
 ===== es un enlace sencillo, U es C( $R_8$ ), V es C( $R_8$ );  
 ===== es un enlace sencillo, U es C(O), V es N( $R_{7a}$ );

- 25 Y es O o S;

n es 1;

$L_1$ ,  $R_{d1}$ ,  $R_{e1}$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_{7a}$  y  $R_8$  se definen como anteriormente.

- 30 El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente un compuesto de fórmula (IB) o (IC), un estereoisómero, un derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



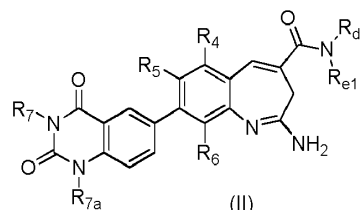
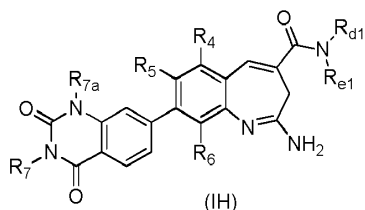
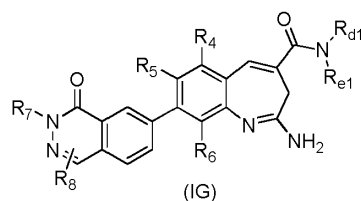
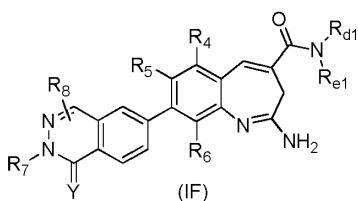
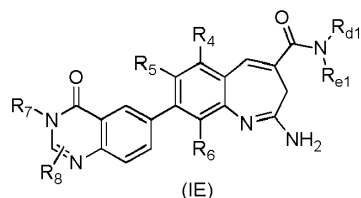
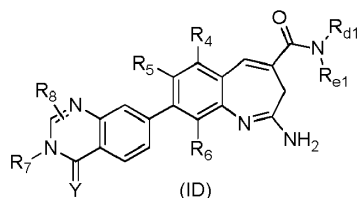
en donde, ===== es un enlace simple o un enlace doble;

$R_{d1}$ ,  $R_{e1}$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  e Y se definen como anteriormente.

En una realización preferida de la presente invención, en el compuesto de fórmula (IB) o (IC), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable, Y es preferiblemente O.

El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente un compuesto de fórmula (ID), (IE), (IF), (IG), (IH) o (II), un estereoisómero, un derivado isotópico estable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

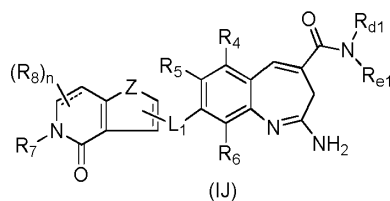
5



en donde, R<sub>d1</sub>, R<sub>e1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub>, R<sub>8</sub> e Y se definen como anteriormente.

- 10 En una realización preferida de la presente invención, en el compuesto de fórmula (ID) o (IF), el estereoisómero, un derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Y es preferiblemente O.

El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente un compuesto de fórmula (IJ), un estereoisómero, un derivado isotópico estable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



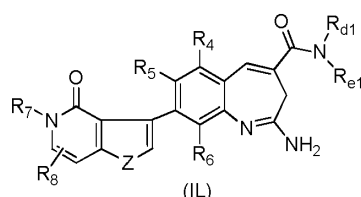
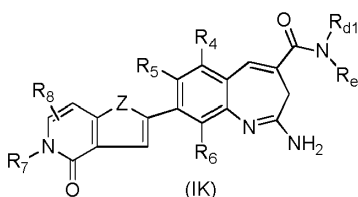
15

en donde,  $\text{---}$  es un enlace simple o un enlace doble; Z es N(R<sub>7a</sub>) o S;

n es 1 ó 2;

L<sub>1</sub>, R<sub>d1</sub>, R<sub>e1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub> y R<sub>8</sub> se definen como anteriormente.

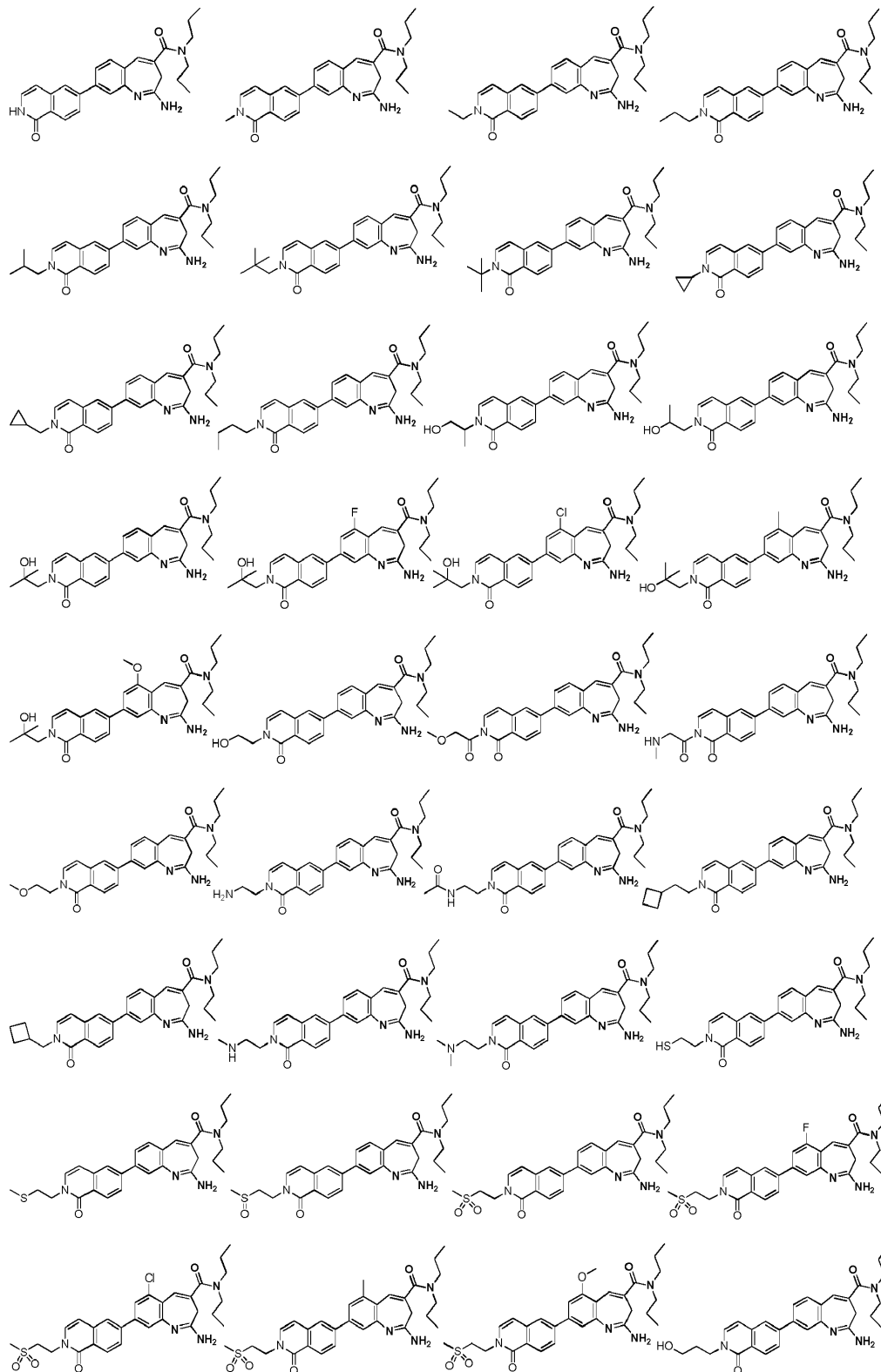
- 20 El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente un compuesto de fórmula (IK) o (IL), un estereoisómero, un derivado isotópico estable o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

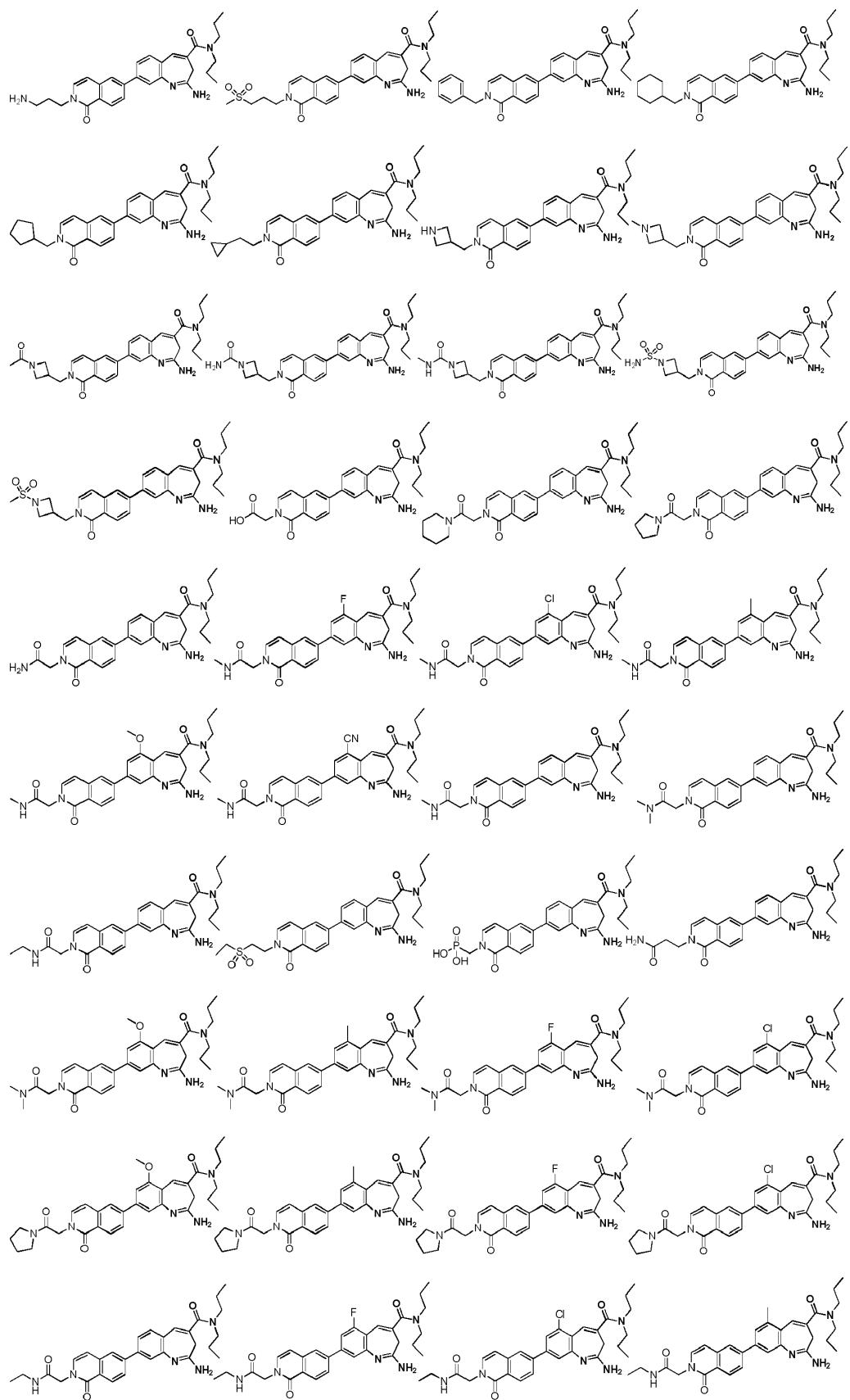


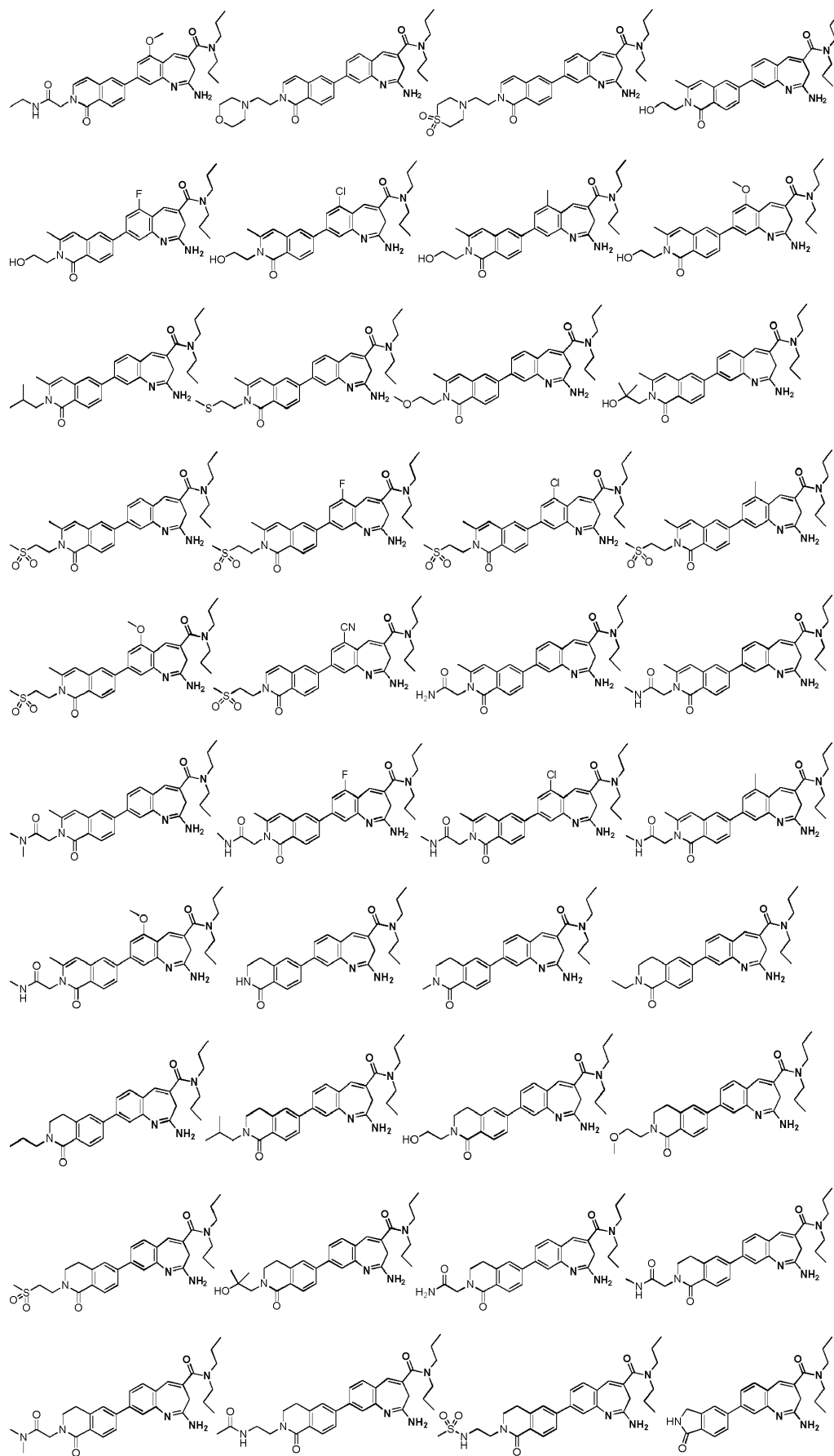
en donde, Z es NH, N(CH<sub>3</sub>) o S;

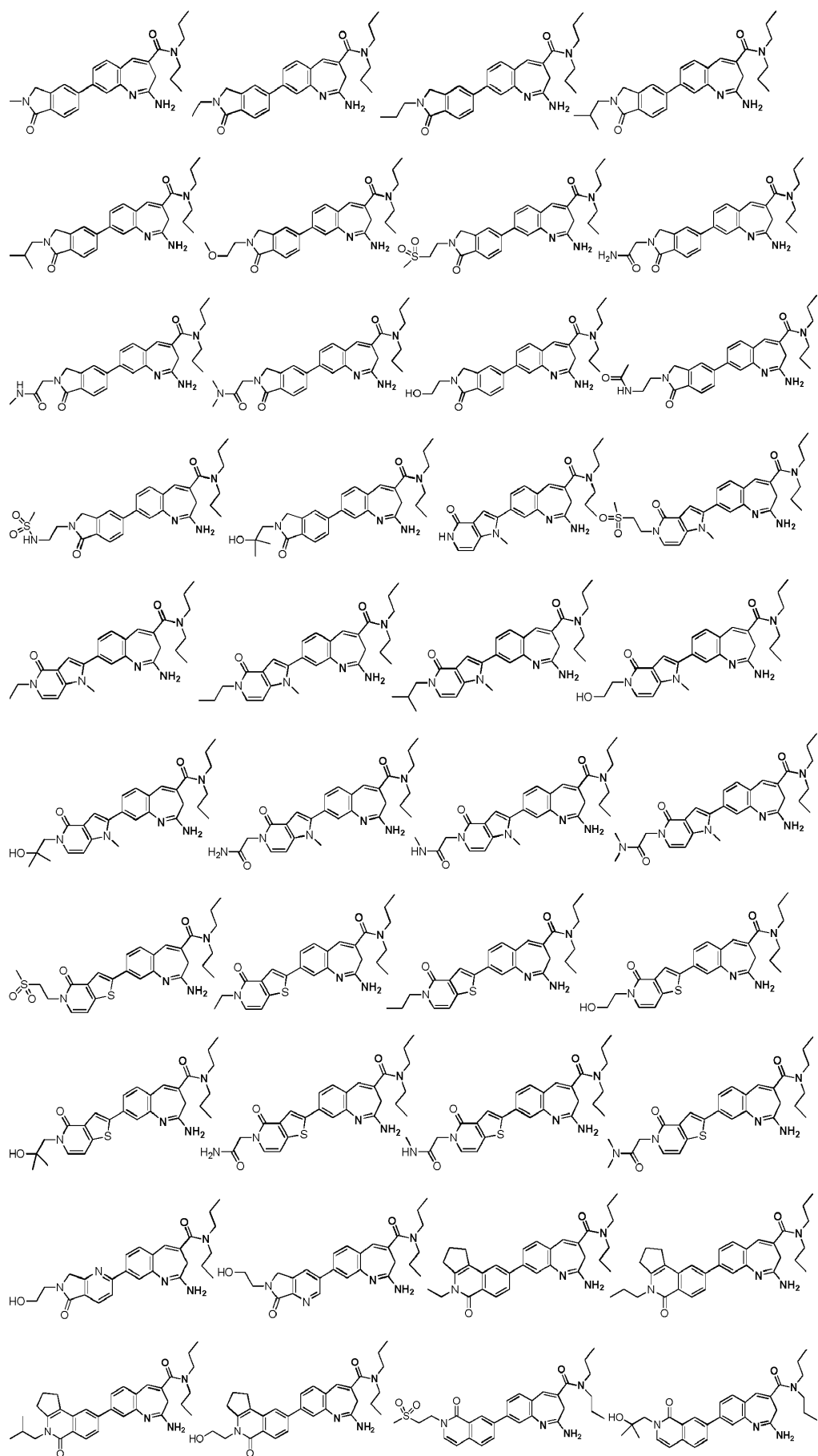
R<sub>d1</sub>, R<sub>e1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se definen como anteriormente.

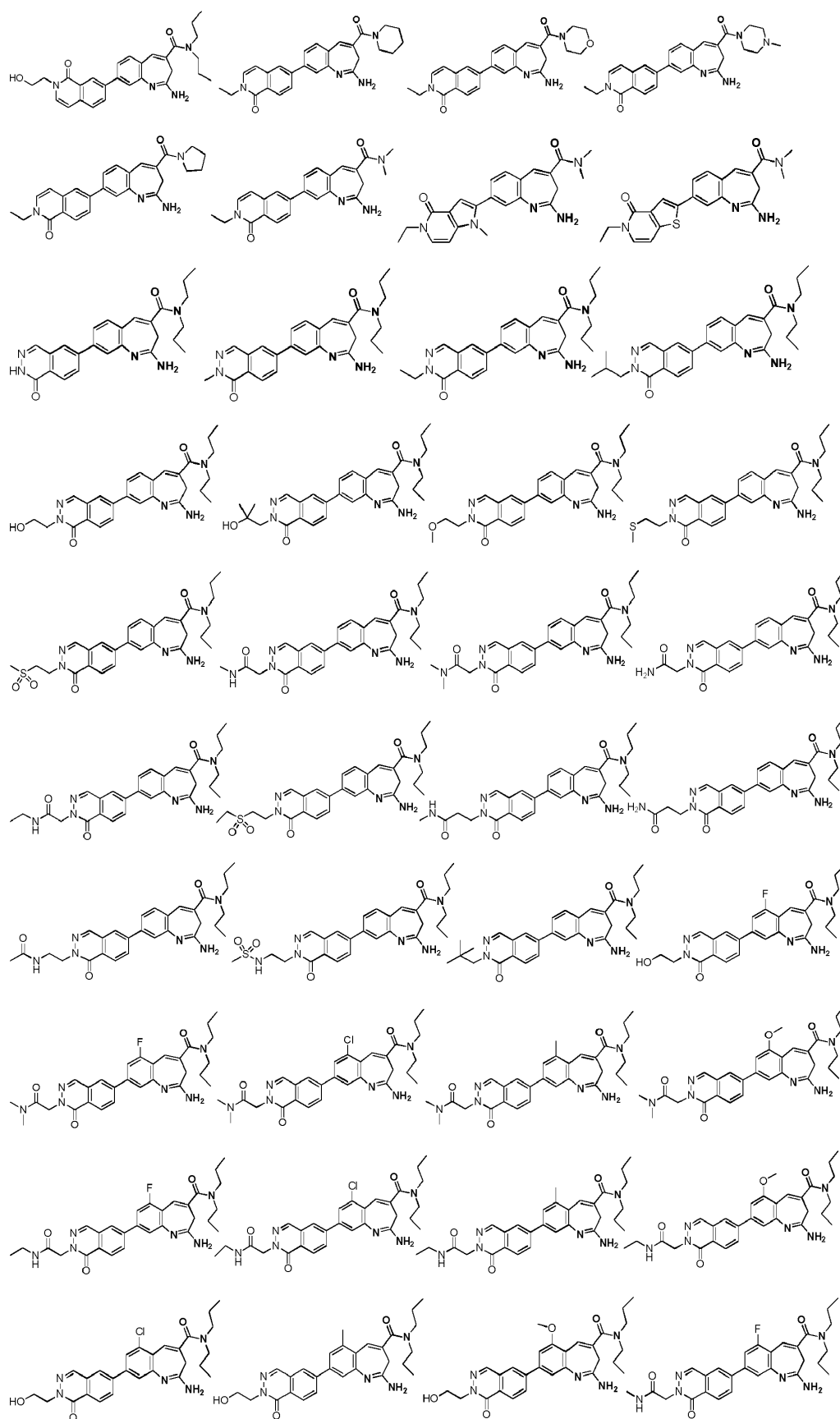
El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en:

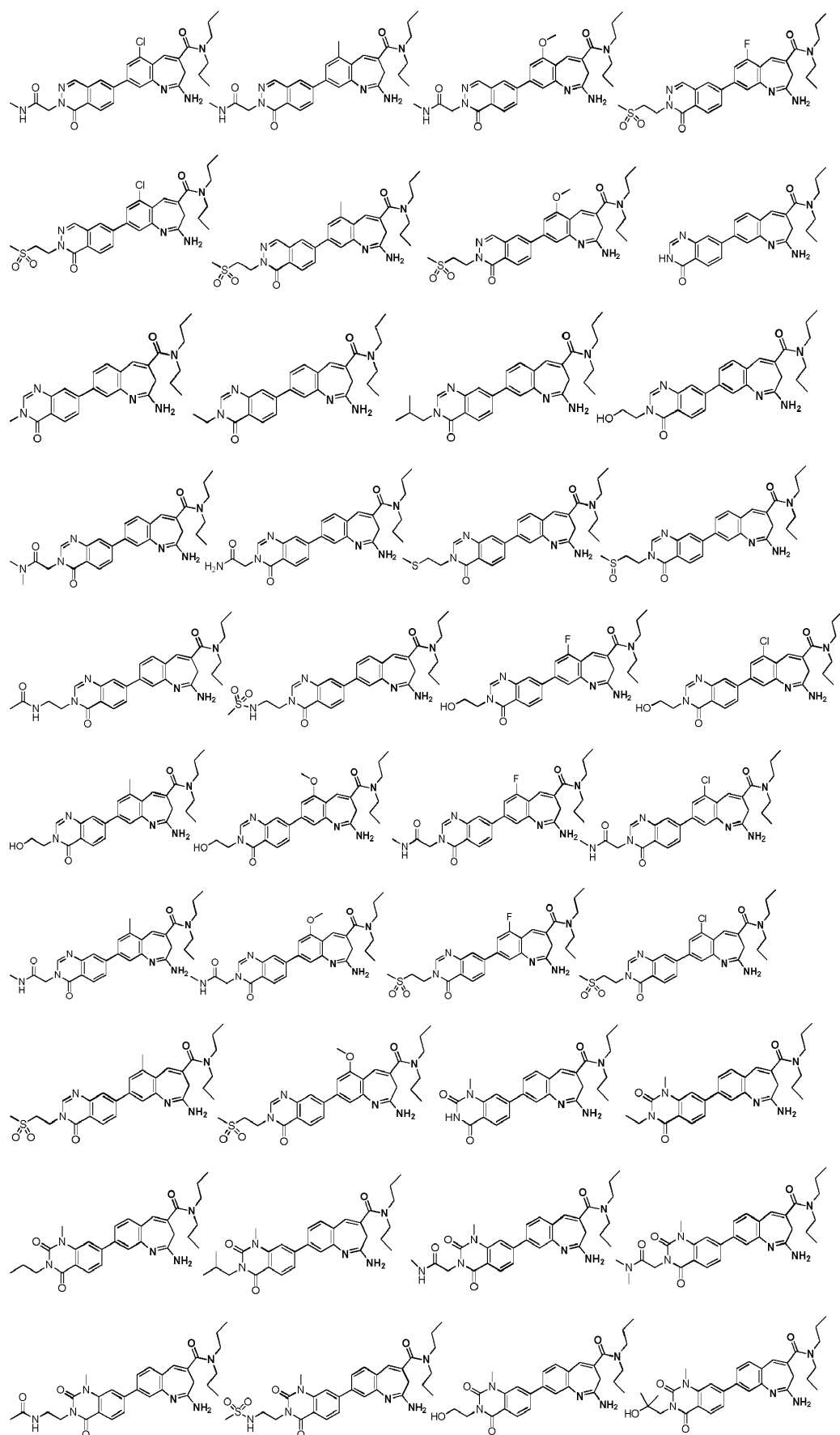


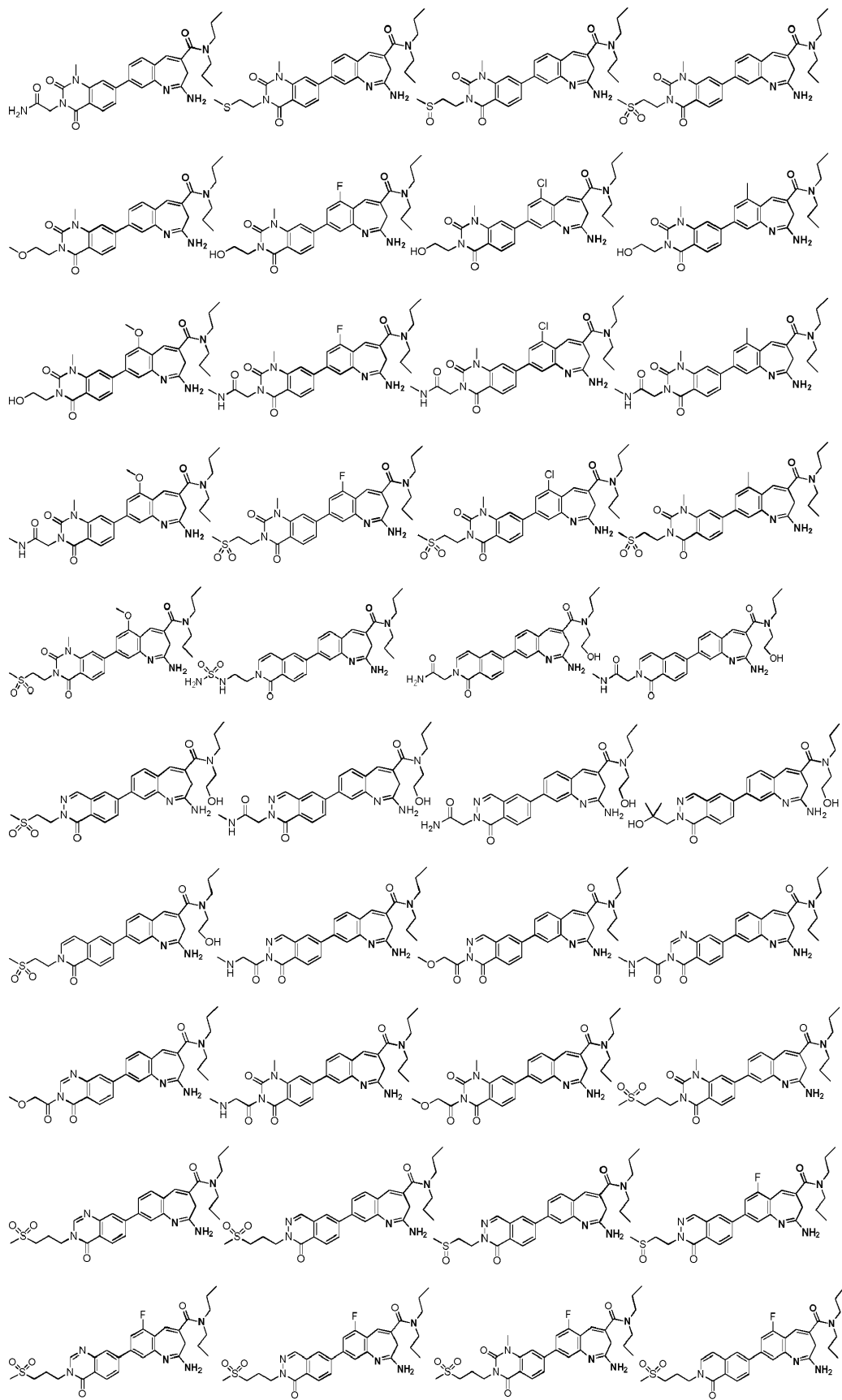


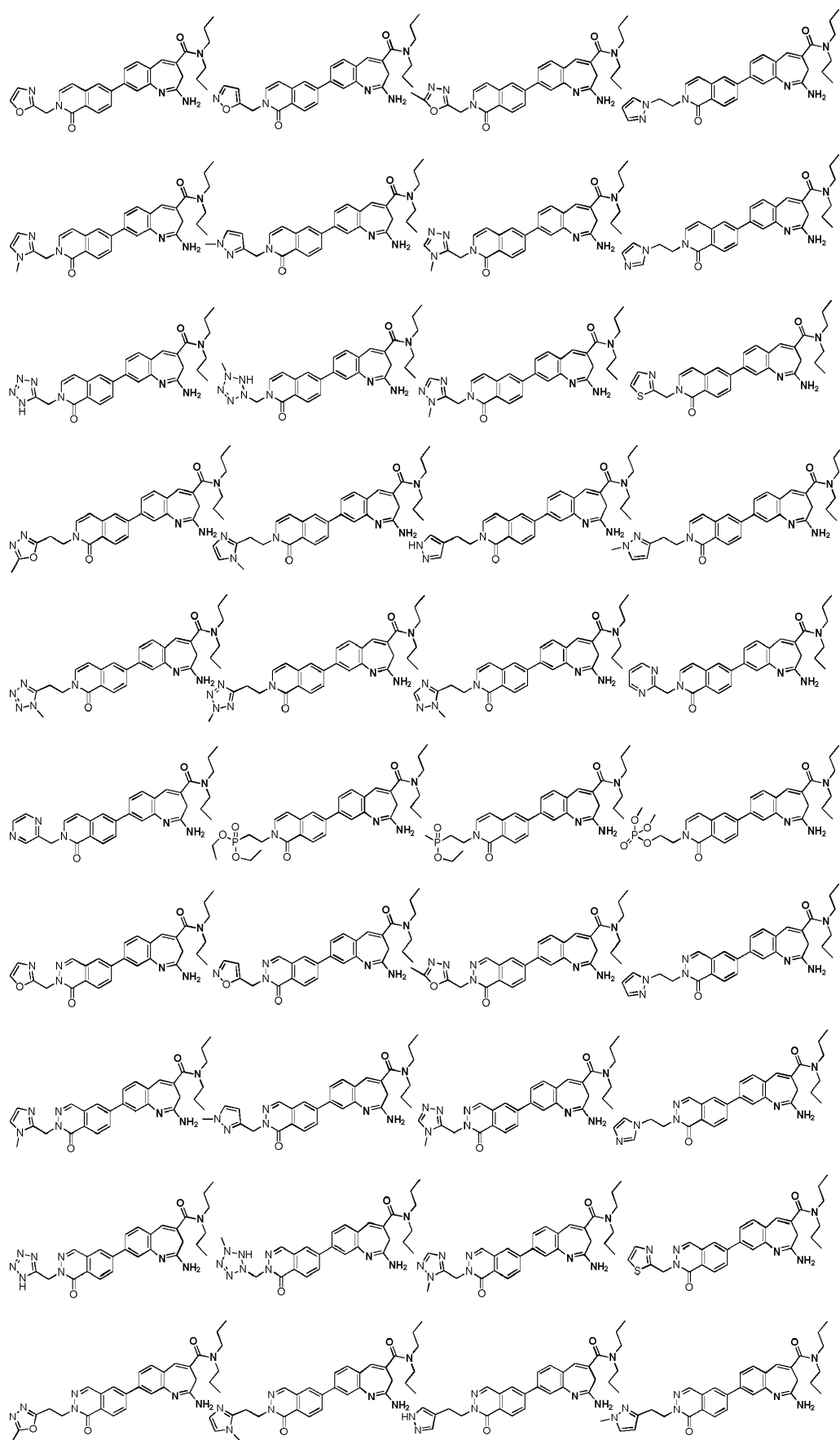


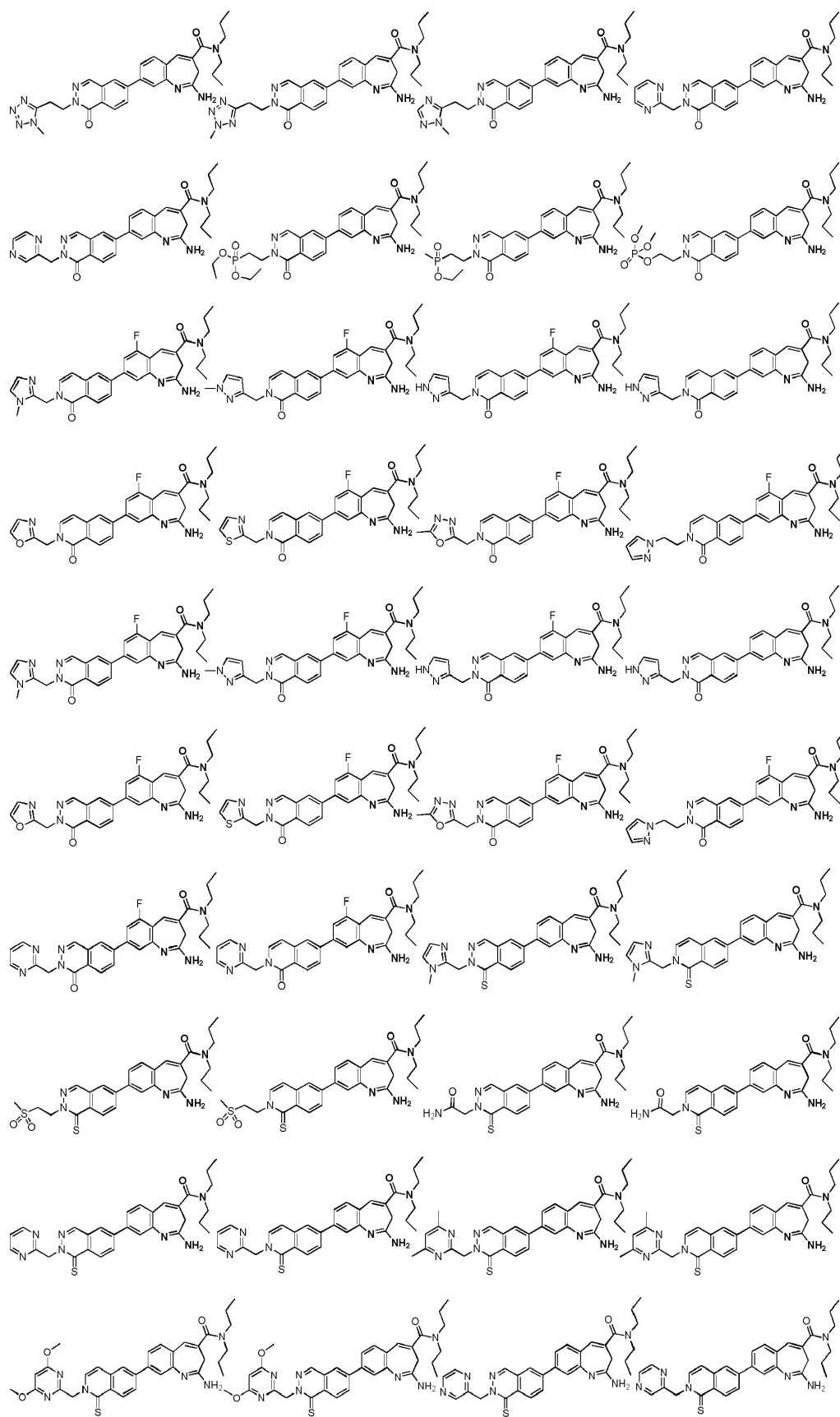


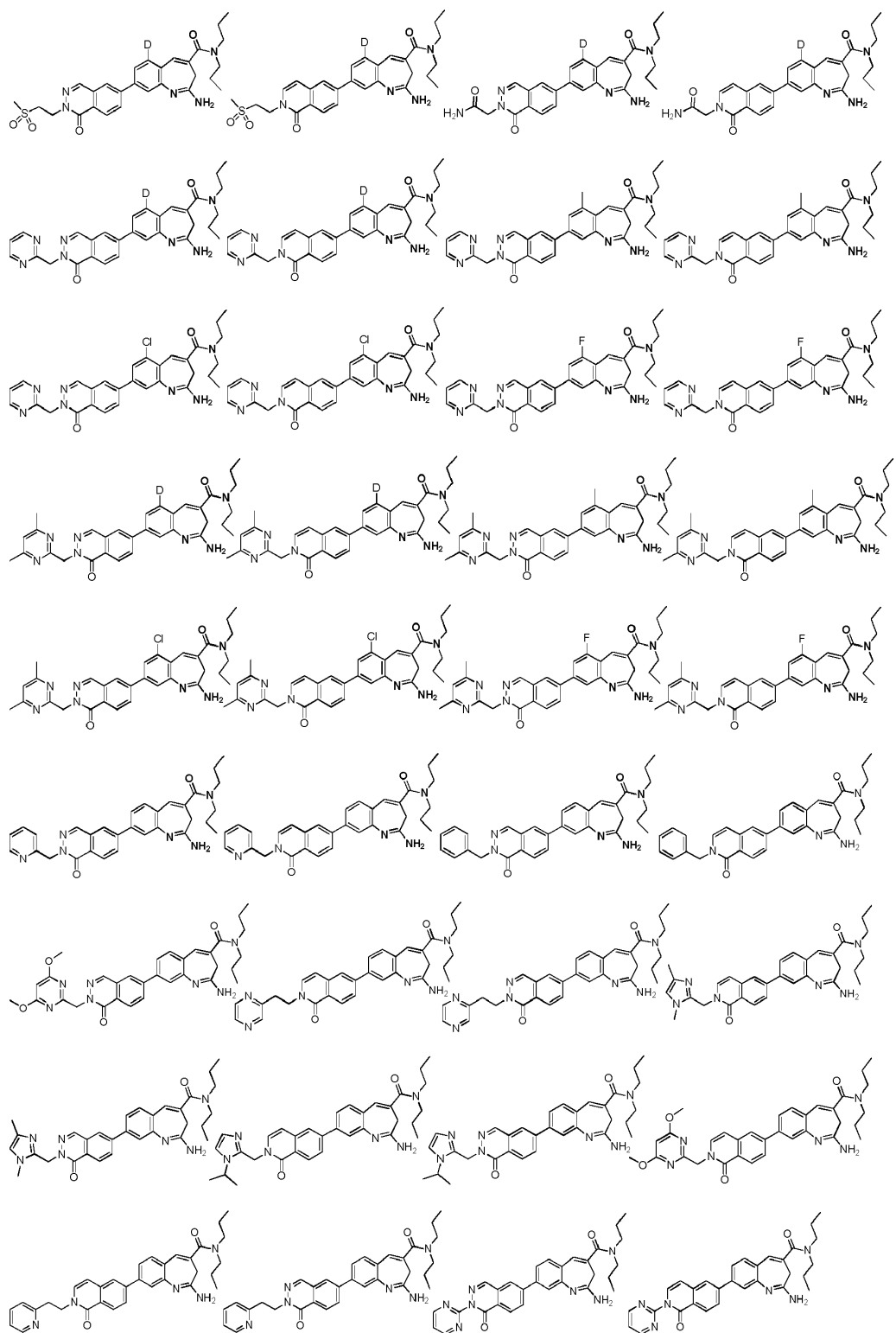




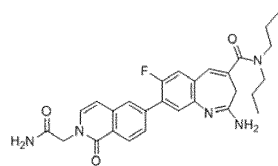








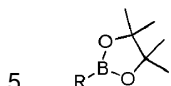
y



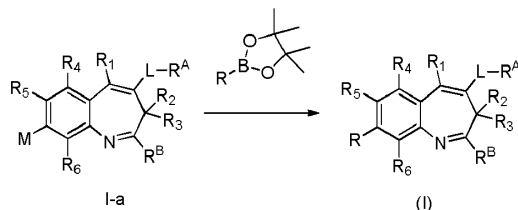
La presente invención también proporciona un método de preparación del compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde, el método de preparación es uno cualquiera de los siguientes métodos:

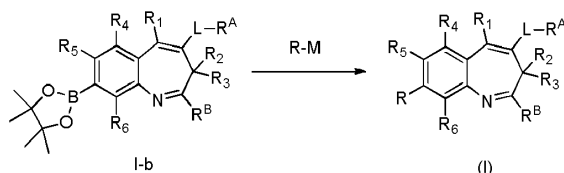
Método 1 que comprende realizar una reacción de acoplamiento de Suzuki con el compuesto I-a y



para obtener el compuesto de fórmula (I);



Método 2 que comprende realizar una reacción de acoplamiento de Suzuki con el compuesto I-b y R-M para obtener el compuesto de fórmula (I);



en donde, M es bromo, cloro, yodo o  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ;  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}^A$ ,  $\text{R}^B$ ,  $\text{R}$  y  $\text{L}$  se definen como anteriormente.

En el método 1 y el método 2, las condiciones para la reacción de acoplamiento de Suzuki pueden ser las condiciones convencionales en este tipo de reacción en la técnica, y las siguientes condiciones de reacción son particularmente preferidas en la presente invención: bajo nitrógeno, en una mezcla de disolventes (tal como, tetrahidrofurano/agua, acetonitrilo/agua, o *N,N*-dimetilformamida/agua), base (carbonato de potasio, carbonato de cesio o dietilisopropilamina) y catalizador (preferiblemente dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) o el complejo de diclorometano cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio ( $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ ), la mezcla de disolventes se usa preferiblemente en una cantidad de 1 a 50 mL/mmol de compuesto I-a o I-b, y el tiempo de reacción es preferiblemente de 0 a 24 horas, y la temperatura es preferiblemente de temperatura ambiente a reflujo, más preferiblemente de 60 a 90°C, y la relación molar del compuesto I-a o I-b al catalizador es preferiblemente de 1:0,01 a 1:0,1.

En la etapa final del método de preparación, puede usarse un sistema ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético, etc., o en el proceso de purificación, por ejemplo, cuando el sistema ácido mencionado anteriormente está presente en la fase móvil del HPLC preparativo, el compuesto de fórmula (I) será el correspondiente p-toluenosulfonato, clorhidrato o trifluoroacetato, etc.

En el método anterior, cuando un amino, un hidroxilo o un carboxilo están presentes en el compuesto de fórmula I-a, I-b,



o R-M, el amino, hidroxilo o carboxilo se puede proteger mediante un grupo protector para evitar reacciones secundarias. Si está presente el grupo protector de amino o el grupo protector de hidroxilo, es necesario someterse a una etapa de desprotección posterior para dar el compuesto I-1. Puede usarse cualquier grupo protector de amino adecuado, por ejemplo, un *tert*-butoxicarbonilo (Boc), para proteger el amino. Si se utiliza Boc como grupo protector, las reacciones de desprotección posteriores se pueden llevar a cabo en condiciones estándar, por ejemplo, sistema de ácido p-toluenosulfónico/metanol, sistema de diclorometano/ácido trifluoroacético, solución saturada de cloruro de hidrógeno en éter o el sistema de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo/2,6-lutidina/diclorometano; cualquier grupo protector de hidroxilo adecuado, tal como un bencilo, puede usarse para proteger el grupo amino, y las reacciones de desprotección posteriores pueden llevarse a cabo en condiciones estándar, por ejemplo, paladio sobre carbono/hidrógeno; cualquier grupo protector de carboxilo adecuado, por ejemplo, para formar un grupo carboxilato (tal como carboxilato de metilo, carboxilato de etilo), puede usarse para proteger el grupo carboxilo, y la desprotección posterior puede llevarse a cabo en condiciones estándar, tal como usar hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio para desproteger en tetrahidrofurano, agua y/o metanol. La desprotección anterior se lleva a cabo preferiblemente en la última etapa.

El compuesto de fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede sintetizarse según un método general de síntesis química.

5 En general, la preparación de la sal puede realizarse haciendo reaccionar la base libre o el ácido con un equivalente químico equivalente o un exceso de un ácido (ácido inorgánico u orgánico) o una base (base inorgánica u orgánica) en un disolvente adecuado o composición de disolvente.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente estable.

10 La composición farmacéutica también puede incluir otros agentes terapéuticos para el tratamiento, alivio y/o prevención del cáncer, infecciones virales o enfermedades autoinmunes.

En la composición farmacéutica, el excipiente farmacéuticamente aceptable puede incluir un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Según el propósito del tratamiento, la composición farmacéutica se puede formular en varios tipos de dosis unitarias, tales como comprimidos, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios e inyecciones (soluciones y suspensiones) y similares, y preferiblemente líquidos, suspensiones, emulsiones, supositorios e inyecciones (soluciones y suspensiones), etc.

20 Para dar forma a la composición farmacéutica en forma de comprimido se puede utilizar cualquier excipiente conocido y ampliamente utilizado en la técnica. Por ejemplo, vehículos tales como lactosa, azúcar blanco, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe común, solución de dextrosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa y fosfato de potasio, polivinilpirrolidona, etc.; agentes disgregantes, tales como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de algas marinas, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, polietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, estearato de monoglicerilo, almidón y lactosa; inhibidores de disgregación tales como azúcar blanco, triestearato de glicerilo, aceite de coco y aceite de hidrogenación; promotores de adsorción tales como bases de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio; agentes humectantes tales como glicerina, almidón, etc.; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; tal como talco puro, estearato, polvo de ácido bórico y polietilenglicol. También es posible usar un material de recubrimiento habitual para formular un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido de película de gelatina, un comprimido de cubierta, un comprimido recubierto con película, un comprimido de película de dos capas y un comprimido multicapa.

25 Para dar forma a la composición farmacéutica en forma de píldora se puede utilizar cualquier excipiente conocido y ampliamente utilizado en la técnica, por ejemplo, vehículos tales como lactosa, almidón, aceite de coco, aceite vegetal endurecido, caolín y talco, etc.; aglutinantes tales como polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina y etanol, etc.; agentes disgregantes tales como agar y polvo de algas marinas.

35 Para dar forma a la composición farmacéutica en forma de supositorio se puede utilizar cualquier excipiente conocido y ampliamente utilizado en la técnica, por ejemplo, polietilenglicol, aceite de coco, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintéticos, etc.

40 Para la preparación de una composición farmacéutica en forma de inyección, la solución o suspensión puede esterilizarse (preferiblemente añadiendo una cantidad apropiada de cloruro de sodio, glucosa o glicerina, etc.) para preparar una inyección que es isotónica con la sangre. También se puede utilizar cualquiera de los vehículos comúnmente utilizados en la técnica. Por ejemplo, agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán. Además, se pueden añadir solubilizantes, tampones, analgésicos, etc. habituales.

45 En la presente invención, el contenido del compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o el otro agente terapéutico comprendido en la composición farmacéutica no tiene limitación específica, que puede seleccionarse dentro de un amplio intervalo, normalmente del 5 % al 95 % en peso, preferiblemente del 30 % al 80 % en peso.

50 En la presente invención, el método de administración de la composición farmacéutica no está particularmente limitado. Se pueden seleccionar formulaciones de varias formas de dosificación dependiendo de la edad, sexo y otras condiciones y síntomas del paciente. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o cápsulas se administran por vía oral; las inyecciones se pueden administrar solas o en combinación con soluciones inyectables (por ejemplo, solución de glucosa y solución de aminoácidos); los supositorios se administran en el recto.

55 La divulgación también proporciona el uso del compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como modulador de TLRs. El modulador de TLRs es preferiblemente un agonista de TLRs o un agonista parcial de TLRs. Los TLRs se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en TLR7, TLR8 y TLR9.

La presente divulgación también proporciona el compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la modulación de células T y otras células inmunitarias.

5 La presente divulgación también proporciona el compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento, alivio y/o prevención de una enfermedad mediada por TLRs; la presente invención proporciona preferiblemente un uso del compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, alivio y/o prevención de enfermedades relacionadas mediadas por TLR8; las enfermedades incluyen tumores y enfermedades no neoplásicas. Tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, cáncer, virus y otras infecciones, enfermedades causadas por inmunosupresión y enfermedades autoinmunes, etc.

10 La presente divulgación proporciona preferiblemente el compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o alivio de cánceres. Los cánceres están preferiblemente asociados con la inhibición inmunológica, que se refiere a la inmunosupresión específica del tumor.

15 La presente divulgación proporciona además el compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica para su uso en un método para tratar cánceres, infecciones virales y de otro tipo, o enfermedades autoinmunes, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente requerida del compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica, a un mamífero.

El mamífero es preferiblemente un ser humano.

20 La presente divulgación proporciona además el compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos y/o métodos terapéuticos para el tratamiento, alivio y /o prevención de enfermedades relacionadas mediadas por TLRs, en particular por TLR8. La enfermedad relacionada mediada por TLR8 se refiere a una enfermedad causada por inmunosupresión mediada por TLR8, que puede incluir cánceres, infecciones virales, inflamaciones, enfermedades autoinmunes, rechazos de trasplantes, enfermedades de trasplante contra huésped, etc.

La presente divulgación proporciona preferiblemente el compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos y/o métodos terapéuticos para el tratamiento y/o alivio de enfermedades mediadas por TLR8, preferiblemente cánceres.

30 El otro agente terapéutico (tal como, otros agentes terapéuticos para el tratamiento de cánceres) puede formularse en una forma de dosificación única con el compuesto de fórmula (I) o administrarse secuencialmente.

35 Las infecciones virales pueden incluir: la infección causada por el virus de la gripe, el virus Sendai, el virus Coxsackie, el virus del dengue, el virus de la enfermedad de Newcastle (NDV), el virus de la estomatitis vesicular (VSV), el virus de la hepatitis C (HCV), las infecciones papilares humanas causadas por virus tales como el virus neoplásico (HPV), el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (EBV), el poliovirus, el virus de la varicela-zóster o el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo I (HIV), etc.

Dichos cánceres incluyen cánceres metastásicos y no metastásicos, así como cánceres hereditarios y esporádicos familiares, y también pueden incluir tumores sólidos y tumores no sólidos.

40 Las realizaciones específicas del tumor sólido pueden incluir, pero no se limitan a, cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer de ojo, cáncer de hueso, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cerebro (incluyendo glioma maligno, meduloblastoma), cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de testículo, cáncer de riñón (incluyendo el adenocarcinoma y el cáncer de nefroblastos), cáncer bucal (incluyendo el carcinoma de células escamosas), cáncer de lengua, cáncer de laringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de colon, cáncer de intestino delgado, cáncer de recto, cáncer de paratiroides, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, colangiocarcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, sarcoma y cáncer de piel.

45 Las realizaciones específicas de los tumores no sólidos (incluyendo los tumores hematológicos) pueden incluir, pero no se limitan a, uno o más de leucemia linfocítica (incluyendo la leucemia linfocítica aguda, linfoma, mieloma, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica de células T, leucemia linfocítica crónica de células B), leucemia asociada a mieloide (incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica) y leucemia asociada a AIDs.

50 Las enfermedades autoinmunes pueden incluir, pero no se limitan a, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD), esclerodermia sistémica (incluyendo: síndrome CREST), dermatomiositis, vasculitis nodular segmentaria, nefropatía (incluyendo: síndrome de nefritis hemorrágica pulmonar, glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis proliferativa de membrana primaria, etc.), enfermedades relacionadas con el sistema endocrino (incluyendo: diabetes de tipo I, insuficiencia gonadal, anemia perniciosa, hipertiroidismo, etc.),

enfermedad hepática (incluyendo: cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmune, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, etc.) y respuesta autoinmune debido a la infección (tal como: uno o más de AIDs, malaria, etc.).

En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, el término "sustituido selectivamente en cualquier posición por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en" se refiere a que uno o más de un átomo de hidrógeno unido a uno o más de un átomo indicado se reemplaza con el indicado sustituyente, siempre que el enlace unido al átomo no exceda la valencia del átomo indicado, la posición de sustitución es cualquier posición razonable en la técnica.

En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, un enlace químico representado por una línea discontinua indica que el enlace está opcionalmente presente o ausente. Por ejemplo, una línea punteada paralela a un enlace simple sólido indica un enlace simple o un enlace doble.

En la presente invención, cuando un enlace de un sustituyente se cruza con un enlace formado por dos átomos del anillo, dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo enlazable.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos cuando se usan en las descripciones y las reivindicaciones de la presente invención tienen los siguientes significados:

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 8, de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, 4,4-dimetilpentilo, 2,2,4-trimetilpentilo, undecilo, dodecilo y varios isómeros de los mismos. Cuando se usa "alquilo" como grupo de enlace para otros grupos, tal como  $-(CH_2)_m-$ , puede ser una cadena lineal o ramificada, incluyendo las realizaciones, pero limitadas a,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ .

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente insaturado (que contiene 1 o 2 dobles enlaces) que comprende de 3 a 20 átomos de carbono. "monocicloalquilo" es preferiblemente un monocicloalquilo de 3 a 10 miembros, más preferiblemente un monocicloalquilo de 3 a 8 miembros, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, ciclohexenilo. "policicloalquilo" incluye "anillo con puente", "cicloalquilo condensado" y "espirocicloalquilo", y realizaciones representativas de "cicloalquilo con puente" incluyen, pero no se limitan a, borneol, biciclo[2.2.1]heptenilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonanilo, adamantilo, etc. "Cicloalquilo fusionado" incluye un cicloalquilo fusionado con un fenilo, un cicloalquilo o un heteroarilo, incluyendo, pero no limitado a, benzociclobuteno, 2,3-dihidro-1-H-oxima, 2,3-ciclopentenopiridina, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[B]tiofeno, naftano y similares. Se pueden unir monocicloalquilo o policicloalquilo al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono en el anillo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a grupos cíclicos no aromáticos saturados o parcialmente insaturados que comprenden átomos de carbono y heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, etc. El grupo cíclico puede ser monocíclico o policíclico. En la presente invención, el número de heteroátomos en el heterocicloalquilo es preferiblemente 1, 2, 3 ó 4, y el átomo de nitrógeno, carbono o azufre en el grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado. El átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con otros grupos para formar una amina terciaria o una sal de amonio cuaternario. El "heterocicloalquilo monocíclico" es preferiblemente un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 10 miembros, más preferiblemente un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 8 miembros. Tales como: aziridinilo, tetrahydrofuran-2-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolina-S-óxido-4-ilo, piperidin-1-ilo, N-alquilpiperidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, N-alquilpirrolidin-2-ilo, piperazin-1-ilo, 4-alquilpiperazin-1-ilo y similares. "policicloheterocicloalquilo" incluye "heterocicloalquilo fusionado", "espiroheterociclico" y "heterocicloalquilo puente". "Heterocicloalquilo fusionado" incluye un anillo de heterocicloalquilo monocíclico fusionado a un fenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, incluyendo, pero no limitado a: 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, indanilo, 2,3-dihidrobenczo[b]tienilo, dihidrobenzopiranilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y similares. El heterocicloalquilo monocíclico y el heterocicloalquilo policíclico se pueden unir al resto molecular principal a través de cualquier átomo en el anillo. Los átomos del anillo anteriores se refieren específicamente a átomos de carbono y/o átomos de nitrógeno que constituyen el anillo.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un enlace alquilo entre un cicloalquilo y un resto molecular principal. Por lo tanto, "cicloalquilalquilo" incluye la definición de alquilo y cicloalquilo como se describe anteriormente.

El término "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un enlace alquilo entre un grupo heterocicloalquilo y un resto molecular principal. Por lo tanto, "heterocicloalquilalquilo" incluye las definiciones de alquilo y heterocicloalquilo como se describe anteriormente.

El término "alcoxi" se refiere a un alquilo cíclico o acíclico que tiene los átomos de carbono indicados unidos a través de un puente de oxígeno, e incluye alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. Por lo tanto, "alcoxi" incluye las definiciones de alquilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo como se describe anteriormente.

El término "hidroxialquilo" se refiere a que cualquiera de los átomos de hidrógeno en el alquilo se reemplaza por un hidroxilo, incluyendo, pero no limitado a,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ .

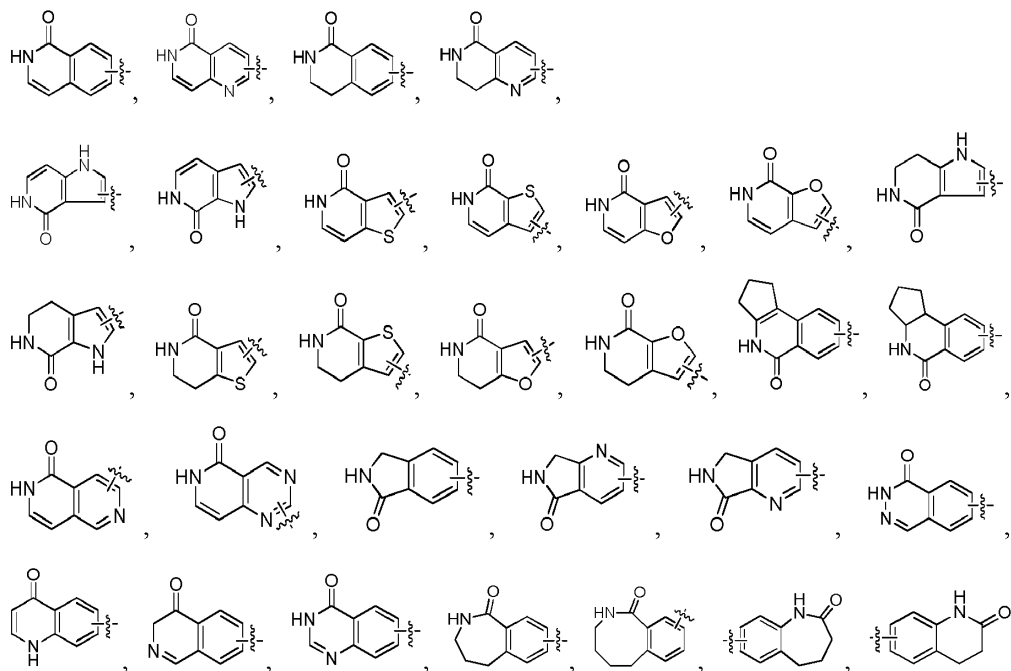
El término "alqueniilo" se refiere a un hidrocarburo no aromático lineal, ramificado o cíclico que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Puede haber de 1 a 3 dobles enlaces carbono-carbono, preferiblemente un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueniilo de C<sub>2-4</sub>" se refiere a un alqueniilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, y el término "alqueniilo de C<sub>2-6</sub>" se refiere a un grupo alqueniilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo vinilo, propenilo y butenilo, 2-metilbutenilo y ciclohexenilo. El alqueniilo puede estar sustituido.

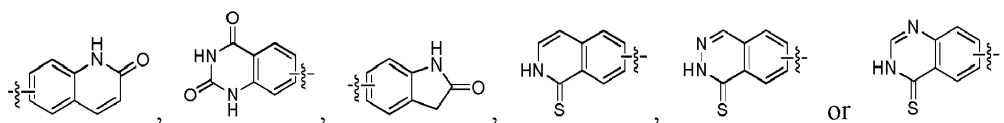
El término "alquiniilo" se refiere a un hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Puede haber de 1 a 3 triples enlaces carbono-carbono, preferiblemente un triple enlace carbono-carbono. El término "alquiniilo de C<sub>2-6</sub>" se refiere a un alquiniilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono e incluye etinilo, propinilo, butinilo y 3-metilbutinilo.

El término "arilo" se refiere a cualquier grupo aromático monocíclico o policíclico estable de 6 a 20 miembros, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o bifenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático en el que al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede ser un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o un anillo fusionado de 7 a 20 miembros, preferiblemente un heteroarilo de 5 a 6 miembros. En la presente invención, el número de heteroátomos es preferiblemente 1, 2 ó 3 e incluye: piridilo, pirimidinilo, piperazinilo, piridazin-3(2H)-ona, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, fluorenilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzo[d][1,3]dioxolanilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolinilo, isoquinolinona, quinazolinilo, 4-hidroxitieno[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidro-4-oxofuro[3,2]piridinilo, 4-hidroxi-5-azaindolilo, furo[2,3-c]piridin-7(6H)-ona, tien[2,3-c]piridin-7(6H)-ona, y similares.

El término "anillo condensado" se refiere a una estructura cíclica en la que dos, tres o cuatro anillos comparten dos átomos adyacentes, y cada uno de los cuales puede ser un arilo monocíclico, un heteroarilo monocíclico, un monocicloalquilo o un heterocicloalquilo monocíclico. El anillo condensado al que se hace referencia en la presente invención es una estructura de anillo condensado saturado, insaturado o parcialmente saturado, y preferiblemente al menos un anillo es un anillo aromático. Más preferiblemente, un anillo condensado bicíclico o tricíclico, y al menos un anillo es un anillo aromático. El anillo no aromático en el anillo fusionado puede comprender además de 1 a 2 grupos oxo o tio. En la presente invención, el anillo fusionado es un anillo fusionado de 8 a 20 miembros, preferiblemente un grupo fusionado de 8 a 15 miembros. Las realizaciones específicas del anillo fusionado incluyen, pero no se limitan a, benzociclobutenilo, 2,3-dihidro-1-H-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulenilo, 6,9-dihidro-5H-benzo[7]anulenilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]anulenilo, 2,3-ciclopentenopiridilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[B]tienilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[B]furanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzo[b]tienilo, dihidrobenzopipenilo, 1, 2,3,4-tetrahidroquinolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo, naftiridinilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzopirrolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, benzopiridazinilo, bencimidazolilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, pteridinilo,





el anillo condensado se puede unir al resto molecular principal a través de un átomo de carbono del anillo, preferiblemente a través de un átomo de carbono comprendido en el anillo aromático. El anillo condensado puede no estar sustituido o estar opcionalmente sustituido en cualquier posición por uno o más de un sustituyente.

- 5 El término "anillo aromático" incluye "arilo" y "heteroarilo".

El término "arilalquilo" se refiere a un arilo unido al resto molecular principal a través de un alquilo. Por lo tanto, "arilalquilo" incluye la definición de alquilo y arilo como se define anteriormente.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo unido al resto molecular principal a través de un alquilo. Por lo tanto, "heteroarilalquilo" incluye las definiciones de alquilo y heteroarilo como se define anteriormente.

- 10 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo opcionalmente sustituido con halógeno. Por lo tanto, "haloalquilo" incluye las definiciones de halógeno y alquilo como se definen anteriormente.

El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi opcionalmente sustituido por halógeno. Por lo tanto, "haloalcoxi" incluye las definiciones de halógeno y alcoxi como se definen anteriormente.

- 15 El término "amino" se refiere a  $-NH_2$ , y el término "alquilamino" se refiere a que al menos un átomo de hidrógeno en el grupo amino está sustituido por un alquilo, que incluye, pero no se limita a,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCH_2CH_3$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ . El término "aminoalquilo" significa que uno cualquiera de los átomos de hidrógeno en el alquilo está sustituido por un grupo amino, que incluye, pero no se limita a,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ . Por lo tanto, "aminoalquilo" y "alquilamino" incluyen la definición de alquilo y amino como se define anteriormente.

- 20 El término "nitro" se refiere a  $-NO_2$ .

El término "ciano" se refiere a  $-CN$ .

El símbolo " $\equiv$ " se refiere a un doble enlace; el símbolo " $\equiv$ " se refiere a un doble enlace o un enlace simple.

"Temperatura ambiente" utilizada en la presente memoria significa de 15 a 30°C.

- 25 El derivado sustituido con isótopo incluye un derivado sustituido con isótopo en el que cualquier átomo de hidrógeno del compuesto de fórmula I se reemplaza por 1 a 5 átomos de deuterio, o cualquier átomo de carbono del compuesto de fórmula I se reemplaza por 1-3 átomos de  $C^{14}$ , o cualquier átomo de oxígeno del compuesto de fórmula I se reemplaza por 1 a 3 átomos de  $O^{18}$ .

- 30 Las "sales farmacéuticamente aceptables" como se describen en la presente memoria, se analizan en Berge, et al., "Pharmaceutically acceptable salts", J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977), y es evidente para los químicos farmacéuticos que las sales son sustancialmente no tóxicas y pueden proporcionar las propiedades farmacocinéticas deseadas, palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo o excreción, y similares. Los compuestos de la presente invención pueden tener un grupo ácido, un grupo básico o un grupo anfótero, y las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen aquellas preparadas haciendo reaccionar el compuesto de la presente invención con un ácido, por ejemplo, hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfato, bisulfato, fosfato, monohidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato, metafosfato, pirofosfato, nitrato, acetato, propionato, citrato, octanoato, formiato, acrilato, isobutirato, hexanoato, heptanoato, oxalato, malonato, succinato, suberato, benzoato, metil benzoato, ftalato, maleato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, ácido (D,L)-tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido (D,L)-málico, ácido fumárico, ácido succínico, succinato, lactato, triflato, naftalen-1-sulfonato, mandelato, piruvato, estearato, ascorbato, salicilato. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo ácido, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede incluir además una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio o potasio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio; una sal de base orgánica tal como la formada por amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, aminoácidos (lisina, arginina) o N-metilglucamina, etc.

- 45 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede tener centros asimétricos y racematos, mezclas racémicas y diastereómeros individuales, todos los cuales, incluyendo los estereoisómeros, los isómeros geométricos, están todos incluidos en la presente invención. En la presente invención, cuando el compuesto de fórmula I o una sal del mismo está presente en forma estereoisómera (por ejemplo, cuando contiene uno o más átomos de carbono asimétricos), los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención. La presente invención también incluye isómeros individuales de los compuestos de fórmula I o sales, así como mezclas con isómeros en los que uno o más centros quirales están invertidos. El alcance de la invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o

mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. La presente invención incluye mezclas de estereoisómeros de todas las diferentes combinaciones posibles de todos los enantiómeros y diastereómeros. La presente invención incluye todas las combinaciones y subconjuntos de estereoisómeros de todos los grupos específicos definidos anteriormente. La presente invención también incluye isómeros geométricos del compuesto de fórmula I o la sal del mismo, incluyendo los isómeros cis o trans.

Las condiciones preferidas anteriores de la presente invención pueden combinarse arbitrariamente sin apartarse del conocimiento general en la técnica para obtener las realizaciones preferidas de la presente invención.

Los reactivos y las materias primas utilizadas en la presente invención están disponibles comercialmente.

### Descripción detallada de las realizaciones

Todas las estructuras de los compuestos en la presente divulgación fueron confirmadas por Resonancia Magnética Nuclear ( $^1\text{H}$  NMR) y/o espectros de masas (MS).

Los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta$ ) se registraron en ppm ( $10^{-6}$ ). Los espectros de NMR se registraron en un espectrómetro Bruker AVANCE-400. Los disolventes adecuados son cloroformo-d ( $\text{CDCl}_3$ ), metanol- $\text{D}_4$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), dimetilsulfóxido- $\text{D}_6$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ). Tetrametilsilano como patrón interno (TMS).

Los espectros de masas (MS) analíticos de baja resolución se registraron en Agilent 1200 HPLC/6120 utilizando una XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 3,5  $\mu\text{m}$ . El método de elución en gradiente 1: 80-5 % de disolvente  $\text{A}_1$  y 20-95% de disolvente  $\text{B}_1$  (1,8 min), y después 95% de disolvente  $\text{B}_1$  y 5% de disolvente  $\text{A}_1$  (más de 3 minutos). "%" como se usa en la presente memoria es el porcentaje en volumen del volumen de un disolvente en el volumen total de disolvente. Disolvente  $\text{A}_1$ : solución acuosa de ácido trifluoroacético (TFA) al 0,01 %; Disolvente  $\text{B}_1$ : solución en acetonitrilo de ácido trifluoroacético al 0,01%. "%" es el volumen de un disolvente en el volumen total de disolvente. El método de elución en gradiente 2: 80-5 % de disolvente  $\text{A}_2$  y 20-95% de disolvente  $\text{B}_2$  (1,5 min), y después 95% de disolvente  $\text{B}_2$  y 5% de disolvente  $\text{A}_2$  (más de 2 min), "%" es el volumen de un disolvente en el volumen total de disolvente. Disolvente  $\text{A}_2$ : solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM; Disolvente  $\text{B}_2$ : acetonitrilo.

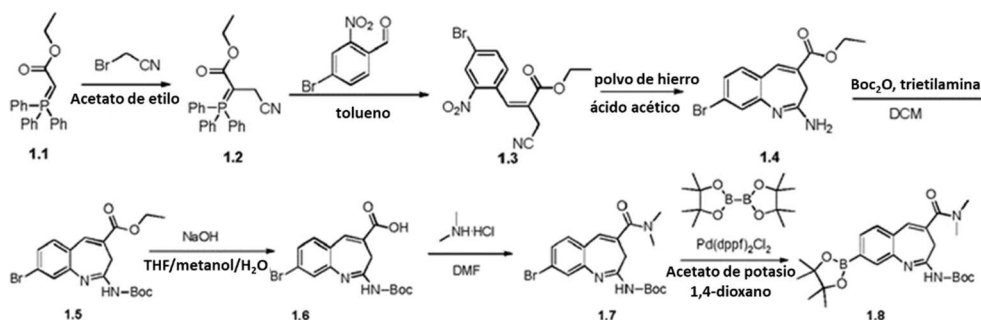
Todos los compuestos de la presente divulgación se separaron mediante cromatografía líquida de alta resolución preparativa, cromatografía en columna o cromatografía en columna flash.

La purificación por cromatografía líquida de alta resolución preparativa (*HPLC preparativa*) se realizó en Shimadzu LC-20 HPLC, columna cromatográfica: waters xbridge Pre C18, 10 $\mu\text{m}$ , 19mm\*250mm. Método preparativo: fase móvil A: solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,05% (% es porcentaje en volumen), fase móvil B: acetonitrilo; el método de elución en gradiente: 25-75 % de disolvente A y 75-25 % de disolvente B; longitud de onda de detección: 214 y/o 254 y/o 262 nM. El caudal: 10,0 mL/min;

La cromatografía en columna flash (sistema flash/Cheetah<sup>TM</sup>) se realizó en Agela Technologies MP200, la columna de separación se utilizó Flash column Silica-CS (80 g), Cat No. CS140080-0.

Se utilizó cromatografía de capa fina Yantai xinnuo chemical, el espesor del recubrimiento es de  $0,2 \pm 0,03$  mm. La cromatografía en columna generalmente usaba gel de sílice de 200-300 mesh de Yantai Huanghai como vehículo.

### Realización 1: Síntesis de los compuestos 1.7 y 1.8



#### Etapas 1: síntesis del compuesto 1.2

El compuesto 1.1 (20 g, 57,4 mmol) y bromoacetronitrilo (6,9 g, 57,4 mmol) se disolvieron en acetato de etilo (200 mL), el sistema de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h, el sólido se eliminó por filtración. La torta del filtro se lavó dos veces con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente y proporcionar el compuesto 1.2 (17 g, rendimiento: 76 %) como un sólido de color amarillo claro, que puede usarse directamente para la siguiente etapa.

**Etapla 2: síntesis del compuesto 1.3**

Una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (10 g, 43,9 mmol), compuesto 1.2 (17 g, 43,9 mmol) y tolueno (170 mL) se agitó a reflujo durante 2 h, la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice, se eluyó con una solución al 25% de acetato de etilo en éter de petróleo hasta que el producto no pudo ser detectado por TLC, la mayor parte del eluyente se eliminó por concentración a presión reducida y la solución residual se colocó a -18°C durante 16h. Después de la filtración, la torta del filtro se secó para dar el compuesto 1.3 (8,2 g, rendimiento: 55%) como un sólido blanquecino.

**Etapla 3: síntesis del compuesto 1.4**

Una mezcla del compuesto 1.3 (4,2 g, 12,4 mmol) y ácido acético (80 mL) se calentó a 80°C. A la mezcla se le añadió polvo de hierro (4,1 g, 74,3 mmol) en 15 min, la temperatura de reacción se mantuvo a no más de 90°C y se agitó durante 3 h. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita y se enjuagó 3 veces con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con agua fría y se ajustó a pH > 8 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con una disolución al 10% de acetato de etilo en éter de petróleo, se filtró y la torta del filtro se secó para proporcionar el compuesto 1.4 (3,0 g, rendimiento: 78 %) como un sólido blanquecino.

**Etapla 4: síntesis del compuesto 1.5**

A una solución del compuesto 1.4 (3,0 g, 9,7 mmol) y trietilamina (1,47 g, 14,6 mmol) en diclorometano (50 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo ((BOC)<sub>2</sub>O, 3,2 g, 14,6 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se diluyó con diclorometano (100 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico (3,0 M), una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada y una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con una disolución al 10% de acetato de etilo en éter de petróleo, se filtró y la torta del filtro se secó para proporcionar el compuesto 1.5 (1,6 g, rendimiento: 40 %) como un sólido blanquecino.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 409

**Etapla 5: síntesis del compuesto 1.6**

A una solución enfriada con hielo del compuesto 1.5 (1,6 g, 3,91 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 M, 5,9 mL, 5,9 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se ajustó el pH a 6 con ácido clorhídrico (0,5 M). La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto 1.6 (1,1 g, rendimiento: 74 %) como una espuma amarilla clara.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 381

**Etapla 6: síntesis del compuesto 1.7**

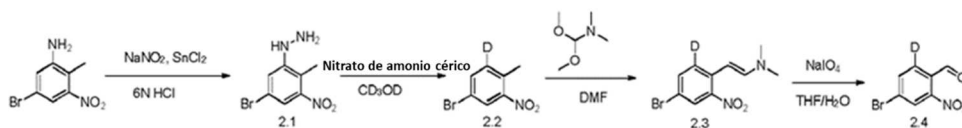
La mezcla del compuesto 1.6 (1,1 g, 2,8 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,6 g, 4,33 mmol), clorhidrato de dimetilamina (470 mg, 5,77 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (560 mg, 4,37 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sistema de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó sucesivamente con agua y una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/diclorometano (DCM) = 1/20) para proporcionar el compuesto 1.7 (400 mg, rendimiento: 34%) como un sólido amarillo claro.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 408

**Etapla 8: síntesis del compuesto 1.8**

La mezcla del compuesto 1.7 (380 mg, 0,93 mmol), acetato de potasio (274 mg, 2,79 mmol), bis(pinacolato)diboro (354 mg, 1,40 mmol) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 80°C durante 5 h bajo la protección de N<sub>2</sub>. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celita, la celita se enjuagó con una solución de metanol al 10 % en DCM, el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/DCM = 1/20~1/10) para dar el compuesto 1.8 (208 mg, rendimiento: 49%) como un sólido rojo.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 456

**Realización 2: Síntesis del compuesto 2.4****Etapas 1: síntesis del compuesto 2.1**

5 A una suspensión enfriada con hielo de 5-bromo-2-metil-3-nitroanilina (2,0 g, 8,66 mmol), agua (8 mL) y ácido clorhídrico (6 N, 8 mL) se añadió a la solución acuosa de nitrito de sodio (627 mg, 9,09 mmol, 5 mL), y después se le añadió una solución concentrada de ácido clorhídrico de cloruro estannoso (5,4 g, 25,9 mmol, 5 mL), el sistema de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La solución de reacción se neutralizó con una solución concentrada de amoníaco a pH=8 y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se trituró con terc-butil metil éter y se filtró para dar el compuesto 2.1 (700 mg, rendimiento: 33%) como un sólido amarillo claro.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 246

**Etapas 2: síntesis del compuesto 2.2**

15 A una solución de nitrato de amonio cérico (3,28 g, 5,97 mmol) en metanol-D<sub>4</sub> (7 mL) se añadió el compuesto 2.1 (700 mg, 2,84 mmol) en una porción. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se filtró a través de celita, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % éter de petróleo) para proporcionar el compuesto 2.2 (300 mg, rendimiento: 49 %) como un aceite amarillo claro.

**Etapas 3: síntesis del compuesto 2.3**

20 El Compuesto 2.2 (0,85 g, 3,92 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (5 mL) se disolvieron en DMF (10 mL), el sistema de reacción se agitó a 105°C durante la noche y después se concentró a presión reducida para producir el compuesto 2.3 (1,0 g, rendimiento: 94 %) como un compuesto rojo sólido.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 272

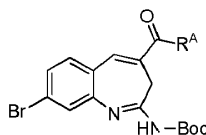
**Etapas 4: síntesis del compuesto 2.4**

25 A una solución del compuesto 2.3 (1,0 g, 3,93 mmol) en una mezcla de disolventes de THF y H<sub>2</sub>O (5 mL/5 mL) se añadió peryodato de sodio (2,5 g, 11,8 mmol), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, la sustancia no disuelta se filtró, el filtrado se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1~5/1) para producir el compuesto 2.4 (200 mg, rendimiento: 22 %) como un sólido de color amarillo claro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,38 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

**30 Realización 3: Síntesis de los compuestos 1.9~1.13**

Los compuestos 1.9~1.13 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1.7 de la Realización 1, reemplazando el clorhidrato de dimetilamina con las aminas correspondientes en la etapa 6:

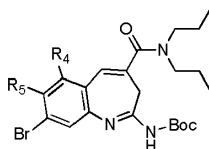


| No.  | R <sup>A</sup> | MS                          |
|------|----------------|-----------------------------|
| 1.9  |                | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 448 |
| 1.10 |                | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 464 |
| 1.11 |                | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 434 |
| 1.12 |                | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 450 |

| No.  | R <sup>A</sup>                                                                    | MS                          |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1.13 |  | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 463 |

**Realización 4: Síntesis de los compuestos 1.14~1.17**

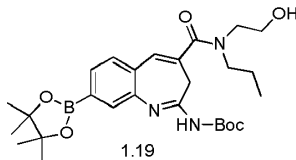
Los compuestos 1.14~1.17 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1.7 de la Realización 1, reemplazando el 4-bromo-2-nitrobenzaldehído con 4-bromo-2-metoxi-6-nitrobenzaldehído, 4-bromo-2-metil-6-nitrobenzaldehído, 4-bromo-2-cloro-6-nitrobenzaldehído, o compuesto el 2.4 en la etapa 2:



| No.  | R <sub>4</sub>    | R <sub>5</sub> | MS                          |
|------|-------------------|----------------|-----------------------------|
| 1.14 | -OCH <sub>3</sub> | H              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 494 |
| 1.15 | -CH <sub>3</sub>  | H              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 478 |
| 1.16 | -Cl               | H              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 498 |
| 1.17 | -D                | H              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 465 |

**Realización 5: Síntesis del compuesto 1.19**

El compuesto 1.19 se sintetizó siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1.8 de la Realización 1, reemplazando el clorhidrato de dimetilamina con 2-(propilamino) etanol en la etapa 6:

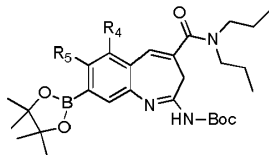


m/z: [M+H]<sup>+</sup> 514

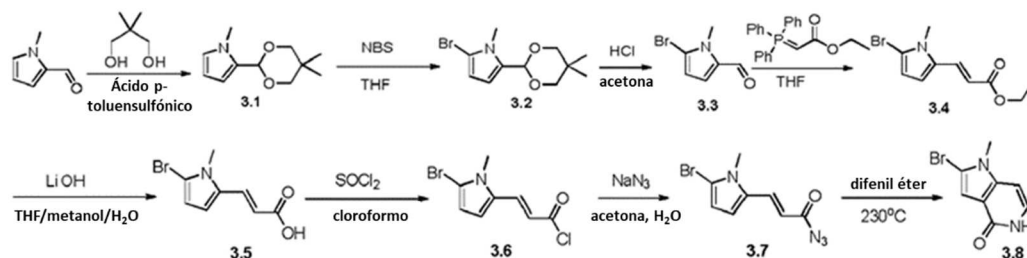
**Realización 6: Síntesis de compuestos 1.20~1.22**

El compuesto 1.20 se sintetizó siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1.8 de la Realización 1, reemplazando el compuesto 1.7 con el compuesto 1.10 en la etapa 7:

Los compuestos 1.21 y 1.22 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1.8 de la Realización 1, reemplazando el 4-bromo-2-nitrobenzaldehído con 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzaldehído o 4-bromo-2-fluoro-6-nitrobenzaldehído en la etapa 2:



| No.  | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | MS                          |
|------|----------------|----------------|-----------------------------|
| 1.20 | H              | H              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 512 |
| 1.21 | H              | F              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 530 |
| 1.22 | F              | H              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 530 |

**Realización 7: Síntesis del compuesto 3.8****Etapas 1: síntesis del compuesto 3.1**

1, Síntesis del catalizador del ácido p-toluenosulfónico: el monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (100 mg) y benceno (20 mL) se calentaron a reflujo durante 2 h en un aparato Dean-stark hasta que la solución se volvió transparente.

2, La solución de 1-metil-1H-pirrol-2-carbaldehído (2,0 g, 18,3 mmol) y 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (4,9 g, 47,6 mmol) en benceno (20 mL) se calentó a reflujo durante 15 min en un aparato Dean-stark, el catalizador del ácido p-toluenosulfónico preparado se añadió lentamente gota a gota a la solución anterior, después de la adición, el sistema de reacción se agitó a 85°C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/100) para proporcionar el compuesto 3.1 (1,0 g, rendimiento: 28%) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,59-6,58 (m, 1H), 6,25-6,23 (m, 1H), 6,06-6,05 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,33 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

**Etapas 2: síntesis del compuesto 3.2**

A una solución del compuesto 3.1 (1,0 g, 5,12 mmol) en THF (10 mL) se añadió *N*-bromosuccinimida (NBS) (960 mg, 5,38 mmol) en pequeñas porciones, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con acetato de etilo (100 mL), la fase orgánica se lavó con la solución acuosa de hidróxido de sodio (2,0 M) y una disolución saturada de NaCl, separación de la fase orgánica, secado sobre sulfato sódico, filtrado y concentrado, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/100~1/10) para producir el compuesto 3.2 (800 mg, rendimiento: 57%) como un aceite incoloro, que puede usarse directamente para la siguiente etapa.

**Etapas 3: síntesis del compuesto 3.3**

A una solución del compuesto 3.2 (800 mg, 2,92 mmol) en acetona (4 mL) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1 mL), el sistema de reacción se agitó a 40°C durante 1 hora y después se diluyó con agua (50 mL), la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/9) para proporcionar el compuesto 3.3 (145 mg, rendimiento: 26%) como un aceite marrón.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,45 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

**Etapas 4: síntesis del compuesto 3.4**

A una solución del compuesto 3.3 (145 mg, 0,77 mmol) en THF (10 mL) se añadió acetato de etilo (trifenilfosforanilideno) (537 g, 1,54 mmol) en pequeñas porciones. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días hasta que la TLC detectó que la reacción estaba completada, la reacción se detuvo mediante la adición de agua (30 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (disolución de acetato de etilo al 25% en éter de petróleo) para producir el compuesto 3.4 (200 mg, rendimiento: 100%) como un sólido blanquecino.

**Etapas 5: síntesis del compuesto 3.5**

A una solución del compuesto 3.4 (200 mg, 0,77 mmol) en una mezcla de disolventes de metanol (2 mL), THF (0,5 mL) y H<sub>2</sub>O (0,5 mL) se añadió hidróxido de litio hidratado (162 mg, 3,87 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se detuvo la reacción mediante la adición de ácido clorhídrico (3,0 M) y se ajustó el pH a 5. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto 3.5 (170 mg, rendimiento: 95 %) como un sólido amarillo pálido, que se puede usar directamente para la siguiente etapa.

**Etapla 6: síntesis del compuesto 3.6**

A una solución del compuesto 3.5 (170 mg, 0,74 mmol) en cloroformo (2 mL) se le añadió cloruro de tionilo (1 mL) y una gota de DMF bajo la protección de N<sub>2</sub>, después de la adición, el sistema de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 1 hora. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 3.6 (165 mg, rendimiento: 90 %) como un sólido marrón, que puede usarse directamente para la siguiente etapa.

**Etapla 7: síntesis del compuesto 3.7**

A una solución enfriada con hielo del compuesto 3.6 (165 mg, 0,66 mmol) en acetona (5,0 mL) se añadió la solución acuosa de azida de sodio saturada (1 mL). El sistema de reacción se agitó vigorosamente en un baño de hielo hasta que la TLC detectó que la reacción se había completado. El sistema de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto 3.7 (188 mg, rendimiento: 100 %) como un sólido amarillo pálido, que puede utilizarse directamente para la siguiente etapa.

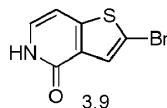
**Etapla 8: síntesis del compuesto 3.8**

Se añadió difenil éter (3 mL) a un matraz de fondo redondo de 10 mL con un tubo de condensación de aire, el matraz se calentó a 240°C, a la solución anterior se le inyectó lentamente una solución del compuesto 3.7 (188 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (3 mL) con una jeringa. El sistema de reacción se agitó a 240°C durante 20 min y luego se enfrió a 50°C, el sistema de reacción se vertió en éter de petróleo (50 mL) y se agitó durante 2 h, la mezcla resultante se filtró, la torta del filtro se enjuagó con petróleo éter y se secó para proporcionar el compuesto 3.8 (90 mg, rendimiento: 54%) como un sólido gris oscuro.

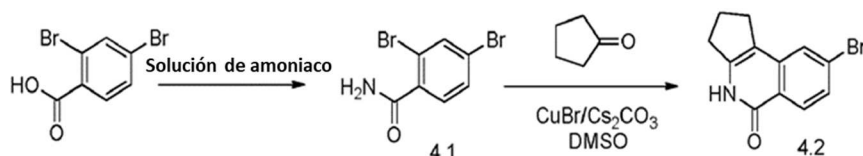
m/z: [M+H]<sup>+</sup> 227

**Realización 8: Síntesis del compuesto 3.9**

El compuesto 3.9 se sintetizó siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 3.8 de la Realización 7, reemplazando el compuesto 3.3 con 5-bromotiofen-2-carbaldehído en la etapa 4:



m/z: [M+H]<sup>+</sup> 230

**Realización 9: Síntesis del compuesto 4.2****Etapla 1: síntesis del compuesto 4.1**

A una solución de ácido 2,4-dibromobenzoico (1,0 g, 3,57 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (530 mg, 3,93 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (820 mg, 4,29 mmoles). El sistema de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución de amoníaco (20 mL, 25 %) después de la adición, el sistema de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua (50 mL) al sistema de reacción, se filtró, la torta del filtro se lavó 3 veces con agua, se secó para proporcionar el compuesto 4.1 (660 mg, rendimiento: 66%) como un sólido blanco.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 278

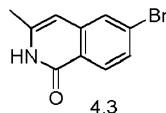
**Etapla 2: síntesis del compuesto 4.2**

Se añadieron bromuro cuproso (15,4 mg, 0,11 mmol), carbonato de cesio (701 mg, 2,15 mmol), el compuesto 4.1 (300 mg, 1,08 mmol), ciclopentanona (136 mg, 1,61 mmol) y dimetilsulfóxido (DMSO) (10 mL) en un tubo estanco (20 mL), el tubo se reemplazó 3 veces con N<sub>2</sub>. El sistema de reacción se agitó a 80°C durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente, al sistema de reacción se le añadió una disolución saturada de NaCl (50 mL) y acetato de etilo (50 mL), separación de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron, el residuo se trituró con una mezcla de disolventes de terc-butil metil éter (50 mL) y diclorometano (5 mL), se filtró, la torta del filtro se secó para proporcionar el compuesto 4.2 (150 mg, rendimiento: 42%) como un sólido amarillo.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 264

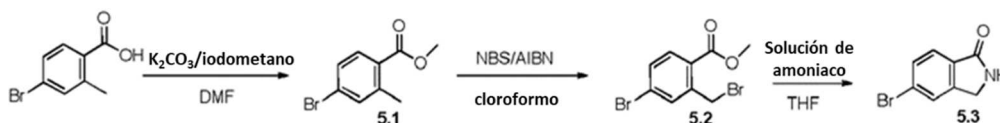
#### Realización 10: Síntesis del compuesto 4.3

El compuesto 4.3 se sintetizó siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 4.2 de la Realización 9, reemplazando la ciclopentanona con acetona en la etapa 2:



m/z: [M+H]<sup>+</sup> 238

#### Realización 11: Síntesis del compuesto 5.3



##### Etapla 1: síntesis del compuesto 5.1

- 10 A una solución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (1,0 g, 4,65 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió sucesivamente carbonato de potasio (670 mg, 4,89 mmol) y yodometano (900 mg, 6,98 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se paró la reacción mediante la adición de agua (60 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, la separación de la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto
- 15 5.1 (1,0 g, rendimiento: 93%) como un aceite de color rojo claro, que se puede usar directamente para la siguiente etapa.

##### Etapla 2: síntesis del compuesto 5.2

- A una solución del compuesto 5.1 (300 mg, 1,31 mmol) en cloroformo (10 mL) se le añadió NBS (350 mg, 1,96 mmol) y azodiisobutironitrilo (100 mg, 0,65 mmol) en una porción. El sistema de reacción se calentó a 80°C y se agitó durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, el filtrado se lavó con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto 5.2 (300 mg, rendimiento: 75%) como un aceite rojo, que se puede utilizar directamente para la siguiente etapa.

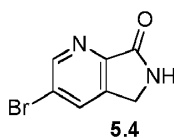
##### Etapla 3: síntesis del compuesto 5.3

- A una solución del compuesto 5.2 (300 mg, 0,97 mmol) en THF (2 mL) se le añadió una solución de amoníaco (2 mL). El sistema de reacción se agitó a 20°C durante 12 h. El sólido resultante se filtró, después del tratamiento de secado al vacío para proporcionar el compuesto 5.3 (100 mg, rendimiento: 50%) como un sólido blanquecino.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 212

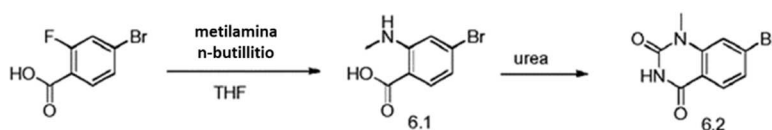
#### Realización 12: Síntesis del compuesto 5.4

El compuesto 5.4 se sintetizó siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 5.3 de la Realización 11, reemplazando el ácido 4-bromo-2-metilbenzoico con ácido 5-bromo-3-metilpiridin-2-carboxílico en la etapa 1:



m/z: [M+H]<sup>+</sup> 213

#### Realización 13: Síntesis del compuesto 6.2



##### Etapla 1: síntesis del compuesto 6.1

- 35 Se disolvió una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2,0 M, 11 mL, 27,8 mmol) en THF (10 mL) en un baño de

agua con hielo y se añadió gota a gota al sistema *n*-butyllitio (8,2 mL, 20,5 mmol). Después de la adición, la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después el sistema de reacción se enfrió hasta -78°C. Se añadió al sistema una solución de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (1,0 g, 4,57 mmol) en THF (5 mL), se agitó a -78°C durante 0,5 h y se paró la reacción mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M), se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron para dar el compuesto 6.1 (700 mg, rendimiento: 68%) como un sólido amarillo claro.

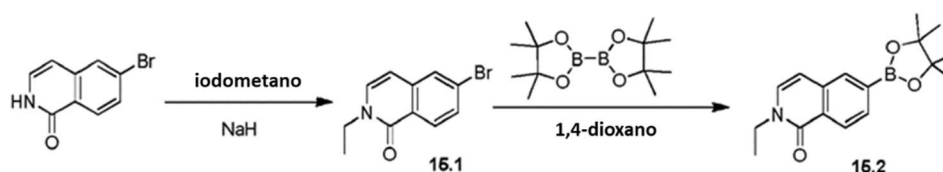
$m/z$ :  $[M+H]^+$  230

## Etapa 2: síntesis del compuesto 6.2

El compuesto 6.1 (580 mg, 2,52 mmol) y la urea (3 g) se calentaron hasta fundir y se agitaron a 150°C durante 7 h. El sistema de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se paró la reacción mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron para dar el compuesto 6.2 (320 mg, rendimiento: 35 %) como un sólido gris.

$m/z$ :  $[M+H]^+$  255

## Realización 14: Síntesis de los compuestos 15.1 y 15.2



## Etapa 1: síntesis del compuesto 15.1

A una solución enfriada con hielo de 6-bromoisoquinolin-1(2*H*)-ona (800 mg, 3,57 mmol) en DMF (8 mL) se añadió hidruro de sodio (160 mg, 3,93 mmol, 60%) en pequeñas porciones, después de la adición, el sistema de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min, se añadió iodoetano (800 mg, 5,36 mmol). Después de la adición, el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se paró mediante la adición de agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: éter de petróleo = 1:4) para proporcionar el compuesto 15.1 (800 mg, rendimiento: 91 %) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.30 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,58 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1 H), 7,12 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 6,43 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1 H), 4,08 - 4,02 (m, 2 H), 1,40 (t, 3 H).

## Etapa 2: síntesis del compuesto 15.2

A una solución del compuesto 15.1 (500 mg, 1,98 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se le añadió sucesivamente acetato de potasio (580 mg, 5,95 mmol), bis(pinacolato)diboro (760 mg, 2,97 mmol) y Pd (dppf) $\text{Cl}_2$  (160 mg, 0,19 mmol) bajo protección de  $\text{N}_2$ . El sistema de reacción se agitó a 80°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se paró mediante la adición de agua (60 mL), se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : éter de petróleo = 1:4) para dar el compuesto 15.2 (500 mg, rendimiento: 83%) como un sólido amarillo.

$m/z$ :  $[M+H]^+$  300

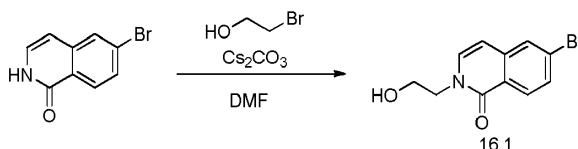
## Realización 15: Síntesis de los compuestos 15.3~15.10

Los compuestos 15.3~15.10 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 15.1 de la Realización 14, por reacción de 6-bromoisoquinolin-1(2*H*)-ona, 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona, los compuestos 3.9, 4.2, 4.3 o 5.4 con los yoduros o bromuros correspondientes:

| No.  | Nombre químico                                           | MS                    |
|------|----------------------------------------------------------|-----------------------|
| 15.3 | 6-bromo-2-etil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona | $m/z$ : $[M+H]^+$ 254 |
| 15.4 | 5-bromo-2-etilisoindolin-1-ona                           | $m/z$ : $[M+H]^+$ 239 |
| 15.5 | 6-bromo-2-etil-3-metilisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona     | $m/z$ : $[M+H]^+$ 266 |
| 15.6 | 6-bromo-2-isobutylisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona         | $m/z$ : $[M+H]^+$ 280 |
| 15.7 | 6-bromo-2-propylisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona           | $m/z$ : $[M+H]^+$ 266 |

| No.   | Nombre químico                                                                              | MS                                                                                                                                                                                                |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.8  | 8-bromo-4-etil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[ <i>c</i> ]isoquinolin-5(4 <i>H</i> )-ona | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 292                                                                                                                                                                       |
| 15.9  | 2-bromo-5-etiltien[3,2- <i>c</i> ]piridin-4(5 <i>H</i> )-ona                                | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 258; <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> DO): δ 7.60 (s, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 4,12 (m, 2 H), 1,35 (t, 3 H). |
| 15.10 | 2-bromo-5-etil-1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>c</i> ]piridin-4(5 <i>H</i> )-ona        | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 256                                                                                                                                                                       |

### Realización 16: Síntesis del compuesto 16.1



La solución de 6-bromoisoquinolin-1(2*H*)-ona (150 mg, 0,67 mmol), carbonato de cesio (650 mg, 2,01 mmol) y 2-bromoetanol (170 mg, 1,34 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, el sistema de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), la mezcla se lavó con agua y una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, el residuo se trituró con éter de petróleo, se filtró, la torta del filtro se secó para producir el compuesto 16.1 (120 mg, rendimiento: 60%) como un sólido blanquecino.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 268

### Realización 17: Síntesis de los compuestos 16.2~16.75

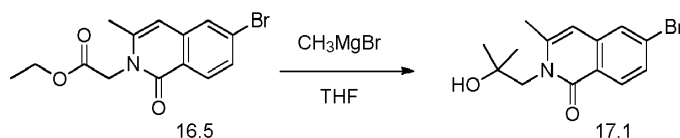
Los compuestos 16.2~16.75 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 16.1 de la Realización 16, por reacción de 6-bromoisoquinolin-1(2*H*)-ona, 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ona, 7-bromoquinazolin-4(3*H*)-ona, 6-bromoftalazin-1(2*H*)-one, los compuestos 4.3, 5.3, 5.4 o 6.2 con los correspondientes bromuros o cloruros:

| No.   | Nombre químico                                                                            | MS                          |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 16.2  | 6-bromo-2-(3-hidroxipropil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                                 | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 282 |
| 16.3  | 6-bromo-2-(2-hidroxietil)-3-metilisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                           | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 282 |
| 16.4  | 6-bromo-2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 384 |
| 16.5  | 2-(6-bromo-3-metil-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il) acetato de etilo                   | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 324 |
| 16.6  | 2-(6-bromo-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il) acetato de etilo               | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 312 |
| 16.7  | 2-(6-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)acetato de etilo                            | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 310 |
| 16.8  | 2-(6-bromo-1-oxoisoumolin-2(1 <i>H</i> )-il)acetonitrilo                                  | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 263 |
| 16.9  | 7-bromo-2-(2-hidroxietil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                                   | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 268 |
| 16.10 | 2-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)acetato de etilo                                           | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 298 |
| 16.11 | 6-bromo-2-(2-(dimetilamino)etil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                            | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 295 |
| 16.12 | 6-bromo-2-(2-metoxietil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                                    | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 282 |
| 16.13 | 6-bromo-2-neopentilisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                                         | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 294 |
| 16.14 | 2-(6-bromo-3-metil-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)acetonitrilo                        | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 277 |
| 16.15 | 2-(7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i> )-il)acetonitrilo                                 | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 264 |
| 16.16 | 2-(6-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)etil)carbamato de terc-butilo               | /                           |
| 16.17 | 7-bromo-3-(2-(metiltio)etil)quinazolin-4(3 <i>H</i> )-ona                                 | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 299 |
| 16.18 | 2-(7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i> )-il)- <i>N</i> -metilacetamida                   | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 296 |
| 16.19 | 2-(6-bromo-1-oxoftalazin-2(1 <i>H</i> )-il)acetonitrilo                                   | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 264 |
| 16.20 | 7-bromo-3-(2-hidroxietil)quinazolin-4(3 <i>H</i> )-ona                                    | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 269 |
| 16.21 | 2-(6-bromo-1-oxoftalazin-2(1 <i>H</i> )-il)- <i>N</i> -metilacetamida                     | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 296 |
| 16.22 | 2-(6-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)- <i>N</i> -metilacetamida                  | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 295 |

# ES 2 907 981 T3

| No.   | Nombre químico                                                                                       | MS                          |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 16.23 | 7-bromo-1-metil-3-(2-(metiltio)etil)quinazolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-diona                    | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 329 |
| 16.24 | 6-bromo-2-(2-hidroxi)etilftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                                                 | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 269 |
| 16.25 | 6-bromo-2-(2-(metiltio)etil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                                           | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 298 |
| 16.26 | 2-(6-bromo-1-oxoftalazin-2(1 <i>H</i> )-il) acetato de etilo                                         | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 311 |
| 16.27 | 2-(7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i> )-il) acetato de etilo                                       | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 311 |
| 16.28 | 6-bromo-2-(2-(metiltio)etil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                                              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 299 |
| 16.29 | 2-(3-bromo-7-oxo-5 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6(7 <i>H</i> )-il) acetato de etilo      | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 299 |
| 16.30 | 2-(7-bromo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4 <i>H</i> )-il) acetato de etilo               | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 341 |
| 16.31 | 6-bromo-2-(3-(metiltio)propil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                                            | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 313 |
| 16.32 | 3-(6-bromo-1-oxoftalazin-2(1 <i>H</i> )-il)propanamida                                               | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 296 |
| 16.33 | 2-(6-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)- <i>N,N</i> -dimetilacetamida                         | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 309 |
| 16.34 | 2-(6-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)- <i>N</i> -etilacetamida                              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 309 |
| 16.35 | 6-bromo-2-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 335 |
| 16.36 | 6-bromo-2-(2-metoxi)etilftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                                                  | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 283 |
| 16.37 | 6-bromo-2-butilisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                                                        | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 280 |
| 16.38 | 6-bromo-2-(oxazol-2-ilmetil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                                           | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 305 |
| 16.39 | 6-bromo-2-(tiazol-2-ilmetil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                                              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 322 |
| 16.40 | 6-bromo-2-(isoxazol-5-ilmetil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                                         | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 305 |
| 16.41 | 6-bromo-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                        | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 320 |
| 16.42 | 6-bromo-2-(pirimidin-2-ilmetil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                                        | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 316 |
| 16.43 | 2-(2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etil)-6-bromoisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                           | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 318 |
| 16.44 | 2-(2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)etil)-6-bromoftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 319 |
| 16.45 | 6-bromo-2-((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                   | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 318 |
| 16.46 | 2-((1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metil)-6-bromoisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                            | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 304 |
| 16.47 | 6-bromo-2-((1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)metil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                    | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 318 |
| 16.48 | 6-bromo-2-((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 319 |
| 16.49 | 2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil)-6-bromoisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                          | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 318 |
| 16.50 | 2-((1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)metil)-6-bromoisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                           | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 306 |
| 16.51 | 6-bromo-2-((2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)metil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                   | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 320 |
| 16.52 | 6-bromo-2-((1-metil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)metil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                   | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 320 |
| 16.53 | 6-bromo-2-((1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)metil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 319 |
| 16.54 | ácido 2-(6-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il) acético                                         | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 282 |
| 16.55 | (2-(7-bromo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4 <i>H</i> )-il)etil) carbamato de terc-butilo | /                           |
| 16.56 | (2-(7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i> )-il)etil) carbamato de terc-butilo                         | /                           |
| 16.57 | (2-(6-bromo-1-oxoftalazin-2(1 <i>H</i> )-il)etil) carbamato de terc-butilo                           | /                           |
| 16.58 | 6-bromo-2-(2-(etiltio)etil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                                               | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 313 |
| 16.59 | ((6-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)metil) fosfonato de dietilo                             | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 374 |
| 16.60 | (2-(6-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)etil) fosfonato de dietilo                            | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 388 |
| 16.61 | (2-(6-bromo-1-oxoftalazin-2(1 <i>H</i> )-il)etil) fosfonato de dietilo                               | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 389 |
| 16.62 | 6-bromo-2-(pirazin-2-ilmetil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                                          | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 316 |
| 16.63 | 6-bromo-2-(oxazol-2-ilmetil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                                              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 306 |
| 16.64 | 6-bromo-2-(pirimidin-2-ilmetil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                                           | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 317 |
| 16.65 | 6-bromo-2-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)metil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 345 |
| 16.66 | 2-bencil-6-bromoftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                                                          | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 315 |

| No.   | Nombre químico                                                                         | MS                          |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 16.67 | 6-bromo-2-(piridin-2-ilmetil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                               | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 316 |
| 16.68 | 6-bromo-2-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona            | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 376 |
| 16.69 | 6-bromo-2-(pirazin-2-ilmetil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                            | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 330 |
| 16.70 | 6-bromo-2-((1,4-dimetil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 332 |
| 16.71 | 6-bromo-2-((1-isopropil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 346 |
| 16.72 | 6-bromo-2-(2-(piridin-2-il)etil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                         | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 329 |
| 16.73 | 6-bromo-2-(pirimidin-2-il)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                                  | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 303 |
| 16.74 | 6-bromo-2-(pirazin-2-ilmetil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                               | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 317 |
| 16.75 | 6-bromo-2-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona               | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 377 |

**Realización 18: Síntesis del compuesto 17.1**

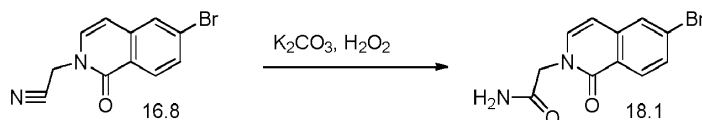
El compuesto 16.5 (50,0 mg, 0,154 mmol) se disolvió en THF (5 mL), la disolución se enfrió a 0°C con un baño de hielo y agua. A esta solución se añadió bromuro de metilmagnesio (0,18 mL, 3 M, 0,54 mmol) bajo protección de N<sub>2</sub>. A continuación, se retiró el baño de agua helada y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto 17.1 (13 mg, rendimiento: 27%) como un sólido amarillo.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 310

**Realización 19: Síntesis de los compuestos 17.2~17.5**

Los compuestos 17.2~17.5 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 17.1 de la Realización 18, reemplazando el compuesto 16.5 con 16.6, 16.23, 16.26 o 16.27:

| No.  | Nombre químico                                                                | MS                          |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 17.2 | 6-bromo-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona             | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 296 |
| 17.3 | 6-bromo-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 298 |
| 17.4 | 6-bromo-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)ftalazin-2(1 <i>H</i> )-ona                | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 297 |
| 17.5 | 7-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)quinazolin-4(3 <i>H</i> )-ona              | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 297 |

**Realización 20: Síntesis del compuesto 18.1**

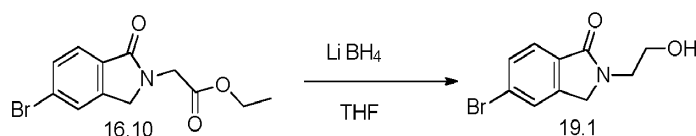
Se añadieron el compuesto 16.8 (0,2 g, 0,76 mmol), carbonato de potasio (0,21 g, 1,52 mmol), peróxido de hidrógeno (0,5 mL, 30 %) y DMSO (2,0 mL) a un matraz de 25 mL. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió agua y después se filtró, la torta del filtro se lavó para proporcionar el compuesto 18.1 (160 mg, rendimiento: 80%) como un sólido de color amarillo claro.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 281

**Realización 21: Síntesis de los compuestos 18.2~18.4**

Los compuestos 18.2~18.4 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 11.1 de la Realización 20, reemplazando el compuesto 16.8 con 16.14, 16.15 o 16.19:

| No.  | Nombre químico                                                  | MS                          |
|------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 18.2 | 2-(6-bromo-3-metil-1-oxoisoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)acetamida | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 295 |
| 18.3 | 2-(7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i> )-il)acetamida          | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 282 |
| 18.4 | 2-(6-bromo-1-oxoftalazin-2(1 <i>H</i> )-il)acetamida            | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 282 |

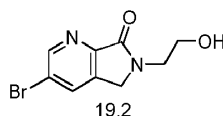
**Realización 22: Síntesis del compuesto 19.1**

Se añadieron el compuesto 16.10 (55 mg, 0,18 mmol), borohidruro de litio (0,5 mL, solución en THF 2 M) y THF (1,0 mL) a un matraz de 25 mL. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró, el filtrado se añadió a agua (10 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/DCM = 1/10) para proporcionar el compuesto 19.1 (23 mg, rendimiento: 50 %) como un blanco sólido.

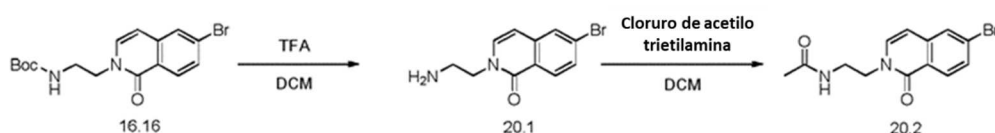
m/z: [M+H]<sup>+</sup> 256

**Realización 23: Síntesis del compuesto 19.2**

El compuesto 19.2 se sintetizó siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 19.1 de la Realización 22, reemplazando el compuesto 16.10 con 16.29:



m/z: [M+H]<sup>+</sup> 257

**Realización 24: Síntesis del compuesto 20.2****Etapa 1: síntesis del compuesto 20.1**

El compuesto 16.16 (2,80 g, 7,62 mmol) se disolvió en DCM (30 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (TFA) (15 mL) en un baño de hielo y agua. Se retiró el baño de agua helada y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró directamente a sequedad bajo presión reducida. El residuo se ajustó a pH=7~8 con la solución acuosa de carbonato de sodio saturado, se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto 20.1 (2,00 g, rendimiento: 98%) como un sólido amarillo.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 267

**Etapa 2: síntesis del compuesto 20.2**

Se añadieron el compuesto 20.1 (150 mg, 0,56 mmol) y trietilamina (284 mg, 2,81 mmol) a DCM (3 mL), se añadió cloruro de acetilo (66 mg, 0,84 mmol) en un baño de agua con hielo y, después de retirar el baño de hielo-agua, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (5 mL) y la solución se extrajo con DCM (10 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto 20.2 (90 mg, rendimiento: 52 %) como un sólido amarillo.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 309

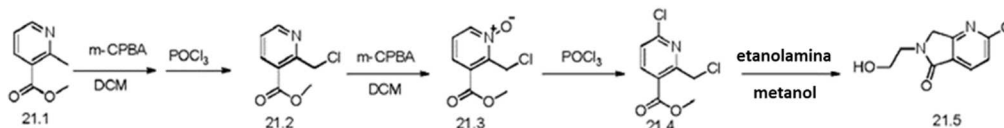
**Realización 25: Síntesis de los compuestos 20.3~20.6**

Los compuestos 20.3~20.6 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 20.2 de la

Realización 24, mediante la reacción del cloruro de metanosulfonilo que se utilizó en lugar del cloruro de acetilo en la etapa 2, con el compuesto 16.16, 16.55, 16.56 o 16.57:

| No.  | Nombre químico                                                                                         | MS                          |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 20.3 | <i>N</i> -(2-(6-bromo-1-oxoquinolin-2(1 <i>H</i> )-il)etil) metanosulfonamida                          | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 345 |
| 20.4 | <i>N</i> -(2-(7-bromo-1-metil-2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4 <i>H</i> )-il)etil)metanosulfonamida | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 376 |
| 20.5 | <i>N</i> -(2-(7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4 <i>H</i> )-il)etil)metanosulfonamida                         | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 346 |
| 20.6 | <i>N</i> -(2-(6-bromo-1-oxoftalazin-2(1 <i>H</i> )-il)etil)metanosulfonamida                           | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 346 |

#### Realización 26: Síntesis del compuesto 21.5



#### Etapa 1: síntesis del compuesto 21.2

Se añadieron el compuesto 21.1 (10,0 g, 66,2 mmol), ácido m-cloroperbenzoico (m-CPBA) (16,3 g, 94,5 mmol) y DCM (140 mL) a un matraz de 250 mL y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado para ajustar el pH a 7~8, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron, el disolvente se destiló a presión reducida. Al residuo se añadió oxiclورو de fósforo (60 mL) y se calentó a reflujo y se agitó durante 4 h. El oxiclورو de fósforo se evaporó a presión reducida, el residuo se vertió en agua con hielo y el pH se ajustó a neutro con carbonato de sodio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna Flash (éter de petróleo/acetato de etilo = 0 %~30 %) para proporcionar el compuesto 21.2 (1,94 g, rendimiento: 16 %) como un aceite naranja.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 186

#### Etapa 2: síntesis del compuesto 21.3

Se añadieron el compuesto 21.3 (1,94 g, 40,5 mmol), m-CPBA (2,25 g, 13,1 mmol) y DCM (25 mL) a un matraz de 100 mL y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 7~8, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto 21.3 (1,90 g, rendimiento: 90%) como un sólido blanco.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 202

#### Etapa 3: síntesis del compuesto 21.4

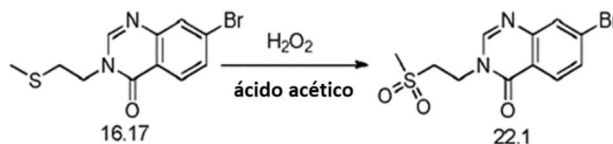
El compuesto 21.3 (1,90 g, 9,42 mmol) se añadió a oxiclورو de fósforo (20 mL) y se agitó a reflujo durante 4 h. El oxiclورو de fósforo se evaporó a presión reducida, el residuo se vertió en agua con hielo y el pH se ajustó a neutro con carbonato de sodio. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna Flash (elución: acetato de etilo /éter de petróleo = 0%~50%) para proporcionar el compuesto 21.4 (1,40 g, rendimiento: 68%) como un sólido amarillo.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 220

#### Etapa 4: síntesis del compuesto 21.5

Se añadió el compuesto 21.4 (0,40 g, 1,82 mmol), etanolamina (1,8 mL) y metanol (40 mL) a un matraz de 100 mL y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna Flash (metanol/DCM = 0%~5%) para proporcionar el compuesto 21.5 (0,37 g, rendimiento: 95%) como un aceite amarillo.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 213

**Realización 27: Síntesis del compuesto 22.1**

El compuesto 16.17 (500 mg, 1,67 mmol) se disolvió en ácido acético (2,5 mL), se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (2,5 mL) en un baño de agua con hielo, el sistema se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Parte del disolvente se evaporó a presión reducida usando una bomba de agua, el residuo se vertió en agua (100 mL), se enfrió a 0°C y se agitó durante 15 min y después se filtró usando un embudo Buchner, el sólido obtenido se lavó con agua (10 mL × 2) y éter de petróleo (10 mL × 2) y se secó para proporcionar el compuesto 22.1 (460 mg, rendimiento: 83 %) como un sólido blanco.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 331

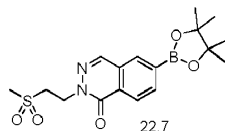
**Realización 28: Síntesis de los compuestos 22.2~22.6**

Los Compuestos 22.2~22.6 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 22.1 de la Realización 27, reemplazando el compuesto 16.7 con 16.23, 16.25, 16.28, 16.31 o 16.58:

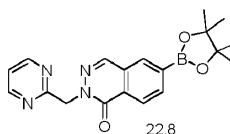
| No.  | Nombre químico                                                                         | MS                          |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 22.2 | 7-bromo-1-metil-3-(2-(metilsulfonyl)etil)quinazolin-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-diona | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 361 |
| 22.3 | 6-bromo-2-(2-(metilsulfonyl)etil)isoquinolin-1(2 <i>H</i> )-ona                        | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 330 |
| 22.4 | 6-bromo-2-(2-(metilsulfonyl)etil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                           | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 331 |
| 22.5 | 6-bromo-2-(2-(metilsulfonyl)propil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                         | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 345 |
| 22.6 | 6-bromo-2-(2-(etilsulfonyl)etil)ftalazin-1(2 <i>H</i> )-ona                            | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 345 |

**Realización 29: Síntesis de los compuestos 22.7~22.8**

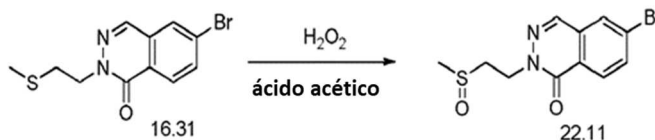
Los compuestos 22.7~22.8 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 24.1 de la Realización 14 en la etapa 2, por reacción del compuesto 22.4 o 16.64 con bis(pinacolato)diboro:



m/z: [M+H]<sup>+</sup>379



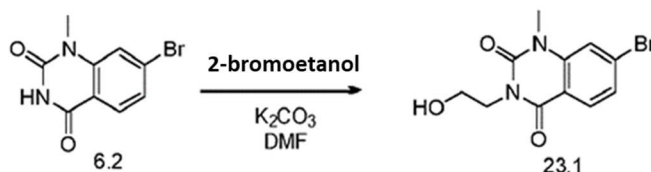
m/z: [M+H]<sup>+</sup>365

**Realización 30: Síntesis del compuesto 22.11**

El compuesto 16.31 (1,22 g, 4,08 mmol) se disolvió en ácido acético (10 mL), se añadió peróxido de hidrógeno (10 mL) en un baño de agua con hielo, el sistema se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución de reacción se vertió en agua (100 mL), la mezcla se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a una alcalinidad débil con la solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con una solución al 10% de metanol en DCM (30 mL × 3), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto 22.11 (1,15 g, rendimiento: 89%) como un sólido amarillo claro.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 315

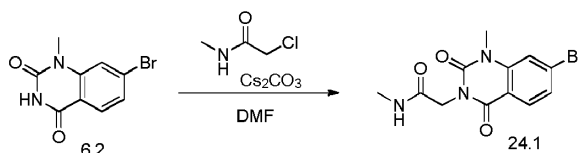
#### Realización 31: Síntesis del compuesto 23.1



El compuesto 6.2 (150 mg, 0,59 mmol), 2-bromoetanol (81 mg, 0,65 mmol) y carbonato de potasio (122 mg, 0,88 mmol) se añadieron a DMF (8 mL), el sistema se agitó a 90°C durante 1 h. La reacción se paró mediante la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo después de enfriar a temperatura ambiente. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para producir el compuesto 23.1 (70 mg, rendimiento: 27%) como un sólido blanco.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 299

#### Realización 32: Síntesis del compuesto 24.1

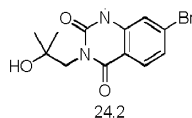


El compuesto 6.2 (150 mg, 0,59 mmol), 2-cloro-N-metilacetamida (70 mg, 0,65 mmol) y carbonato de cesio (287 mg, 0,88 mmol) se disolvieron en DMF (5 mL), el sistema se agitó a 75°C durante 2h. La reacción se paró mediante la adición de agua. Los sólidos se precipitaron, filtraron y lavaron con agua, la torta del filtro se secó para proporcionar el compuesto 24.1 (85 mg, rendimiento: 44%) como un sólido gris.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 326

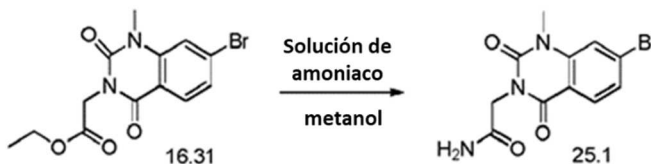
#### Realización 33: Síntesis del compuesto 24.2

El compuesto 24.2 se sintetizó siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 24.1 de la Realización 32, reemplazando 2-cloro-N-metilacetamida con 1-cloro-2-metil-2-propanol:



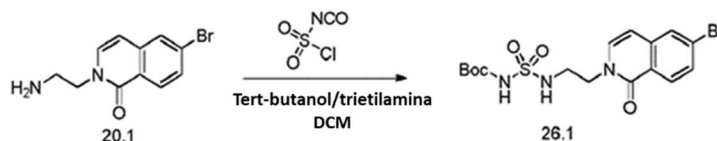
m/z: [M+H]<sup>+</sup> 327

#### Realización 34: Síntesis del compuesto 25.1



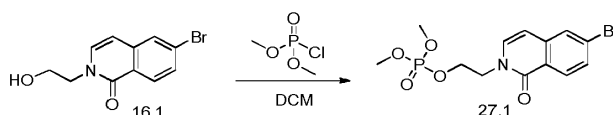
Se añadió el compuesto 16.30 (0,3 g, 0,8 mmol), una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2,0 M, 10,0 mL) a un tubo estanco de 25 mL. El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y después se filtró. La torta del filtro se lavó con éter de petróleo y se secó para proporcionar el compuesto 25.1 (180 mg, rendimiento: 66%) como un sólido blanco.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 312

**Realización 35: Síntesis del compuesto 26.1**

Se añadieron isocianato de clorosulfonilo (0,2 g, 1,41 mmol), terc-butanol (0,19 g, 2,54 mmol), DCM (3,0 mL) a un matraz de 25 mL. El sistema de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Y después a esta solución se le añadió el compuesto 20.1 (0,38 g, 1,41 mmol) y una solución de trietilamina (0,71 g, 7,0 mmol) en DCM (2 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se paró mediante la adición de H<sub>2</sub>O (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM/metanol = 10/1) para proporcionar el compuesto 26.1 (0,26 g, rendimiento: 42%) como un sólido blanco.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 446

**Realización 36: Síntesis del compuesto 27.1**

A una solución enfriada con hielo del compuesto 16.1 (100 mg, 0,373 mmol) y fosforocloridato de dimetilo (108 mg, 0,746 mmol) en DCM (5 mL) se añadió piridina (148 mg, 1,86 mmol). El sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto 27.1 (140 mg, rendimiento: 99%) como un aceite incoloro.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 376

**Realización 37: Síntesis del compuesto 28.3****Etapla 1: síntesis del compuesto 28.1**

Se añadieron el compuesto 16.60 (1,55 g, 3,99 mmol) y yoduro de sodio (1,79 g, 8,93 mmol) a piridina (15 mL), el sistema se agitó a 115°C durante la noche. El sistema se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en agua, se extrajo con terc-butil metil éter para eliminar la impureza. La fase acuosa se ajustó a pH=2 con ácido clorhídrico 2N y después se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto 28.1 (1,15 g, rendimiento: 80%) como un sólido blanco.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 360

**Etapla 2: síntesis del compuesto 28.2**

Se añadió cloruro de oxalilo (0,81 g, 6,39 mmol) a DCM (20 mL), se añadieron 2 gotas de DMF y luego se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A esta solución se añadió gota a gota una solución del compuesto 28.1 (1,15 g, 3,19 mmol) en DCM (20 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min, después se concentró a presión reducida para producir el compuesto 1.4 (1,21 g, rendimiento : 100%) como un aceite amarillo.

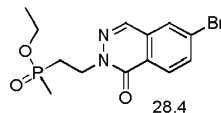
**Etapla 3: síntesis del compuesto 28.3**

A una solución del compuesto 28.2 (1,21 g, 3,19 mmol) en THF (50 mL) se le añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en éter etílico (2,1 mL, 6,30 mmol, 3 M) a -30°C. El sistema de reacción se agitó a -30°C durante 1,5 horas y después se paró la reacción mediante la adición de la solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol = 10/1) para proporcionar el compuesto 28.3 (1,0 g, rendimiento: 87%) como un aceite amarillo.

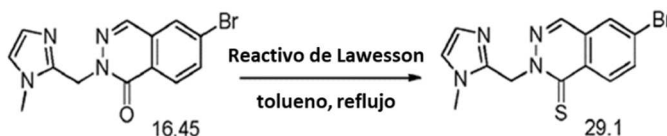
m/z: [M+H]<sup>+</sup> 358

**Realización 38: Síntesis del compuesto 28.4**

El compuesto 28.4 se sintetizó siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 28.3 de la Realización 37, reemplazando el compuesto 16.60 con el compuesto 16.61:



5 m/z: [M+H]<sup>+</sup> 359

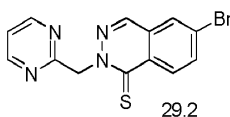
**Realización 39: Síntesis del compuesto 29.1**

10 El compuesto 16.45 (100 mg, 0,314 mmol) y el reactivo de Lawesson (380 mg, 0,942 mmol) se disolvieron en tolueno (3 mL), el sistema se agitó a 110°C durante 7 días y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/metanol = 20/1) para proporcionar el compuesto 29.1 (75 mg, rendimiento: 71%) como un sólido marrón claro.

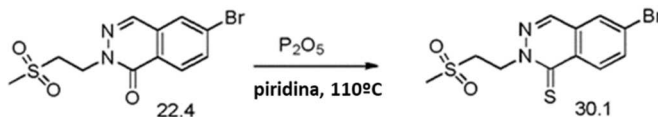
m/z: [M+H]<sup>+</sup> 334

**Realización 40: Síntesis del compuesto 29.2**

15 El compuesto 29.2 se sintetizó siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 29.1 de la Realización 39, reemplazando el compuesto 16.45 con el compuesto 16.64:



m/z: [M+H]<sup>+</sup> 335

**Realización 41: Síntesis del compuesto 30.1**

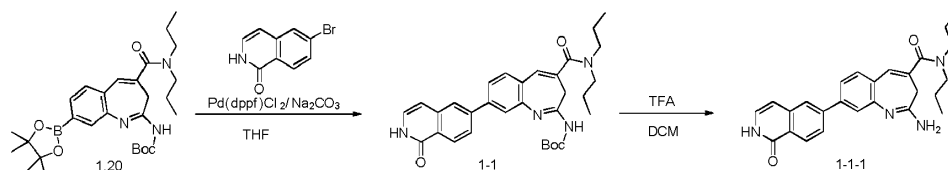
20 A una mezcla del compuesto 22.4 (500 mg, 1,51 mmol) y pentasulfuro de fósforo (1,01 g, 4,53 mmol) se le añadió piridina (20 mL), la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 h y después se calentó hasta 130°C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se dispersó en una solución de amoníaco (10 mL) y se agitó durante 10 min. Después de la filtración, la torta del filtro se dispersó nuevamente en una solución de amoníaco (10 mL), se agitó durante 10 min. Después de la filtración, la torta del filtro se secó al vacío para proporcionar el compuesto 30.1 (410 mg, rendimiento: 78 %) como un sólido gris.

25 m/z: [M+H]<sup>+</sup> 347

**Realización 42: Síntesis de los compuestos 30.2~30.6**

Los compuestos 30.2~30.6 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 30.1 de la Realización 41, reemplazando el compuesto 22.4 con los compuestos 16.42, 16.62, 16.68, 16.74 o 16.75:

| No.  | Nombre químico                                                       | MS                          |
|------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 30.2 | 6-bromo-2-(pirimidin-2-ilmetil)isoquinolin-1(2H)-tione               | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 332 |
| 30.3 | 6-bromo-2-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)isoquinolin-1(2H)-tione | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 392 |
| 30.4 | 6-bromo-2-(pirazin-2-ilmetil)isoquinolin-1(2H)-tione                 | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 332 |
| 30.5 | 6-bromo-2-(pirazin-2-ilmetil)ftalazin-1(2H)-tione                    | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 333 |
| 30.6 | 6-bromo-2-((4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil)ftalazin-1(2H)-tione    | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 393 |

**Realización 43: Síntesis del compuesto 1-1-1****Etapas 1: síntesis del compuesto 1-1**

- 5 A una solución del compuesto 1.20 (101 mg, 0,19 mmol) en THF (5 mL) se le añadió sucesivamente 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona (44 mg, 0,2 mmol), solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 2,0 mL) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg) bajo protección de N<sub>2</sub>, después de la adición, el sistema de reacción se reemplazó 3 veces por N<sub>2</sub>, se agitó a 70°C durante de 20 min a 2 h, hasta que la TLC detectó que la reacción se había completado. La reacción se paró mediante la adición de agua (10 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró,
- 10 y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar el compuesto 1-1 (44 mg, rendimiento: 43%) como un aceite incoloro.

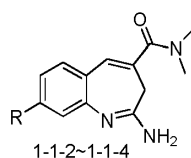
**Etapas 2: síntesis del compuesto 1-1-1**

- 15 A una solución enfriada con hielo del compuesto 1-1-1 (20 mg, 0,04 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (2 mL). Después de la adición, el sistema de reacción se agitó a 0°C durante 20 min y después el disolvente se concentró a presión reducida, el residuo se lavó con una solución de acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo y se filtró para producir el compuesto 1-1. -1 (9,4 mg, rendimiento: 44%) como un sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,46 (s, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 4 H), 3,30 (s, 2 H), 1,76-1,61 (m, 4 H), 1,08 - 0,79 (m, 6 H); m/z: [M+H]<sup>+</sup> 429.

**Realización 44: Síntesis de los compuestos 1-1-2~1-1-4**

Los compuestos 1-1-2~1-1-4 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, mediante la reacción del compuesto 1.8 que se utilizó en lugar del compuesto 1.20 en la etapa 1, con el compuesto 15.1, 15.9 o 15.10:

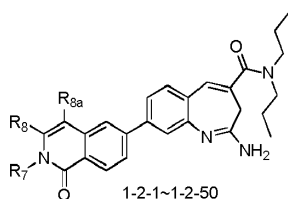


25

| No.   | R | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-1-2 |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,87 - 7,81 (m, 2 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,71 - 7,69 (m, 1 H), 7,45 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 4,12 (c, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,24 - 3,09 (m, 6 H), 1,38 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 3H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 401. |
| 1-1-3 |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7,99 (s, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 4,15 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 3,24 (ba. s, 3 H), 3,10 (ba. s, 3 H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 407.                               |
| 1-1-4 |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7,70 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,78 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 4,15 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,40 (s, 2 H), 3,26 (ba. s, 3 H), 3,11 (ba. s, 3 H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 404.                 |

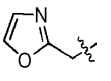
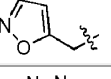
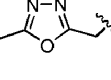
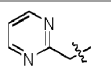
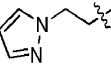
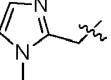
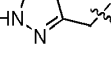
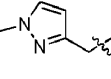
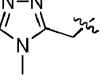
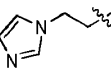
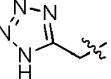
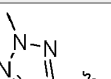
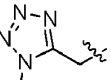
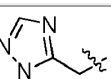
**Realización 45: Síntesis de los compuestos 1-2-1~1-2-51**

- 30 Los compuestos 1-2-1~1-2-51 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, por reacción del compuesto correspondiente 15.1, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8, 16.1, 16.2, 16.3, 16.9, 16.11, 16.12, 16.13, 16.16, 16.22, 16.25, 17.1, 17.2, 18.1, 18.2, 20.3, 22.3, 26.1, 16.33, 16.34, 16.35, 16.37, 16.38, 16.40, 16.41, 16.42, 16.43, 16.45, 16.46, 16.47, 16.48, 16.49, 16.50, 16.51, 16.52, 16.53, 16.54, 16.59, 16.62, 16.68, 16.69, 16.70, 16.71, 16.72, 27.1 o 28.3 que se usó en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la etapa 1, con el compuesto 1.20:

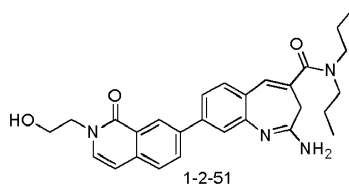


| No.    | R <sub>7</sub> | R <sub>8</sub> | R <sub>8a</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|----------------|----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-2-1  | etilo          |                |                 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,44 - 8,38 (m, 1 H), 7,85 - 7,75 (m, 4 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 4,15 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,54 - 3,42 (m, 4 H), 3,38 (s, 2 H), 3,20 - 3,13 (m, 2 H), 3,12 - 3,06 (m, 2 H), 2,36 - 2,25 (m, 2 H), 1,78 - 1,65 (m, 4 H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,04 - 0,87 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 497                                                                                                                                                  |
| 1-2-2  | etilo          | metilo         | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,89 - 7,72 (m, 4 H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 4,24 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,54 - 3,41 (m, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,05 - 0,86 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 471.                                                                                                                                                                           |
| 1-2-3  | etilo          | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,43 - 8,39 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,85 - 7,84 (m, 1 H), 7,66 - 7,65 (m, 2 H), 7,58-7,57 (m, 1 H), 7,44 - 7,43 (m, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,81-6,79 (m, 1 H), 4,12 (c, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,74 - 3,73 (m, 2 H), 3,46 (ba. s, 2 H), 3,03 - 3,01 (m, 2 H), 1,71 - 1,68 (m, 4 H), 1,39 (t, J = 4,8 Hz, 3 H), 0,98 - 0,91 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 457.                                                                                                            |
| 1-2-4  | propilo        | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,97 (ba. s, 1 H), 7,88 - 7,78 (m, 2 H), 7,75 (ba. s, 1 H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,10 (ba. s, 1 H), 6,79 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,04 (ba. s, 2 H), 3,47 (ba. s, 4 H), 3,37 (ba. s, 2 H), 1,88 - 1,62 (m, 6 H), 1,02 - 0,87 (m, 9H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 471.                                                                                                                                            |
| 1-2-5  | isopropilo     | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 - 7,81 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,90 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,57 - 3,41 (m, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 2,29 - 2,16 (m, 1 H), 1,78-1,64 (m, 4 H), 1,05 - 0,88 (m, 12H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 485.                                                                                                                             |
| 1-2-6  |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,45 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,21 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,92 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,32 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,93 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 473.                                                                                                 |
| 1-2-7  |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,89 - 7,81 (m, 2 H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,18 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,56 - 3,42 (m, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 2,06 - 1,97 (m, 2 H), 1,77-1,65 (m, 4 H), 1,06 - 0,84 (m, 6H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 487.                                                                    |
| 1-2-8  |                | metilo         | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,38 - 8,33 (m, 1 H), 7,89 - 7,85 (m, 1 H), 7,84 - 7,80 (m, 1 H), 7,79 - 7,76 (m, 1 H), 7,75 - 7,73 (m, 1 H), 7,70 - 7,67 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,67, 6,55 (dos s, 1 H), 4,31 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,90 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,56 - 3,42 (m, 4 H), 3,40 - 3,36 (m, 2 H), 2,59, 2,35 (dos s, 3 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 1,04 - 0,85 (m, 6H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 487.                                                                                         |
| 1-2-9  |                | metilo         | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,88 - 7,73 (m, 4 H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 4,37 - 4,28 (m, 2 H), 3,55 - 3,42 (m, 4 H), 3,39 - 3,34 (m, 2 H), 2,66, 2,62 (dos s, 3 H), 1,77-1,65 (m, 4 H), 1,28 (s, 6 H), 1,05 - 0,86 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 515.                                                                                                                                                                             |
| 1-2-10 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,84 - 7,89 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,47 (ba. s, 4 H), 3,34 (s, 2 H), 1,73 - 1,67 (m, 4 H), 0,93 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 486.                                                                                                                                                                  |
| 1-2-11 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 1 H), 7,84-7,79 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,41 - 4,21 (m, 2 H), 4,06 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 2,51 - 2,31 (m, 2 H), 1,76 - 1,65 (m, 4 H), 1,60 (d, J = 14,0 Hz, 3 H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 563. |
| 1-2-12 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,45 - 8,39 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,91 - 7,85 (m, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 2 H), 7,63-7,61 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,60 (ba. s, 2 H), 4,35 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,52 - 3,38 (m, 4 H), 3,25 - 3,24 (m, 2 H), 2,74 (s, 6 H), 1,74 - 1,64 (m, 4 H), 1,00 - 0,85 (m, 6H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 500.                                                                                                             |
| 1-2-13 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,44 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,88 - 7,83 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,39 (s, 2 H), 1,75 - 1,70 (m, 4 H), 1,27 (s, 6 H) 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 501.                                                                                                                                                    |

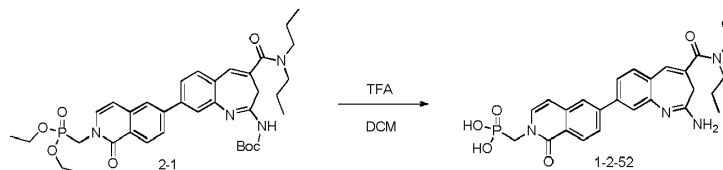
| No.    | R <sub>7</sub> | R <sub>8</sub> | R <sub>8a</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------|----------------|----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-2-14 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.44 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,27 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,76 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,37 (s, 3 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 1,76 - 1,70 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 487.                                                                                    |
| 1-2-15 | terc-butilo    | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.44 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,71 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,38 (s, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 1,05 (s, 9 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 499.                                                                                                                                                      |
| 1-2-16 |                | metilo         | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,89 - 7,86 (m, 1 H), 7,84 - 7,80 (m, 1 H), 7,80 - 7,76 (m, 1 H), 7,76 - 7,73 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,56 - 3,41 (m, 4 H), 3,40 - 3,33 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,79 - 1,64 (m, 4 H), 1,06 - 0,85 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 500.                                                                                                                                            |
| 1-2-17 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.46 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,03 - 8,00 (m, 1 H), 7,93 - 7,88 (m, 1 H), 7,85 - 7,81 (m, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,36 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,56 - 3,42 (m, 4 H), 3,42 - 3,35 (m, 4 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 1,06 - 0,85 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 472.                                                                                                        |
| 1-2-18 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.43 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,89 - 7,80 (m, 2 H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,17 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,59 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,56 - 3,39 (m, 4 H), 3,38 - 3,32 (m, 2 H), 1,89 (s, 3 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 1,06 - 0,85 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 514.                                                                          |
| 1-2-19 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.43 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,87 - 7,81 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,79 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,19 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,56 - 3,39 (m, 6 H), 3,36 - 3,32 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 1,78 - 1,64 (m, 4 H), 1,08 - 0,84 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 550.                                                                                                                 |
| 1-2-20 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.42 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,82 - 6,72 (m, 1 H), 4,27 - 4,17 (m, 2 H), 3,77 - 3,69 (m, 1 H), 3,59 - 3,36 (m, 6 H), 3,04 - 2,97 (m, 1 H), 1,65 - 1,75 (m, 4 H), 1,01 - 0,84 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 551.                                                                        |
| 1-2-21 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.40 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,84 - 7,81 (m, 2 H), 7,75 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,79 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,47 (ba. s, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 1,73 - 1,68 (m, 4 H), 0,95 - 0,90 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 500.                                                                                                                           |
| 1-2-22 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.43 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 - 7,82 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,79 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,27 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 2,93 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,74 - 1,66 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 503.                                                                                    |
| 1-2-23 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.41 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 4,72 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,53 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 1,76 - 1,70 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 535. |
| 1-2-24 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.43 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,88 - 7,83 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,42 - 3,36 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 1,79 - 1,67 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 514.                                                                                                        |
| 1-2-25 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.42 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,89 - 7,86 (m, 1 H), 7,82 - 7,79 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,50 (ba.s, 4 H), 3,34 (superposición con disolvente, 2 H), 3,31 - 3,27 (m, 2 H), 1,78 - 1,69 (m, 4 H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 514.                                            |
| 1-2-26 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.42 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,88 - 7,83 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,85 (superposición con disolvente, 2 H), 3,71 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,59 - 3,43 (m, 6 H), 3,38 (s, 2 H), 2,14 - 2,07 (m, 2 H), 2,00 - 1,93 (m, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 540.                                        |
| 1-2-27 | n-butilo       | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.43 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,99 - 7,95 (m, 1 H), 7,89 - 7,80 (m, 2 H), 7,78 - 7,73 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,08 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,84 - 1,65 (m, 6 H), 1,49 - 1,37 (m, 2 H), 1,05 - 0,86 (m, 9 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup>                                                                                            |

| No.    | R <sub>7</sub>                                                                      | R <sub>8</sub> | R <sub>8a</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |                                                                                     |                |                 | 485.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1-2-28 |    | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.39 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 - 7,96 (m, 1 H), 7,93 - 7,89 (m, 1 H), 7,88 - 7,79 (m, 2 H), 7,78 - 7,74 (m, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,83 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,78 - 1,63 (m, 4 H), 0,96 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 510.                                                                                               |
| 1-2-29 |    | H              | H               | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 510.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 1-2-30 |    | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.41 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 7,90 - 7,82 (m, 2 H), 7,78 (m, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,86 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 3,50 (ba.s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 525.                                                                                                                                    |
| 1-2-31 |    | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.74 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2 H), 8,38 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,87 - 7,83 (m, 2 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,39 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 521.                                        |
| 1-2-32 |    | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.42 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,93 - 7,89 (m, 1 H), 7,87 - 7,83 (m, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 1 H), 7,75 - 7,72 (m, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,52 - 7,48 (m, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,78 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 6,56 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 6,22 (t, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1 H), 4,59 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2 H), 4,46 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,40 - 3,33 (m, 2 H), 1,77-1,64 (m, 4 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 523. |
| 1-2-33 |   | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.39 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1 H), 7,92 - 7,89 (m, 1 H), 7,82-7,80 (m, 2 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,91 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,49 (ba. s, 4 H), 3,42 - 3,36 (m, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 523.                                                              |
| 1-2-34 |  | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.44 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,99 - 7,93 (m, 1 H), 7,89 - 7,79 (m, 2 H), 7,77 - 7,73 (m, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,63 - 7,57 (m, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,78 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 6,37 - 6,29 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,39 - 3,34 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 509.                                                                                                            |
| 1-2-35 |  | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.43 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,97 - 7,94 (m, 1 H), 7,88 - 7,79 (m, 2 H), 7,77 - 7,73 (m, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 - 7,51 (m, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,77 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 6,29 - 6,23 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 523.                                                                                             |
| 1-2-36 |  | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,62 (s, 1 H), 8,41 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 8,03 - 7,99 (m, 1 H), 7,89 - 7,82 (m, 2 H), 7,79 - 7,76 (m, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,86 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,39 - 3,33 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 524.                                                                                                                           |
| 1-2-37 |  | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,88 (s, 1 H), 8,37 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 8,01 - 7,96 (m, 1 H), 7,90 - 7,85 (m, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,77 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 4,71 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2 H), 4,54 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,39 - 3,33 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 523.                                |
| 1-2-38 |  | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.42 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,83 - 7,83 (m, 2 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,87 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 5,59 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 511.                                                                                                                               |
| 1-2-39 |  | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.38 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,03 - 7,99 (m, 1 H), 7,88 - 7,81 (m, 2 H), 7,78 - 7,75 (m, 1 H), 7,70 - 7,64 (m, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 6,88 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 4,30 (s, 3 H), 3,49 (ba. s, 4 H), 3,34 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,96 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 525.                                                                                                                                                                   |
| 1-2-40 |  | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.40 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,04 - 7,97 (m, 1 H), 7,88 - 7,81 (m, 2 H), 7,80 - 7,75 (m, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 4,35 (s, 3 H), 3,49 (ba.s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,96 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 525.                                                                                                                      |
| 1-2-41 |  | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.38 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 8,01 - 7,97 (m, 1 H), 7,87 - 7,80 (m, 3 H), 7,78 - 7,75 (m, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,40 - 3,33 (m, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 524.                                                                                                                                         |

| No.    | R <sub>7</sub> | R <sub>8</sub> | R <sub>8a</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|----------------|----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-2-42 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.38 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,87 - 7,81 (m, 2 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,78 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,76 - 1,64 (m, 4 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 487.                                                                                                                          |
| 1-2-43 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.42 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 - 7,79 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,79 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 H), 4,35 - 4,23 (m, 2 H), 4,10 (m, 4 H), 3,48 (s, 4 H), 3,37 - 3,35 (m, 2 H), 2,42 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 1,27 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 593.                                                                                                                 |
| 1-2-44 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,69 (s, 1 H), 8,54 (d, <i>J</i> = 14,2 Hz, 2 H), 8,37 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1 H), 7,87 - 7,77 (m, 2 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,83 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,48 (s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,76 - 1,64 (m, 4 H), 0,92 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 521.                                                                            |
| 1-2-45 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.46 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,01 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,82 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 4,50 - 4,42 (m, 2 H), 4,43 - 4,36 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 1,73 (h, <i>J</i> = 7,4 Hz, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 581. |
| 1-2-46 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,42 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,88 - 7,82 (m, 2 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,84 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,78 (s, 6 H), 3,48 (ba. s., 4 H), 3,38 (s, 2 H), 1,78 - 1,65 (m, 4 H), 0,96 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 581.                                                                                                                      |
| 1-2-47 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,57 - 8,53 (m, 1 H), 8,47 - 8,42 (m, 2 H), 8,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,88 - 7,78 (m, 2 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,28 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,70 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 4,48 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 3,48 (ba. s., 4 H), 3,39 - 3,32 (m, 4 H), 1,77 - 1,63 (m, 4 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 535.                                                                              |
| 1-2-48 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.40 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,04 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,82 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,48 (ba. s., 4 H), 3,38 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,95 (ba. s., 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 537.                                                        |
| 1-2-49 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.42 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 7,88 - 7,79 (m, 3 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,95 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 5,61 (s, 2 H), 4,95 (superposición con disolvente, 1 H), 3,49 (ba.s, 4 H), 3,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 1,79 - 1,67 (m, 4 H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6 H), 0,98 (ba. s., 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 551.              |
| 1-2-50 |                | H              | H               | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.72 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1 H), 8,34 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,32 - 8,26 (td, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,84 - 7,75 (m, 4 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,79 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 4,52 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,58 - 3,43 (m, 6 H), 3,38 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 H), 1,78 - 1,66 (m, 4 H), 0,97 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 534.     |



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,68 (s, 1 H), 8,10 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,82 - 7,76 (m, 3 H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,78 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 4,22 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 3,93 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,42 - 3,37 (m, 2 H), 1,73 - 1,65 (m, 4 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H]<sup>+</sup> 473.

**Realización 46: Síntesis del compuesto 1-2-52**

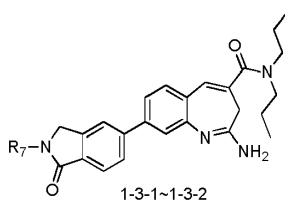
El compuesto 2-1 se sintetizó siguiendo el método sintético usado para el compuesto 1-1 de la Realización 43, por reacción del compuesto 16.59 correspondiente que se usó en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la etapa 1, con el compuesto 1.20.

A una solución del compuesto 2-1 (100 mg, 0,15 mmol) en DCM (3,0 mL) se le añadió TFA (1,5 mL), el sistema de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó de etanol para dar el compuesto 1-2-52 (50 mg, rendimiento: 53%) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,88 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,35 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8,03 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 3 H), 7,72 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,74 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4,37 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 3,57 (s, 2 H), 3,35 (s, 6 H), 1,61 - 1,54 (m, 4H), 0,91 - 0,82 (m, 6H); m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  523.

**Realización 47: Síntesis de los compuestos 1-3-1 ~ 1-3-2**

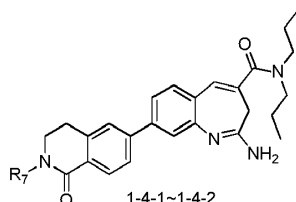
Los compuestos 1-3-1~1-3-2 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, mediante la reacción del compuesto 15.4 o 19.1 correspondiente que se utilizó en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la etapa 1, con el compuesto 1.20:



| No.   | R <sub>7</sub> | $^1\text{H}$ NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-3-1 | etilo          | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 9,88 (s, 1 H), 9,53 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,88 - 7,68 (m, 5 H), 7,05 (s, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,66 - 3,56 (m, 2 H), 3,35 - 3,29 (m, 6 H), 1,62 - 1,55 (m, 4 H), 1,24 - 1,16 (m, 3 H), 0,94 - 0,78 (m, 6H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.                                      |
| 1-3-2 |                | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 7,91 - 7,88 (m, 2 H), 7,85 - 7,81 (m, 1 H), 7,78 - 7,76 (m, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 3,86 - 3,81 (m, 2 H), 3,79 - 3,74 (m, 2 H), 3,47 (ba. s, 4 H), 3,36 (s, 2 H), 1,73 - 1,67 (m, 4 H), 0,94 (ba. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461. |

**Realización 48: Síntesis de los compuestos 1-4-1 ~ 1-4-2**

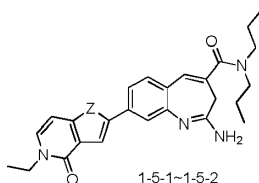
Los compuestos 1-4-1 ~ 1-4-2 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, mediante la reacción del compuesto 15.3 o 17.3 correspondiente que se utilizó en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la etapa 1, con el compuesto 1.20:



| No.   | R <sub>7</sub> | $^1\text{H}$ NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-4-1 | etilo          | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.05 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 1 H), 7,72 - 7,58 (m, 4 H), 7,09 (s, 1 H), 3,71 - 3,61 (m, 4 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,12 (t, $J$ = 8,0 Hz, 2 H), 1,71 (cd, $J$ = 15,0, 7,0 Hz, 4 H), 1,25 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3 H), 1,04 - 0,86 (m, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.                    |
| 1-4-2 |                | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.06 (d, $J$ = 8,8 Hz, 1 H), 7,78 - 7,75 (m, 1 H), 7,72 - 7,63 (m, 4 H), 7,09 (s, 1 H), 3,84 (t, $J$ = 6,4 Hz, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,55 - 3,40 (m, 4 H), 3,39 - 3,32 (m, 2 H), 3,13 (t, $J$ = 6.4 Hz, 2 H), 1,76 - 1,64 (m, 4 H), 1,27 (s, 6 H), 1,02 - 0,87 (m, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503. |

**Realización 49: Síntesis de los compuestos 1-6-1 y 1-6-2**

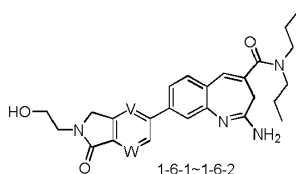
Los compuestos 1-5-1 y 1-5-2 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, mediante la reacción del compuesto 15.9 o 15.10 correspondiente que se utilizó en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la etapa 1, con el compuesto 1.20:



| No.   | Z                   | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-5-1 | N(CH <sub>3</sub> ) | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.77 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4.14 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.51 - 3.44 (m, 4 H), 1.71 - 0.91 (m, 15 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 460.                                                            |
| 1-5-2 | S                   | <sup>1</sup> H NMR H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 7.97 (s, 1 H), 7.79 - 7.74 (m, 1 H), 7.73 - 7.70 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.97 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4.14 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 3.54 - 3.39 (m, 4 H), 3.38 - 3.32 (m, 2 H), 1.75 - 1.64 (m, 4 H), 1.38 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1.03 - 0.86 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 463. |

**Realización 50: Síntesis de los compuestos 1-6-1 y 1-6-2**

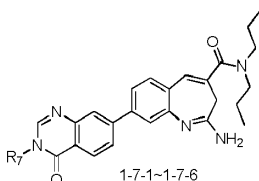
Los compuestos 1-6-1 y 1-6-2 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, mediante la reacción del compuesto 19.2 o 21.5 correspondiente que se utilizó en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la etapa 1, con el compuesto 1.20:



| No.   | W  | V  | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------|----|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-6-1 | N  | CH | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.04 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.85 - 7.79 (m, 1 H), 7.78 - 7.69 (m, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 3.91 - 3.78 (m, 4 H), 3.56 - 3.41 (m, 4 H), 3.40 - 3.34 (m, 2 H), 1.77 - 1.65 (m, 4 H), 1.07 - 0.83 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 462.                                                    |
| 1-6-2 | CH | N  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.24 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8.22 - 8.19 (m, 1 H), 8.18 - 8.14 (m, 1 H), 8.11 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 3.90 - 3.77 (m, 4 H), 3.55 - 3.40 (m, 4 H), 3.40 - 3.34 (m, 2 H), 1.77 - 1.64 (m, 4 H), 1.05 - 0.84 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 462. |

**Realización 51: Síntesis de los compuestos 1-7-1~1-7-6**

Los compuestos 1-7-1~1-7-6 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, por reacción del compuesto correspondiente 16.18, 16.20, 17.5, 18.3, 22.1 o 20.5 que se utilizó en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la etapa 1, con el compuesto 1.20:

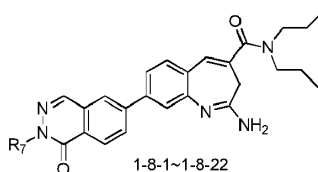


| No.   | R <sub>7</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-7-1 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.38 - 8.30 (m, 2 H), 8.00 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7.93 - 7.89 (m, 1 H), 7.84 - 7.80 (m, 1 H), 7.76 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.57 - 3.40 (m, 4 H), 3.40 - 3.34 (m, 2 H), 1.76 - 1.65 (m, 4 H), 1.05 - 0.86 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 487. |

| No.   | R <sub>7</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-7-2 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,42 (s, 1 H), 8,35 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,98 - 7,95 (m, 1 H), 7,92 - 7,88 (m, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 1 H), 7,77 - 7,74 (m, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,54 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2 H), 3,70 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2 H), 3,56 - 3,40 (m, 4 H), 3,40 - 3,31 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 1,77 - 1,63 (m, 4 H), 1,05 - 0,84 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 536. |
| 1-7-3 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,37 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2 H), 8,03 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,39 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 1,79 - 1,67 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 501.   |
| 1-7-4 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,43 - 8,30 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 4,19 (t, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2 H), 3,87 (t, <i>J</i> = 4,0 Hz, 2 H), 3,47 (ba. s, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 1,77 - 1,61 (m, 4 H), 1,01 - 0,86 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 474.                                           |
| 1-7-5 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,41 - 8,39 (m, 2 H), 8,01 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,95 - 7,92 (m, 1 H), 7,87 - 7,84 (m, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 1,27 (s, 6 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 502.                                           |
| 1-7-6 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,38 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,00 - 7,98 (m, 1 H), 7,93 - 7,89 (m, 1 H), 7,86 - 7,82 (m, 1 H), 7,77 - 7,76 (m, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,23 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2 H), 3,55 - 3,43 (m, 6 H), 3,40 - 3,35 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 551.                                      |

### Realización 52: Síntesis de los compuestos 1-8-1~1-8-22

Los compuestos 1-8-1~1-8-22 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, por reacción del compuesto correspondiente 18.4, 16.21, 16.24, 17.4, 22.4, 22.5, 16.32, 20.6, 16.36, 16.39, 22.11, 22.6, 16.44, 16.60, 16.63, 16.64, 28.4, 16.66, 16.67, 16.73 o 16.75 que se usó en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2*H*)-ona en la etapa 1, con compuesto 1.20 :



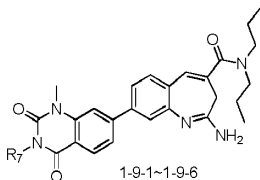
| No.   | R <sub>7</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-8-1 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,51 - 8,39 (m, 2 H), 8,24 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,92 - 4,91 (m, 2 H), 3,47 (ba. s., 4 H), 3,39 - 3,33 (m, 2 H), 1,77 - 1,62 (m, 4 H), 0,99 - 0,86 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 487.                                                                                                         |
| 1-8-2 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,49 - 8,41 (m, 2 H), 8,24 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,47 (ba. s., 4 H), 3,39 - 3,32 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 1,70 (cd, <i>J</i> = 16,0, 8,0 Hz, 4 H), 1,04 - 0,83 (m, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 501.                                                                                                 |
| 1-8-3 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,49 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,26 - 8,21 (m, 2 H), 7,90 - 7,88 (m, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,42 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2 H), 4,01 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,38 (s, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 474.                                                                                                                |
| 1-8-4 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,49 - 8,47 (m, 2 H), 8,25 - 8,20 (m, 2 H), 7,88 - 7,82 (m, 2 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 1,30 (s, 6 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 502.                                                                                                                                                                                         |
| 1-8-5 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,49 (s, 1 H), 8,48 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,75 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 3,72 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 1,76 - 1,70 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 536. |
| 1-8-6 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,47 - 8,41 (m, 2 H), 8,20 - 8,18 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,49 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 4,42 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,47 - 3,44 (m, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 3,28 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,43 - 2,35 (m, 2 H), 1,76 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 550.                                                                                                                                     |
| 1-8-7 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,47 - 8,40 (m, 2 H), 8,24 - 8,15 (m, 2 H), 7,88 - 7,82 (m, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,52 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 2,79 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 501.                                                                                                                             |

# ES 2 907 981 T3

| No.    | R <sub>7</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-8-8  |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,50 - 8,44 (m, 2 H), 8,25 - 8,20 (m, 2 H), 7,89 - 7,84 (m, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,74 - 7,70 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,41 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,40 - 3,36 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 1,78 - 1,65 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 551.                                                                     |
| 1-8-9  |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,44 (s, 1 H), 8,42 - 8,38 (m, 1 H), 8,19 - 8,13 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,49 - 7,45 (m, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 4,44 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,85 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,48 - 3,40 (m, 4 H), 3,36 (s, 3 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,60 (m, 4 H), 0,95 (ba. s, 6H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 488.                                                            |
| 1-8-10 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,51 - 8,43 (m, 2 H), 8,26 - 8,23 (m, 1 H), 8,23 - 8,18 (m, 1 H), 7,88 - 7,82 (m, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,76 - 7,73 (m, 1 H), 7,73 - 7,68 (m, 1 H), 7,60 - 7,56 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 5,74 (s, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,78 - 1,62 (m, 4 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 527.                                    |
| 1-8-11 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,49 - 8,42 (m, 2 H), 8,26 - 8,17 (m, 2 H), 7,88 - 7,82 (m, 1 H), 7,80 - 7,76 (m, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,76 - 4,63 (m, 2 H), 3,57 - 3,37 (m, 5 H), 3,33 - 3,25 (superposición con disolvente, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 520.                                                                      |
| 1-8-12 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,48 - 8,45 (m, 2 H), 8,25 - 8,20 (m, 2 H), 7,88 - 7,86 (m, 1 H), 7,82 - 7,79 (m, 1 H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,73 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,68 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,34 (superposición con disolvente, 2 H), 3,24 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 1,39 (t, J = 7,6 Hz, 3 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 550.    |
| 1-8-13 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,21 - 8,14 (m, 2 H), 7,86 - 7,82 (m, 1 H), 7,79 - 7,75 (m, 1 H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,54 - 7,50 (m, 1 H), 7,42 - 7,38 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,20 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 4,69 - 4,60 (m, 4 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 524.                   |
| 1-8-14 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,46 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 8,26 - 8,17 (m, 2 H), 7,85 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,55 - 4,46 (m, 2 H), 4,21 - 4,05 (m, 4 H), 3,48 (s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 2,50 - 2,37 (m, 2 H), 1,78 - 1,65 (m, 4 H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 6 H), 0,95 (s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 594.                  |
| 1-8-15 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,50 - 8,43 (m, 2 H), 8,28 - 8,24 (m, 1 H), 8,23 - 8,18 (m, 1 H), 7,93 - 7,90 (m, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 1 H), 7,81 - 7,78 (m, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 511.                                      |
| 1-8-16 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,73 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 8,51 - 8,44 (m, 2 H), 8,23 - 8,15 (m, 2 H), 7,82 - 7,79 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,37 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 3,48 (s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,78 - 1,66 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 522.                                                                     |
| 1-8-17 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD:CDCl <sub>3</sub> =1:1): δ 8,50 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,16 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,83 - 7,79 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 3,48 (s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 2,44 (s, 6 H), 1,76 - 1,66 (m, 4 H), 0,97 (s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 550.                                                      |
| 1-8-18 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,50 - 8,44 (m, 2 H), 8,26 - 8,17 (m, 2 H), 7,90 - 7,84 (m, 1 H), 7,82 - 7,78 (m, 1 H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,63 - 4,45 (m, 2 H), 4,11 - 4,01 (m, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,41 - 3,36 (m, 2 H), 2,51 - 2,39 (m, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 1,64 (d, J = 14,0 Hz, 3 H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 564.           |
| 1-8-19 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,55 - 8,39 (m, 2 H), 8,31 - 8,13 (m, 2 H), 7,91 - 7,66 (m, 3 H), 7,47 - 7,22 (m, 5 H), 7,12 (s, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,80 - 1,59 (m, 4 H), 0,95 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 520.                                                                                                                            |
| 1-8-20 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,56 - 8,44 (m, 3 H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,24 - 8,18 (m, 1 H), 7,96 - 7,84 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,48 - 7,39 (m, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,42 - 3,34 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,96 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 521.                                                               |
| 1-8-21 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,49 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,24 - 8,19 (m, 1 H), 7,90 - 7,85 (m, 1 H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 3,75 (s, 6 H), 3,48 (ba. s., 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 0,96 (ba. s., 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 582.             |
| 1-8-22 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD:CDCl <sub>3</sub> =1:1) δ 9,02 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 1,4 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1 H), 7,85 - 7,81 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,62 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,76 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 508. |

**Realización 53: Síntesis de los compuestos 1-9-1~1-9-6**

Los compuestos 1-9-1~1-9-6 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, mediante la reacción del compuesto correspondiente 17.3, 23.1, 24.1, 24.2, 25.1 o 20.4 que se utilizó en su lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la etapa 1, con el compuesto 1.20:



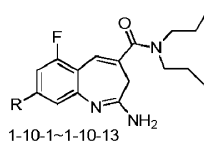
5

| No.   | R <sub>7</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-9-1 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.27 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,88 - 7,83 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,74 - 7,63 (m, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 4,73 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 0,5 H), 4,52 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 0,5 H), 4,28 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1,5 H), 3,83 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1,5 H), 3,72 (s, 3 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,40 (s, 2 H), 1,79 - 1,67 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 504. |
| 1-9-2 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.27 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,41 - 3,33 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 1,80 - 1,65 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 531.                                                                          |
| 1-9-3 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.24 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,47 (ba. s, 4 H), 3,34 (s, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 0,94 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 517.                                                                  |
| 1-9-4 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,67 - 7,60 (m, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 4,55 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,56 - 3,41 (m, 6 H), 3,36 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 1,75 - 1,65 (m, 4 H), 0,94 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 566.   |
| 1-9-5 |                | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 532.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 1-9-6 |                | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 581.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**Realización 54: Síntesis de los compuestos 1-10-1~1-10-11**

Los compuestos 1-10-1~1-10-11 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, reemplazando la 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona y el compuesto 1.20 con el correspondiente compuesto 18.1, 22.4, 16.22, 22.3, 24.1, 16.21, 16.34, 16.18, 16.33, 22.2 o 22.1 y 1.22 en la etapa 1:

10



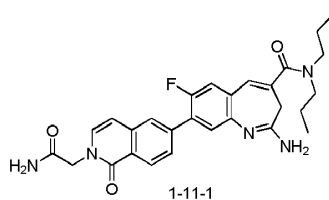
| No.    | R | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-10-1 |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,44 (s, 2 H), 1,81 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 504.                              |
| 1-10-2 |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,49 - 8,48 (m, 2 H), 8,27 - 8,20 (m, 2 H), 7,75 - 7,72 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,17 - 7,12 (m, 1 H), 4,76 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,72 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,34 (superposición con disolvente, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 1,77 - 1,72 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 554.                                                                      |
| 1-10-3 |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD:CDCl <sub>3</sub> =1:1): δ 8.44 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,91 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,80 - 7,78 (m, 1 H), 7,59 - 7,52 (m, 2 H), 7,30 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,10 - 7,06 (m, 1 H), 6,76 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 1,81 - 1,65 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 518. |

| No.     | R | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-10-4  |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.42 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,00 - 7,96 (m, 1 H), 7,89 - 7,83 (m, 1 H), 7,69 - 7,63 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,14 - 7,08 (m, 1 H), 6,79 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 4,51 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,67 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,48 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 1,79 - 1,64 (m, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 553.                    |
| 1-10-5  |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.29 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,77 - 7,65 (m, 4 H), 7,14 (m, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,51 (ba.s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 1,81 - 1,67 (m, 4 H), 0,99 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 549.                                                                                                                                                                                                 |
| 1-10-6  |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,50 - 8,47 (m, 2 H), 8,29 (m, 1 H), 8,23 - 8,21 (m, 1 H), 7,77 - 7,74 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,17 - 7,14 (m, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,50 (ba.s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 1,80 - 1,69 (m, 4 H), 0,99 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 519.                                                                                                                                                                 |
| 1-10-7  |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.43 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,04 - 8,01 (m, 1 H), 7,88 - 7,86 (m, 1 H), 7,72 - 7,69 (m, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,16 - 7,12 (m, 1 H), 6,81 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 3,31 - 3,26 (m, 2 H), 1,82 - 1,65 (m, 4 H), 1,19 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H), 0,99 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 532.                                |
| 1-10-8  |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,38 - 8,36 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,94 - 7,91 (m, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,16 - 7,12 (m, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,34 (superposición con disolvente, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,99 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 519.                                                                                                                                                   |
| 1-10-9  |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.44 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,87 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,82 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 1,81 - 1,68 (m, 4 H), 0,99 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 532.                                               |
| 1-10-10 |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.29 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,74 - 7,64 (m, 4 H), 7,16 - 7,12 (m, 1 H), 4,59 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,54 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,33 (superposición con disolvente, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 1,77 - 1,72 (m, 4 H), 0,99 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 584.                                                                                                                                    |
| 1-10-11 |   | m/z: [M+H] <sup>+</sup> 554.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1-10-12 |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.74 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2 H), 8,41 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1 H), 8,05 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 10,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 H), 7,40 (t, <i>J</i> = 4,98 Hz, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1 H), 6,87 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 3,60 - 3,42 (m, 6 H), 1,82 - 1,69 (m, 4 H), 0,99 (s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 539. |
| 1-10-13 |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD:CDCl <sub>3</sub> =1:1) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2 H), 8,50 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,22 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1 H), 8,16 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,65 - 7,59 (m, 2 H), 7,37 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1 H), 7,11 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,49 (s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,73 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,0 Hz, 4 H), 0,98 (s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 540.             |

### Realización 56: Síntesis del compuesto 1-11-1

El compuesto 1-11-1 se sintetizó siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, reemplazando la 6-bromisoquinolin-1(2H)-ona y el compuesto 1.20 con los correspondientes compuestos 18.1 y 1.21 en la etapa 1:

5

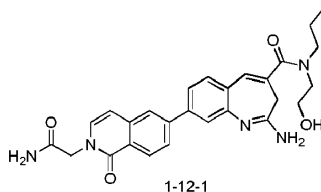


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 1

H), 7,51 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 H), 7,39 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,77 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,55 - 3,41 (m, 4 H), 3,32 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 1,05 - 0,85 (m, 6 H);  $m/z$ :  $[M+H]^+$  504.

#### Realización 57: Síntesis del compuesto 1-12-1

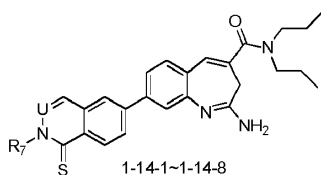
5 El compuesto 1-12-1 se sintetizó siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, reemplazando la 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona y el compuesto 1.20 con los correspondientes compuestos 18.4 y 1.19 en la etapa 1:



10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,40 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,90 - 7,79 (m, 2 H), 7,78 - 7,65 (m, 2 H), 7,37 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,79 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,71 - 3,44 (m, 6 H), 3,25 - 3,23 (m, 2 H), 1,76 - 1,64 (m, 2 H), 1,03 - 0,80 (m, 3H);  $m/z$ :  $[M+H]^+$  488.

#### Realización 58: Síntesis de los compuestos 1-14-1~1-14-8

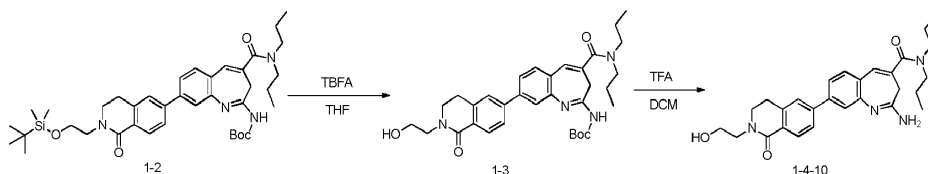
Los compuestos 1-14-1~1-14-8 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 1-1-1 de la Realización 43, por reacción del compuesto correspondiente 29.1, 29.2, 30.1, 30.2, 30.3, 30.4, 30.5 o 30.6 que se utilizó en lugar de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona en la etapa 1, con el compuesto 1.20:



15

| No.    | U  | R <sub>7</sub> | $^1\text{H NMR}$ y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|----|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-14-1 | N  |                | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3=3:1$ ): $\delta$ 9,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,73 - 8,70 (m, 3H), 8,23 - 8,17 (m, 2H), 7,86 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,50 (ba. S, 4H), 3,36 (s, 2H), 1,76 - 1,68 (m, 4H), 0,97 (ba. s, 6H); $m/z$ : $[M+H]^+$ 538.                                                            |
| 1-14-2 | N  |                | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 8,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 - 8,18 (m, 2H), 7,88 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,51 (ba.s, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,83 - 1,65 (m, 4H), 0,98 (ba.s, 6H); $m/z$ : $[M+H]^+$ 552.                                                           |
| 1-14-3 | CH |                | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 9,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,82 - 8,66 (m, 2 H), 8,62 - 8,35 (m, 1 H), 8,06 - 7,94 (m, 1 H), 7,93 - 7,74 (m, 3 H), 7,69 - 7,62 (m, 1 H), 7,48, 7,36 (dos t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,05 (m, 1 H), 6,25, 6,06 (dos s, 2 H), 3,48 (ba. S., 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,96 (ba. S, 6 H); $m/z$ : $[M+H]^+$ 537.         |
| 1-14-4 | CH |                | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 9,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,88 - 7,75 (m, 4 H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,90 (s, 2 H), 3,79 - 3,72 (m, 6 H), 3,48 (ba. S, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,96 (ba. S., 6 H). $m/z$ : $[M+H]^+$ 597.                                                          |
| 1-14-5 | CH |                | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3=3:1$ ): $\delta$ 9,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,05 - 7,99 (m, 2 H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,04 (s, 2 H), 3,49 (s, 4 H), 3,36 (t, 2 H), 1,74 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (ba.s, 6 H); $m/z$ : $[M+H]^+$ 537. |
| 1-14-6 | N  |                | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3=3:1$ ): $\delta$ 8,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 - 8,48 (m, 2H), 8,26 - 8,18 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,19 (s, 2H), 3,49 (s, 4H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,63 (m, 4H), 0,97 (ba. s, 6H). $m/z$ : $[M+H]^+$ 538.                                                        |

| No.    | U  | R <sub>7</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|----|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-14-7 | N  |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.01 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,26 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 8,24 - 8,19 (m, 1 H), 7,92 - 7,88 (m, 1 H), 7,81 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,00 (s, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 3,76 (s, 6 H), 3,48 (ba. S., 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,96 (ba. S., 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 598.                                   |
| 1-14-8 | CH |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.06 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,50 (ba. s, 4H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 4H), 0,96 (ba. s, 6H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 539. |

**Realización 59: Síntesis del compuesto 1-4-10****Etapas 1: síntesis del compuesto 1-3**

- 5 Los compuestos 1-2 se sintetizaron siguiendo el método de síntesis usado para el compuesto 1-1 de la Realización 43, usando los compuestos 1.20 y 16.4 como materiales de partida.

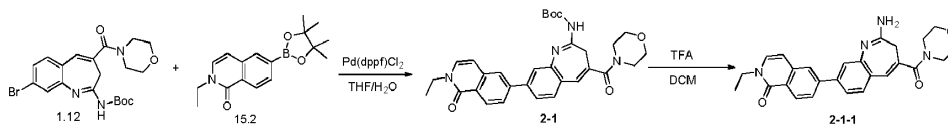
El compuesto 1-2 (15 mg, 0,022 mmol) se disolvió en THF (5 mL), se le añadió TBAF (8,5 mg, 0,033 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se añadió a una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por *TLC preparativa* (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto 1-3 (12 mg, rendimiento: 96%) como un sólido amarillo.

m/z: [M+H]<sup>+</sup> 575

**Etapas 2: síntesis del compuesto 1-4-10**

- 15 El compuesto 1-3 (12 mg, 0,021 mmol) se disolvió en DCM (2 mL), se añadió TFA (1 mL) en un baño de agua con hielo y luego se retiró el baño de agua con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró directamente a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar el compuesto 1-4-10 (1,55 mg, rendimiento: 16%) como un sólido amarillo.

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,07 - 8,04 (m, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,67 - 7,62 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 3,84 - 3,69 (m, 6 H), 3,55 - 3,40 (m, 4 H), 3,38 - 3,33 (m, 2 H), 3,16 - 3,11 (m, 2 H), 1,76 - 1,65 (m, 4 H), 1,02 - 0,88 (m, 6 H); m/z: [M+H]<sup>+</sup> 475.

**Realización 60: Síntesis del compuesto 2-1-1****Etapas 1: síntesis del compuesto 2-1**

- 25 A una solución del compuesto 1.12 (30 mg, 0,07 mmol) en THF (1 mL) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de carbonato de sodio (2,0 M, 0,5 mL), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0,01 mmol) y el compuesto 15.2 (30 mg, 0,10 mmol) bajo protección de N<sub>2</sub>. Después de la adición, el sistema de reacción se reemplazó 3 veces por N<sub>2</sub> y se agitó a 80°C durante 30 min. La reacción se paró mediante la adición de agua (25 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1) para proporcionar el compuesto 2-1 (35 mg, rendimiento: 97%) como un sólido blanco.

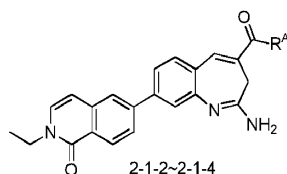
**Etapla 2: síntesis del compuesto 2-1-1**

A una solución enfriada con hielo del compuesto 2-1 (35 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL) y después el sistema de reacción se agitó a 20°C durante 2 h. La reacción se paró mediante la adición de agua (10 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el compuesto 2-1-1 (15 mg, rendimiento: 55%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,88 - 7,80 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,11 (c, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 3,73 (s, 8 H), 3,38 (s, 2 H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); m/z: [M+H]<sup>+</sup> 443.

**Realización 61: Síntesis de los compuestos 2-1-2~2-1-4**

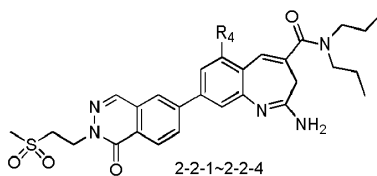
Los compuestos 2-1-2~2-1-4 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 2-1-1 de la Realización 60, mediante la reacción del compuesto 1.9, 1.11 o 1.13 correspondiente que se utilizó en lugar del compuesto 1.12 en la etapa 1, con el compuesto 15.2:



| No.   | R <sup>A</sup> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-1-2 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,44 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 8,00 - 7,97 (m, 1 H), 7,89 - 7,82 (m, 2 H), 7,78 - 7,70 (m, 2 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,81 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,13 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 3,80 - 3,71 (m, 2 H), 3,61 - 3,54 (m, 2 H), 3,45 - 3,37 (m, 2 H), 2,08 - 1,95 (m, 4 H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 427.        |
| 2-1-3 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,45 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 - 7,85 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 6,83 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1 H), 4,14 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,23 (s, 2 H), 3,01 - 2,99 (m, 4 H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H), 1,21 - 1,20 (m, 4 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 456. |
| 2-1-4 |                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,44 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 - 7,71 (m, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 4,13 (c, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2 H), 3,70 - 3,64 (m, 4 H), 3,39 (s, 2 H), 1,80 - 1,64 (m, 4 H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3 H), 1,38 - 1,28 (m, 2 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 441.                            |

**Realización 62: Síntesis de los compuestos 2-2-1~2-2-4**

Los compuestos 2-2-1~2-2-4 se sintetizaron siguiendo el método sintético usado para el compuesto 2-1-1 de la Realización 60, por reacción del compuesto 1.14, 1.15, 1.16 o 1.17 correspondiente que se usó en lugar del compuesto 1.12 en la etapa 1, con el compuesto 22.7:

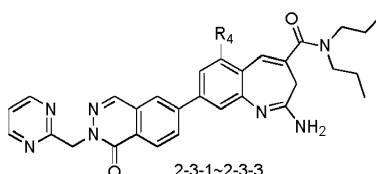


| No.   | R <sub>4</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-2-1 | metoxi         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,49 - 8,46 (m, 2 H), 8,27 - 8,21 (m, 2 H), 7,74 - 7,37 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 4,75 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 3,72 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 1,75 (ba. s, 4 H), 0,99 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 566.                  |
| 2-2-2 | metilo         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,49 - 8,46 (m, 2 H), 8,24 - 8,19 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,75 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,72 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,50 (ba. s, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 1,78 - 1,73 (m, 4 H), 0,98 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 550.                      |
| 2-2-3 | Cl             | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,49 - 8,42 (m, 2 H), 8,26 - 8,22 (m, 1 H), 8,21 - 8,16 (m, 1 H), 8,02 - 7,98 (m, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 4,73 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 3,70 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 3,61 - 3,38 (m, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 1,75 (ba. s, 4 H), 0,97 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 570. |

| No.   | R <sub>4</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-2-4 | D              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.86 (ba. s, 1 H), 9.18 (ba. s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 8,0, 1.6 Hz, 1 H), 7,87 - 7,82 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 4,60 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,66 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,36 (superposición con disolvente, 6 H), 3,10 (s, 3 H), 1,62 - 1,57 (m, 4 H), 0,90 (ba. s, 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 537. |

### Realización 63: Síntesis de los compuestos 2-3-1~2-3-3

Los compuestos 2-3-1~2-3-3 se sintetizaron siguiendo el método sintético utilizado para el compuesto 2-1-1 de la Realización 60, mediante la reacción del compuesto 1.15, 1.16 o 1.17 correspondiente que se utilizó en lugar del compuesto 1.12 en la etapa 1, con el compuesto 22.8:



| No.   | R <sub>4</sub> | <sup>1</sup> H NMR y/o MS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-3-1 | Cl             | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.73 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 8,51 - 8,44 (m, 2 H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 5,66 (s, 2 H), 3,61 - 3,41 (m, 4 H), 3,31 (superposición con disolvente, 2 H), 1,75 (ba. s., 4 H), 0,98 (ba. s., 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 556. |
| 2-3-2 | metilo         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,75 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,41 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 3,50 (ba. s., 4 H), 3,36 (s, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 1,76 - 1,68 (m, 4 H), 0,99 (ba. s., 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 536.                  |
| 2-3-3 | D              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,75 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 3,50 (ba. s., 4 H), 3,41 (s, 2 H), 1,76 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (ba. s., 6 H); m/z: [M+H] <sup>+</sup> 523.        |

### Realizaciones de bioensayos

#### Realización 1: ensayo basado en células TLR8

- En este ensayo, la bioactividad del compuesto de fórmula I se midió usando un ensayo basado en células. El ensayo se realizó en células de riñón embrionario humano (HEK293) que expresan TLR8 u otros miembros de la familia de TLR como TLR4, TLR7 y TLR9 (para pantallas de selectividad). La actividad de los agonistas de TLR específicos se evaluó utilizando el gen informador de la fosfatasa alcalina embrionaria secretada (SEAP) que está vinculado a la activación de NF-κB en respuesta a la estimulación de TLR. La actividad del SEAP se midió usando el sustrato Quanti-Blue (InvivoGen) después del tratamiento con agonista de TLR.

El método experimental detallado es el siguiente:

La línea celular HEK-BLUE-hTLR8 se adquirió de InvivoGen. Las células se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía L-glucosa 4,5 g/L (Sigma-Aldrich) y FBS al 10%. Las células se cultivaron a 37°C, 95 % de humedad y 5 % de CO<sub>2</sub>.

- Las concentraciones de prueba de los compuestos oscilaron entre 0,5 nM y 15 μM con 10 puntos. Se añadió un agonista de TLR8 conocido como control positivo y se añadió 1 μl de DMSO como control negativo.

- Las células se prepararon como sigue: Las células se sacaron de la incubadora y se descartó el medio de cultivo. Las células se enjuagaron suavemente con 10 mL de PBS precalentado para un matraz T-150. Se añadieron 12 mL de medio de cultivo precalentado y las células se separaron golpeando el matraz. Los grupos de células se disociaron pipeteando suavemente hacia arriba y hacia abajo. Se contaron las células. Se preparó una suspensión de células individuales a 200.000 células por mL en medio de cultivo y se añadieron inmediatamente 200 μl de la suspensión celular (40.000 células por pocillo) a cada pocillo de la placa. La concentración final de DMSO de cada pocillo fue del 0,5 %.

Las células se cultivaron y trataron con los compuestos a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% durante 24 h.

- Se añadieron 20 μL del sobrenadante de cada pocillo a 180 μL de QUANTI-Blue y las placas se incubaron a 37°C durante 1,5 horas. La densidad óptica se midió usando un espectrofotómetro a 650 nm (datos de OD). La activación

se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de activación} = (\text{valor medio de OD del compuesto} - \text{valor medio de OD del DMSO}) / (\text{valor medio de OD del control positivo} - \text{valor medio de OD del DMSO}) \times 100$$

Los datos se analizaron utilizando GraphPad para obtener los valores de EC50 y ajustar las curvas de respuesta a la dosis de los compuestos.

## 5 Realización 2: ensayo basado en células TLR7

En este ensayo, la bioactividad del compuesto de fórmula (I) se midió utilizando un ensayo basado en células. El ensayo se realizó en células de riñón embrionario humano (HEK293) que expresan TLR7 u otros miembros de la familia de TLR tal como TLR4 y TLR9 (para pantallas de selectividad). La actividad de los agonistas de TLR específicos se evaluó utilizando el gen informador de la fosfatasa alcalina embrionaria secretada (SEAP) que está vinculado a la activación de NF-κB en respuesta a la estimulación de TLR. La actividad de SEAP se midió usando el sustrato Quanti-Blue (InvivoGen) después del tratamiento con agonista de TLR.

El método experimental detallado es el siguiente:

La línea celular HEK-BLUE-hTLR7 se adquirió de InvivoGen. Las células se cultivaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía L-glucosa 4,5 g/L (Sigma-Aldrich) y FBS al 10%. Las células se cultivaron a 37°C, 95 % de humedad y 5 % de CO<sub>2</sub>.

Las concentraciones de prueba de los compuestos oscilaron entre 0,5 nM y 15 μM con 10 puntos. Se añadió un agonista de TLR8 conocido como control positivo y se añadió 1 μl de DMSO como control negativo.

Las células se prepararon como sigue. Se sacaron las células de la incubadora y se descartó el medio de cultivo. Las células se enjuagaron suavemente con 10 mL de PBS precalentado para un matraz T-150. Se añadieron 12 mL de medio de cultivo precalentado y las células se separaron golpeando el matraz. Los grupos de células se disociaron pipeteando suavemente hacia arriba y hacia abajo. Se contaron las células. Se preparó una suspensión de células individuales a 200.000 células por mL en medio de cultivo y se añadieron inmediatamente 200 μl de la suspensión celular (40.000 células por pocillo) a cada pocillo de la placa. La concentración final de DMSO de cada pocillo fue del 0,5 %.

Las células se cultivaron y trataron con los compuestos a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5% durante 24 horas.

Se añadieron 20 μL del sobrenadante de cada pocillo a 180 μL de QUANTI-Blue y las placas se incubaron a 37°C durante 1,5 horas. La densidad óptica se midió usando un espectrofotómetro a 650 nm (datos de OD). La activación se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de activación} = (\text{valor medio de OD del compuesto} - \text{valor medio de OD del DMSO}) / (\text{valor medio de OD del control positivo} - \text{valor medio de OD del DMSO}) \times 100$$

Los datos se analizaron utilizando GraphPad para obtener los valores de EC50 y ajustar las curvas de respuesta a la dosis de los compuestos.

El intervalo de valores de EC<sub>50</sub> de TLR8 y TLR9 es el siguiente: - representa > 50 μM, -- representa 10-50 μM, + representa 1-10 μM, ++ representa 0,1-1 μM, +++ representa < 0,1 μM, /representa No hecho.

| Núm. compuesto | EC50 de TLR8 | EC50 de TLR7 | Núm. compuesto | EC50 de TLR8 | EC50 de TLR7 |
|----------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|
| 1-1-1          | +            | /            | 1-7-2          | ++           | -            |
| 1-2-1          | +            | /            | 1-7-3          | +++          | /            |
| 1-2-2          | ++           | /            | 1-7-4          | +++          | -            |
| 1-2-3          | ++           | /            | 1-7-5          | +++          | /            |
| 1-2-5          | ++           | /            | 1-7-6          | ++           | /            |
| 1-2-6          | +++          | /            | 1-8-1          | +++          | -            |
| 1-2-7          | ++           | /            | 1-8-2          | +++          | -            |
| 1-2-8          | +++          | -            | 1-8-3          | +++          | -            |
| 1-2-9          | +++          | -            | 1-8-4          | +++          | -            |
| 1-2-10         | +++          | -            | 1-8-5          | +++          | -            |
| 1-2-11         | +++          | /            | 1-8-6          | +++          | /            |

# ES 2 907 981 T3

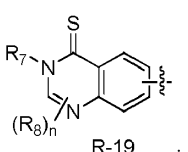
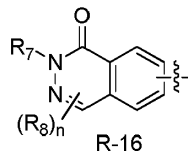
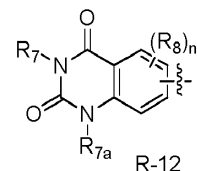
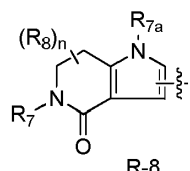
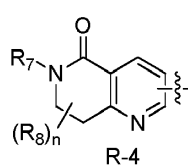
| Núm. compuesto | EC50 de TLR8 | EC50 de TLR7 | Núm. compuesto | EC50 de TLR8 | EC50 de TLR7 |
|----------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|
| 1-2-12         | ++           | /            | 1-8-7          | +++          | /            |
| 1-2-13         | +++          | -            | 1-8-8          | +++          | /            |
| 1-2-14         | +++          | -            | 1-8-9          | +++          | /            |
| 1-2-15         | +            | /            | 1-8-10         | +++          | /            |
| 1-2-16         | +++          | -            | 1-8-11         | +++          | /            |
| 1-2-17         | +++          | -            | 1-8-12         | +++          | --           |
| 1-2-18         | +++          | -            | 1-8-13         | +++          | /            |
| 1-2-19         | +++          | -            | 1-8-14         | +++          | /            |
| 1-2-20         | ++           | /            | 1-8-15         | +++          | --           |
| 1-2-21         | +++          | -            | 1-8-17         | +++          | /            |
| 1-2-22         | +++          | -            | 1-8-18         | +++          | /            |
| 1-2-23         | +++          | -            | 1-8-19         | ++           | /            |
| 1-2-24         | +++          | /            | 1-8-20         | +++          | /            |
| 1-2-25         | +++          | /            | 1-8-21         | +++          | /            |
| 1-2-26         | +++          | /            | 1-8-22         | +++          | /            |
| 1-2-27         | ++           | /            | 1-9-1          | +++          | -            |
| 1-2-28         | +++          | -            | 1-9-2          | +++          | -            |
| 1-2-29         | ++           | /            | 1-9-3          | ++           | /            |
| 1-2-30         | +++          | /            | 1-9-4          | ++           | -            |
| 1-2-31         | +++          | -            | 1-9-5          | ++           | /            |
| 1-2-32         | +++          | +            | 1-9-6          | +++          | /            |
| 1-2-33         | +++          | -            | 1-10-1         | +++          | -            |
| 1-2-34         | +++          | /            | 1-10-2         | +++          | /            |
| 1-2-35         | +++          | -            | 1-10-3         | +++          | /            |
| 1-2-36         | +++          | -            | 1-10-4         | +++          | /            |
| 1-2-37         | +++          | /            | 1-10-5         | +++          | /            |
| 1-2-38         | +            | /            | 1-10-6         | +++          | /            |
| 1-2-39         | +++          | /            | 1-10-7         | +++          | /            |
| 1-2-40         | +++          | -            | 1-10-8         | +++          | /            |
| 1-2-41         | +++          | /            | 1-10-9         | +++          | +            |
| 1-2-42         | +            | /            | 1-10-10        | ++           | /            |
| 1-2-43         | ++           | -            | 1-11-1         | +            | -            |
| 1-2-44         | +++          | /            | 1-12-1         | ++           | /            |
| 1-2-45         | +++          | -            | 1-14-1         | +++          | /            |
| 1-2-46         | +++          | /            | 1-14-2         | +++          | /            |
| 1-2-47         | ++           | /            | 1-14-3         | +++          | /            |
| 1-2-49         | +++          | /            | 1-14-4         | ++           | /            |
| 1-2-50         | ++           | /            | 1-14-5         | +++          | /            |
| 1-2-51         | +            | /            | 1-14-6         | +++          | /            |
| 1-3-1          | +++          | /            | 1-14-7         | ++           | /            |
| 1-3-2          | +++          | -            | 1-14-8         | +++          | -            |
| 1-4-1          | ++           | /            | 2-2-1          | ++           | /            |
| 1-4-2          | +++          | -            | 2-2-2          | +++          | -            |
| 1-4-10         | ++           | -            | 2-2-3          | ++           | /            |

## ES 2 907 981 T3

| Núm. compuesto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | EC50 de TLR8 | EC50 de TLR7 | Núm. compuesto   | EC50 de TLR8 | EC50 de TLR7 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|
| 1-5-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | +            | /            | 2-2-4            | +++          | /            |
| 1-5-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | +            | /            | 2-3-1            | +++          | /            |
| 1-6-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ++           | /            | 2-3-2            | +++          | /            |
| 1-6-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ++           | /            | 2-3-3            | +++          | /            |
| 1-7-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ++           | /            | Control positivo | ++           | /            |
| Nota: El control positivo es VTX-2337 (motolimod), el nombre químico es 2-amino- <i>N,N</i> -dipropil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[ <i>b</i> ]azepina-4-carboxamida, en donde, los valores de EC <sub>50</sub> de TLR8 para los compuestos 1-2-21, 1-2-24, 1-2-25, 1-2-26, 1-2-30, 1-2-31, 1-2-33, 1-2-34, 1-2-35, 1-2-39, 1-2-40, 1-2-41, 1-2-44, 1-8-4, 1-8-5, 1-8-6, 1-8-8, 1-8-9, 1-8-12, 1-8-15, 1-8-17, 1-8-20, 1-8-22, 1-10-3, 1-10-6, 1-10-7, 1-10-9, 1-14-1, 1-14-2, 1-14-3, 1-14-8, 2-2-4, 2-3-2 y 2-3-3 son inferiores a 0,01 μM. |              |              |                  |              |              |

R1C1=C(R2)C(R3)=NC2=C(R4)C(R5)=C(R6)C(R1)C2L1 (I)

R se selecciona del grupo que consiste en R-1 a R-19:




 or
 

62

-C(O)NR<sub>d</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, -C(=NH)R<sub>e</sub>, -C(=NH)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>e</sub>, -N(R<sub>d</sub>)C(O)OR<sub>e</sub>, -N(R<sub>d</sub>)C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>C(=NH)R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>C(=NH)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub> y -NR<sub>d</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>; en donde el alquilo, alqueno o alquino no está sustituido o está sustituido en cualquier posición por uno o más de un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>d</sub>, -OR<sub>d</sub>, -OC(O)R<sub>d</sub>, -OC(O)OR<sub>d</sub>, -OC(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -C(O)OR<sub>d</sub>, -C(O)R<sub>d</sub>, -C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -C(O)NR<sub>d</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>e</sub>, -N(R<sub>d</sub>)C(O)OR<sub>e</sub>, -N(R<sub>d</sub>)C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>C(=NH)R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>C(=NH)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -N(R<sub>d</sub>)C(O)N(R<sub>d</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>d</sub>)C(O)R<sub>e</sub> o -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>d</sub>)C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>;

cada uno de n es independientemente 1, 2 ó 3;

L<sub>2</sub> es un enlace, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, o -(CR<sub>a1</sub>R<sub>b1</sub>)<sub>m</sub>;

- 10 cada uno de Cy<sup>1</sup> es independientemente cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; el Cy<sup>1</sup> no está sustituido o está sustituido selectivamente en cualquier posición por uno o más de un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, aminoalquilo, alqueno, alquino, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>d2</sub>, -OR<sub>d2</sub>, -OC(O)R<sub>d2</sub>, -OC(O)OR<sub>d2</sub>, -OC(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -C(O)OR<sub>d2</sub>, -C(O)R<sub>d2</sub>, -C(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(O)R<sub>e2</sub>, -N(R<sub>d2</sub>)C(O)OR<sub>e2</sub>, -N(R<sub>d2</sub>)C(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(=NH)R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(=NH)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sub>e2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub> y -NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>;
- 15

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio o alquilo;

o, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> junto con el átomo de C al que están unidos, forman un cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

- 20 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, halógeno, amino, ciano, nitro, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R<sup>A</sup> se selecciona de -OR<sub>d1</sub> o -NR<sub>d1</sub>R<sub>e1</sub>;

R<sup>B</sup> es -NR<sub>d1</sub>R<sub>e1</sub>;

- 25 cada uno de R<sub>a1</sub> y R<sub>b1</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo alquilo de C<sub>1-6</sub> o heteroarilo de 5 a 6 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>; el alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 6 miembros no está sustituido o está sustituido en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub> y haloalcoxi de C<sub>1-6</sub>;
- 30

o R<sub>a1</sub> y R<sub>b1</sub> junto con el átomo de C al que están unidos, forman un cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

- 35 cada uno de R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>d1</sub> y R<sub>e1</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo alquilo de C<sub>1-6</sub> o heteroarilo de 5 a 6 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>; R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>d1</sub> o R<sub>e1</sub> no están sustituidos o están sustituidos en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilamino de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub> y alquino de C<sub>2-6</sub>;

- 40 o, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub>, o R<sub>d1</sub> y R<sub>e1</sub> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; el heterocicloalquilo puede comprender además de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; el heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, alquilo de C<sub>1-3</sub>, amino alquilo de C<sub>1-3</sub>, -OR<sub>d2</sub>, -OC(O)R<sub>d2</sub>, -OC(O)OR<sub>d2</sub>, -OC(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -C(O)OR<sub>d2</sub>, -C(O)R<sub>d2</sub>, -C(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(O)R<sub>e2</sub>, -N(R<sub>d2</sub>)C(O)OR<sub>e2</sub>, -N(R<sub>d2</sub>)C(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(=NH)R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(=NH)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sub>d2</sub> y -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>;
- 45

cada uno de R<sub>d2</sub> y R<sub>e2</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo alquilo de C<sub>1-6</sub> o heteroarilo de 5 a 6 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>; R<sub>d2</sub> o R<sub>e2</sub> no están sustituidos o están sustituidos en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo de C<sub>1-6</sub>, alcoxi de C<sub>1-6</sub>, alquilamino de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub> y alquino de C<sub>2-6</sub>; o, R<sub>d2</sub> y R<sub>e2</sub> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros;

cada uno de m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

2. El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es H; cada uno de R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se selecciona independientemente de H, D, F, Cl, Br, -CN, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> o -CF<sub>3</sub>.

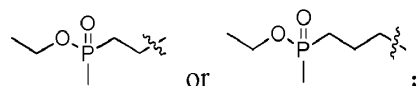
3. El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que cada uno de R<sub>d1</sub> y R<sub>e1</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> o un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; R<sub>d1</sub> o R<sub>e1</sub> no están sustituidos o están opcionalmente sustituidos en cualquier posición por un hidroxilo;

o, R<sub>d1</sub> y R<sub>e1</sub> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de C<sub>3-8</sub>; el heterocicloalquilo puede contener además 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; el heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido en cualquier posición por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C<sub>1-4</sub>, haloalquilo de C<sub>1-3</sub> y aminoalquilo de C<sub>1-3</sub>.

4. El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R<sup>B</sup> es -NH<sub>2</sub>.

5. El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que,

cada uno de R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, Cy<sup>1</sup>, -L<sub>2</sub>-Cy<sup>1</sup>, -SR<sub>d</sub>, -OR<sub>d</sub>, -C(O)OR<sub>d</sub>, -C(O)R<sub>d</sub>, -C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -C(=NH)R<sub>e</sub>, -C(=NH)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub> o -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>e</sub>; en donde el alquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub> o alquino de C<sub>2-6</sub> no están sustituidos o están sustituidos en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CN, -NO<sub>2</sub>, -CN, -SR<sub>d</sub>, -OR<sub>d</sub>, -OC(O)R<sub>d</sub>, -OC(O)OR<sub>d</sub>, -OC(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -C(O)OR<sub>d</sub>, -C(O)R<sub>d</sub>, -C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>C(O)R<sub>e</sub>, -N(R<sub>d</sub>)C(O)OR<sub>e</sub>, -N(R<sub>d</sub>)C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>C(=NH)R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>C(=NH)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -S(O)(=NCN)R<sub>e</sub>, -S(O)(=NR<sub>d</sub>)R<sub>e</sub>, -S(O)(=NSO<sub>2</sub>R<sub>d</sub>)R<sub>e</sub>, -NR<sub>d</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>, -P(O)(OR<sub>d</sub>)<sub>2</sub>, -OP(O)(OR<sub>d</sub>)<sub>2</sub>, -B(OR<sub>d</sub>)<sub>2</sub>,



y/o, cada uno de R<sub>7a</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo de C<sub>1-6</sub>;

y/o, cada uno de R<sub>8</sub> es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, terc-butilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, F, Cl o Br;

y/o L<sub>2</sub> es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-;

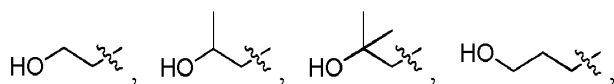
y/o, cada uno de Cy<sup>1</sup> es independientemente cicloalquilo de C<sub>3-10</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5 a 10 miembros; el Cy<sup>1</sup> no está sustituido o está sustituido en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br, alquilo de C<sub>1-4</sub>, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo de C<sub>1-3</sub>, aminoalquilo de C<sub>1-3</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>d2</sub>, -OR<sub>d2</sub>, -OC(O)R<sub>d2</sub>, -OC(O)OR<sub>d2</sub>, -OC(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -C(O)OR<sub>d2</sub>, -C(O)R<sub>d2</sub>, -C(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(O)R<sub>e2</sub>, -N(R<sub>d2</sub>)C(O)OR<sub>e2</sub>, -N(R<sub>d2</sub>)C(O)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(=NH)R<sub>e2</sub>, -NR<sub>d2</sub>C(=NH)NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>, -S(O)<sub>1-2</sub>R<sub>e2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub> y -NR<sub>d2</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>d2</sub>R<sub>e2</sub>;

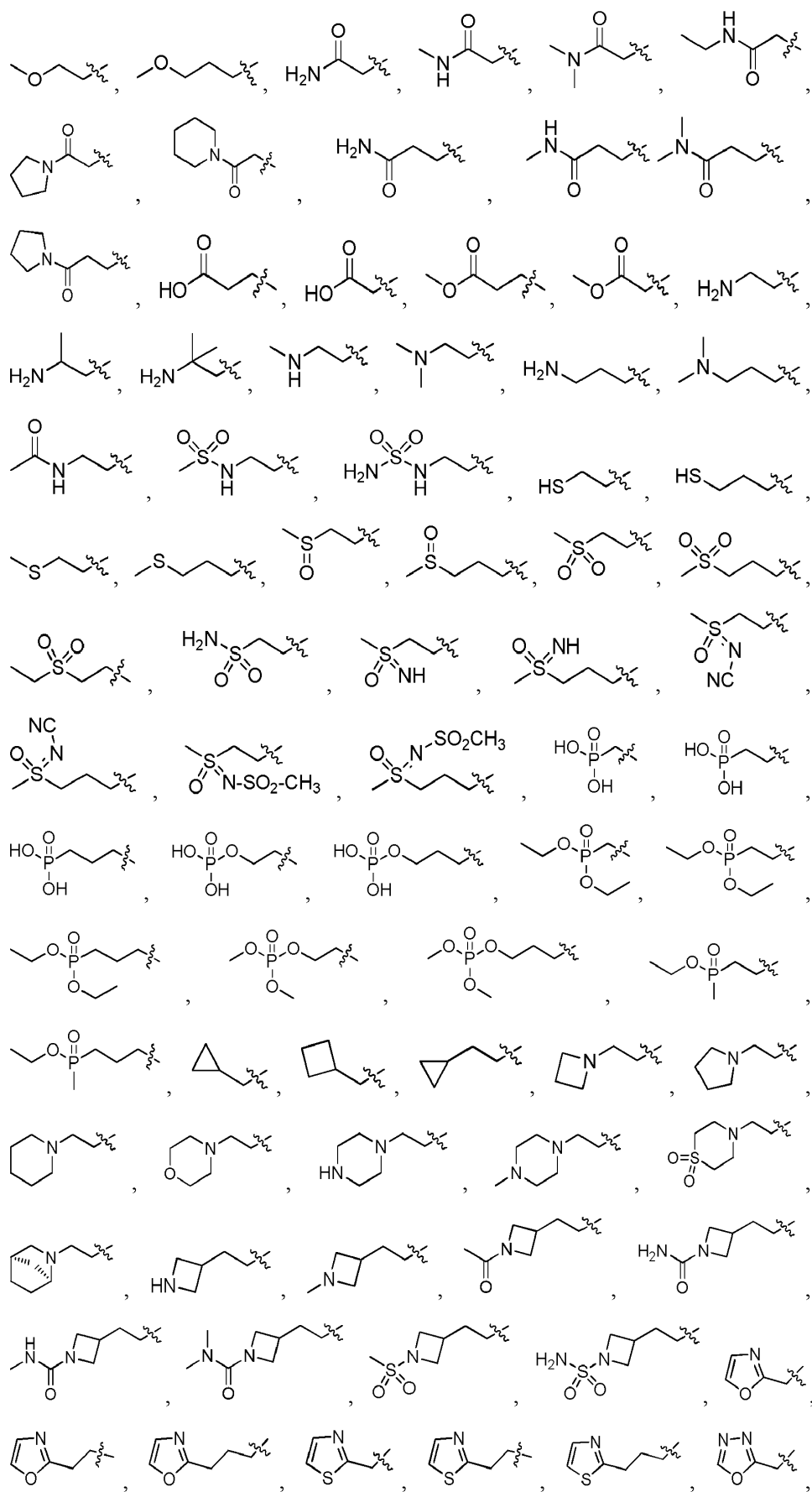
y/o, cada uno de R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>d2</sub> y R<sub>e2</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub>, haloalquilo de C<sub>1-6</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub>, alquino de C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> alquilo de C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>, fenilo alquilo de C<sub>1-6</sub> o heteroarilo de 5 a 6 miembros alquilo de C<sub>1-6</sub>; R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>d2</sub> o R<sub>e2</sub> no están sustituidos o están sustituidos en cualquier posición por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo de C<sub>1-4</sub>, haloalquilo de C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi de C<sub>1-3</sub>, alcoxi de C<sub>1-3</sub>, alquilamino de C<sub>1-3</sub>, alqueno de C<sub>2-6</sub> y alquino de C<sub>2-6</sub>;

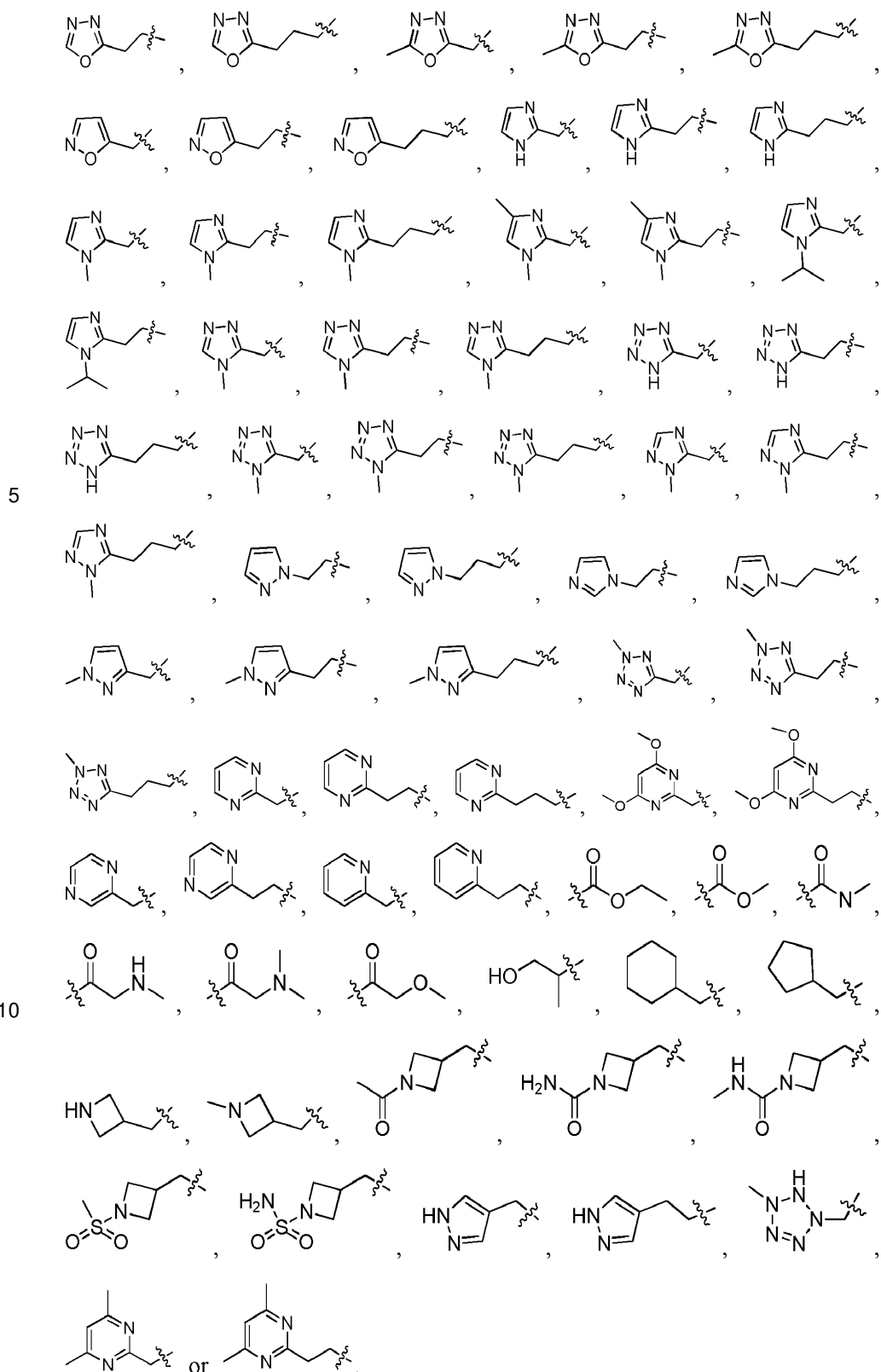
o, R<sub>d</sub> y R<sub>e</sub> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros; el heterocicloalquilo puede contener además de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

o, R<sub>d2</sub> y R<sub>e2</sub> junto con el átomo de N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros.

6. El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 ó 5, en el que cada uno de R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, terc-butilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, neopentilo, terc-amilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, bencilo,

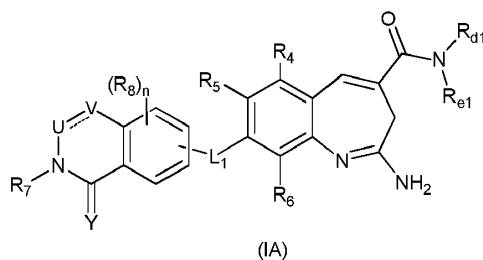






7. El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según al menos una de las reivindicaciones 1-6, que se muestra como el compuesto de fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), (IH), (II), (IJ), (IK) o (IL), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

el compuesto de fórmula (IA), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde,  $\text{---}$  es un enlace simple o un enlace doble;

Y es O S;

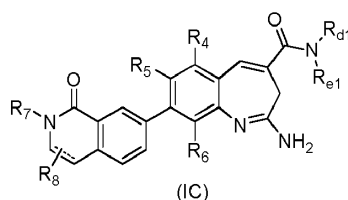
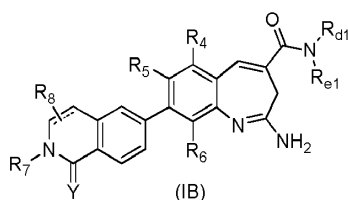
U es N, C(R<sub>8</sub>) o C(O), V es N, C(R<sub>8</sub>) o N(R<sub>7a</sub>); y,  $\text{---}$ , U y V son cualquier combinación de los siguientes:

- 5 1)  $\text{---}$  es un doble enlace, U es N, V es C(R<sub>8</sub>);
- 2)  $\text{---}$  es un doble enlace, U es C(R<sub>8</sub>), V es N;
- 3)  $\text{---}$  es un doble enlace, U es C(R<sub>8</sub>), V es C(R<sub>8</sub>);
- 4)  $\text{---}$  es un enlace sencillo, U es C(R<sub>8</sub>), V es C(R<sub>8</sub>);
- 5)  $\text{---}$  es un enlace sencillo, U es C(O), V es N(R<sub>7a</sub>);

10 n es 1;

L<sub>1</sub>, R<sub>d1</sub>, R<sub>e1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6; R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>7a</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6;

el compuesto de fórmula (IB) o (IC), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

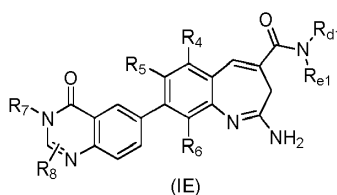
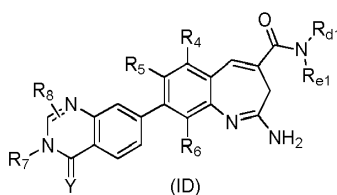


15

en donde,  $\text{---}$  es un enlace simple o un enlace doble; Y es O S;

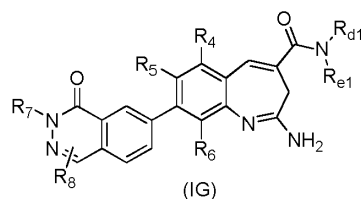
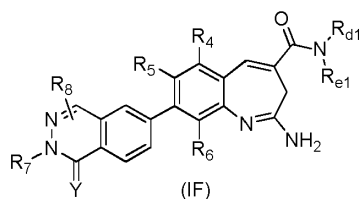
R<sub>d1</sub>, R<sub>e1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6;

20 el compuesto de fórmula (ID) o (IE), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



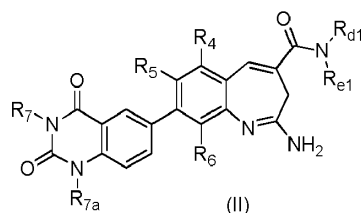
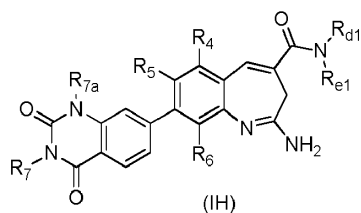
en donde, Y es O o S; R<sub>d1</sub>, R<sub>e1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6;

25 el compuesto de fórmula (IF) o (IG), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



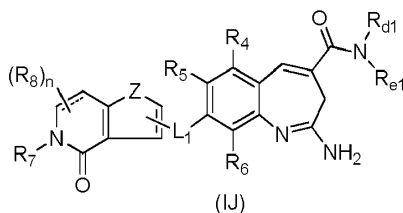
en donde, Y es O o S; R<sub>d1</sub>, R<sub>e1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6;

5 el compuesto de fórmula (IH) o (II), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde, R<sub>d1</sub>, R<sub>e1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6; R<sub>7</sub> y R<sub>7a</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6;

10 el compuesto de fórmula (IJ), el estereoisómero, el derivado isotópico estable, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

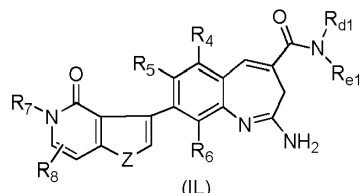
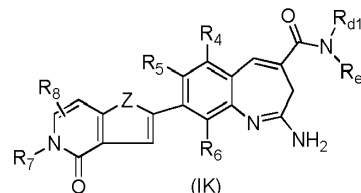


en donde,  $\text{---}$  es un enlace simple o un enlace doble; Z es N(R<sub>7a</sub>) o S;

n es 1 ó 2;

15 L<sub>1</sub>, R<sub>d1</sub>, R<sub>e1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6; R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub> y R<sub>8</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6;

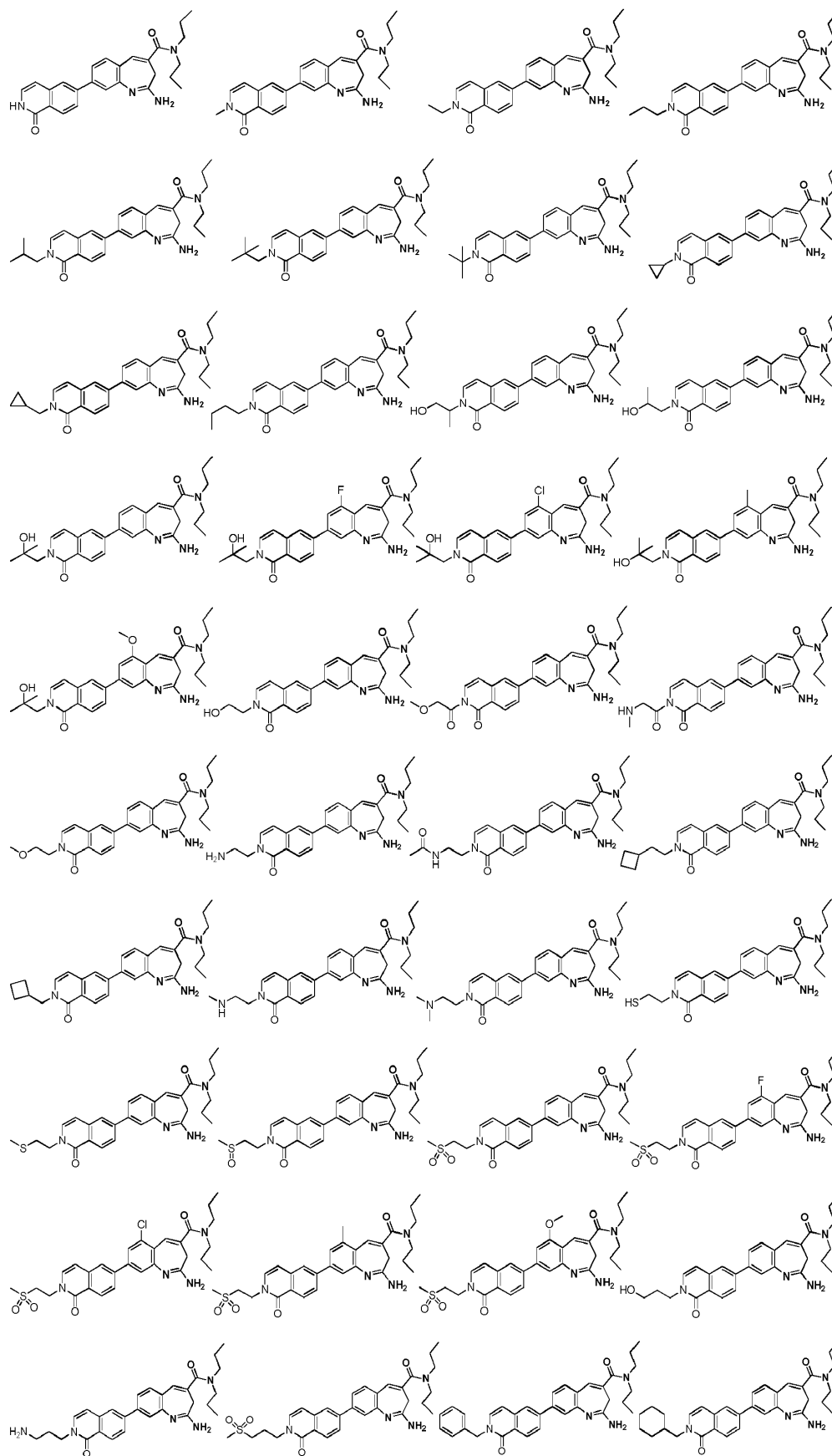
el compuesto de fórmula (IK) o (IL), el estereoisómero, el derivado isotópico estable, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

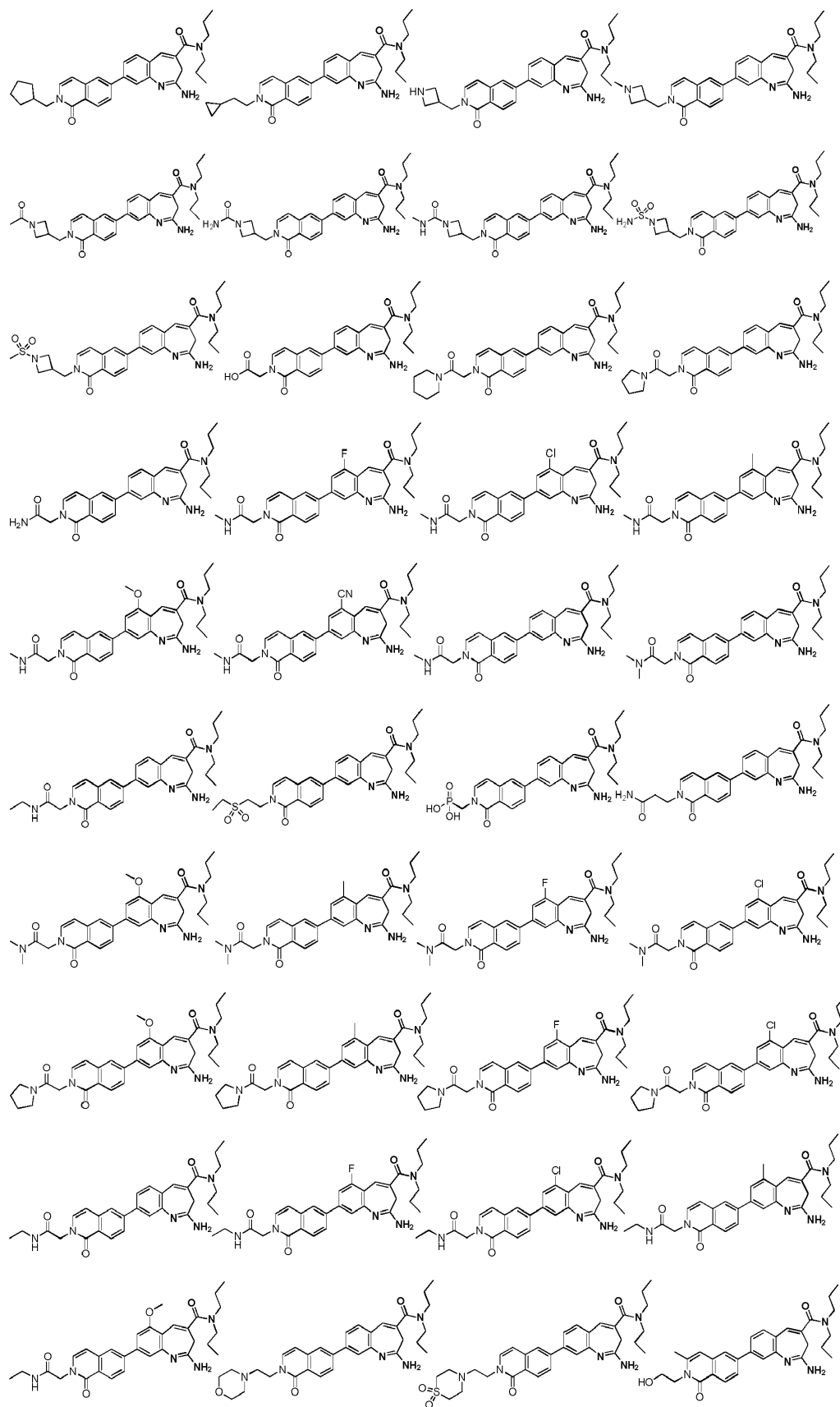


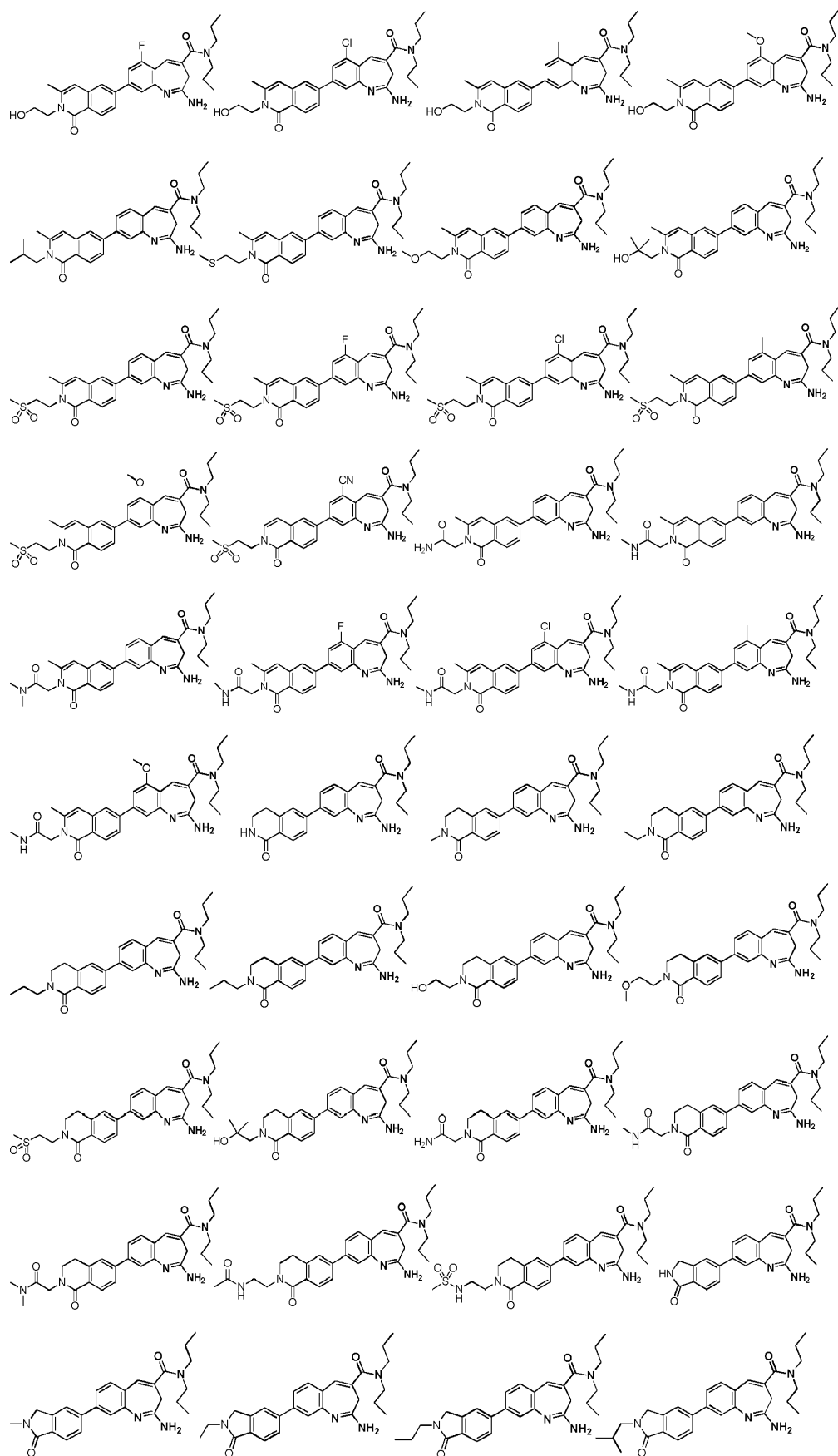
en donde, Z es NH, N(CH<sub>3</sub>) o S;

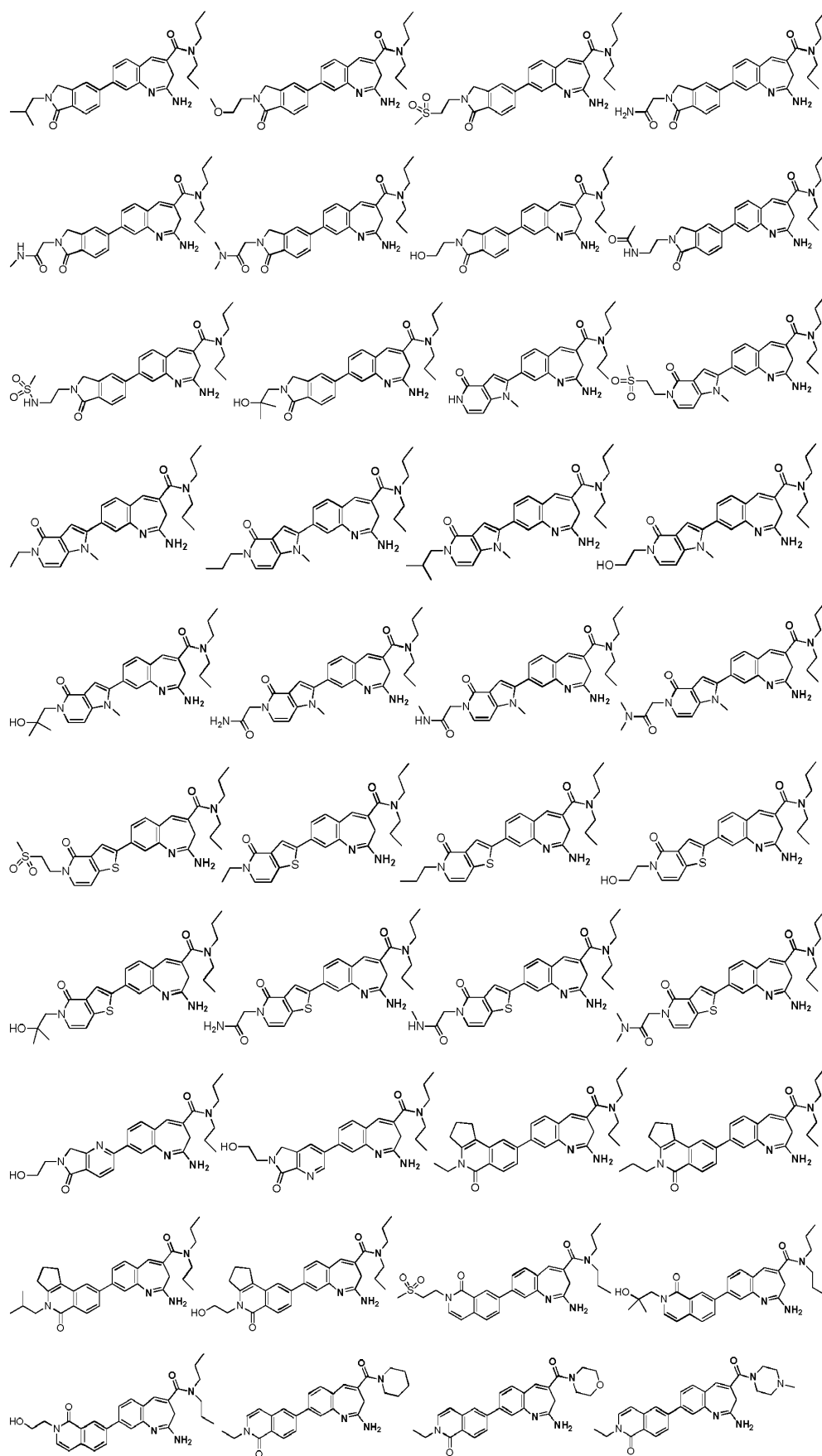
20 R<sub>d1</sub>, R<sub>e1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6; R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 6.

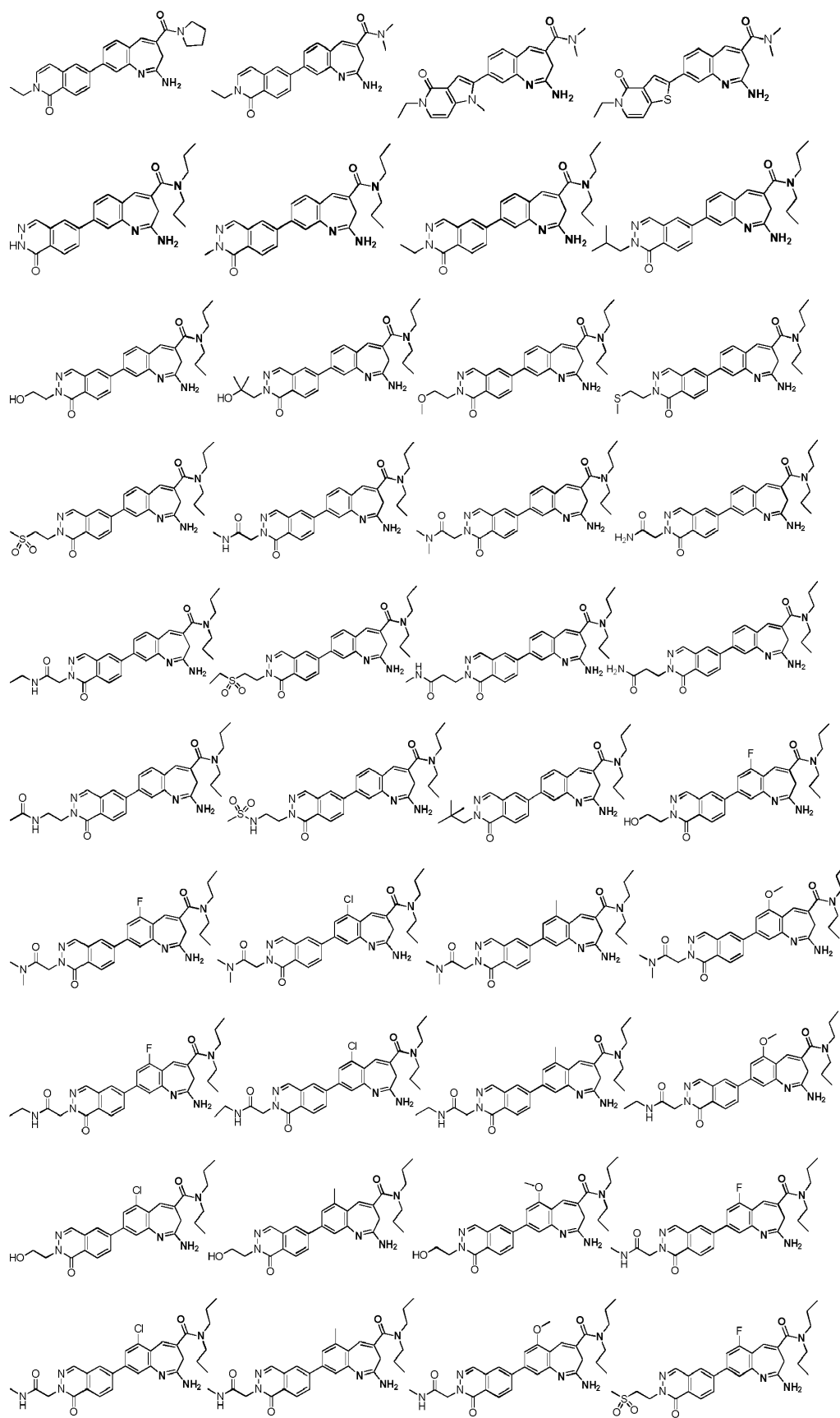
8. El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en

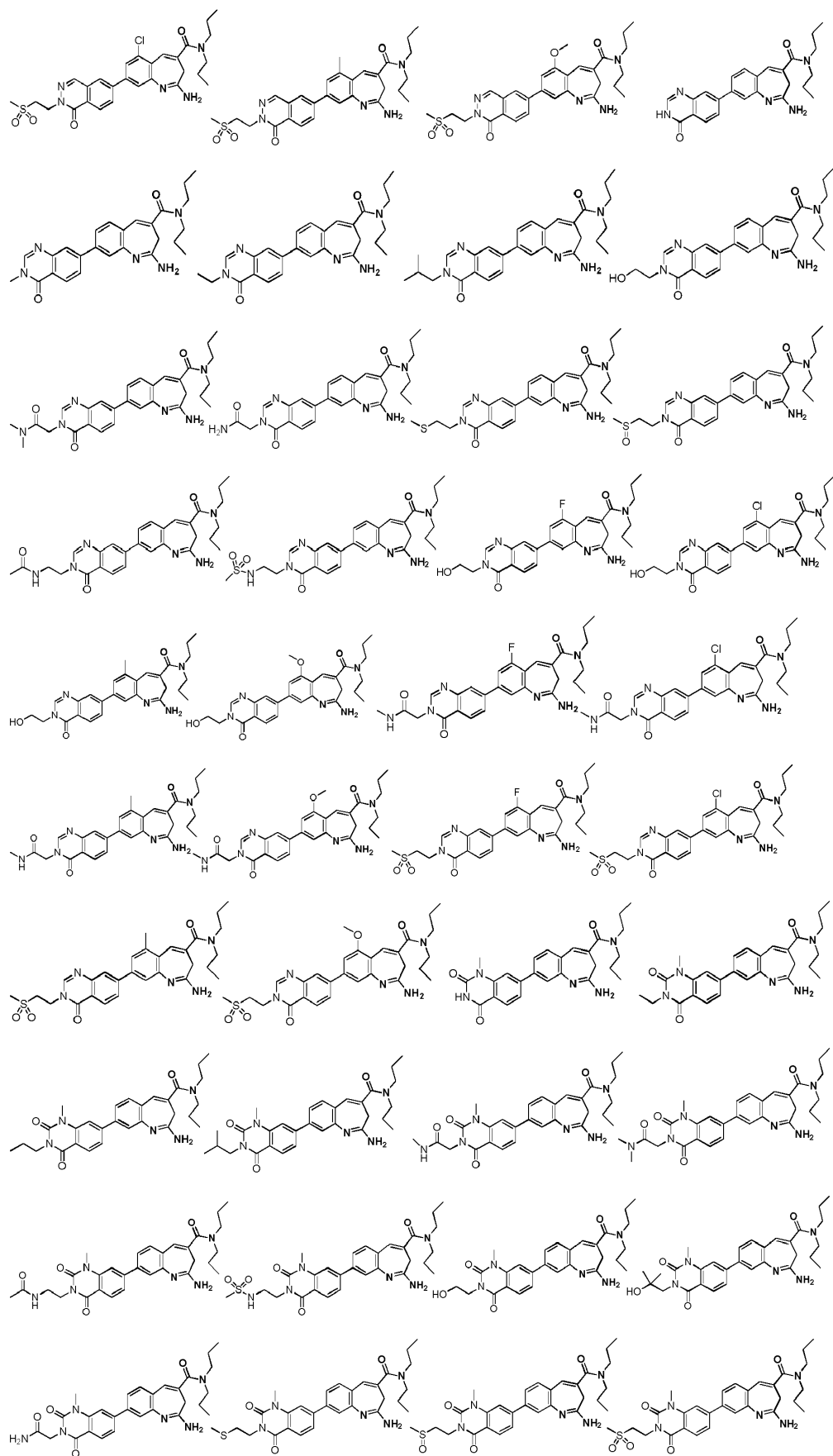


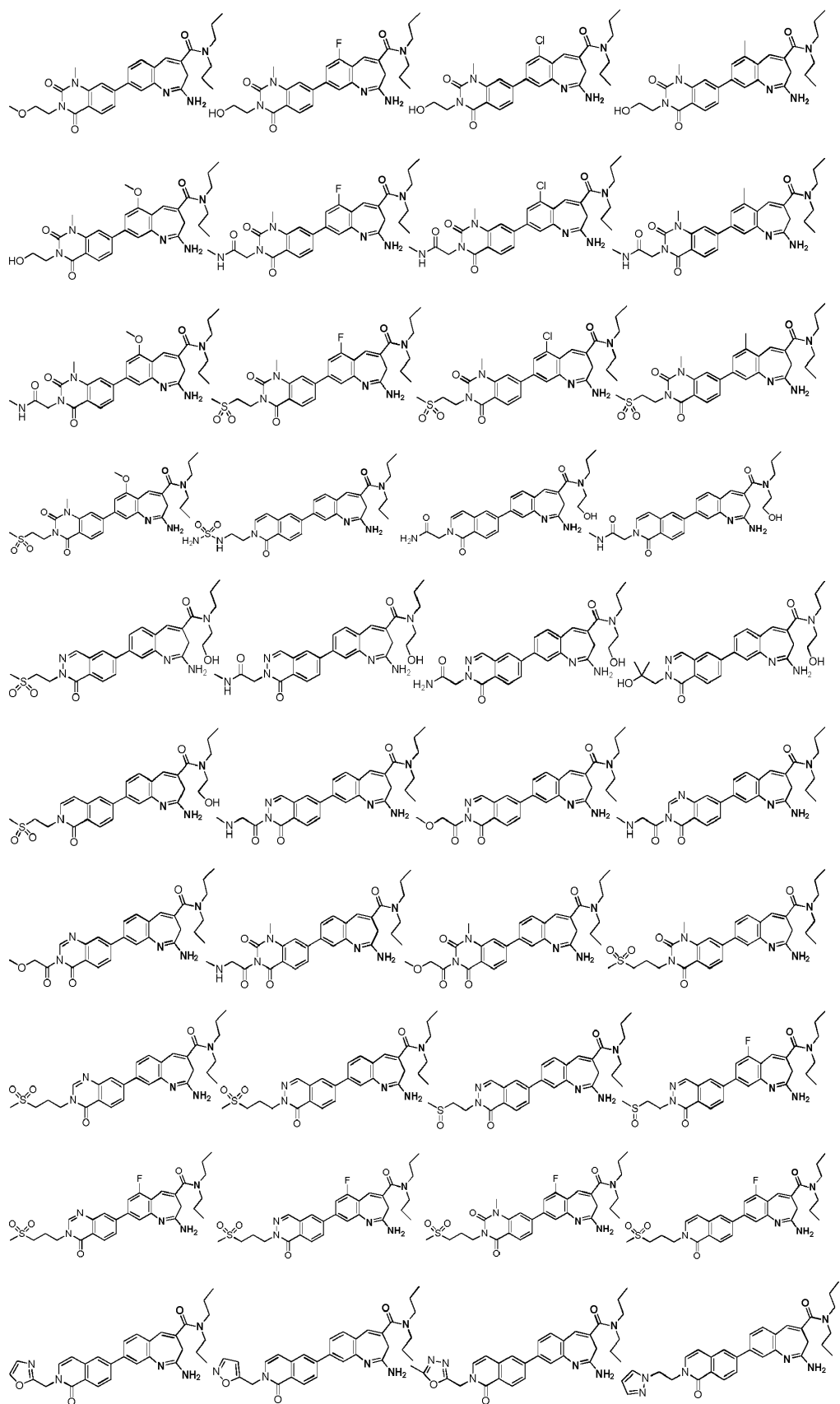


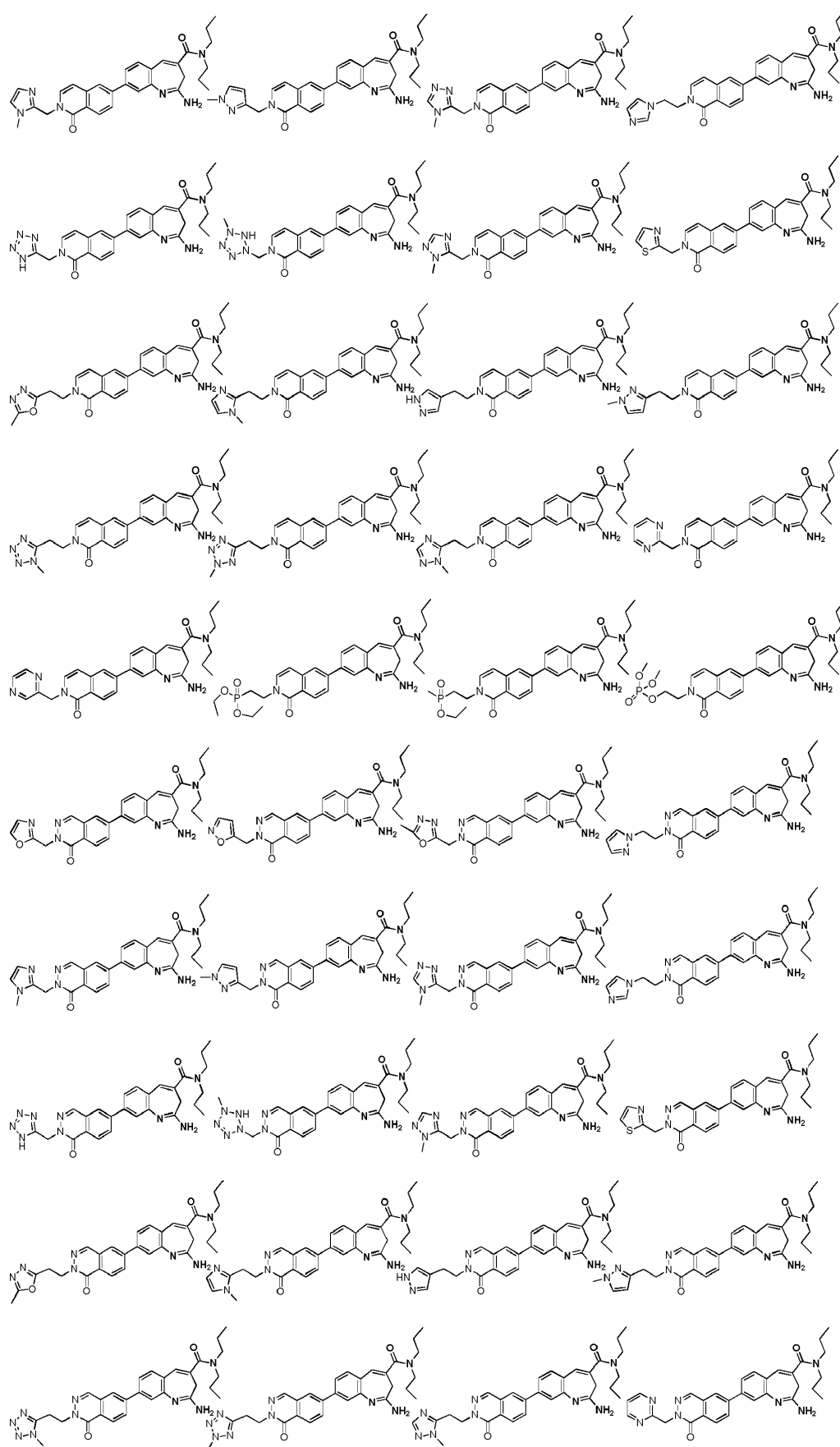


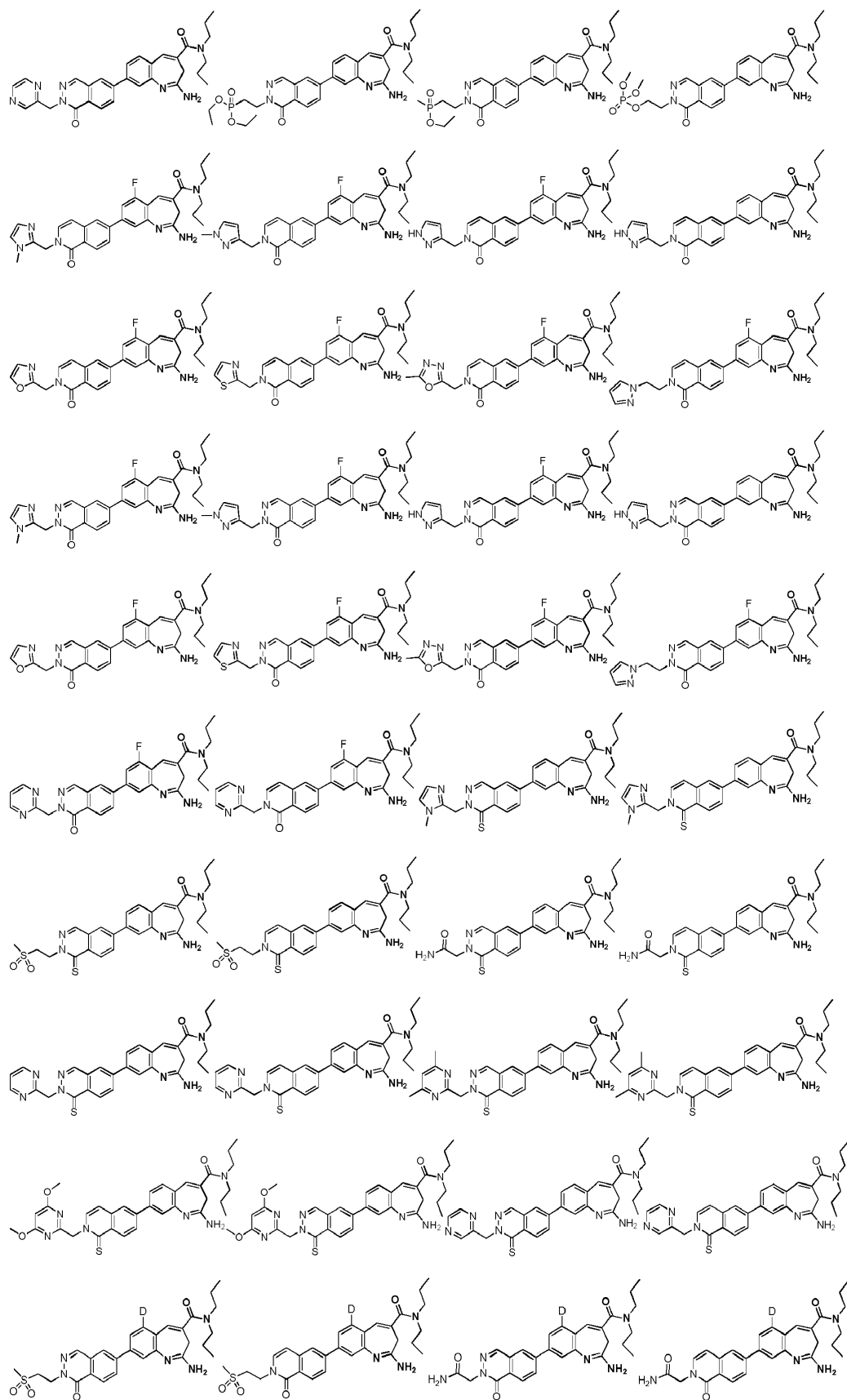


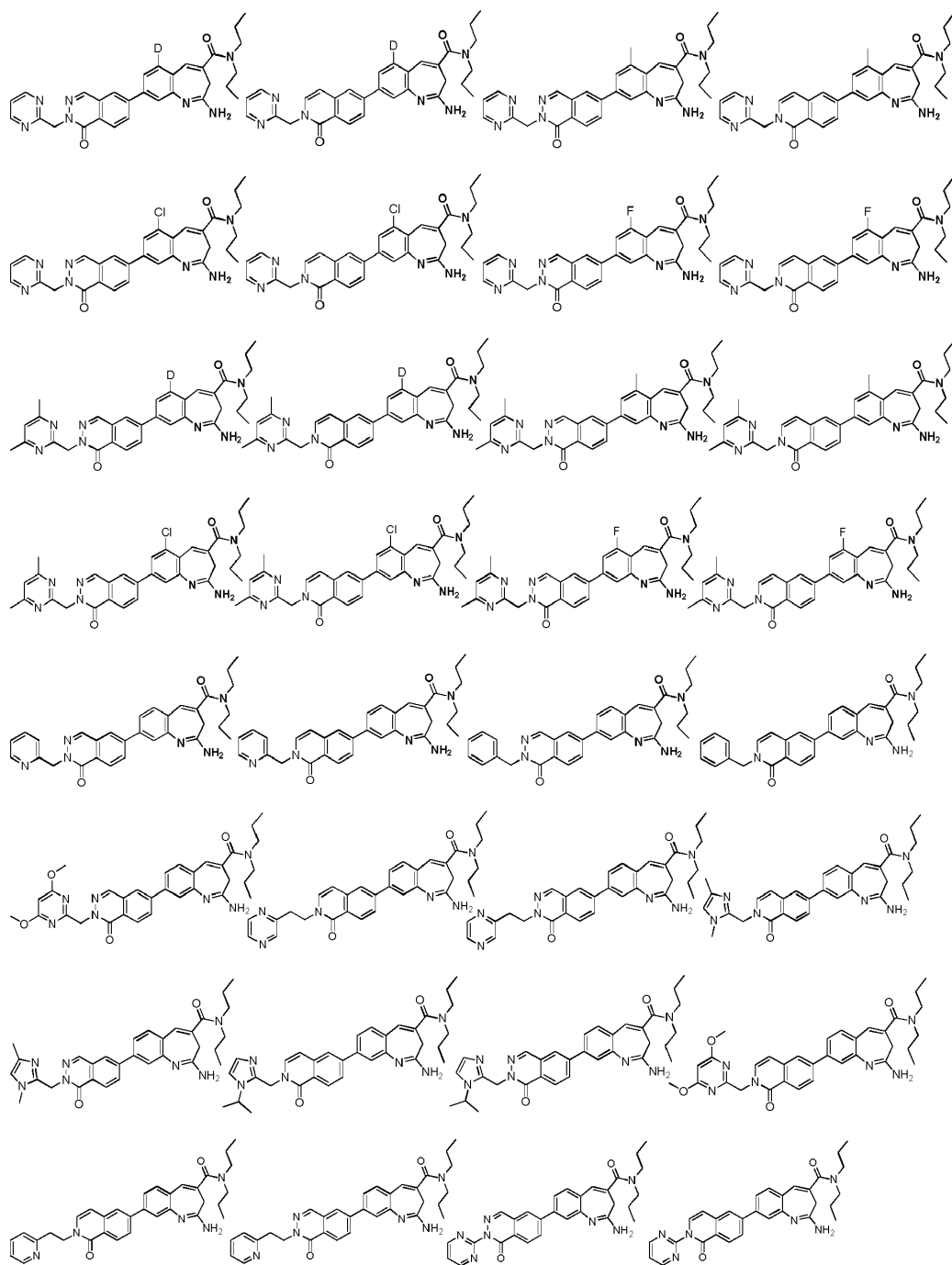






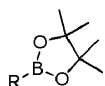




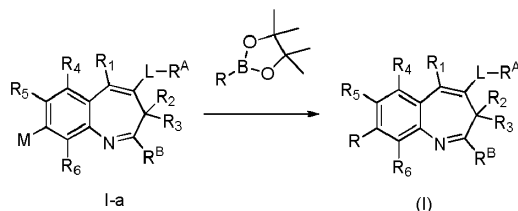


9. Un método de preparación del compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según al menos una de las reivindicaciones 1-8, que es uno cualquiera de los siguientes métodos:

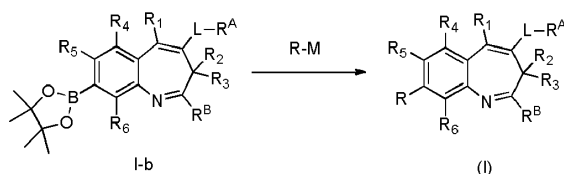
método 1 que comprende realizar una reacción de acoplamiento de Suzuki con el compuesto de fórmula I-a y



para obtener el compuesto de fórmula (I);



- 5 método 2 que comprende realizar una reacción de acoplamiento de Suzuki con el compuesto I-b y R-M para obtener el compuesto de fórmula (I);



en donde, M es bromo, cloro, yodo o  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{FC}_3$ ;  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}^A$ ,  $\text{R}^B$ , R y L se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

- 10 10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según al menos una de las reivindicaciones 1-8, y excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).
- 15 11. El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según al menos una de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento, alivio y/o prevención de enfermedades relacionadas mediadas por TLRs, en donde las enfermedades mediadas por TLRs se seleccionan del grupo que consiste en cánceres, infecciones virales, inflamaciones y enfermedades autoinmunes.
- 20 12. El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 11, en el que el medicamento se usa además en combinación con uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos y/o métodos terapéuticos para el tratamiento, mejora y/o prevención de enfermedades relacionadas mediadas por TLRs, en los que las enfermedades mediadas por TLRs se seleccionan del grupo que consiste en cánceres, infecciones virales, inflamaciones y enfermedades autoinmunes.
- 25 13. El compuesto de fórmula (I), el estereoisómero, el derivado isotópico estable o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según al menos una de las reivindicaciones 11-12, en el que los TLRs son TLR7 y/o TLR8.