

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 674**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2019** **PCT/CN2019/092867**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.01.2020** **WO20001449**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2019** **E 19825725 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2024** **EP 3816164**

54 Título: **Compuesto de isotiazolo[5,4-d]pirimidina como inhibidor de IRAK4**

30 Prioridad:

25.06.2018 CN 201810662580
30.05.2019 CN 201910463156

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.09.2024

73 Titular/es:

**CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP
CO., LTD. (100.0%)
No. 369 Yuzhou South Road
Lianyungang, Jiangsu 222062, CN**

72 Inventor/es:

**ZHANG, YANG;
WANG, JIANFEI;
TAN, HAIZHONG;
LI, JIE;
LI, JIAN y
CHEN, SHUHUI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 978 674 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

Compuesto de isotiazolo[5,4-*d*]pirimidina como inhibidor de IRAK4

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica los beneficios y la prioridad de la patente china No. 201810662580.9 presentada el 25 de junio de 2018, y la patente china No. 201910463156.6 presentada el 30 de mayo de 2019 ante la Administración Nacional de la Propiedad Intelectual, PRC, que se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

Campo técnico

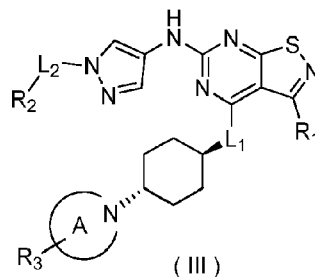
La presente invención se refiere a un inhibidor de IRAK4 y a su uso en la preparación de un medicamento para tratar enfermedades relacionadas con IRAK4, en particular a un compuesto de fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes

La quinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK4) es una proteína quinasa específica de serina/treonina, un miembro de la familia de las quinasas tipo tirosina (TLK) y un nodo clave en la respuesta inmune innata que implica a interleucina-1, 18 y 33 y receptores tipo Toll. Después de que las moléculas de señal extracelular se unen a los receptores de interleucina o receptores tipo Toll, se reclutan proteínas para formar un complejo MyD88:IRAK4:IRAK1/2, lo que lleva a la fosforilación de IRAK1/2, que media una serie de señales cadena abajo. Por tanto, se activan las vías de señalización p38, JNK y NF- κ B, promoviendo finalmente la expresión de citocinas proinflamatorias. Estudios de patología clínica han demostrado que personas con mutaciones IRAK4 tienen resistencia contra la enfermedad pulmonar crónica y la enfermedad inflamatoria intestinal. La deficiencia de IRAK4 no es mortal por sí misma y los individuos pueden sobrevivir hasta la edad adulta con un riesgo reducido de infección con la edad. Por tanto, IRAK4 se convierte en una importante diana terapéutica que atrae un amplio interés en investigación y desarrollo. Se pueden encontrar ejemplos de compuestos activos inhibidores de IRAK4 en los documentos US 2015/0094305 A1 y WO 2013/068458 A1. Se pueden encontrar ejemplos relacionados con la estructura en el documento WO 2013/024291 A2.

Compendio

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), un isómero óptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde,

R₁ se selecciona del grupo que consiste en CN, alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros, donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros, donde el alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)-alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)-alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_c;

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 3-10 miembros, y el anillo A contiene al menos un átomo de nitrógeno, donde el heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_d;

L₁ se selecciona del grupo que consiste en O y N (R₄);

L₂ se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂ y CH₂CH₂;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H y Me;

cada R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN y $COOH$;

cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH y Me;

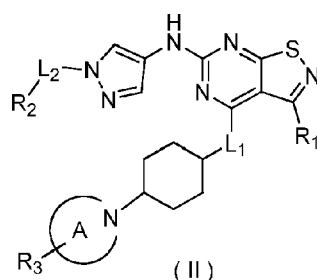
cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y CN;

5 cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y CN;

el heterocicloalquilo de 3-6 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NH- y N; y

el heterocicloalquilo de 3-10 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NH-, N y -C(=O)NH-.

10 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (II), un isómero óptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



donde,

15 R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros, donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros, donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b;

20 R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, alquilo C₁-C₆, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)-alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)-alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ están opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_c;

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 3-10 miembros, y el anillo A contiene al menos un átomo de nitrógeno, donde el heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_a;

L_1 se selecciona del grupo que consiste en O y N (R_4);

25 L₂ se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂ y CH₂CH₂;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H y Me:

cada R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN y COOH;

cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH y Me;

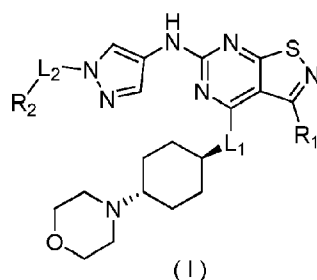
cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 y CN;

30 cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y CN;

el heterocicloalquilo de 3-6 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NH- y N; y

el heterocicloalquilo de 3-10 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NH-, N y -C(=O)NH-.

35 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I), un isómero óptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



donde,

R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros, donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a;

5 R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros, donde el alquilo C₁-C₆ y heterocicloalquilo de 3-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b;

cada R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH y NH₂;

cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH y NH₂;

L₁ se selecciona del grupo que consiste en O, S y NH;

10 L₂ se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂ y CH₂CH₂; y

el heterocicloalquilo de 3-6 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NH- y N.

En algunas formas de realización de la presente invención, L₁ descrita antes se selecciona del grupo que consiste en O y N(R₄), mientras que el resto de variables son como se definen en este documento.

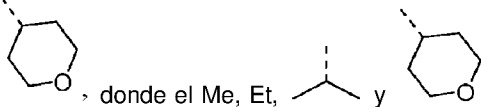
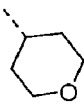
15 En algunas formas de realización de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en CN, alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 miembros, heterocicloalquilo de 4 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros, donde el alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 miembros, heterocicloalquilo de 4 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

20 En algunas formas de realización de la presente invención, la R₁ anterior se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y heterocicloalquilo de 6 miembros, donde el alquilo C₁-C₃ y heterocicloalquilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

25 En algunas formas de realización de la presente invención, la R₁ anterior antes se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y tetrahidropiranilo, donde el alquilo C₁-C₃ y tetrahidropiranilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, la R₁ anterior se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y tetrahidropiranilo, donde el metilo, etilo, isopropilo y tetrahidropiranilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, la R₁ anterior se selecciona del grupo que consiste en Me,

30 Et y , donde el Me, Et,  y  están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, cada R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN y COOH, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

35 En algunas formas de realización de la presente invención, cada R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, CN y COOH, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, la R₁ anterior se selecciona del grupo que consiste en Me,

Et, , , ,  y , mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento. En algunas formas de realización de la presente invención, R₁ anterior se selecciona del grupo que

consiste en Me, Et,  y , mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

5 En algunas formas de realización de la presente invención, la R₂ anterior se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₄-C₆, tetrahidropiraniolo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y 1,4-dioxanilo, donde el alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₄-C₆, tetrahidropiraniolo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y 1,4-dioxanilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

10 En algunas formas de realización de la presente invención, la R₂ anterior se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 miembros, heterocicloalquilo de 4 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros, donde el alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 miembros, heterocicloalquilo de 4 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

15 En algunas formas de realización de la presente invención, la R₂ anterior se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, heterocicloalquilo de 4 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros, donde el alquilo C₁-C₃, heterocicloalquilo de 4 miembros, heterocicloalquilo de 5 miembros y heterocicloalquilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento. En algunas formas de realización de la presente invención, la R₂ anterior se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, tetrahidropiraniolo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y 1,4-dioxanilo, donde el alquilo C₁-C₃, tetrahidropiraniolo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo y 1,4-dioxanilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

20 En algunas formas de realización de la presente invención, la R₂ anterior se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y tetrahidro-2H-piraniolo, donde el alquilo C₁-C₃ y el tetrahidropiraniolo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento. En algunas formas de realización de la presente invención, la R₂ anterior se selecciona del grupo que consiste en Me, Et,

25 , , ,  y ciclohexilo, donde Me, Et, , , ,  y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, la R₂ anterior se selecciona del grupo que consiste en Me,

30 Et, , ,  y  donde el Me, Et, , ,  y  están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

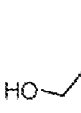
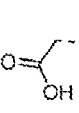
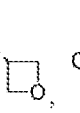
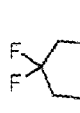
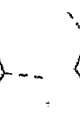
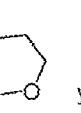
En algunas formas de realización de la presente invención, la R₂ anterior se selecciona del grupo que consiste en

Me, Et, ,  y , donde el Me, Et,  y  están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

35 En algunas formas de realización de la presente invención, cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH y Me.

En algunas formas de realización de la presente invención, cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, OH, NH₂, COOH y Me.

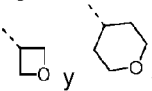
En algunas formas de realización de la presente invención, R₂ se selecciona del grupo que consiste en Me, -CH₂OH, Et,

40 , , , , , ,  y , mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, la R_2 anterior se selecciona del grupo que consiste en Me,

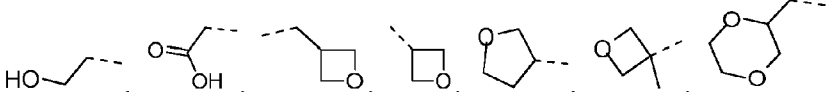
$-\text{CH}_2\text{OH}$, Et, , mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

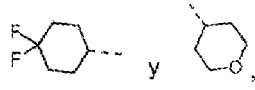
En algunas formas de realización de la presente invención, la R_2 anterior se selecciona del grupo que consiste en Me,

5 Et, , mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

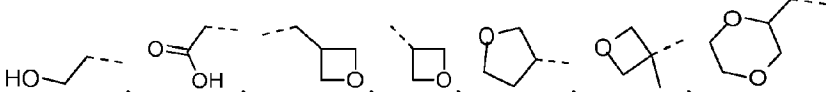
En algunas formas de realización de la presente invención, la L_2 anterior es un enlace sencillo.

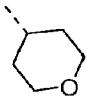
En algunas formas de realización de la presente invención, la unidad estructural $R_2^{L_2}$ anterior se selecciona del

grupo que consiste en Me, Et, ,

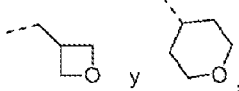
, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

10 En algunas formas de realización de la presente invención, la unidad estructural $R_2^{L_2}$ anterior se selecciona del

grupo que consiste en Me, Et, ,

Y , mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

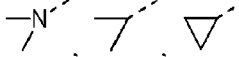
En algunas formas de realización de la presente invención, la unidad estructural $R_2^{L_2}$ anterior se selecciona del

15 grupo que consiste en Me, Et, , mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

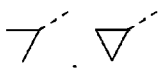
En algunas formas de realización de la presente invención, la R_3 anterior se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$ y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$ y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_c , mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, la R_3 anterior se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$ y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$ y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_c , mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

25 En algunas formas de realización de la presente invención, cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH_2 y CN. En algunas formas de realización de la presente invención, R_3 anterior se

selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, Me, Et, , $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-O-Et}$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{-Me}$, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, la R_3 anterior se selecciona del grupo que consiste en H,

F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, Me, Et, , -C(=O)-O-Me, -C(=O)-O-Et y -C(=O)-Me, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, el anillo A anterior se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, donde el heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_d, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, el anillo A anterior se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, donde el heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_d, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, el anillo A anterior se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 4, 6, 7 u 8 miembros, donde el heterocicloalquilo de 4, 6, 7 u 8 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_d, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, el anillo A anterior se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 6, 7 u 8 miembros, donde el heterocicloalquilo de 6, 7 u 8 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_d, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, el anillo A anterior se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 6 o 7 miembros, donde el heterocicloalquilo de 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_d, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

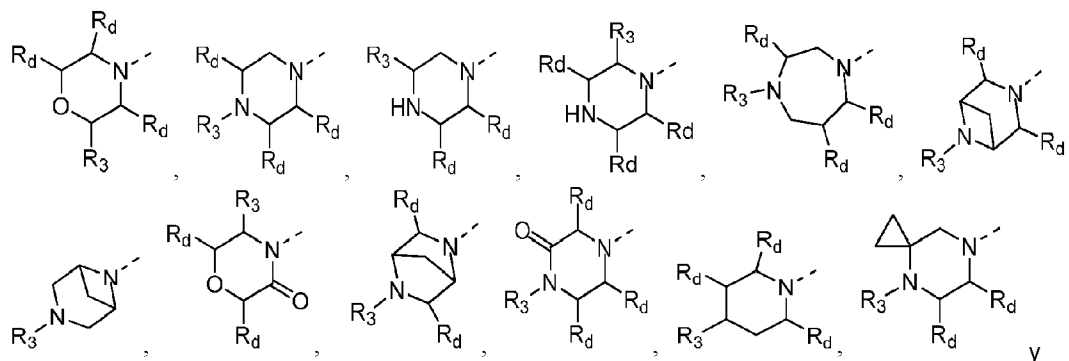
En algunas formas de realización de la presente invención, el anillo A anterior se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, 3-morfolinonilo, 2-piperazinonilo, homopiperazinilo, 4,7-diazaspiro[2,5]octilo, 3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptilo, 2-azaciclohexanonilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo y azetidínilo, donde el morfolinilo, piperazinilo, 3-morfolinonilo, 2-piperazinonilo, homopiperazinilo, 4,7-diazaspiro[2,5]octilo, 3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptilo, 2-azaciclohexanonilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo y azetidínilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_d, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

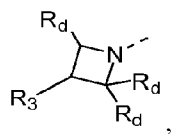
En algunas formas de realización de la presente invención, el anillo A anterior se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, 3-morfolinonilo, 2-piperazinonilo, homopiperazinilo, 4,7-diazaspiro[2,5]octilo, 3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptilo, 2-azaciclohexanonilo y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, donde morfolinilo, piperazinilo, 3-morfolinonilo, 2-piperazinonilo, homopiperazinilo, 4,7-diazaspiro[2,5]octilo, 3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptilo, 2-azaciclohexanonilo y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_d, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y CN.

En algunas formas de realización de la presente invención, el anillo A anterior se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, 3-morfolinonilo, 2-piperazinonilo, homopiperazinilo, 4,7-diazaspiro[2,5]octilo, 3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptilo, 2-azaciclohexanonilo y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

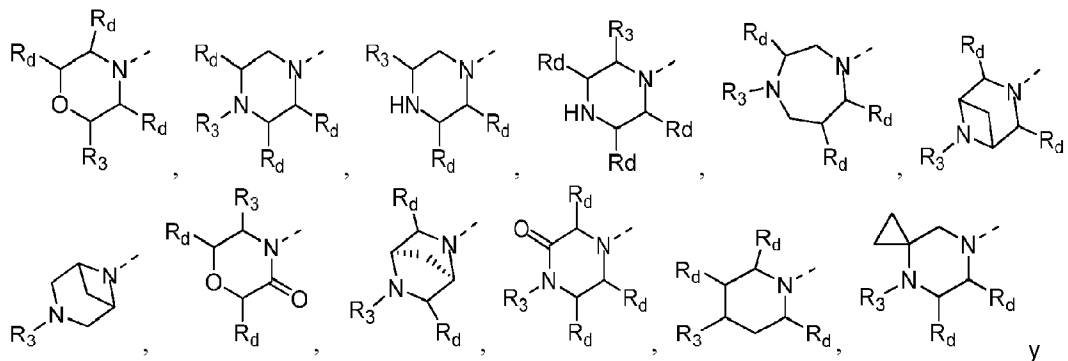
En algunas formas de realización de la presente invención, el anillo A anterior se selecciona del grupo que consiste en



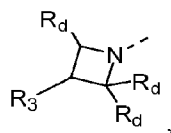


mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

En algunas formas de realización de la presente invención, el anillo A anterior se selecciona del grupo que consiste en

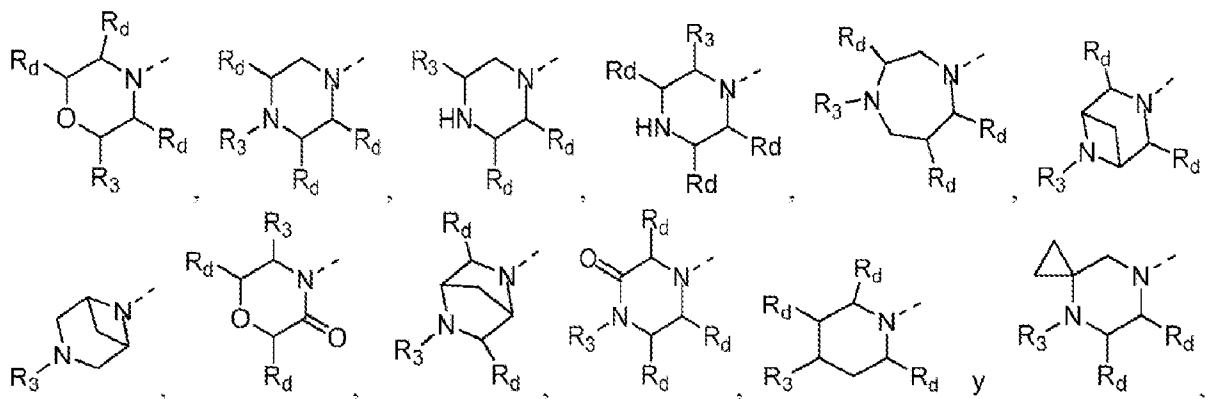


5



mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

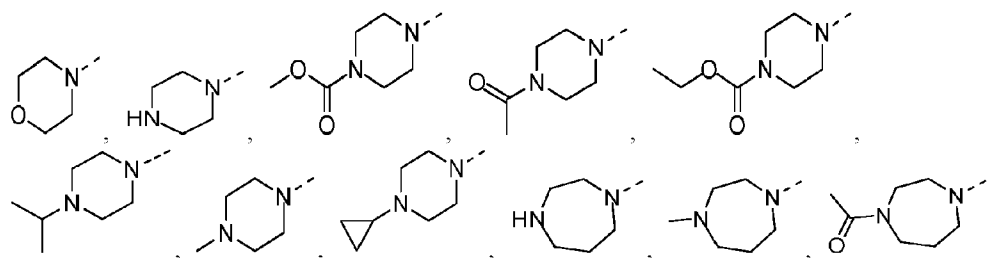
En algunas formas de realización de la presente invención, el anillo A anterior se selecciona del grupo que consiste en

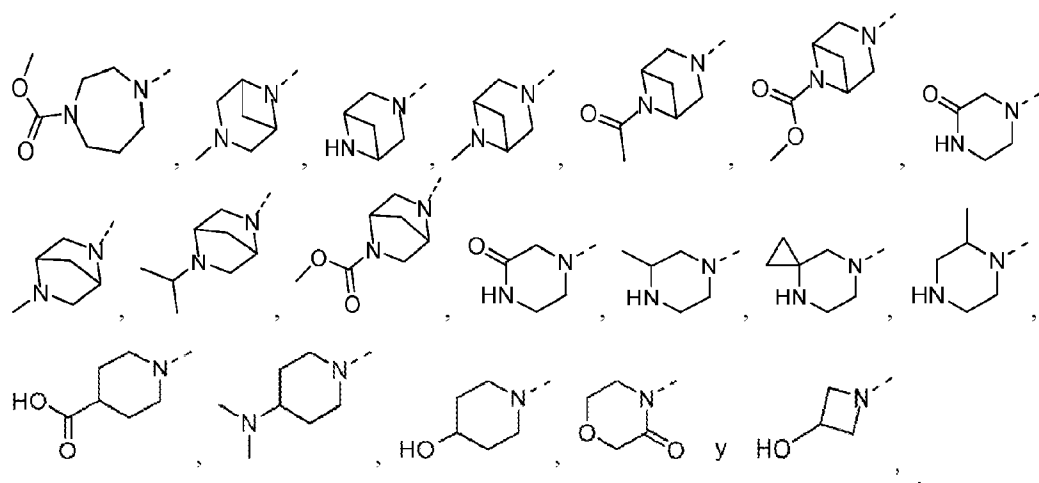


10

mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

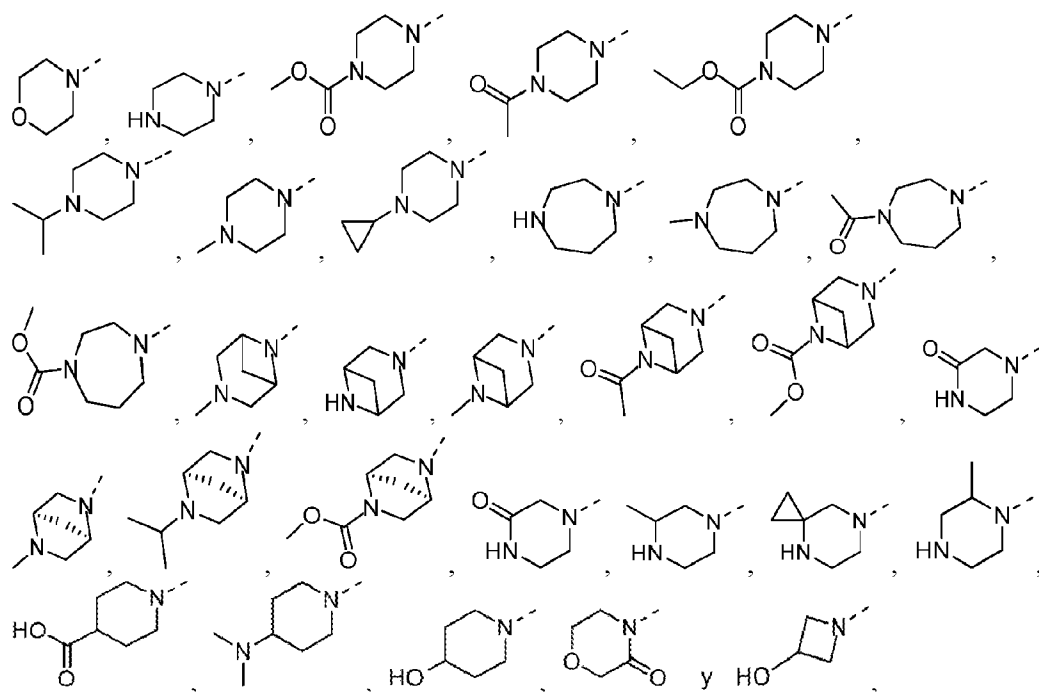
En algunas formas de realización de la presente invención, la unidad estructural  se selecciona del grupo que consiste en





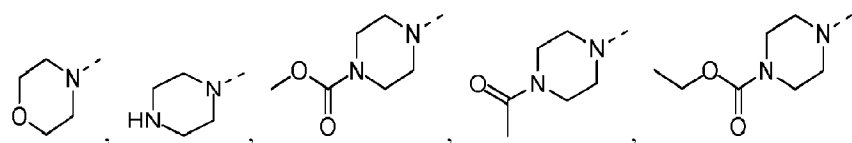
mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

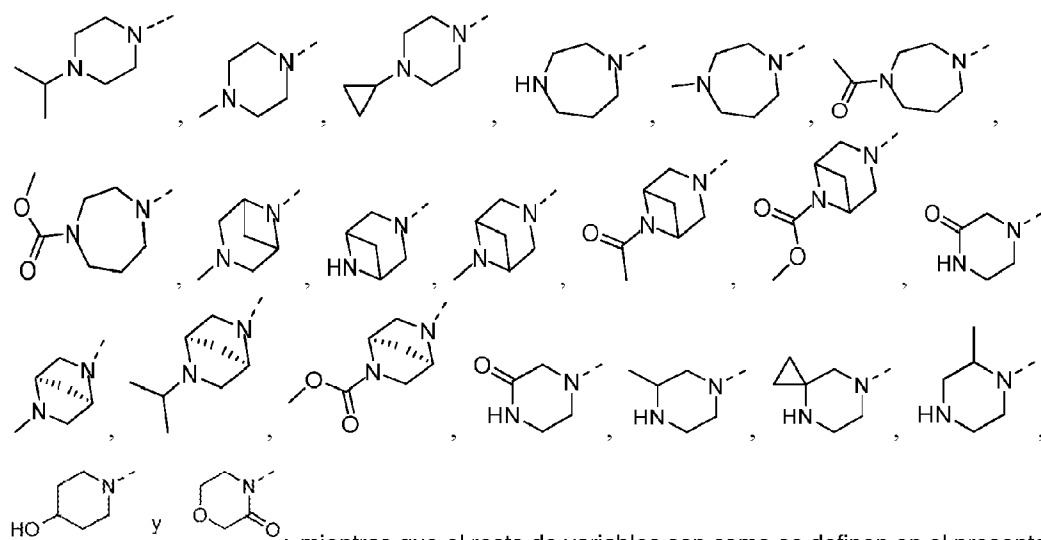
- 5 En algunas formas de realización de la presente invención, la unidad estructural R_3  se selecciona del grupo que consiste en



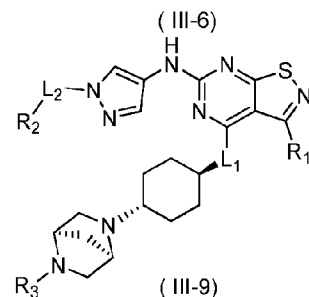
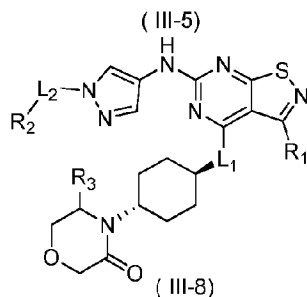
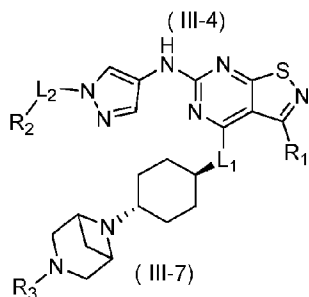
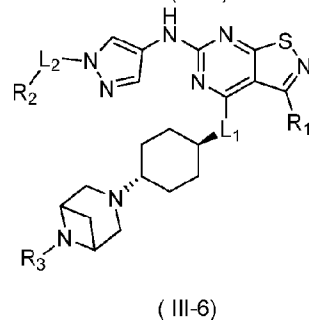
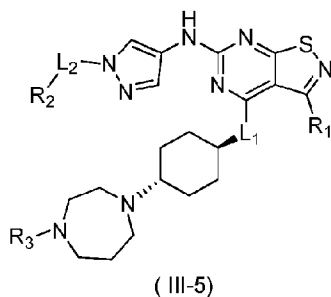
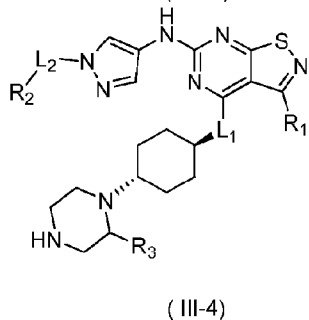
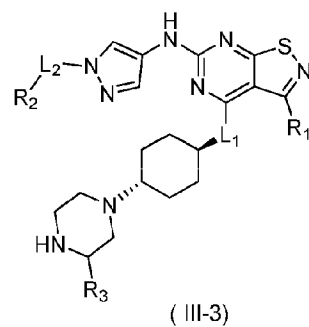
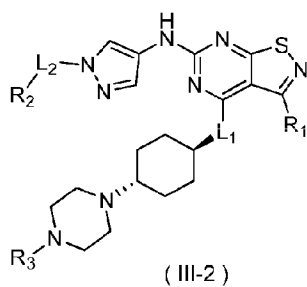
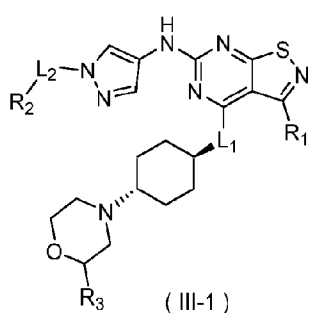
mientras que el resto de variables son como se definen en el presente documento.

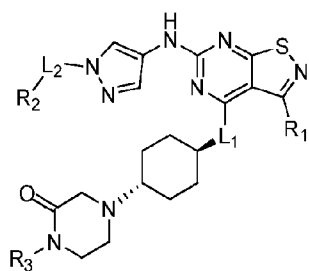
- En algunas formas de realización de la presente invención, la unidad estructural R_3  se selecciona del grupo que consiste en



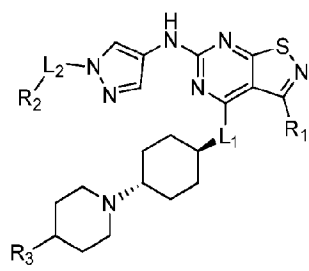


- 5 En algunas formas de realización de la presente invención, el compuesto, isómero óptico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona de

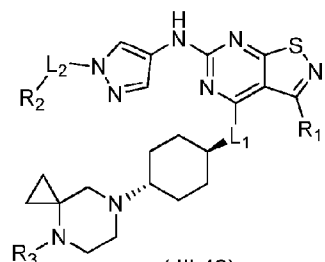




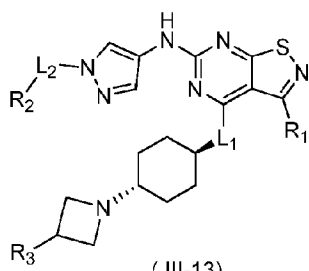
(III-10)



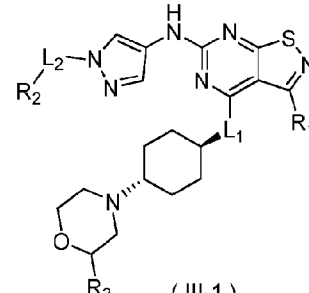
(III-11)



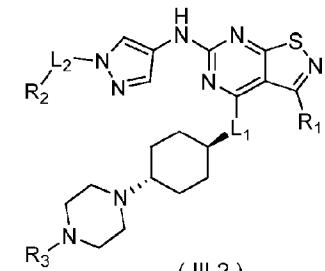
(III-12)



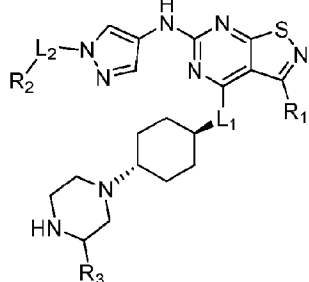
(III-13)



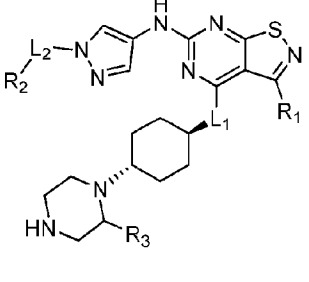
(III-1)



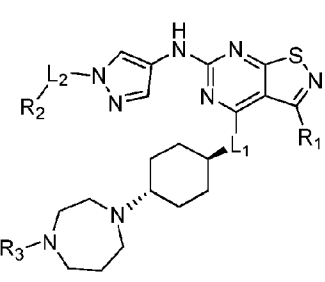
(III-2)



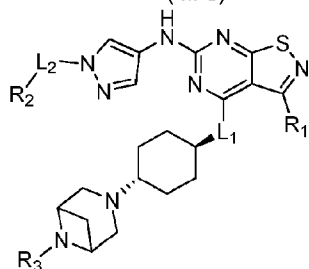
(III-3)



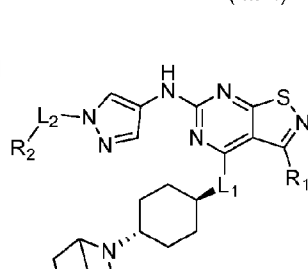
(III-4)



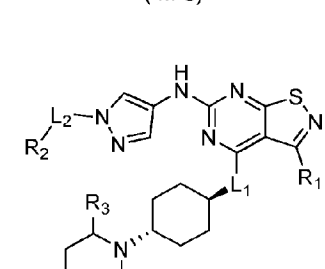
(III-5)



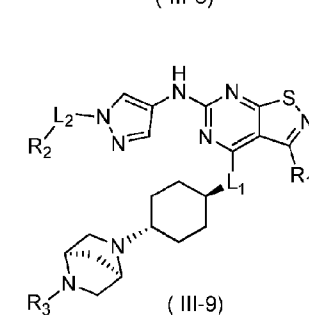
(III-6)



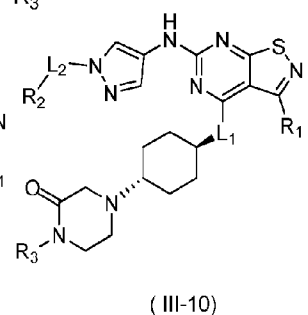
(III-7)



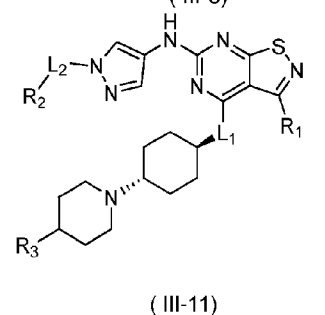
(III-8)



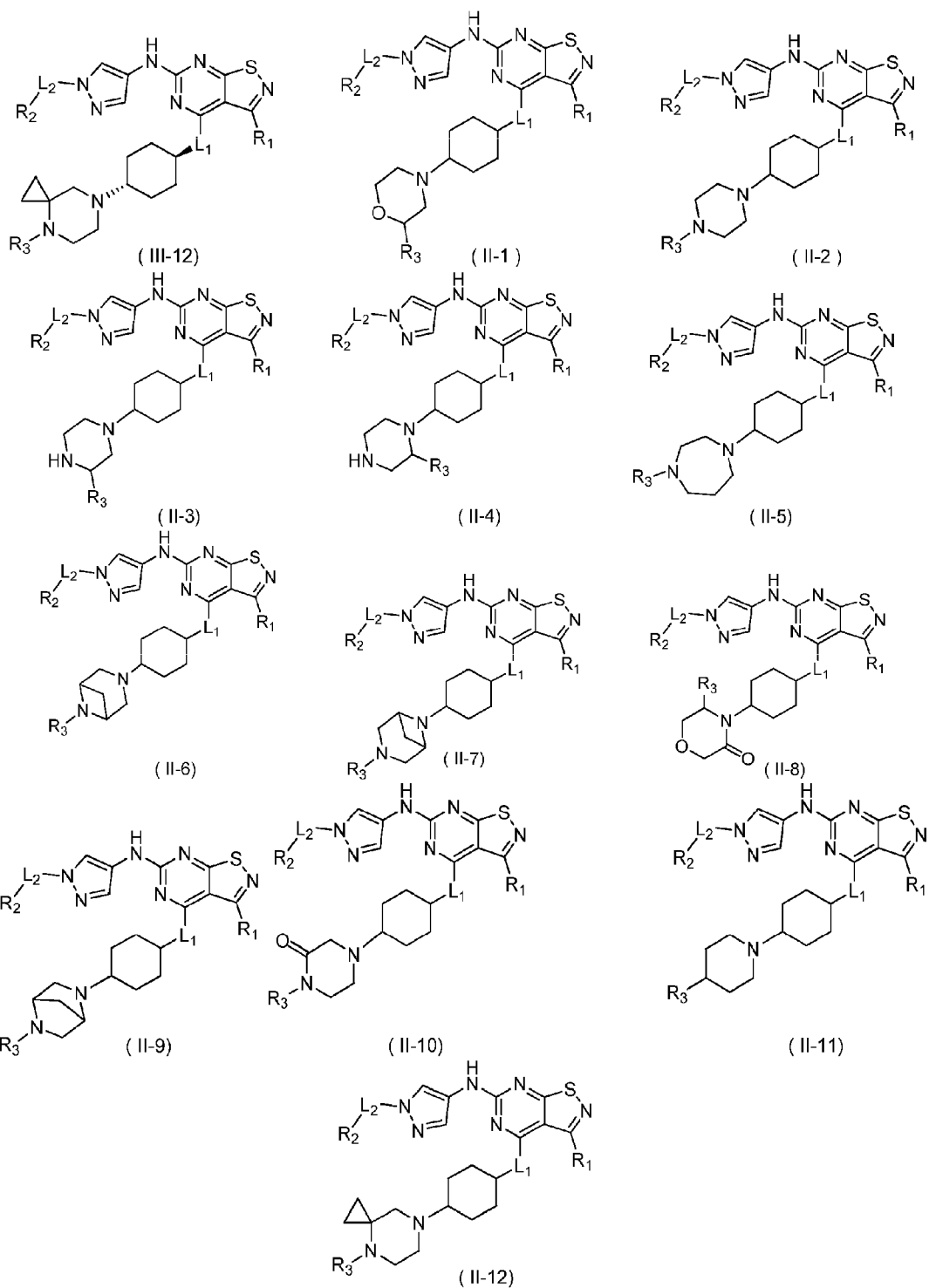
(III-9)



(III-10)



(III-11)



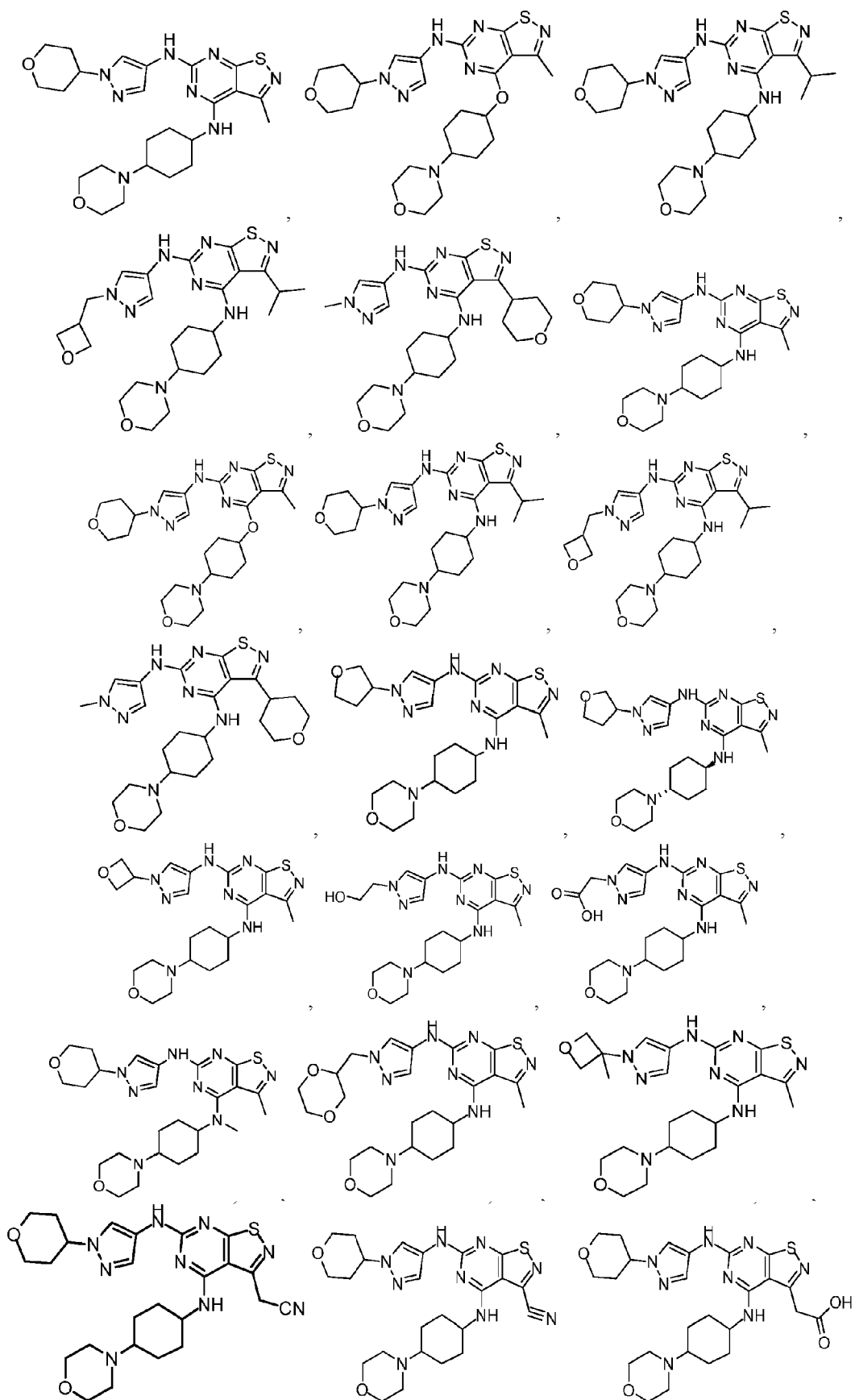
5

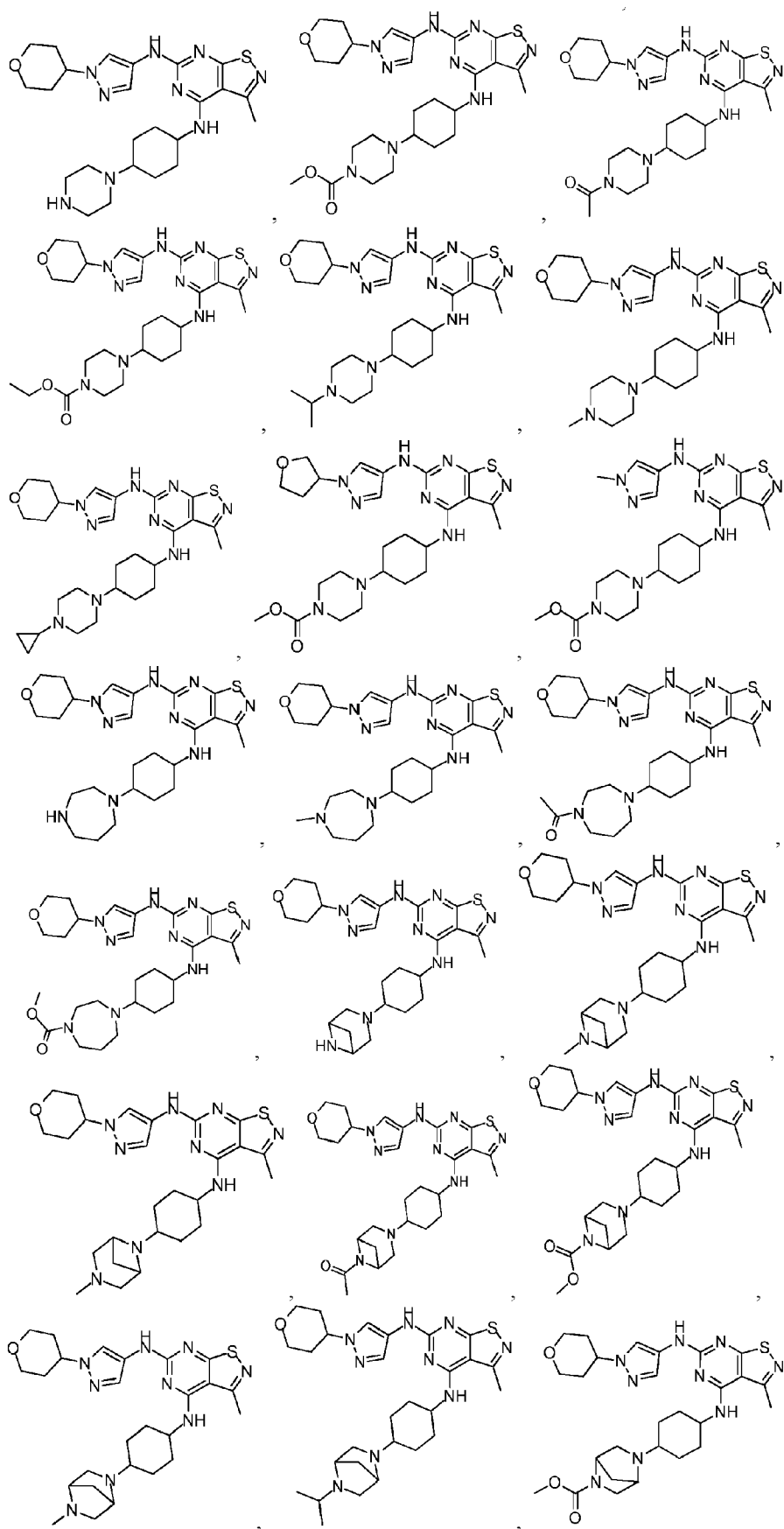
mientras R₁, R₂, R₃, L₁ y L₂ son como se definen en este documento.

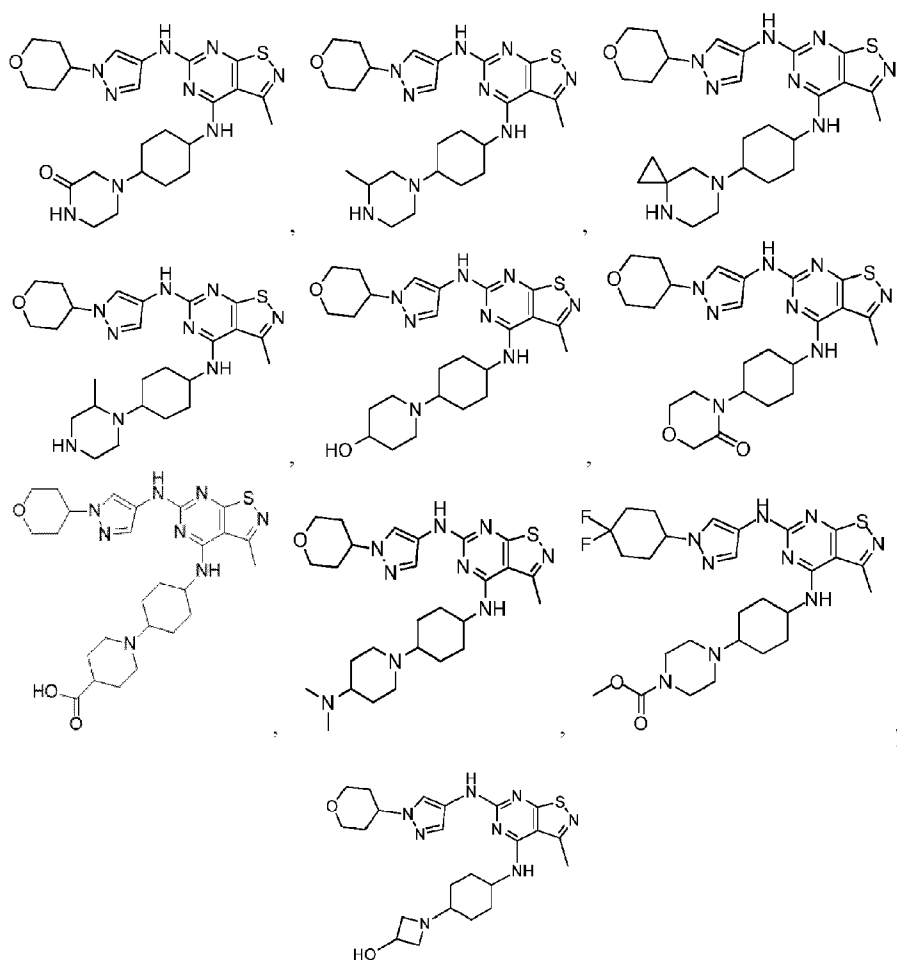
Aún algunas otras formas de realización de la presente invención se derivan de cualquier combinación de las variables descritas anteriormente.

10

La presente invención también proporciona un compuesto de la siguiente fórmula, un isómero óptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de:

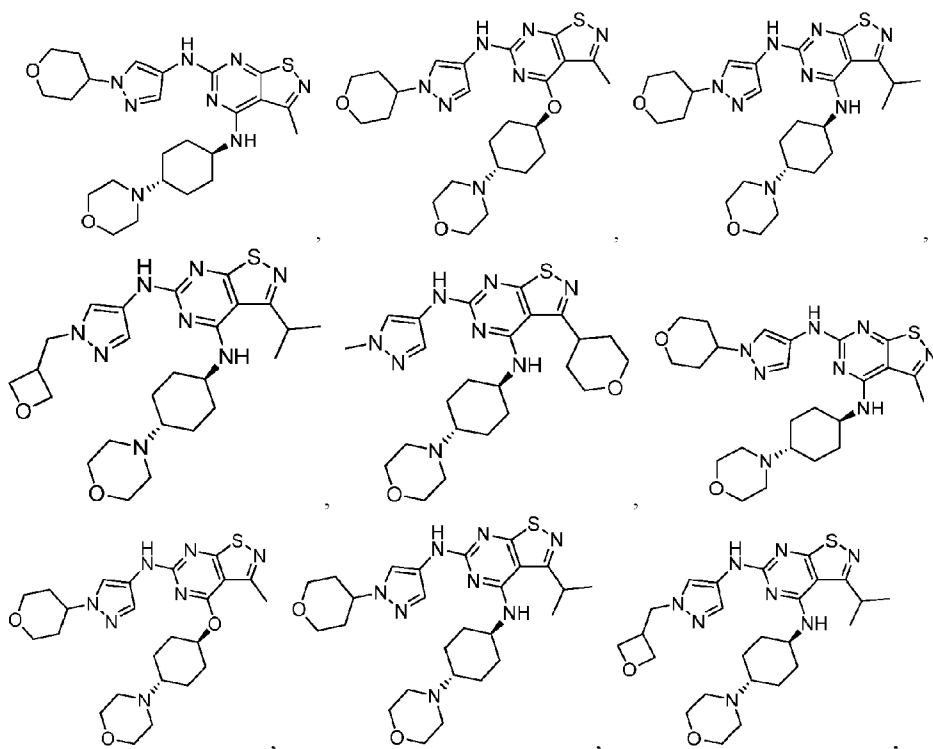


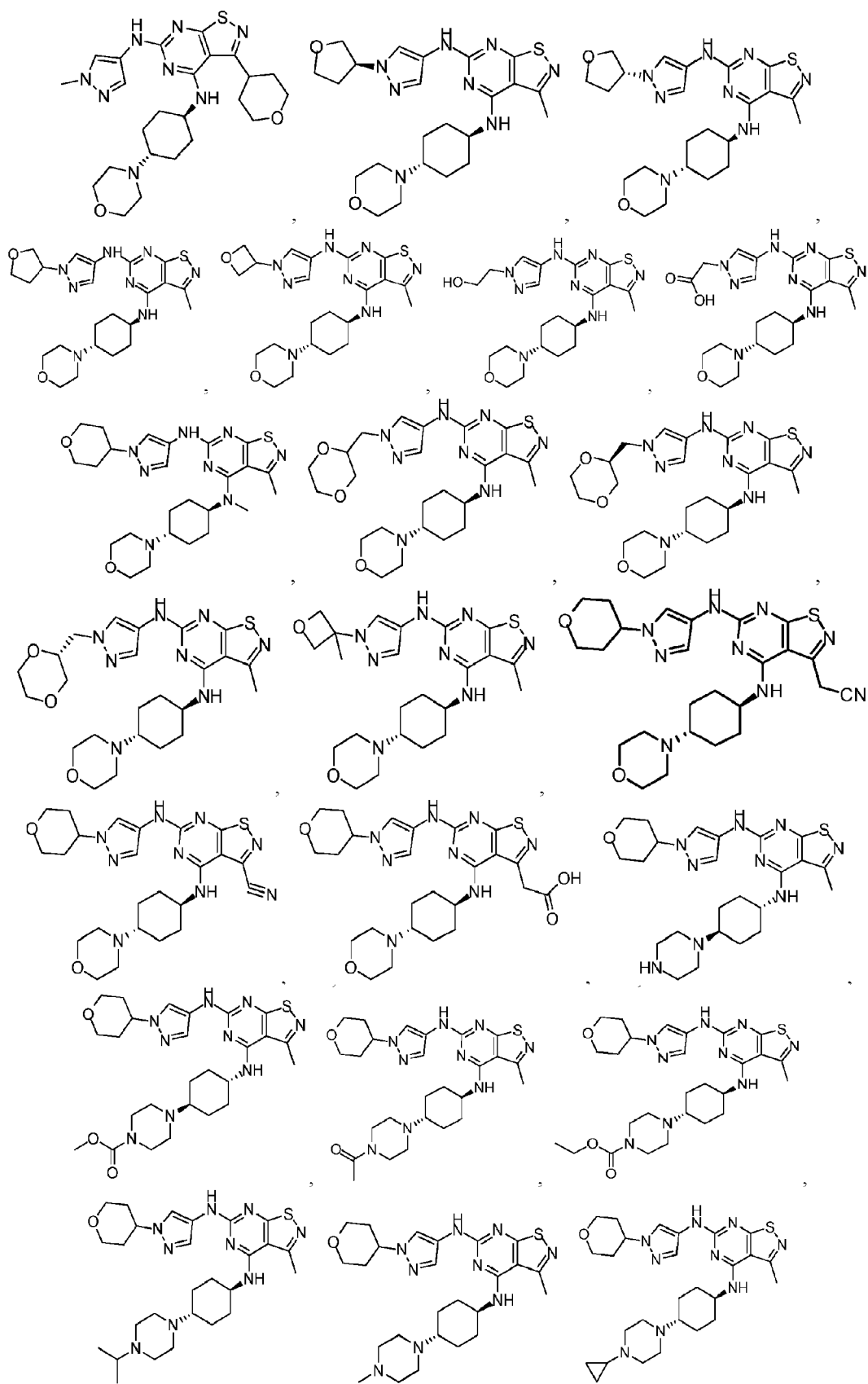


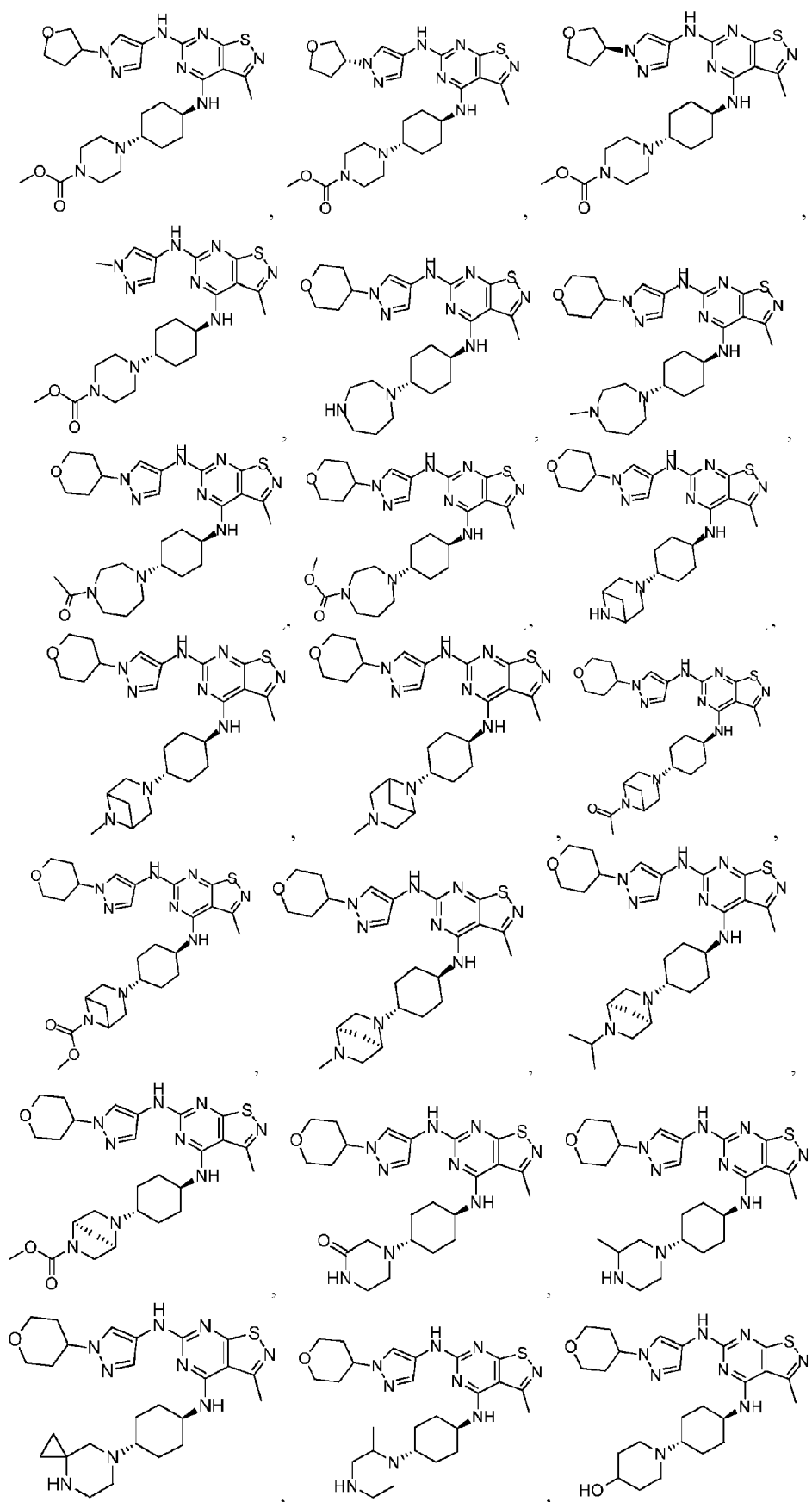


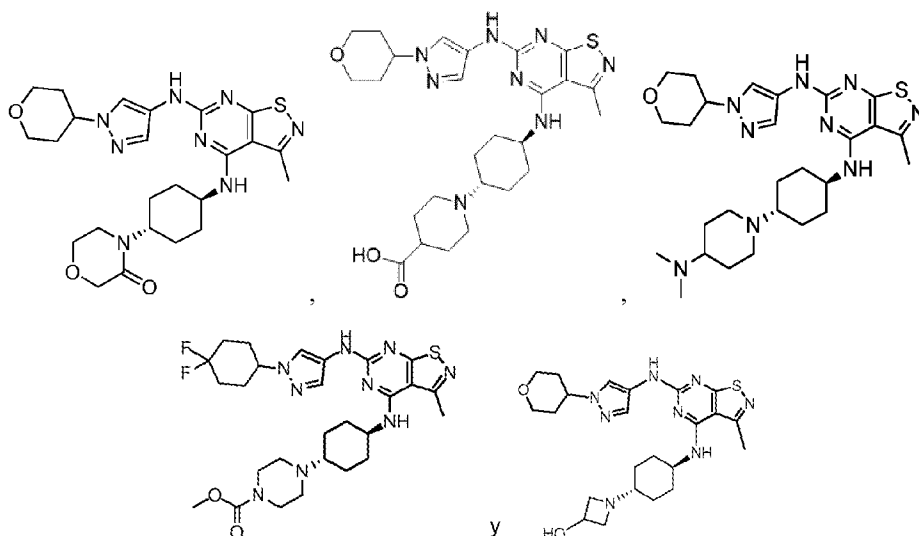
y

- 5 En algunas formas de realización de la presente invención, el compuesto anterior, el isómero óptico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona del grupo que consiste en









La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto anterior, su isómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo y vehículos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona un método para tratar enfermedades relacionadas con IRAK4 en un mamífero, que comprende administrar al mamífero, preferiblemente un ser humano, que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto anterior, su isómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica del mismo.

La presente invención también proporciona el uso del compuesto anterior, su isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su composición farmacéutica, en la preparación de un medicamento para tratar enfermedades relacionadas con IRAK4.

La presente invención también proporciona el uso del compuesto anterior, su isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o su composición farmacéutica, en el tratamiento de enfermedades relacionadas con IRAK4.

La presente invención también proporciona el compuesto anterior, su isómero o su sal farmacéuticamente aceptable, o su composición farmacéutica, para tratar enfermedades relacionadas con IRAK4.

La presente invención también proporciona el uso del compuesto anterior, su isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un inhibidor de IRAK4.

La presente invención también proporciona el uso de la composición anterior para preparar un inhibidor de IRAK4.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y expresiones utilizados en este documento tienen los siguientes significados. Un término o expresión particular, a menos que se defina específicamente lo contrario, no debe considerarse indefinido o poco claro, sino interpretado según su significado común. Cuando se hace referencia a un nombre comercial se pretende hacer referencia a su correspondiente producto comercial o a su principio activo.

El término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza en el presente documento para aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, y de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal del compuesto descrito en el presente documento, que se prepara a partir del compuesto que tiene sustituyentes particulares descritos en el presente documento y un ácido o base relativamente no tóxico. Cuando el compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo funcional relativamente ácido, se puede obtener una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de una base en una solución pura o un disolvente inerte adecuado. Sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, aminas orgánicas o magnesio, o sales similares. Cuando el compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo funcional relativamente básico, se puede obtener una sal de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de un ácido en una solución pura o un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, radical bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrogenofosfato, dihidrógenofosfato, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso; y sales

derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico. También se incluyen sales de aminoácidos (por ejemplo, arginina, etc.) y sales de ácidos orgánicos tales como ácido glucurónico.

5 Ciertos compuestos específicos descritos en este documento contienen grupos funcionales tanto básicos como ácidos que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos.

Las sales farmacéuticamente aceptables aquí descritas se pueden sintetizar a partir de un compuesto promotor que tiene un grupo ácido o básico mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se preparan mediante el siguiente método: haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre del compuesto con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos.

10

Los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un isómero geométrico o estereoisómero. Todos estos compuestos se contemplan en el presente documento, incluidos los isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (*R*) y (*S*), diastereómeros, isómeros (*D*), isómeros (*L*), y mezclas racémicas y otras mezclas de los mismos, tales como una mezcla enriquecida en enantiómeros o diastereómeros, todos los cuales están abarcados dentro del ámbito de la presente invención. Los sustituyentes tales como alquilo pueden tener un átomo de carbono asimétrico adicional. Todos estos isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

15

A menos que se indique lo contrario, el término "enantiómero" o "isómero óptico" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí.

20 A menos que se indique lo contrario, el término "isómero *cis-trans*" o "isómero geométrico" resulta de la incapacidad de un doble enlace o un enlace sencillo de un átomo de carbono cíclico para rotar libremente.

A menos que se indique lo contrario, el término "diastereómero" o "diastereoisómero" se refiere a estereoisómeros que tienen una molécula con dos o más centros quirales y están en una relación de imagen no especular.

25 A menos que se indique lo contrario, "(*D*)" o "(+)" significa dextrorrotación, "(*L*)" o "(-)" significa levorrotación, y "(*DL*)" o "(±)" significa racemización.

A menos que se indique lo contrario, la configuración absoluta de un centro estereogénico está representada por un enlace sólido en forma de cuña () y un enlace con línea discontinua en forma de cuña () , y la configuración relativa de un centro estereogénico está representada por un enlace sólido recto () y un enlace recto con línea discontinua () . Una línea ondulada () representa un enlace sólido en forma de cuña () o un enlace con línea discontinua en forma de cuña () , o una línea ondulada () representa un enlace sólido recto () y un enlace recto con línea discontinua () .

30

Isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos e isómeros *D* y *L* pueden prepararse mediante síntesis quiral o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Un enantiómero de cierto compuesto descrito en el presente documento se puede preparar mediante síntesis asimétrica o derivatización usando un auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar el enantiómero puro deseado. De forma alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (tal como amino) o un grupo funcional ácido (tal como carboxilo), el compuesto reacciona con un ácido o base ópticamente activo apropiado para formar una sal del diastereoisómero, que luego se somete a resolución diastereomérica mediante métodos convencionales en la técnica para obtener el enantiómero puro. Además, el enantiómero y el diastereómero generalmente se aíslan mediante cromatografía usando una fase estacionaria quiral, opcionalmente en combinación con derivatización química (por ejemplo, formación de carbamato a partir de aminas). El compuesto descrito en el presente documento puede contener una proporción no natural de isótopo atómico en uno o más de los átomos que constituyen el compuesto. Por ejemplo, el compuesto puede marcarse con un radioisótopo, tal como tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I), o C-14 (¹⁴C). Por poner otro ejemplo, el hidrógeno puede sustituirse por deuterio para formar un fármaco deuterado, y el enlace formado por el deuterio y el carbono es más firme que el formado por el hidrógeno y el carbono comunes. En comparación con un fármaco no deuterado, el fármaco deuterado tiene las ventajas de menores efectos secundarios tóxicos, mayor estabilidad, eficacia mejorada, semivida biológica prolongada y similares. Todas las variaciones isotópicas del compuesto descrito en el presente documento, ya sean radiactivas o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención. "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, pero no necesariamente, y la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia se produce y casos en los que no.

50

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno de un átomo específico están sustituidos por sustituyentes que pueden incluir variantes de deuterio e hidrógeno, siempre que la valencia del átomo específico sea normal y el compuesto después de la sustitución sea estable. Cuando el sustituyente es oxígeno (es decir, =O), significa que dos átomos de hidrógeno están sustituidos. La sustitución por oxígeno no se produce en los grupos

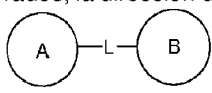
55

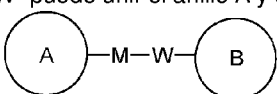
aromáticos. El término "opcionalmente sustituido" significa que un átomo puede estar o no sustituido por un sustituyente. A menos que se especifique lo contrario, el tipo y número del sustituyente pueden ser arbitrarios siempre que sean químicamente alcanzables.

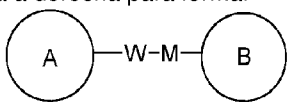
Cuando una variable cualquiera (por ejemplo, R) aparece más de una vez en la constitución o estructura de un compuesto, la definición de la variable en cada caso es independiente. Así, por ejemplo, si un grupo está sustituido por 0-2 R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido por dos R como máximo, y la definición de R en cada caso es independiente. Además, una combinación del sustituyente y/o su variante sólo está permitida si la combinación puede dar como resultado un compuesto estable.

Cuando una variable es un enlace sencillo, significa que los dos grupos están directamente unidos, por ejemplo, en A-L-Z, cuando L representa un enlace sencillo, significa que la estructura en realidad es A-Z.

Para los grupos enlazantes enumerados, la dirección de enlace que no está indicada es arbitraria. Por ejemplo, cuando

el grupo enlazante L contenido en  es -M-W-, -M-W- puede unir el anillo A y el anillo B en la misma

dirección que el orden de lectura de izquierda a derecha para formar  , o unir el anillo A y el

anillo B en dirección opuesta para formar  . Una combinación del grupo enlazante, el sustituyente y/o su variante sólo está permitida si la combinación puede dar como resultado un compuesto estable.

A menos que se especifique lo contrario, el número de átomos en un anillo generalmente se define como el número de miembros del anillo. Por ejemplo, "anillo de 3 a 6 miembros" se refiere a un "anillo" donde están dispuestos en un círculo 3 a 6 átomos.

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que consiste en 1 a 6 átomos de carbono. El alquilo C₁₋₆ incluye alquilo C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, y C₅, etc., y puede ser monovalente (por ejemplo, metilo), divalente (por ejemplo, metileno) o polivalente (por ejemplo, metenilo). Ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (incluidos *n*-propilo e isopropilo), butilo (incluidos *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo y *t*-butilo), pentilo (incluyendo *n*-pentilo, isopentilo y neopentilo), hexilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo C₁₋₃" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que consiste en 1 a 3 átomos de carbono. El alquilo C₁₋₃ incluye, alquilo C₁₋₂ y C₂₋₃, etc., y puede ser monovalente (por ejemplo, metilo), divalente (por ejemplo, metileno) o polivalente (por ejemplo, metenilo). Ejemplos de alquilo C₁₋₃ incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (incluidos *n*-propilo e isopropilo) y similares. A menos que se especifique lo contrario, "alquenilo C₂₋₈" se utiliza para indicar un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene de 2 a 8 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede estar ubicado en cualquier parte del grupo. Alquenilo C₂₋₈ incluye alquenilo C₂₋₆, C₂₋₄, C₂₋₃, C₄, C₃, y C₂, etc., y puede ser monovalente, divalente o polivalente. Ejemplos de alquenilo C₂₋₈ incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,3-hexadienilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilamino C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula a través de un grupo amino. El alquilamino C₁₋₆ incluye alquilamino C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₄, C₆, C₅, C₄, C₃, C₂ y similares. Ejemplos de alquilamino C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)(CH₂CH₃), -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilamino C₁₋₃" se refiere a un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula a través de un grupo amino. El grupo alquilamino C₁₋₃ incluye alquilamino C₁₋₂, C₃, C₂ y similares. Ejemplos de alquilamino C₁₋₃ incluyen, pero no se limitan a, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH₂(CH₃)₂, y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros" usado solo o en combinación con otros términos denota un grupo cíclico saturado que consiste en 3 a 10 átomos en el anillo, 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NH-, N y -C(=O)NH-, siendo el resto átomos de carbono. Este incluye sistemas monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, donde los sistemas bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos espirocíclicos, condensados y con puentes. Además, con respecto al "heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros", un heteroátomo puede ocupar la posición donde el heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula. El heterocicloalquilo de 3-10 miembros incluye grupos heterocicloalquilo de 3-9 miembros, 3-8 miembros, 3-7 miembros, 3-6 miembros, 3-5 miembros, 4-6 miembros, 5-6 miembros, 4 miembros, 5

miembros, 6 miembros y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros incluyen, entre otros, azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, pirazolidino, imidazolidino, tetrahidrotieno (incluyendo tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, etc.), tetrahidrofuranilo (incluyendo tetrahidrofuran-2-ilo, etc.), tetrahidropirano, piperidino (incluyendo 1-piperidino, 2-piperidino, 3-piperidino, etc.), piperazino (incluyendo 1-piperazino, 2-piperazino, etc.), morfolino (incluyendo 3-morfolino, 4-morfolino, etc.), dioxano, ditiano, isoxazolidino, isotiazolidino, 1,2-oxazino, 1,2-tiazino, hexahidropiridazino, homopiperazino, homopiperidino o dioxepano, etc.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros" usado solo o en combinación con otros términos denota un grupo cíclico saturado que consiste en 3 a 6 átomos en el anillo, 1, 2, 3 o 4 de los cuales son heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NH- y N, siendo el resto átomos de carbono. Este incluye sistemas monocíclicos y bicíclicos, donde el sistema bicíclico incluye anillos espirocíclicos, condensados y con puentes. Además, con respecto al "heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros", un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula. El heterocicloalquilo de 3-6 miembros incluye heterocicloalquilo de 4-6 miembros, 5-6 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros incluyen, entre otros, azetidino, oxetano, tetano, pirrolidino, pirazolidino, imidazolidino, tetrahidrotieno (incluyendo tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, etc.), tetrahidrofuranilo (incluyendo tetrahidrofuran-2-ilo, etc.), tetrahidropirano, piperidino (incluyendo 1-piperidino, 2-piperidino, 3-piperidino, etc.), piperazino (incluyendo 1-piperazino, 2-piperazino, etc.), morfolino (incluyendo 3-morfolino, 4-morfolino, etc.), dioxano, ditiano, isoxazolidino, isotiazolidino, 1,2-oxazino, 1,2-tiazino, hexahidropiridazino, homopiperazino, homopiperidino, etc.

A menos que se especifique lo contrario, "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que consiste en 3 a 8 átomos de carbono. Este incluye sistemas monocíclicos y bicíclicos, donde el sistema bicíclico incluye anillos espirocíclicos, condensados y con puente. El cicloalquilo C₃₋₈ incluye cicloalquilo C₃₋₆, C₃₋₅, C₄₋₈, C₄₋₆, C₄₋₅, C₅₋₈, C₅₋₆ o similares, y puede ser monovalente, divalente o polivalente. Ejemplos de cicloalquilo C₃₋₈ incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, "cicloalquilo C₄₋₆" denota un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que consiste en 4 a 6 átomos de carbono, incluyendo sistemas monocíclicos y bicíclicos. El cicloalquilo C₄₋₆ incluye cicloalquilo C₄₋₅, C₅₋₆ y similares, y pueden ser monovalentes, divalentes o polivalentes. Ejemplos de cicloalquilo C₄₋₆ incluyen, entre otros, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, C_{n-n+m} o C_{n-C_{n+m}} incluye uno cualquiera de los casos específicos de n a n+m carbonos, por ejemplo, C₁₋₆ incluye C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆, y también incluye cualquiera de los intervalos dentro de n a n+m, por ejemplo, C₁₋₆ incluye C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₂₋₃, C₂₋₄ y C₃₋₅, etc.; de manera similar, n miembros a n+m miembros significa n a n+m átomos en un anillo, por ejemplo, anillos de 3-6 miembros incluyen anillos de 3 miembros, anillos de 4 miembros, anillos de 5 miembros, anillos de 6 miembros, e incluye cualquier intervalo dentro n a n + m, por ejemplo, anillos de 3 a 6 miembros incluyen anillos de 3 a 5 miembros, anillos de 3 a 6 miembros, anillos de 4 a 6 miembros, anillos de 4 a 5 miembros y anillos de 5 a 6 miembros, etc.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar mediante una diversidad de métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluidas las formas de realización específicas enumeradas a continuación, formas de realización formadas por combinaciones de los mismos con otros métodos de síntesis química y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica. Formas de realización preferidas incluyen, entre otras, los ejemplos descritos en el presente documento.

El disolvente utilizado en la presente invención puede estar disponible comercialmente. En la presente invención se utilizan las siguientes abreviaturas: ac para agua; HATU para hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; EDC para clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; m-CPBA para ácido 3-cloroperoxisulfónico; eq para equivalente; CDI para carbondilimidazol; DCM para diclorometano; PE para éter de petróleo; DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; EtOAc para acetato de etilo; EtOH para etanol; MeOH para metanol; CBz para benciloxicarbonilo, un grupo protector de amina; BOC para t-butoxicarbonilo, un grupo protector de amina; HOAc para ácido acético; NaCNBH₃ para cianoborohidruro de sodio; t.a. para temperatura ambiente; O/N durante la noche; THF para tetrahidrofurano; Boc₂O para dicarbonato de di-*tert*-butilo; TFA para ácido trifluoroacético; DIPEA para diisopropiletilamina; SOCl₂ para cloruro de tionilo; CS₂ para disulfuro de carbono; TsOH para ácido p-toluenosulfónico; NFSI para N-fluoro-N-(fenilsulfonil)benzenosulfonamida; NCS para 1-cloropirrolidin-2,5-diona; *n*-Bu₄NF para fluoruro de tetrabutilamonio; iPrOH para 2-propanol; pf para el punto de fusión; y LDA para diisopropilamida de litio.

Los compuestos se nombran según reglas de nomenclatura convencionales en la técnica o utilizando ChemDraw.® Se proporcionan el software y los nombres de catálogo de los proveedores para los compuestos disponibles comercialmente.

Efectos técnicos:

Mediante la presente invención, se obtienen una serie de compuestos de anillos condensados con mayor actividad, estabilidad metabólica mejorada, mejor accesibilidad a eventuales fármacos y propiedades farmacocinéticas favorables.

Los compuestos descritos en el presente documento generalmente exhiben una mejor actividad inhibidora contra IRAK4. Los compuestos representativos descritos en el presente documento tienen ventajas impresionantes sobre el compuesto de referencia (WXR1) en términos de estabilidad de los microsomas hepáticos en múltiples especies y, en particular, en algunas especies (por ejemplo, ratones), tienen una superioridad de eliminación de hasta 20 veces. Los compuestos descritos en el presente documento generalmente exhiben una mejor actividad inhibidora sobre la proliferación de células THP-1. La exposición sistémica total, concentración máxima y biodisponibilidad de diversos compuestos de este proyecto administrados por vía oral fueron equivalentes o superiores a los del compuesto de referencia WXR2 (ND-2110) en la misma dosis, lo que demuestra propiedades farmacocinéticas superiores. En las mismas dosis, WX001 oral en ratas SD mostró un efecto inhibidor significativo sobre la secreción de TNF- α inducida por lipopolisacárido (LPS), que fue significativamente superior a los compuestos de referencia WXR2 (ND-2110), WXR3 (BAY-1830839) y WXR4 (BAY-1834845). En este experimento, la eficacia de WX001 fue equivalente a la de dexametasona DEX. En las mismas dosis, los compuestos orales WX001, WX026 y WX044 en ratas SD exhibieron un efecto inhibidor significativo sobre la secreción de TNF- α inducida por lipopolisacárido (LPS). En este experimento, la eficacia de WX026 fue equivalente a la de dexametasona DEX.

Breve descripción de los dibujos

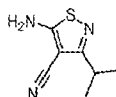
La FIG. 1 muestra los resultados de un estudio farmacodinámico que evalúa la secreción de TNF- α inducida por lipopolisacárido (LPS) en ratas SD con una dosis de los compuestos de 30 mpk; y

La FIG. 2 muestra los resultados de un estudio farmacodinámico que evalúa la secreción de TNF- α inducida por lipopolisacárido (LPS) en ratas SD con una dosis de los compuestos de 20 mpk.

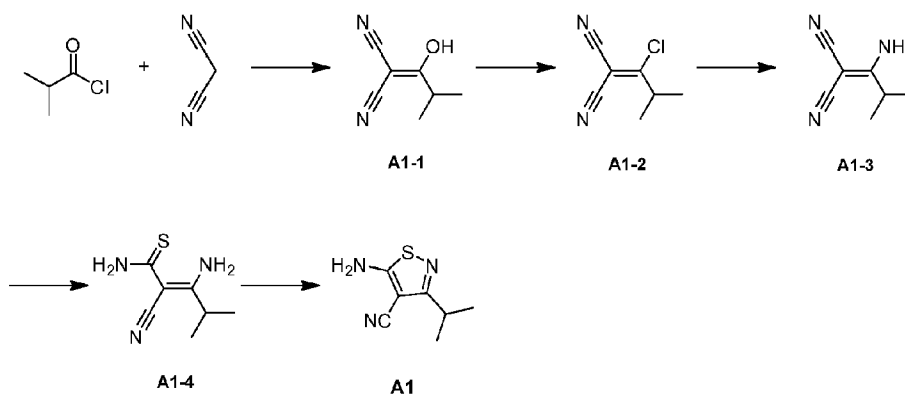
Descripción detallada

La presente invención se describe en detalle a continuación a modo de ejemplos. Sin embargo, esto no limita en modo alguno de manera desventajosa el alcance de la presente invención. Aunque la presente invención se ha descrito en detalle en el presente documento y también se han divulgado ejemplos específicos, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar varios cambios y modificaciones a los ejemplos específicos sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención.

Intermedio A1



Ruta de síntesis:



Etapas 1: Síntesis del compuesto A1-1

Se disolvió malononitrilo (52,70 g) en acetonitrilo (1 litro) en un matraz de una sola boca de 3 litros y se añadió trietilamina (161,45 g). La mezcla se mezcló bien, se añadió lentamente cloruro de isobutirilo (85 g) y se incubó a 50 °C durante 2 horas. A continuación, se añadió cloruro de acilo y el sistema fue exotérmico y viró de una solución transparente incolora a una suspensión de color amarillo verdoso. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó mediante un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se añadió acetato de etilo (30 ml) durante tres extracciones. Las fases orgánicas se reunieron y se secaron usando un evaporador rotatorio para dar el producto A1-1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,23 (d, J =10,4 Hz, 6H), 3,16 (sept, J =10,4 Hz, 1H).

Etapas 2: Síntesis del compuesto A1-2

Se disolvió A1-1 (1,1 g) en diclorometano (15 ml) en un matraz de reacción de 100 ml, se añadió oxícloruro de fósforo (2,26 g) gota a gota a 0 °C y se incubó a 20 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se añadió directamente a agua y se separó la fase orgánica. A continuación, se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano (10 ml) y las fases orgánicas se reunieron y secaron usando un evaporador rotatorio para dar el compuesto A1-2. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,7 (d, J=10,4 Hz, 6H), 3,09 (sep, J=10,4 Hz, 1H).

Etapas 3: Síntesis del compuesto A1-3

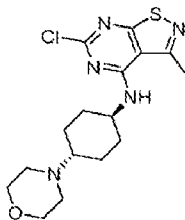
Se añadieron A1-2 (10 g) y amoníaco acuoso (7,56 g) en un matraz de reacción de 250 ml y se incubaron a 20 °C durante 1 hora. Se observó precipitación y al sistema de reacción se añadió directamente agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) para tres extracciones. Las fases orgánicas se reunieron y se secaron con un evaporador rotatorio para dar el compuesto A1-3. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,24 (d, J=10,4 Hz, 6H), 3,15 (sep, J=10,4 Hz, 1H).

Etapas 4: Síntesis del compuesto A1-4

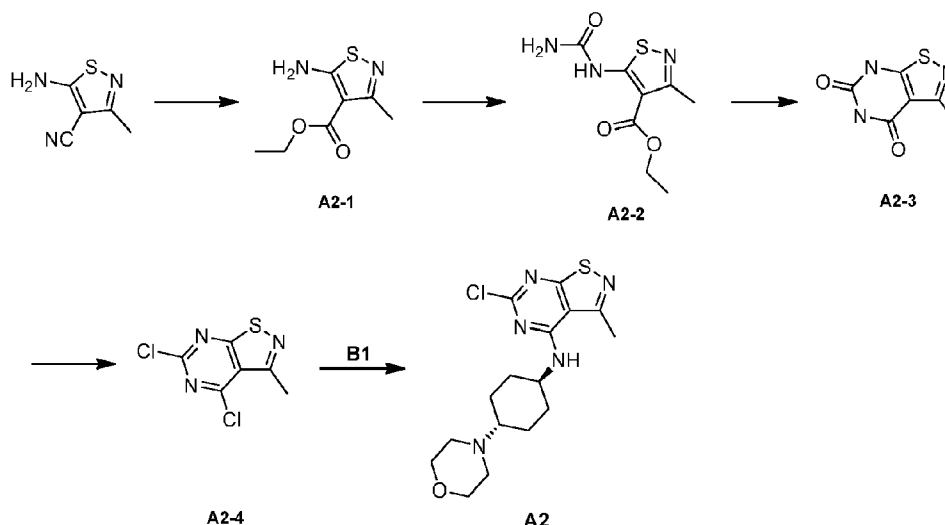
Se disolvieron A1-3 (1 g) y trietilamina (2,08 g) en piridina (10 ml) en un matraz de tres bocas de 100 ml y luego se añadieron sulfuro de hidrógeno y se incubaron a 30 °C durante 0,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla se secó usando un evaporador rotatorio y al residuo se añadió agua y luego diclorometano (10 ml) para dos extracciones. El disolvente se eliminó usando un evaporador rotatorio para dar una sustancia oleosa de color amarillo, que luego se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano) para dar el producto A1-4. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,20 (d, J=10,4 Hz, 6H), 3,15 (s, J=10,4 Hz, 1H), 6,04 (ancho, 1H), 6,55 (ancho, 1H), 6,87 (ancho, 1H), 12,18 (ancho, 1H).

Etapas 5: Síntesis del compuesto A1

Intermedio A2



A un matraz de una sola boca de 250 ml con un agitador magnético se añadieron el compuesto A1-4 y MeOH (80 ml), y se añadió H₂O₂ (8,87 g) gota a gota a la mezcla. A continuación, se agitó el sistema de reacción a 10-20 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción, la mayor parte del disolvente se eliminó mediante concentración a presión reducida para dar un residuo sólido. Se añadió acetato de etilo (40 ml) para disolver el sólido, seguido de una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas reunidas se deshidrataron usando sulfato de sodio anhidro y se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto A1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 5,38 (s ancho, 2H), 3,13 (td, J=6,8, 13,8 Hz, 1H), 1,33 (d, J=6,8 Hz, 6H).

Ruta de síntesis:**Etapla 1: Síntesis del compuesto A2-1**

A un matraz de fondo redondo y una sola boca de 100 ml con agitador magnético se añadieron 5-amino-3-metilisotiazol-4-carbonitrilo (1,00 g) y etanol absoluto (25 ml). Se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (7,05 g) al sistema de reacción a 20 °C. El matraz de reacción se agitó y se incubó en un baño de aceite a 100 °C durante 16 horas. Una vez completada la reacción, el sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió lentamente a 100 ml de solución de bicarbonato de sodio. La mezcla se ajustó a pH 8, se añadió acetato de etilo (30 ml) para tres extracciones, se deshidrató usando sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto de color amarillo. El producto bruto se separó y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1-3:1, v/v) para dar el compuesto A2-1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 6,49 (s, 2H), 4,35 (q, J=7,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Etapla 2: Síntesis del compuesto A2-2

Se añadió una solución de A2-1 (2,5 g) en diclorometano seco (25 ml) a un matraz de una sola boca de 50 ml con un agitador magnético en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta -60 °C y se añadió isocianato clorosulfónico (1,79 g). Se añadió gota a gota a la reacción. A continuación, la solución de reacción se calentó lentamente hasta 25 °C y se agitó durante 30 minutos, hasta que la solución se volvió transparente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo, que se suspendió con agua (10 ml) y la suspensión se agitó a 75 °C durante 30 minutos, se filtró y se secó para dar el compuesto A2-2.

Etapla 3: Síntesis del compuesto A2-3

A una solución de A2-2 (1,7 g) en n-butanol (20 ml) en un matraz de una sola boca de 50 ml con un agitador magnético se añadió carbonato de potasio (3,07 g) en atmósfera de N₂ y la mezcla se incubó a 130 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó usando un evaporador rotatorio. El residuo se suspendió con 10 ml de agua, se filtró y se secó para dar el compuesto A2-3. CLEM (ESI) m/z: 183,8[M+H]⁺, RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,43 (s, 2H), 2,39 - 2,34 (m, 3H).

Etapla 4: Síntesis del compuesto A2-4

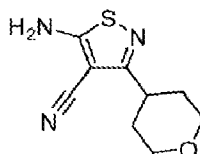
Se añadió oxiclورو de fósforo (2,93 g) a una solución de dimetilnilina (330,75 mg) y A2-3 (0,5 g) en tolueno (5 ml) en un tubo sellado de 100 ml y la mezcla se incubó a 120 °C durante 16 horas. El sistema de reacción se añadió lentamente a 30 ml de agua y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Las fases orgánicas se reunieron, se deshidrataron usando sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía para dar el compuesto A2-4. CLEM (IEP) m/z: 219,8[M+H]⁺.

Etapla 5: Síntesis del compuesto A2

Se disolvieron A2-4 (0,2 g), el intermedio B1 (303,85 mg) y carbonato de sodio (385,28 mg) en acetonitrilo (4 ml) en un matraz de una sola boca de 50 ml con un agitador magnético. El sistema de reacción se incubó y se agitó a 80 °C durante 16 horas. El sistema de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Al residuo se añadieron diclorometano (10 ml) y agua (10 ml) para redissolver. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera saturada, se deshidrataron usando sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se suspendió usando PE/EtOAc = 10:1 (10 ml), se agitó durante 1 hora y se filtró para dar el compuesto A2.

CLEM (IEP) m/z : 368,1[M+H]⁺.

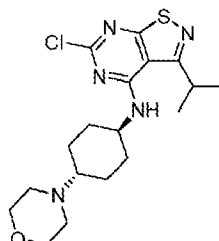
Intermedio A3



La síntesis del intermedio A3 fue similar a la de A1, salvo porque el material de partida, cloruro de isobutirilo en el etapa 1 fue reemplazado por cloruro de tetrahidropiran-4-carbonilo.

- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,16 - 7,89 (m, 2H), 3,99 - 3,80 (m, 2H), 3,40 (dt, j =3,9, 10,9 Hz, 2H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 1,82 - 1,60 (m, 4H).

Intermedio A4

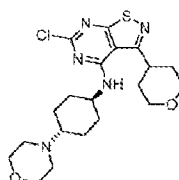


La síntesis del intermedio A4 a partir de A1 fue similar a la síntesis de A2, salvo porque el material de partida 5-amino-3-metilisotiazol-4-carbonitrilo en el etapa 1 fue reemplazado por A1.

- 10 CLEM (IEP) m/z : 396,2, 398,2 $[M+H]^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 5,52 (d ancho, j =7,6 Hz, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 4H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 4H), 2,41 - 2,27 (m, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 2H), 1,46 (d, J =6,8 Hz, 4H), 1,39 - 1,29 (m, 2H).

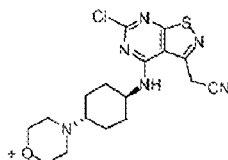
Intermedio A5

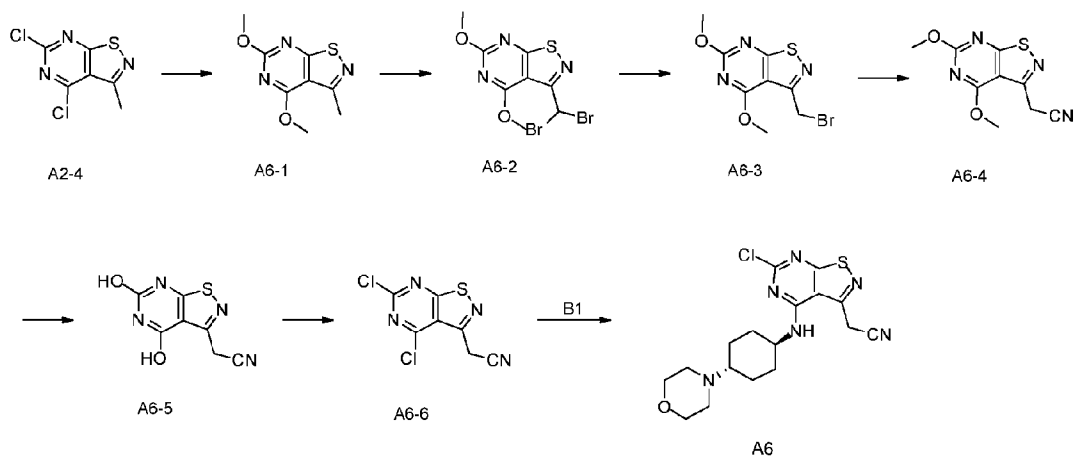


- 15 La síntesis del intermedio A5 a partir de A3 fue similar a la síntesis de A2, salvo porque el material de partida 5-amino-3-metilisotiazol-4-carbonitrilo en el etapa uno fue reemplazado por A3.

CLEM (IEP) m/z : 438,2, 440,2 $[M+H]^+$

Intermedio A6



Ruta de síntesis:**Etapas 1: Síntesis del compuesto A6-1**

Se disolvió A2-4 (10 g) en metanol (200 ml) y se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (5 M, 36,35 ml). La mezcla se incubó a 68 °C durante 12 horas y luego se añadió a una solución saturada de cloruro de amonio (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se deshidrató, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO®; columna de 80 g; eluyente: 0-50 % de acetato de etilo/éter de petróleo; caudal: 40 ml/min) para dar un compuesto A6-1.

Etapas 2: Síntesis del compuesto A6-2

Se mezcló el compuesto A6-1 (8,79 g) con 1,2-dicloroetano (100 ml), N-bromosuccinimida (26,66 g) y peróxido de benzoílo (453,58 mg) en un matraz. Después de tres purgas con nitrógeno, la mezcla se incubó a 80 °C durante 12 horas y se añadió a tiosulfato de sodio acuoso saturado (200 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml x 2) y las fases orgánicas reunidas se secaron, filtraron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO® para productos crudos; columna de 80 g; eluyente: 0-60 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto A6-2.

Etapas 3: Síntesis del compuesto A6-3

Se disolvió A6-2 (4 g) en acetonitrilo (20 ml), se añadió fosfito de dietilo (1,95 g) y N,N-diisopropiletilamina (2,80 g) y la mezcla se incubó a 25 °C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO® para productos crudos; columna de 80 g; eluyente: 0-60 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto A6-3.

Etapas 4: Síntesis del compuesto A6-4

Se disolvió A6-3 (1,5 g) en acetonitrilo (40 ml) en un matraz y se añadió secuencialmente cianuro de trimetilsililo (564,20 mg) y carbonato potásico (786,00 mg). La mezcla se agitó a 10 °C durante 12 horas. El sistema de reacción se añadió a 200 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las fases orgánicas se reunieron, se deshidrataron usando sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó en una columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano:acetato de etilo = 100:0-10:1) para dar el compuesto A6-4. CLEM (IEP) m/z : 237,1 [M+H]. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,22 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,13 (s, 3H).

Etapas 5: Síntesis del compuesto A6-5

Se mezcló A6-4 (0,5 g) con N,N-dimetilformamida (10 ml) y luego clorhidrato de piridina (1,22 g) en un matraz, y la mezcla se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó completamente bajo presión reducida. El residuo se suspendió con 10 ml de diclorometano y la mezcla se filtró. La torta de filtro se secó a presión reducida para dar el compuesto A6-5. CLEM (IEP) m/z : 209,1 [M+H].

Etapas 6: Síntesis del compuesto A6-6

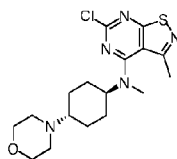
La síntesis del intermedio A6-6 a partir de A6-5 fue similar al etapa cuatro de la síntesis de A2, salvo porque el material de partida A2-3 en el etapa 4 se reemplazó con A6-5.

Etapas 7: Síntesis del compuesto A6

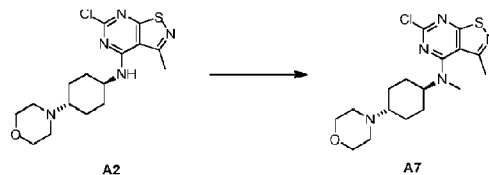
La síntesis del intermedio A6 a partir de A6-6 fue similar al quinto etapa de la síntesis de A2, salvo porque el material

de partida A2-4 en el etapa 5 se reemplazó con A6-6.

Intermedio A7



Ruta de síntesis



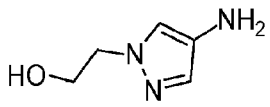
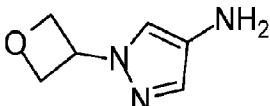
5

Se añadió el compuesto A2 (0,3 g) a *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C antes de añadir hidruro de sodio (48,93 mg, pureza: 60%). La mezcla se agitó durante 0,5 horas, antes de añadir yodometano (150,47 mg). Después se calentó la mezcla a 15 °C, seguido de 2,5 horas de agitación. La solución resultante se añadió a agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (90 ml x 2). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera saturada (40 ml x 3). A continuación, la fase orgánica se deshidrató usando sulfato de sodio anhidro y se filtró para eliminar el desecante. El filtrado se sometió a evaporación al vacío para dar el compuesto A7. CLEM (IEP) *m/z*: 382 [M+H]⁺.

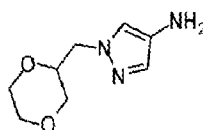
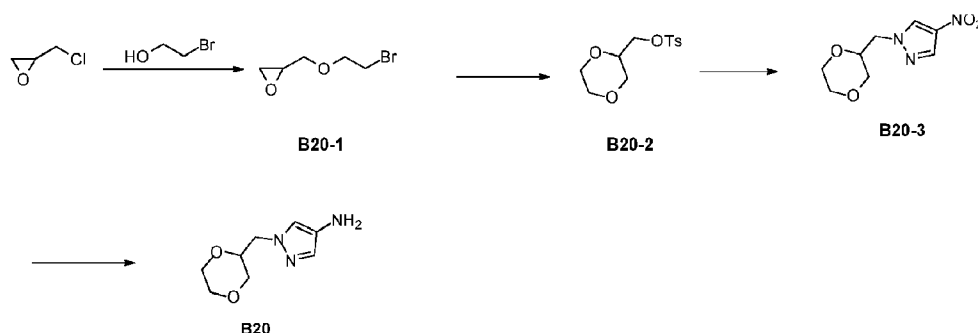
10

Los intermedios en la siguiente tabla son reactivos disponibles comercialmente.

Número	Estructura	CAS
B1		412356-24-2
B2		1190380-49-4
B3		1063734-49-5
B4		118280755
B5		1228947-14-5
B15		1258558-35-8
B16		1258558-36-9
B17		1311369-72-8

Número	Estructura	CAS
B18		948571-47-9
B19		1338719-26-8

Intermedio B20

**Ruta de síntesis:****5 Etapa 1: Síntesis del compuesto B20-1**

Se añadió 2-bromoetanol (40,52 g) y dietileterato trifluoruro de boro (1,53 g) a tolueno (80 ml). La mezcla se calentó hasta 70 °C, se añadió epiclorhidrina (20 g) gota a gota y se incubó a 70 °C durante 1 hora. El sistema de reacción se enfrió hasta 10 °C. Se añadió lentamente gota a gota hidróxido de sodio acuoso (21,61 g, 100 ml), antes de que la mezcla se incubara a 25 °C durante 12 horas. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahydrofurano (20 ml x 3) y las fases orgánicas se reunieron. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (100 ml), se deshidrataron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto B20-1.

Etapa 2: Síntesis del compuesto B20-2

Se añadió hidróxido de sodio acuoso (21,61 g, 150 ml) con el compuesto B20-1 (29,52 g) y se incubó a 90 °C durante 1 hora antes de enfriar hasta 15 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (41,21 g) en tetrahydrofurano anhidro (150 ml) y la mezcla se incubó a 25 °C durante 12 horas. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahydrofurano (100 ml x 2) y las fases orgánicas resultantes se reunieron y se añadieron 4 g de dimetilaminopiridina y 30 ml de trietilamina antes de 10 minutos de agitación. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) y la fase orgánica se separó y se concentró para dar un producto bruto, que luego se sometió a cromatografía en columna (ISCO®, columna de 220 g; eluyente: 0-80 % de acetato de etilo/éter de petróleo; caudal: 60 ml/min) para dar el compuesto B20-2.

Etapa 3: Síntesis del compuesto B20-3

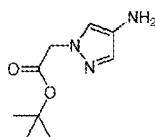
Se añadieron el compuesto B20-2 (2 g, 7,34 mmol, 1 eq), 4-nitropirrol (1,25 g) y carbonato de cesio (4,79 g) a *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y la mezcla se incubó a 70 °C durante 2 horas. La solución resultante se añadió a agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (180 ml). La fase orgánica resultante se deshidrató usando sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:0 a 4:1) para dar el compuesto B20-3. CLEM (IEP) *m/z*: 214,0 [M+H]⁺

Etapa 4: Síntesis del compuesto B20

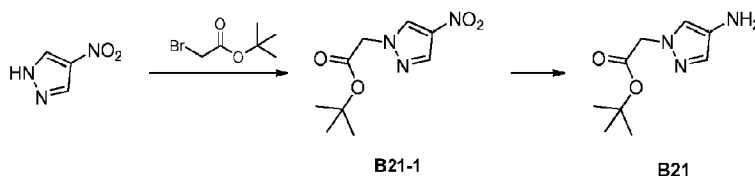
Se añadió paladio húmedo sobre carbono (1 g, 10 %) con metanol (5 ml) y B20-3 (1,5 g) secuencialmente en un matraz de hidrogenación en atmósfera de argón. Después de tres purgas de hidrógeno (50 Psi), la mezcla se incubó a 30 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar

el compuesto B20. CLEM (IEP) m/z : 184,1 $[M+H]^+$.

Intermedio B21



Ruta de síntesis



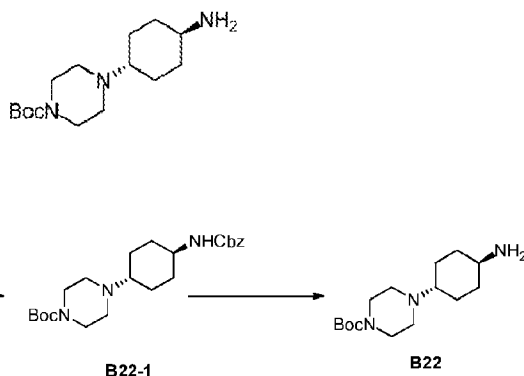
5 Etapa 1: Síntesis del compuesto B21-1

Se añadieron 4-nitropirrol (10 g) y bromoacetato de terc-butilo (17,25 g) a un reactor que contenía acetonitrilo (100 ml) y luego se añadió carbonato potásico (14,67 g). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. El sistema de reacción se añadió a 100 ml de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las fases orgánicas se reunieron, se deshidrataron usando sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO®; columna de 220 g; eluyente: 0-60 % de acetato de etilo/éter de petróleo; caudal: 80 ml/min) para dar el compuesto B21-1.

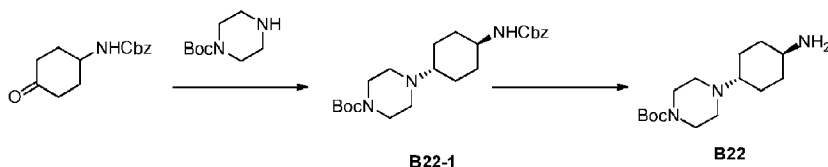
Etapa 2: Síntesis del compuesto B21

En una atmósfera de argón, se añadió paladio húmedo sobre carbono (3 g, 10 %) con metanol (50 ml) en un matraz de hidrogenación y luego se mezcló con B21-1 (10 g), seguido de tres purgas de hidrógeno (50 psi). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La solución resultante se filtró a través de celite. El disolvente del filtrado se eliminó completamente a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO®; columna de 12 g; eluyente: 0-50 % de DCM/MeOH; caudal: 40 ml/min) para dar el compuesto B21. CLEM (IEP) m/z : 198,2 $[M+1]^+$

Intermedio B22



Ruta de síntesis



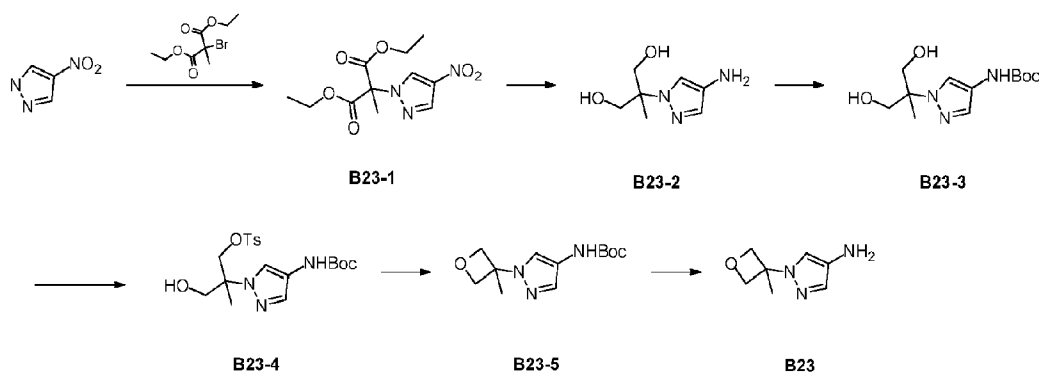
Etapa 1: Síntesis del compuesto B22-1

Se añadió metanol (80 ml) con 4-N-benciloxycarbonilaminociclohexanona (5 g) y N-Boc piperazina (3,77 g), y después se añadió lentamente triacetoxiborohidruro de sodio (6,43 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó completamente a presión reducida y al residuo se añadió diclorometano (100 ml) y agua (100 ml) para extracción. La fase orgánica se deshidrató, filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se sometió a cromatografía de reparto (columna: Agela Durashell 10 μ m 250 x 50 mm; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; B%: 35 %-55 %, 20 min) para separar los isómeros cis-trans. (HPLC Shimadzu 20AD, X-bridge Shield RP18 2,1 x 50 mm, 5 μ m, fase móvil [agua + 10 mmol/l de bicarbonato de amonio-acetonitrilo]; B%: 10 %-80 %, 4,5 min, Rt = 2,615 min) la fracción objetivo se concentró para eliminar el acetonitrilo y se añadió diclorometano (500 ml) para la extracción. La fase orgánica se deshidrató, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto B22-1. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapla 2: Síntesis del compuesto B22

En atmósfera de argón, se añadió paladio húmedo sobre carbono (0,2 g, 10 %) a un matraz de hidrogenación, y se añadieron secuencialmente metanol (5 ml) y el compuesto B22-1 (0,2 g) al sistema de reacción, que se agitó en atmósfera de hidrógeno (50 Psi) a 30 °C durante 2 horas. El sistema de reacción se filtró a través de celite, la torta de filtro se enjuagó con metanol (50 ml x 3) y el disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida para dar el producto B22. CLEM (IEP) m/z : 284,1[M+1]⁺.

Intermedio B23

**Ruta de síntesis:****Etapla 1: Síntesis del compuesto B23-1**

Se disolvieron 4-nitropirrol (1 g) y 2-bromo-2-metil maleato de dietilo (2,69 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y se añadió carbonato potásico (2,44 g) para la reacción. La mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas. El sistema de reacción se añadió a acetato de etilo (20 ml) y se lavó con salmuera semisaturada (20 ml). La fase orgánica se deshidrató usando sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO®, 20 g de SepaFlash® Columna flash de sílice, eluyente de 0-60 % de DCM/MeOH (gradiente @ 40 ml/min) para dar el compuesto B23-1. CLEM (IEP) m/z : 286,1[M+1]⁺.

Etapla 2: Síntesis del compuesto B23-2

Se disolvió el compuesto B23-1 (1 g) en metanol (10 ml) y se añadió borohidruro de sodio (265,26 mg). El sistema de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al sistema de reacción se añadieron 2 ml de cloruro de amonio saturado, se dejó reposar hasta que no se generaran burbujas y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO®, 20 g de columnas; eluyente: 0-50 % de DCM/MeOH, 40 ml/min) para dar el compuesto B23-2. CLEM (IEP) m/z : 172,1[M+1]⁺.

Etapla 3: Síntesis del compuesto B23-3

Se disolvieron el compuesto B23-2 (500 mg), dicarbonato de di-terc-butilo (956,12 mg) y trietilamina (886,61 mg) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. El sistema de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO®, 20 gramos; eluyente: 0-50% DCM/MeOH @ 30 ml/min) para dar el compuesto B23-3. CLEM (IEP) m/z : 272,1[M-100+1]⁺.

Etapla 4: Síntesis del compuesto B23-4

Se disolvió el compuesto B23-3 (340 mg) en una mezcla de piridina (10 ml) y diclorometano (20 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y luego se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (238,91 mg, 1,25 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante cromatografía (columna: Welch Xtimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (NH₄HCO₃ 10 mM)-ACN]; B%: 38 %-68 %, 10,5 min) para dar el compuesto B23-4. CLEM (IEP) m/z : 426,2[M+1]⁺.

Etapla 5: Síntesis del compuesto B23-5

El compuesto B23-4 (75 mg) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y se añadió hidruro de sodio (21,15 mg, 60 % de pureza) a 0 °C. El sistema de reacción se calentó hasta 67 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se detuvo añadiendo agua (0,1 ml) y se agitó directamente usando un agitador de gel de sílice. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO®, 12 g de columna; eluyente: 0-80 % de acetato de etilo/éter de

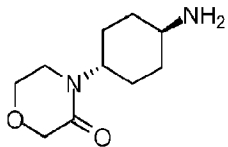
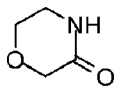
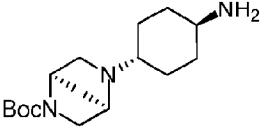
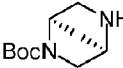
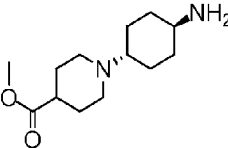
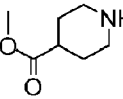
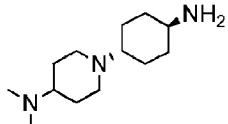
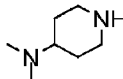
petróleo; 20 ml/min) para dar el compuesto B23-5. CLEM (IEP) m/z : 254,2[M+1]⁺

Etapa 6: Síntesis del compuesto B23

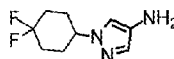
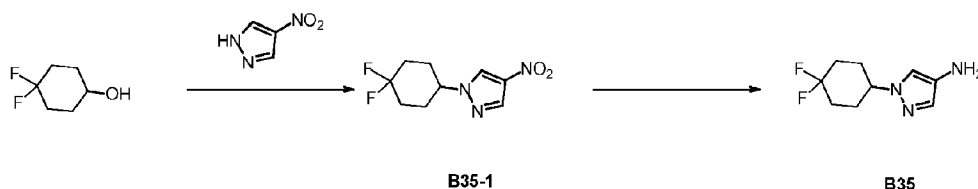
Se disolvió el compuesto B23-5 (20 mg) en diclorometano (1,5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. El disolvente de la mezcla resultante se eliminó a presión reducida para dar el compuesto B23. CLEM (IEP) m/z : 154,2[M+1]⁺

La síntesis de intermedios en la siguiente tabla fue similar a la de **intermedio B22**, salvo porque la piperazina N-Boc fue reemplazada por el material de partida.

Número	Estructura	Material de partida uno	RMN de ¹ H y EM
B24			RMN de ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 3,25 - 3,31 (m, 2H), 3,14 - 3,21 (m, 2H), 2,70 - 2,79 (m, 2H), 2,59 - 2,69 (m, 1H), 2,27 - 2,42 (m, 1H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 1,72 - 1,88 (m, 2H), 1,54 - 1,67 (m, 2H), 1,12 - 1,39 (m, 2H). CLEM (IEP) m/z : 198,2 [M+1] ⁺
B25			RMN de ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ = 4,19 (s, 1H), 3,82 - 3,78 (d, J=16,0 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,10 - 3,09 (m, 1H), 2,75 - 2,73 (d, J=8,0 Hz, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 1H), 2,29 - 2,23 (m, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 4H), 1,5 (s, 9H), 1,35 - 1,23 (m, 7H). CLEM (IEP) m/z : 298,1[M+1] ⁺
B26			CLEM (IEP) m/z : 310,2[M+1] ⁺
B27			RMN de ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ = 3,60 - 3,79 (m, 1H), 3,41 - 3,58 (m, 1H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 2,93 - 3,16 (m, 2H), 2,67 - 2,77 (m, 2H), 2,24 - 2,51 (m, 1H), 1,50 - 1,88 (m, 6H), 1,36 - 1,43 (m, 9H), 1,10 - 1,33 (m, 2H), 0,88 - 1,09 (m, 3H). CLEM (IEP) m/z : 298,1
B28			RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 4H), 5,75 - 5,24 (m, 10H), 3,58 - 3,54 (m, 3H), 2,91 - 2,88 (m, 2H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,65 (s, 7H), 1,55 (s, 1H), 1,43 - 1,23 (m, 1H). CLEM (IEP) m/z : 298,3
B29A			CLEM (IEP) m/z : 296,2[M+1] ⁺
B29B			CLEM (IEP) m/z : 210,2[M+1] ⁺
B30			CLEM (IEP) m/z : 199,3[M+1] ⁺

Número	Estructura	Material de partida uno	RMN de ^1H y EM
B31			CLEM (IEP) m/z : 199,1[M+1] ⁺
B32			RMN de ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 4,35 - 4,27 (m, 1H), 3,93 - 3,74 (m, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,87 - 1,75 (m, 3H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). CLEM (IEP) m/z : 296,3[M+1] ⁺
B33			CLEM (IEP) m/z : 241,2[M+1] ⁺
B34			CLEM (IEP) m/z : 226,3[M+1] ⁺

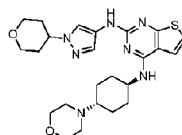
Intermedio B35

**Ruta de síntesis:****5 Etapa 1: Síntesis del compuesto B35-1**

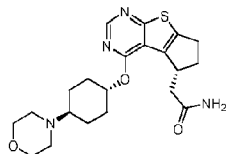
Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (854,05 mg) a una solución de 4,4-difluorociclohexanol (0,5 g), 4-nitropirazol (415,29 mg) y trifenilfosfina (1,06 g) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. El disolvente se eliminó completamente a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo a éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para dar el compuesto B35-1.

10 Etapa 2: Síntesis del compuesto B35

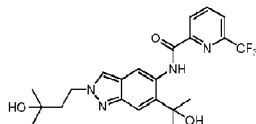
Se añadió el compuesto B35-1 (2 g) a metanol (70 ml) y se añadió paladio sobre carbón húmedo (1 g, pureza: 10%). Después de tres purgas de hidrógeno, la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno (30 Psi) y se filtró a través de celite. El disolvente del filtrado se eliminó completamente a presión reducida para dar el compuesto B35. CLEM (IEP) m/z : 202,2[M+H].

15 Ejemplo de referencia 1: WXR1

El compuesto WXR1 se sintetizó según la ruta descrita en la Patente No. WO2017205762.

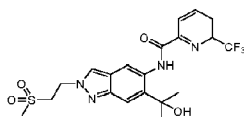
Ejemplo de referencia 2: WXR2

El compuesto WXR2 (ND-2110) se sintetizó según la ruta descrita en la Patente No. WO2012097013.

Ejemplo de referencia 3: WXR3

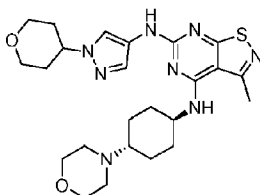
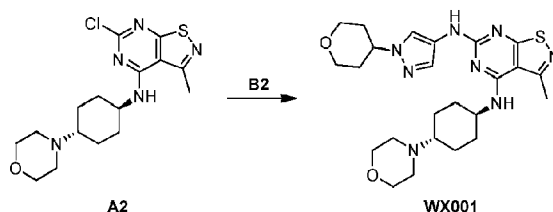
El compuesto WXR3 (BAY-1830839) se sintetizó según la ruta descrita en la Patente No. WO2017186700.

CLEM (IEP) m/z : 451,2[M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,35 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,45 (d, j =7,6 Hz, 2H), 8,37 (t, j =6,0 Hz, 1H), 8,16 (d, j =6,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,93 (d, j =8,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,49 - 4,45 (m, 2H), 2,05 - 2,01 (m, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,15 (s, 6H)

Ejemplo de referencia 4: WXR4

El compuesto WXR4 (BAY-1834845) se sintetizó según la ruta descrita en la Patente No. WO2017186689.

CLEM (IEP) m/z : 471,2[M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,37 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,48 - 8,42 (m, 2H), 8,40 - 8,32 (m, 1H), 8,16 (d, j =7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,86 (t, j =6,6 Hz, 2H), 3,85 (t, j =6,6 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,62 (s, 6H).

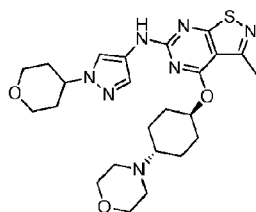
Ejemplo 1: Síntesis del compuesto WX001**Ruta de síntesis:****Ejemplo 1: Síntesis del compuesto WX001**

El intermedio A2 (0,15 g) se disolvió en *n*-butanol (1 ml), seguido de la adición de ácido clorhídrico/acetato de etilo (4 M, 1,02 ml) y el intermedio B2 (81,81 mg). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (2 ml x 3) y la torta de filtro se secó para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para dar WX001 bruto, que se suspendió con 2 ml de metanol para dar el compuesto WX001.

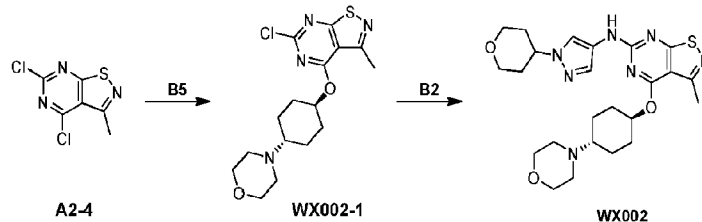
CLEM (IEP) m/z : 499,2 [M+H]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,05 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,10 (d, j =7,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 2H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 4H), 3,48 (dt, j =3,2, 11,2 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 7H), 1,60 - 1,48 (m,

2H)), 1,44 - 1,32 (m, 2H).

Ejemplo 2: Síntesis del compuesto WX002



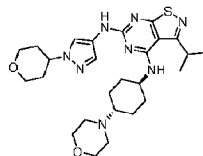
Ruta de síntesis:



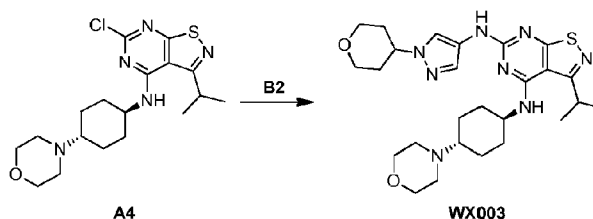
La síntesis del compuesto WX002 a partir de los intermedios A2-4, B5 y B2 fue similar al etapa 5 de la síntesis de A2 y a las etapas de la síntesis del compuesto WX001.

CLEM (IEP) m/z : 500,2 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ = 8,03 (s, 1H), 7,64 - 7,37 (m, 1H), 7,09 - 6,83 (m, 1H), 4,27 (td, $J=8,0, 15,7$ Hz, 1H) , 4,15 - 4,12 (m, 2H), 4,06 (d ancho, $J=11,8$ Hz, 2H), 3,74 - 3,72(m, 2H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,52 (s ancho, 3H), 2,56 - 2,47 (m, 1H), 2,24 (s ancho, $J=13,1$ Hz, 2H), 2,06 (s ancho, 4H), 1,97 (s ancho, $J=10,8$ Hz, 2H), 1,58 - 1,49 (m, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 0,84 - 0,74 (m, 2H).

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto WX003



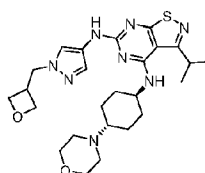
Ruta de síntesis:

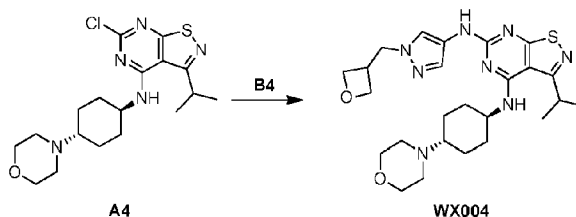


La síntesis del compuesto WX003 a partir de los intermedios A4 y B2 fue similar a las etapas de la síntesis del compuesto WX001.

CLEM (IEP) m/z : 527,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,04 (s ancho, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,06 (s ancho, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H) , 4,20 - 4,08 (m, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 11H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 2,03 - 1,87 (m, 6H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,42 - 1,25 (m, 8H).

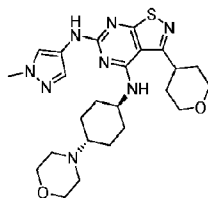
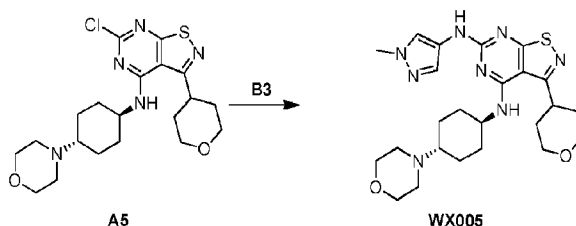
Ejemplo 4: Síntesis del compuesto WX004



Ruta de síntesis:

La síntesis del compuesto WX004 a partir de los intermedios A4 y B4 fue similar a las etapas de la síntesis del compuesto WX001.

- 5 CLEM (IEP) m/z : 513,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ = 8,60 (s, 2H), 4,89 - 4,79 (m, 2H), 4,73 - 4,60 (m, 2H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 3,82 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 3,72 - 3,52 (m, 5H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 2,44 - 2,25 (m, 4H), 2,25 - 2,25 (m, 1H), 1,94 - 1,73 (m, 4H), 1,39 (d, $J=6,8$ Hz, 6H)

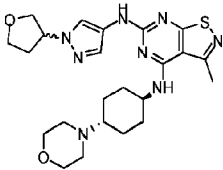
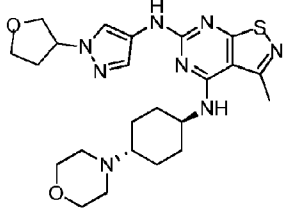
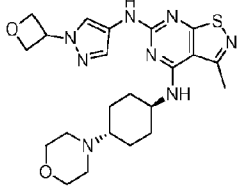
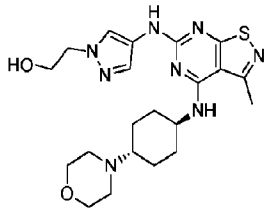
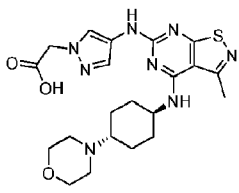
Ejemplo 5: Síntesis del compuesto WX005**Ruta de síntesis:**

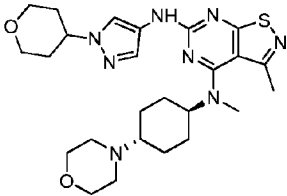
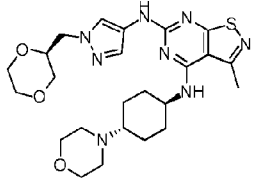
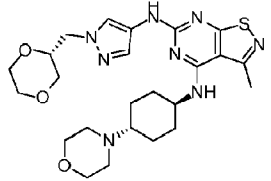
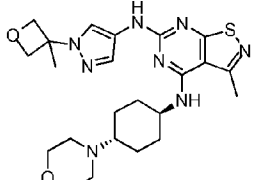
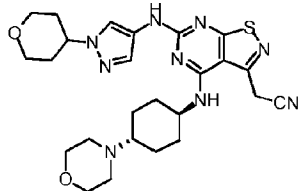
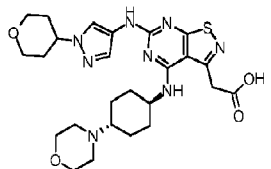
La síntesis del compuesto WX005 a partir de los intermedios A5 y B3 fue similar a las etapas de la síntesis del compuesto WX001.

- 15 CLEM (IEP) m/z : 499,3 $[M+H]^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,54 - 9,22 (m, 1H), 8,04 - 7,70 (m, 1H), 7,50 (s ancho, 1H), 6,51 - 6,09 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (s ancho, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,72 - 3,49 (m, 7H), 2,67 (s, 3H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 2H), 1,99 - 1,82 (m, 4H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,60 - 1,45 (m, 2H), 1,37 (s ancho, 2H).

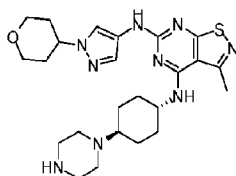
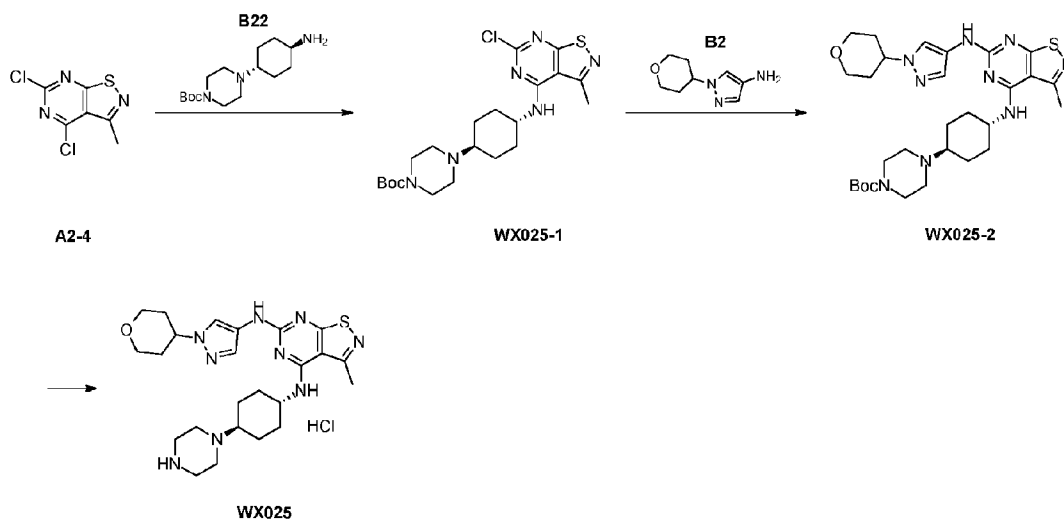
Haciendo referencia a los procedimientos de síntesis en **Ejemplo 1**, se sintetizaron los siguientes ejemplos a partir de **fragmento 1** y **fragmento 2** en la siguiente tabla.

Ejemplos	Fragmento 1	Fragmento 2	Compuesto	Estructura	RMN de 1H	EM m/z $[M+H]^+$
6	B15	A2	WX006		RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,07 - 6,05 (m, 1H), 4,95 - 4,92 (m, 1H), 3,99 - 3,96 (m, 1H), 3,95 - 3,94 (m, 2H), 3,90 - 3,89 (m, 1H), 3,82 - 3,79 (m, 1H), 3,57 - 3,55 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,59 - 2,69 (m, 3H), 2,24 - 2,44 (m, 4H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,92 - 1,89 (m, 2H), 1,51-1,48 (m, 2H), 1,36 - 1,30 (m, 2H)	485,4

Ejemplos	Fragmento 1	Fragmento 2	Compuesto	Estructura	RMN de ¹ H	EM m/z [M+H] ⁺
7	B16	A2	WX007		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,15 (s ancho, 1H), 4,94 (s ancho, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 3,96 - 3,95 (m, 2H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,57 - 3,56 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,47 - 2,46 (m, 3H), 2,29 - 2,24 (m, 4H), 2,10 - 2,07 (m, 2H), 1,92 - 1,89 (m, 2H), 1,51 - 1,48 (m, 2H), 1,36 - 1,32 (m, 2H)	485,4
8	B17	A2	WX008		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 9,44 (s, 1H), 7,80 - 8,09 (m, 1H), 7,560 (s, 1H), 6,10 - 6,43 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,99 - 4,00 (m, 2H), 3,96 - 9,98 (m, 1H), 3,83 - 3,81 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,37 - 2,34 (m, 3H), 2,27 - 2,24 (m, 2H), 2,09 (s ancho, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,55 - 1,52 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,20 - 1,18 (m, 2H)	485,4
9	B19	A2	WX009		RMN de ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ = 8,67 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,68 - 5,71 (t, <i>j</i> =6,4 Hz, 1H), 5,37 - 5,41 (t, <i>j</i> =7,5 Hz, 2H), 5,17 - 5,20 (t, <i>j</i> =6,6 Hz, 2H), 4,10 - 4,27 (m, 5H), 3,54 - 3,65 (m, 5H), 2,71 (s, 3H), 2,49 - 2,52 (d, <i>j</i> =10 Hz, 4H), 1,72 - 1,88 (m, 4H).	471,1
10	B18	A2	WX010		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 11,15 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,89 - 4,03 (m, 4H), 3,71 - 3,75 (t, <i>j</i> =5,6 Hz, 2H), 3,45 - 3,51 (d, <i>j</i> =11,2 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,67 - 2,72 (m, 3H), 2,00 - 2,37 (m, 4H), 1,55 - 1,83 (m, 4H).	459,3
11	B21	A2	WX011		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 11,80 - 11,42 (m, 1H), 8,11 - 7,91 (m, 1H), 7,61 - 7,41 (m, 1H), 7,28 - 6,97 (m, 1H), 5,13 - 5,04 (m, 2H), 4,28 - 4,03 (m, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 4H), 3,55 - 3,31 (m, 2H), 3,24 - 2,98 (m, 3H), 2,85 - 2,70 (m, 3H), 2,37 - 2,23 (m, 3H), 2,19 - 2,00 (m, 2H),	473,3

Ejemplos	Fragmento 1	Fragmento 2	Compuesto	Estructura	RMN de ^1H	EM m/z [M+H] ⁺
					1,80 - 1,56 (m, 4H)	
13	B2	A7	WX013		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,91 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,37 - 4,32 (m, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 2H), 3,95 - 3,89 (m, 1H), 3,74 - 3,72 (m, 4H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,58 - 2,56 (m, 4H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 2,14 - 1,93 (m, 8H), 1,71 (q, 2H), 1,38 (q, 2H).	513,4
14	B20	A2	WX014		RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,49 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,19 - 6,39 (m, 1H), 4,01 - 4,13 (m, 3H), 3,37 - 3,85 (m, 12H), 3,19 - 3,25 (m, 1H), 2,57 - 2,68 (m, 4H), 1,92 - 2,33 (m, 4H), 1,15 - 1,58 (m, 6H).	515,3
15	B20	A2	WX015		RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,50 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,15 - 6,29 (m, 1H), 3,96 - 4,16 (m, 3H), 3,40 - 3,82 (m, 12H), 3,17 - 3,25 (m, 1H), 2,68 (s, 4H), 1,85 - 2,18 (m, 5H), 1,19 - 1,57 (m, 5H).	515,3
24	B23	A2	WX024		RMN de ^1H (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ = 8,05 - 7,65 (m, 2H), 5,15 - 5,05 (m, 2H), 4,7 - 4,65 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 2,70 - 2,65 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,26 - 2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,50 - 1,48 (m, 4H)	484,6
55	B2	A6	WX055		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,97 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,37 - 4,33 (m, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,76 - 3,74 (m, 4H), 3,60 - 3,53 (m, 3H), 2,61 - 2,59 (m, 4H), 2,33 (m, 3H), 2,14 - 2,13 (m, 4H), 2,07 - 2,04 (m, 2H), 1,49 - 1,26 (m, 4H).	524,3
56	B2	A6	WX056		RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,98 - 3,96 (m, 6H), 3,56 - 3,42 (m, 5H), 3,20 (m, 4H), 2,67 (m, 1H), 2,33 - 2,25	543,3

Ejemplos	Fragmento 1	Fragmento 2	Compuesto	Estructura	RMN de ^1H	EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
					(m, 5H), 2,00 - 1,95 (m, 4H), 1,75 - 1,72 (m, 2H), 1,53 - 1,50 (m, 2H).	

Ejemplo 25: Síntesis del compuesto WX025**Ruta de síntesis:**

5

Etapas 1:

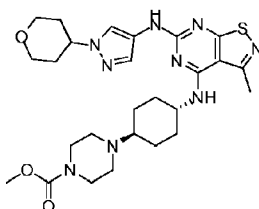
Con referencia a la síntesis del intermedio A2, el compuesto WX025-1 se sintetizó comenzando con los intermedios A2-4 y B22.

Etapas 2:

10 Con referencia a la síntesis de WX001, el compuesto WX025-2 se sintetizó comenzando con los intermedios WX025-1 y B2.

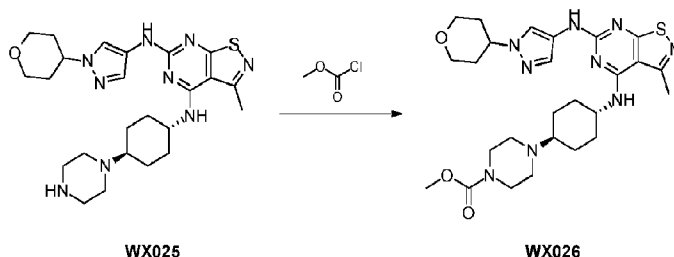
Etapas 3: Síntesis del compuesto WX025

15 Se mezcló el compuesto WX025-2 (0,18 g) con una solución de ácido clorhídrico en metanol (15 ml, 4 M) en un matraz. La mezcla se agitó a 15 °C durante 12 horas y la solución de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía (columna: Boston Prime C18 150 x 30 mm x 5 µm; fase móvil: [agua (0,05 % de HCl)-ACN]; B %: 1 %-22 %, 10 min) para dar el compuesto WX025. CLEM (IEP) m/z : 498,1 $[\text{M}+\text{H}]$. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ = 7,99 (s, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 1H), 4,49 - 4,23 (m, 2H), 4,10 - 4,08 (d, $j=8,0$ Hz, 2H), 3,72 - 3,50 (m, 11H), 2,80 (s, 3H), 2,40 - 2,36 (m, 4H), 2,10 (s, 4H), 1,83 - 1,75 (m, 4H).

Ejemplo 26: Síntesis del compuesto WX026

20

Ruta de síntesis:



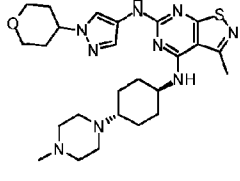
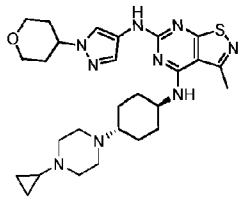
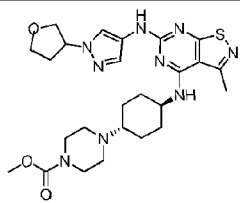
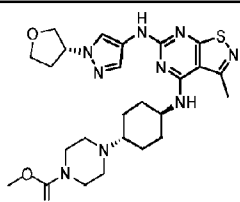
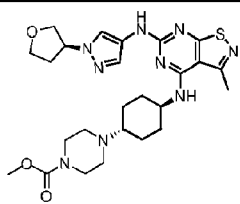
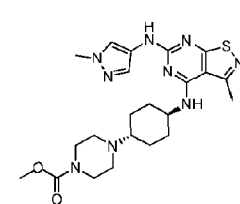
Etapa 1: Síntesis del compuesto WX026

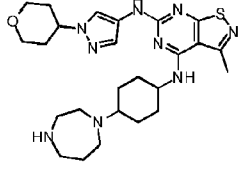
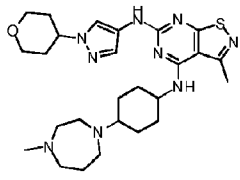
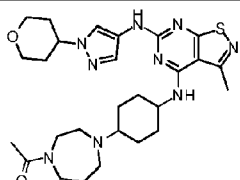
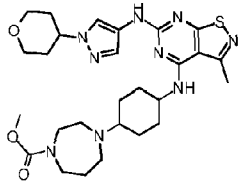
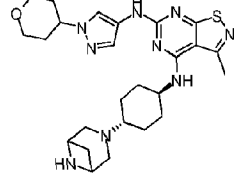
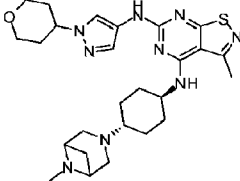
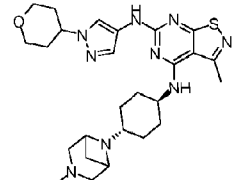
5 A un matraz de reacción se añadieron el compuesto WX025 (0,03 g, sal HCl) y diclorometano (2 ml), seguido de trietilamina (14,21 mg). La mezcla se agitó y se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (6,37 mg, 5,22 μ l). La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 2 horas. La reacción se detuvo con 30 ml de agua y se añadió acetato de etilo (30 ml x 2) para la extracción. Las fases orgánicas reunidas se deshidrataron usando sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía (columna: Xtime C18 150 x 25 mm x 5 μ m; fase móvil: [agua (0,04 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-55%, 10,5 min) para dar el compuesto WX026. CLEM (IEP) m/z : 556,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,14 - 4,11 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,55 - 3,50 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,56 (s, 4H), 2,41 - 2,30 (m, 3H), 2,13 (s, 4H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 2H), 1,33 - 1,30 (m, 2H).

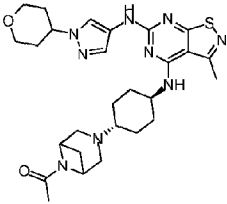
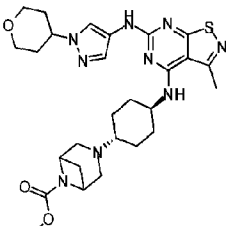
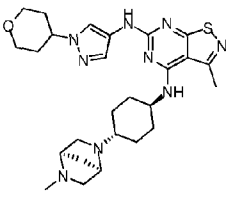
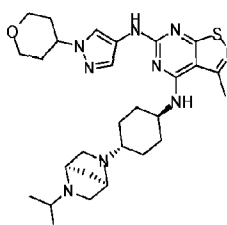
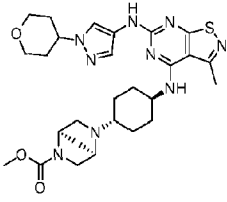
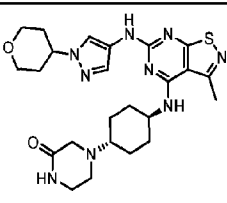
10

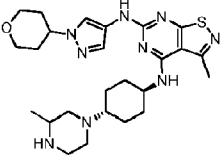
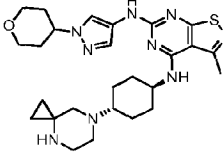
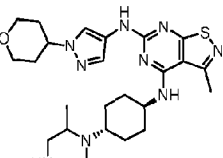
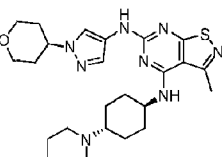
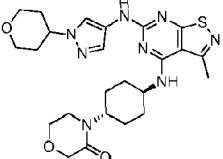
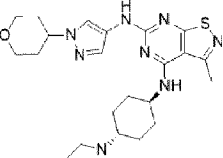
Haciendo referencia a los procedimientos de síntesis de **Ejemplo 25** y **Ejemplo 26**, se sintetizaron los siguientes ejemplos a partir de **intermedio A2-4**, **fragmento 1** y **fragmento 2** en la siguiente tabla.

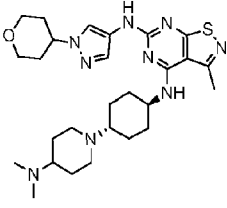
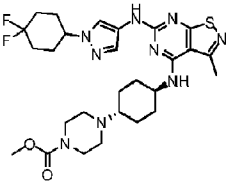
Ejemplos	Fragmento 1	Fragmento 2	Compuesto	Estructura	RMN	EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
27	B22	B2	WX027		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,48 - 9,37 (m, 1H), 7,94 - 8,03 (m, 1H), 7,54 - 7,61 (m, 1H), 6,75 - 6,83 (m, 1H), 4,31 - 4,39 (m, 1H), 4,07 - 4,22 (m, 4H), 3,48 - 3,69 (m, 6H), 2,68 - 2,73 (m, 3H), 2,53 - 2,65 (m, 3H), 2,30 - 2,44 (m, 3H), 2,00 - 2,23 (m, 9H), 1,24 - 1,39 (m, 4H)	540,3
28	B22	B2	WX028		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,00 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,28 - 4,36 - 4,34 (m, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 5H), 3,56 - 3,49 (m, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,57 - 2,55 (m, 4H), 2,45 - 2,42 (m, 1H), 2,31 - 2,29 (m, 2H), 2,14 - 2,12 (m, 4H), 2,06 - 1,98 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 2H), 1,33 - 1,26 (m, 5H)	570,3
29	B22	B2	WX029		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,00 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,25 - 4,33 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 3H), 3,59 - 3,54 (m, 2H), 2,69 - 2,60 (m, 10H), 2,32 - 2,29 (m, 3H), 2,15 - 2,11 (m, 4H), 2,06 - 2,03 (m, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,51 - 1,47 (m, 2H), 1,32 - 1,29 (m, 2H), 1,08 (d, J=6,8 Hz, 6H)	540,3

30	B22	B2	WX030		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,94 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,20 - 5,19 (m, 1H), 4,36 - 4,34 (m, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 3H), 3,57 - 3,55 (m, 2H), 2,75 - 2,70 (m, 9H), 2,37 - 2,33 (m, 6H), 2,14 - 2,07 (m, 7H), 1,33 - 1,26 (m, 4H)	512,3
31	B22	B2	WX031		RMN de ^1H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7,95 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,62 - 4,52 (m, 1H), 4,31 - 4,48 (m, 2H), 4,14 - 4,27 (m, 2H), 4,08 - 4,06 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,31 - 3,30 (m, 1H), 2,69 (s, 5H), 2,34 - 2,46 (m, 2H), 2,19 - 2,31 (m, 2H), 2,08 - 2,06 (m, 4H), 1,68 (s, 2H), 1,50 (s, 4H), 0,50 - 0,49 (m, 4H), 0,43 (s, 1H)	538,3
32	B22	B17	WX032		RMN de ^1H (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 7,95 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,62 - 4,52 (m, 1H), 4,31 - 4,48 (m, 1H), 4,14 - 4,27 (m, 2H), 4,08 - 4,06 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,57 (s, 1H), 3,31 - 3,30 (m, 1H), 2,69 (s, 4H), 2,34 - 2,46 (m, 2H), 2,19 - 2,31 (m, 2H), 2,08 - 2,06 (m, 4H), 1,68 (s, 2H), 1,50 (s, 4H), 0,50 - 0,49 (m, 4H), 0,43 (s, 1H)	542,3
33	B22	B16	WX033		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,93 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,98 - 4,94 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 4H), 3,96 - 3,94 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (s, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,56 (s, 4H), 2,46 - 2,41 (m, 3H), 2,32 - 2,29 (m, 2H), 1,51 - 1,45 (m, 2H), 1,32 - 1,21 (m, 2H)	542,3
34	B22	B15	WX034		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,94 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,89 - 4,93 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 4H), 3,96 - 3,94 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (s, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,56 - 2,55 (m, 4H), 2,46 - 2,29 (m, 5H), 1,99 - 1,97 (m, 2H), 1,46 - 1,16 (m, 4H)	542,3
35	B22	B3	WX035		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,41 - 9,28 (m, 1H), 7,93 - 7,77 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,36 - 6,16 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,63 - 3,56 (m, 3H), 3,36 - 3,28 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 2H), 2,10 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,54 - 1,48 (m, 3H), 1,39 - 1,33 (m, 3H)	486,3

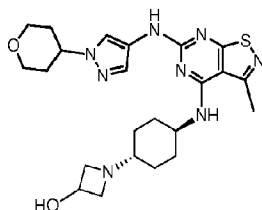
36	B28	B2	WX036		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,45 - 9,29 (m, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 6,34-6,16 (m, 1H), 4,38 - 4,34 (m, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 3H), 3,47 - 3,41 (m, 3H), 2,79 - 2,68 (m, 8H), 2,10 - 1,82 (m, 10H), 1,63 - 1,41 (m, 8H)	512,4
37	B28	B2	WX037		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,08 - 11,92 (m, 1H), 9,55 - 9,50 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 - 7,55 (s, 1H), 6,54 - 6,43 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,00 - 3,97 (m, 3H), 3,54 - 3,51 (m, 5H), 3,49 - 3,48 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,32 - 2,23 (m, 6H), 1,99 - 1,98 (m, 4H), 1,70 - 1,67 (m, 4H)	526,4
38	B28	B2	WX038		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,47 - 9,30 (m, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,39 - 4,37 (m, 1H), 3,99 - 3,96 (m, 3H), 3,48 - 3,42 (m, 6H), 2,79 - 2,69 (m, 7H), 2,13-2,11 (m, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 12H), 1,56 - 1,50 (m, 4H)	554,4
39	B28	B2	WX039		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,47 - 9,38 (m, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 7,87 - 7,56 (s, 1H), 6,32 - 6,01 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (d, 2H), 3,99 - 3,96 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,50 - 3,41 (m, 6H), 2,78 - 2,63 (m, 7H), 2,07 - 1,96 (m, 7H), 1,82 - 1,40 (m, 8H)	570,3
40	B29A	B2	WX040		RMN de ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 8,03 (s, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 2H), 4,60 - 4,53 (m, 2H), 4,51-4,35 (m, 1H), 4,24 - 4,03 (m, 7H), 3,77 - 3,55 (m, 3H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 5H), 2,04 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 2H)	510,4
41	B29A	B2	WX041		RMN de ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 8,00 - 7,64 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,08 - 4,06 (m, 3H), 3,19 - 3,16 (m, 3H), 2,71 - 2,66 (m, 6H), 2,16-2,04 (m, 14H), 1,58 - 1,56 (m, 5H).	524,3
42	B29B	B2	WX042		RMN de ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 8,09 (s, 1H), 7,89 - 7,67 (m, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 2H), 4,63 - 4,46 (m, 3H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 3H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,66 - 3,46 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,98 (s,	524,1

					3H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,20 - 1,87 (m, 12H).	
43	B29A	B2	WX043		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,46 - 9,44 (m, 1H), 7,88 - 7,86 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,38 - 6,17 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 3,97 - 3,94 (m, 2H), 3,43 - 3,26 (m, 2H), 2,98 - 2,96 (m, 3H), 2,68 - 2,66 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 2,33 - 1,93 (m, 8H), 1,84 (s, 4H), 1,57 - 1,40 (m, 4H).	552,4
44	B29A	B2	WX044		RMN de ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 8,07 - 7,90 (m, 1H), 7,87 - 7,61 (m, 1H), 4,57 - 4,28 (m, 4H), 4,22 - 4,02 (m, 2H), 3,84 - 3,53 (m, 10H), 2,82 (s, 4H), 2,34 (s, 4H), 2,21 - 1,99 (m, 5H), 1,91 - 1,68 (m, 4H).	568,0
45	B32	B2	WX045		RMN de ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 8,10 - 7,63 (m, 2H), 5,14 - 5,13 (m, 1H), 4,94 - 4,93 (m, 1H), 4,58 - 4,46 (m, 4H), 4,10 - 4,04 (m, 3H), 3,92 - 3,56 (m, 6H), 3,32 - 3,31 (m, 2H), 3,09 - 3,06 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,52 - 2,50 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,13 - 2,05 (m, 4H), 1,93 - 1,86 (m, 3H).	524,3
46	B32	B2	WX046		RMN de ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 8,12 - 7,54 (m, 2H), 4,50 - 3,91 (m, 5H), 3,67 - 3,61 (m, 3H), 2,92 - 2,63 (m, 10H), 2,59 - 2,39 (m, 1H), 2,30 - 1,91 (m, 10H), 1,85 - 1,73 (m, 3H), 1,62 - 1,30 (m, 5H).	551,7
47	B32	B2	WX047		RMN de ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 8,07 - 7,58 (m, 2H), 4,78 - 4,61 (m, 2H), 4,58 - 4,36 (m, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 2H), 3,81 - 3,48 (m, 10H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 2,83 - 2,77 (m, 3H), 2,38 - 2,16 (m, 6H), 2,14 - 2,02 (m, 5H), 1,82 - 1,68 (m, 5H).	568,3
48	B24	B2	WX048		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,48 - 9,29 (m, 1H), 8,10 - 7,82 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 1H), 6,39 - 6,03 (m, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,78 - 2,70 (m, 3H), 2,67 - 2,62 (m, 2H), 2,39 - 2,28 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 4H),	512,3

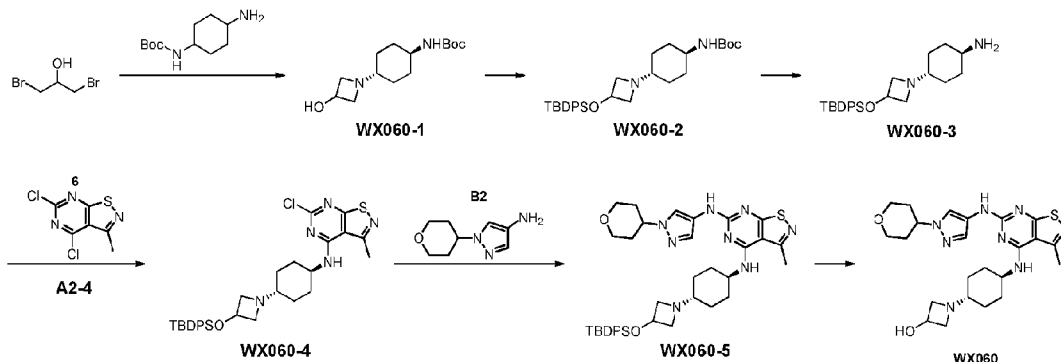
					1,84 - 1,66 (m, 4H), 1,65 - 1,50 (m, 2H)	
49	B25	B2	WX049		RMN de ^1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ = 8,01 (s, 1H), 7,86 - 7,63 (m, 1H), 4,62 - 4,24 (m, 2H), 4,15 - 4,04 (m, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 4H), 3,83 - 3,36 (m, 7H), 2,81 (s, 3H), 2,49 - 2,29 (m, 4H), 2,18 - 2,06 (m, 4H), 1,93 - 1,76 (m, 4H), 1,53 - 1,45 (m, 3H).	512,4
50	B26	B2	WX050		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,42 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,13 - 3,91 (m, 3H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 2,75 - 2,61 (m, 6H), 2,35 - 2,19 (m, 4H), 2,16 - 1,81 (m, 9H), 1,57 - 1,27 (m, 4H), 0,41 - 0,32 (m, 4H).	524,4
51	B27	B2	WX051		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,96 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,49 - 2,47 (m, 7H), 2,20 - 2,30 (m, 4H), 1,93-1,91 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 2H), 1,21 (s, 2H)	512,4
52	B30	B2	WX052		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,02 - 7,58 (m, 2H), 4,44 - 4,42 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,24 - 4,23 (m, 3H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,47 - 3,42 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 2,24 (d, 3H), 2,12 - 2,07 (m, 8H), 1,79 - 1,62 (m, 8H)	513,3
54	B31	B2	WX054		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) = 8,06 - 7,94 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,14 - 4,11 (m, 3H), 3,92 - 3,90 (m, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 3,36 - 3,33 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,35 - 2,33 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,51- 1,48 (m, 2H)	513,3
57	B33	B2	WX057		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,26 - 9,51 (m, 1H), 7,87 - 8,06 (m, 1H), 7,42 - 7,56 (m, 1H), 6,14 - 6,42 (m, 1H), 4,30 - 4,44 (m, 1H), 4,01-4,14 (m, 1H), 3,90 - 4,00 (m, 2H), 3,40 - 3,48 (m, 2H), 2,75 - 2,87 (m, 2H), 2,65 - 2,72 (m, 3H), 2,30 - 2,40 (m, 2H), 2,20 - 2,30 (m, 2H), 2,02-2,18 (m, 3H), 1,90 - 2,00 (m, 4H), 1,73 - 1,88 (m, 4H), 1,32 - 1,59 (m, 6H)	541,3

58	B34	B2	WX058		RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,28 - 9,46 (m, 1H), 7,85 - 7,95 (m, 1H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 6,17 - 6,36 (m, 1H), 4,30 - 4,42 (m, 1H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 3,92 - 4,00 (m, 2H), 3,39 - 3,49 (m, 2H), 2,81 - 2,91 (m, 2H), 2,73 - 2,79 (m, 1H), 2,62 - 2,72 (m, 3H), 2,27 - 2,38 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 8H), 1,90 - 2,04 (m, 6H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,68 - 1,76 (m, 2H), 1,43 - 1,60 (m, 3H), 1,24 - 1,37 (m, 3H)	540,3
59	B35	WX025-1	WX059		RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = ppm 7,97 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,56 (m, 4H), 2,43 - 2,37 (m, 1H), 2,32-2,14 (m, 8H), 2,01- 1,88 (m, 4H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 2H).	590,3

Ejemplo 60: Síntesis del compuesto WX060



Ruta de síntesis:



Etapa 1: Síntesis del compuesto WX060-1

Se mezclaron 1,3-dibromo-2-propanol (5 g), N-Boc-1,4-ciclohexanodiamina (4,47 g) y carbonato de sodio (19,90 g) en un matraz que contenía etanol (300 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. El disolvente de la mezcla se eliminó completamente a presión reducida. El producto bruto se suspendió usando acetato de etilo (100 ml) y se filtró. El disolvente del filtrado se eliminó completamente a presión reducida para dar el compuesto WX060-1.

Etapa 2: Síntesis del compuesto WX060-2

Se disolvió el compuesto WX060-1 (8 g) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a 0 °C y luego se añadieron t-butildifenilclorosilano (6,31 g) e imidazol (3,44 g). La mezcla se incubó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla resultante se filtró y se añadieron 200 ml de agua al filtrado, seguido de extracción con acetato de etilo (150 ml x 4). Las fases orgánicas se reunieron y deshidrataron usando una cantidad apropiada de sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica deshidratada se filtró para eliminar el desecante y el disolvente del filtrado se eliminó completamente a presión

reducida para dar un producto bruto. El producto crudo se separó usando un sistema cromatográfico automatizado COMBI-FLASH (Columna de sílice ultrarrápida SepaFlash®, fase móvil: 0-80 % de éter de petróleo/acetato de etilo, caudal: 80 ml/min), y se purificó para dar el compuesto WX060-2.

Etapa 3: Síntesis del compuesto WX060-3

- 5 Se disolvió el compuesto WX060-2 (1 g) en diclorometano (10 ml) a 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 1 hora de incubación, se añadió más ácido trifluoroacético (2 ml) y el sistema de reacción se incubó durante otras 2 horas. Después de eso, se añadieron 30 ml de agua al sistema de reacción y a la mezcla se añadió acetato de etilo (4 x 20 ml) para la extracción. Las fases orgánicas se reunieron y deshidrataron usando una cantidad apropiada de sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica deshidratada se filtró para eliminar el desecante y el disolvente
- 10 del filtrado se eliminó completamente a presión reducida para dar un producto bruto. El producto crudo se separó usando un sistema cromatográfico automatizado COMBI-FLASH (Columna de sílice ultrarrápida SepaFlash®, fase móvil: 0-7 % de diclorometano/metanol-éter de petróleo/acetato de etilo, caudal: 80 ml/min) para dar el compuesto WX060-3. CLEM (IEP) m/z : 409,1 [M+H]⁺

Etapa 4: Síntesis del compuesto WX060-4

- 15 Con referencia a la síntesis del intermedio A2, el compuesto WX060-4 se sintetizó comenzando con el intermedio A2-4 y el compuesto WX060-3.

Etapa 5: Síntesis del compuesto WX060-5

Con referencia a la síntesis de WX001, el compuesto WX060-5 se sintetizó comenzando con el compuesto WX060-4 y el intermedio B2.

20 Etapa 6: Síntesis del compuesto WX060

- Se disolvió el compuesto WX060-5 (0,03 g) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) y se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 M, 82,99 µl). El sistema de reacción se incubó a 15 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se eliminó completamente a presión reducida y el producto bruto se separó mediante HPLC (columna: Welch XTimate C18 150 x 25 mm x 5 µm; fase móvil: A: 10 mM de NH₄HCO₃ acuoso, B: acetronitrilo; gradiente: B%: 20%-50%, 10,5 min) para dar el compuesto WX060. CLEM (IEP) m/z : 485,3 [M+1]⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,48 - 9,36 (m, 1H), 8,10 - 7,81 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,48 - 6,43 (m, 1H), 5,29 (d, *j*=6,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,40 (m, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 2H), 4,04 - 4,01 (m, 2H), 3,56 - 3,47 (m, 4H), 3,45 - 3,42 (m, 3H), 2,74 (s, 5H), 2,08 - 1,97 (m, 6H), 1,88 - 1,86 (m, 2H), 1,58 - 1,55 (m, 1H), 1,11 - 1,10 (m, 1H).
- 25

Ejemplo experimental 1: Evaluación *in vitro* de la actividad enzimática

- 30 La actividad inhibidora de los compuestos de prueba contra IRAK4 humano se evaluó midiendo los valores CI₅₀ en un ensayo de actividad de quinasa marcada con ³³P (Reaction Biology Corp).

Condiciones del tampón: Hepes 20 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02 %, BSA 0,02 mg/ml, Na Na₃VO₄ 0,1 mM, TDT 2 mM, DMSO al 1%.

- 35 Procedimientos: El compuesto de prueba se disolvió en DMSO a temperatura ambiente para preparar una solución 10 mM para posterior uso. El sustrato se disolvió en tampón nuevo, al que se añadió la quinasa y se mezcló bien. La solución de DMSO que contenía el compuesto de prueba se añadió al sistema de reacción mixto anterior mediante una técnica acústica (Echo 550). Las concentraciones de los compuestos en el sistema de reacción fueron 10 µM, 3,33 µM, 1,11 µM, 0,370 µM, 0,123 µM, 41,2 nM, 13,7 nM, 4,57 nM, 1,52 nM y 0,508 nM. Después de 15 minutos de incubación, se inició la reacción añadiendo ³³P-ATP (actividad: 0,01 µCi/µl; la concentración correspondiente se
- 40 enumera en la Tabla 1). El número de catálogo del proveedor, número de lote y la información de concentración en el sistema de reacción para IRAK4 y su sustrato se enumeran en la Tabla 1. Después de 120 minutos de reacción a temperatura ambiente, la solución resultante se cargó en una hoja de papel de cromatografía de intercambio iónico P81 (Whatman # 3698- 915). Después de repetidos lavados con solución de ácido fosfórico al 0,75%, se midió la radioactividad del residuo del sustrato fosforilado en la hoja de papel. Los datos de actividad quinasa se muestran
- 45 como una comparación de la actividad quinasa del compuesto de prueba y la actividad quinasa del blanco (solo DMSO) y se ajustó una curva usando el software Prism4 (GraphPad) para dar valores de CI₅₀, con los resultados experimentales mostrados en la Tabla 2.

Tabla 1. Información relacionada con quinasas, sustratos y ATP en el *in vitro* ensayo

Quinasas	Proveedor	n.º catálogo	N.º lote	Concentración de quinasa (nM) en el sistema de reacción.	Concentración de ATP (µM)
IRAK4	Invitrogen	PV3362	404828G	3	20

Sustrato	Proveedor	n.º catálogo	N.º lote	Concentración de sustrato en el sistema de reacción (µM)
MBP	Active Motif	102641	04811001	20

Tabla 2. Resultados de la selección *in vitro* de actividad quinasa para compuestos descritos en el presente documento

Número compuesto	IRAK4/CI ₅₀ (nM)
WX001	6,8
WX002	89,5
WX003	2,9
WX005	8,7
WX006	9,9
WX007	5,7
WX008	27,2
WX009	21,3
WX010	45,9
WX011	357,0
WX013	60,1
WX014	30,3
WX015	20,5
WX024	13,5
WX025	23,6
WX026	2,0
WX027	3,3
WX028	1,6
WX029	3,8
WX030	7,5
WX031	2,4
WX032	15,2
WX033	12,8
WX034	12,8
WX035	10,7
WX036	5,5
WX037	9,2
WX038	1,3
WX039	7,9
WX040	30,0
WX041	21,4
WX043	12,2
WX044	40,7
WX045	278,0
WX046	231,0
WX047	29,6
WX048	460,0

Número compuesto	IRAK4/CI ₅₀ (nM)
WX049	11,2
WX050	13,4
WX051	13,7
WX052	1,8
WX054	363,0
WX055	11,7
WX056	17,0
WX057	5,0
WX058	2,1
WX059	1,1
WX060	7,3

Conclusión: Los compuestos descritos en este documento generalmente exhiben una actividad inhibidora razonable contra IRAK4.

Ejemplo experimental 2: Ensayo de estabilidad *in vitro* en microsoma hepático

5 Estabilidad metabólica en microsoma hepático.

Se incubaron los compuestos de prueba a 1 µM conjuntamente con microsomas hepáticos que tenían una concentración de proteína de 0,5 mg/ml bajo la acción de un sistema de regeneración de coenzima II reductora en un baño de agua a 37 °C.

- 10 1) Los controles positivos incluyeron: testosterona (sustrato 3A4), propilamina propiofenona (sustrato 2D6) y diclofenaco (sustrato 2C9). Los controles positivos se incubaron en las mismas condiciones que los compuestos de prueba.
- 2) La reacción se detuvo usando un reactivo de parada que contenía el patrón interno en puntos de tiempo de 0, 5, 10, 20, 30 y 60 minutos. Los compuestos se incubaron conjuntamente con los microsomas durante 60 minutos en ausencia del sistema de regeneración de coenzima II reductora y sirvieron como controles negativos.
- 15 3) No se estableció ninguna réplica para cada punto de tiempo (n = 1).
- 4) Las muestras se analizaron mediante CL/EM/EM y las concentraciones se muestran como la relación entre el área del pico del compuesto y el área del pico del patrón interno (curva no patrón).
- 5) En el resumen, se calcularon la semivida y la eliminación.
- 6) Se utilizó la siguiente fórmula para calcular la eliminación

$$C_t = \frac{1}{2} C_0, t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

$$CL_{int}^{mic} = \frac{0,693}{T_{1/2}^{in vitro}} \times \frac{1}{\frac{mg}{ml} \text{ incubación proteína microsomal}}$$

20

Relación de peso hígado-cuerpo: 88 g/kg para ratones

La eliminación en todo el hígado se calculó utilizando CL_{int}^{mic} :

$$CL_{int(hígado)} = CL \times \frac{45 \text{ mg} \cdot \text{microsomas}}{g \cdot \text{hígado}} \times \frac{g \cdot \text{hígado}}{kg \cdot \text{peso corporal}}$$

CL_{int}^{mic} : eliminación microsomal intrínseca;

25

Proteína microsomal en incubación: proteína microsomal en incubación;

Microsomas: microsomas;

Hígado: hígado;

Peso corporal: peso corporal

5 Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados del ensayo metabólico de microsomas hepáticos *in vitro* para los compuestos descritos en el presente documento

Número compuesto	Humano		Rata		Perro		Ratón		Mono	
	CL _{int}	% Re _{1h}	CL _{int}	% Re _{1h}	CL _{int}	% Re _{1h}	CL _{int}	% Re _{1h}	CL _{int}	% Re _{1h}
WXR1	44	23,7%	67	32,3%	139	5,5%	3236	0,0%	1237	0,6%
WX001	23	50,0%	18	76,6%	24	60,5%	132	39,1%	160	3,2%

CL_{int}: eliminación intrínseca

10 %Re_{1h}: residuo del compuesto de prueba a 1 hora

Conclusión: Los compuestos representativos descritos en este documento tienen ventajas impresionantes sobre el compuesto de referencia (WXR1) en términos de estabilidad de los microsomas hepáticos en múltiples especies y, particularmente en algunas especies (por ejemplo, ratones), tienen una superioridad de eliminación 20 veces mayor.

Ejemplo experimental 3: Ensayo *in vitro* de actividad en células

15 Ensayo ELISA de TNF-α en células THP-1

1. Materiales:

Se adquirieron células de leucemia unicelular aguda humana THP-1 de ATCC (n.º de catálogo TIB-202) y se incubaron en una incubadora con una temperatura de 37 °C y 5 % de CO₂.

20 El medio fue RPMI1640 (Gibco, n.º catálogo 22400-105), el suplementario fue FBS al 10 % (Gibco, n.º catálogo 10091148); PenStrep al 1% (Gibco, n.º catálogo 15140); 2-mercaptoetanol 0,05 mM (Sigma, n.º de catálogo M6250).

2. Método:

El contenido de TNF-α en el líquido sobrenadante del cultivo se midió mediante un kit Elisa de TNF-α. El TNF-α se produjo mediante estimulación de células THP-1 con 150 ng/ml de LPS (Sigma, n.º catálogo L6529).

25 Se inocularon células THP-1 normales en fase logarítmica en placas de 96 pocillos (Corning #3599) a una determinada concentración (1 x 10⁵/100 µl) y luego se incubaron en una incubadora. Después de dos horas, se añadieron 16,7 µl del compuesto de prueba de diferentes concentraciones (8 x concentración final) y se incubó la mezcla. Después de una hora, se añadieron 16,7 µl de LPS de 1200 ng/ml y se incubó la mezcla. Después de 18 horas, se centrifugó el cultivo y se recogió el líquido sobrenadante. El contenido de TNF-α se midió mediante un kit TNF-α Elisa. Finalmente, las señales OD (OD450-OD570) se leyeron en un lector de placas Envision.

30 3. Análisis de los datos:

Las señales OD450-OD570 se convirtieron en porcentaje de inhibición.

$$\% \text{ Inhibición} = (\text{ZPE} - \text{muestra}) / (\text{ZPE} - \text{HPE}) \times 100.$$

35 "HPE" representa el valor de la señal OD450-OD570 del control sin células estimuladas con LPS, y "ZPE" representa el valor de la señal OD450-OD570 del control con células estimuladas con LPS. Los valores Cl₅₀ de los compuestos se calcularon por XLFit en Excel.

$$\text{Ecuación: } Y = \text{Base} + (\text{Cima} - \text{Base}) / (1 + (\text{Cl}_{50}/X)^{\text{Pendiente}}).$$

Los resultados se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de la selección *in vitro* para compuestos descritos en el presente documento

Número compuesto	THP-1/CI ₅₀ (nM)
WX001	177
WX003	329
WX006	486
WX007	417
WX008	279
WX009	649
WX014	663
WX015	952
WX026	156
WX027	639
WX028	234
WX030	308
WX031	317
WX036	4159
WX037	296
WX038	216
WX039	139
WX047	889
WX049	516
WX050	689
WX055	165

Conclusión: Los compuestos descritos en este documento generalmente exhiben una actividad inhibidora razonable sobre la proliferación de células THP-1.

Ejemplo experimental 4: Estudio farmacocinético

Estudio farmacocinético de compuestos de prueba orales e intravenosos en ratas SD.

El compuesto de prueba se mezcló con una solución que contenía 10% de metilpirrolidona, 10% de estearato de polietilenglicol y 80% de agua. La mezcla se agitó y se sometió a ultrasonidos para preparar una solución clarificada de 1,5 mg/ml, que luego se filtró a través de una membrana microporosa para su posterior uso. Se seleccionaron ratas macho SD de 7 a 10 semanas de edad y se les administró por vía intravenosa una dosis del compuesto candidato de 3 mg/kg. El compuesto de prueba se mezcló con una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5%. La mezcla se agitó y se sometió a ultrasonidos para preparar una suspensión de 2 mg/ml para uso posterior. Se seleccionaron ratas macho SD de 7 a 10 semanas de edad y se les administró por vía oral una dosis del compuesto candidato de 10 mg/kg. Se recogió sangre completa en determinados momentos y se separó el plasma. La concentración del fármaco se midió mediante CL-EM/ES y los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando el software Phoenix WinNonlin (Pharsight, EE. UU.). Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados farmacocinéticos de los compuestos de prueba.

Vía de administración	Parámetros farmacocinéticos	WXR2	WX001	WX003	WX007	WX009	WX026
Intravenosa	Semivida $T_{1/2}$ (h)	1,3	1,4	1,0	0,9	1,8	2,2
	Eliminación CL (ml/min/kg)	33,2	57,0	71,4	79,0	73,3	50,6
	Volumen de distribución aparente V_{dss} (litros/kg)	1,6	4,6	4,8	3,3	5,7	4,5
	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo $AUC_{0-último}$ (nM.h)	3679	1746	1326	1330	1459	1773
Oral	Tiempo para alcanzar el pico T_{max} (h)	0,6	2,3	0,8	2,0	2,5	1,5
	Concentración máxima C_{max} (nM)	893	397	523	389	540	308
	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo $AUC_{0-último}$ (nM.h)	2128	2052	2010	1643	2694	1356
	Biodisponibilidad F (%)	18%	35%	48%	38%	58%	23%

Los resultados muestran que: la exposición sistémica total, la concentración máxima y la biodisponibilidad de varios compuestos de este proyecto administrados por vía oral fueron equivalentes o superiores al compuesto de referencia WXR2 (ND-2110) en la misma dosis, demostrando propiedades farmacocinéticas superiores.

Ejemplo experimental 5: Estudio farmacodinámico

Estudio farmacodinámico que evalúa la secreción de TNF- α inducida por lipopolisacárido (LPS) en ratas SD

1. Modelado y administración

Se administró a ratas SD por vía oral un disolvente, dexametasona (DEX, 0,5 mg/kg) como control positivo y el compuesto de prueba, y se les inyectó por vía intraperitoneal LPS (1 mg/kg) 0,5 horas después de la administración. Los animales fueron sacrificados con CO₂ 2 horas después de la inyección de LPS. Se recogió sangre cardíaca en vacutainers con EDTA-K2, se centrifugó una parte de la sangre anticoagulada y se congeló el plasma a -80 °C.

2. Ensayo de TNF- α e IL-1b.

El plasma congelado se descongeló a temperatura ambiente y se midió la concentración de TNF- α en el plasma utilizando un kit ELISA.

3. Estadísticas

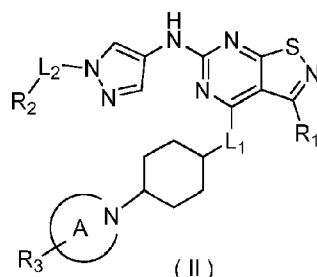
Los datos experimentales se expresaron utilizando la media $\pm$ SEM y los niveles de TNF- α se analizaron mediante ANOVA unidireccional. Se consideraron diferencias significativas para $p < 0,05$. Los resultados del estudio farmacodinámico que evalúa la secreción de TNF- α inducida por LPS en ratas SD se muestran en las FIG. 1 y 2.

La FIG. 1 muestra que: en las mismas dosis, WX001 por vía oral exhibió un efecto inhibitorio significativo sobre la secreción de TNF- α inducida por lipopolisacárido (LPS), que fue significativamente superior a los compuestos de referencia WXR2(ND-2110), WXR3(BAY-1830839) y WXR4 (BAY-1834845). En este experimento, la eficacia de WX001 fue equivalente a la de dexametasona DEX.

La FIG. 2 muestra que: en las mismas dosis, WX001 WX026 y WX044 por vía oral exhibieron un efecto inhibitorio significativo sobre la secreción de TNF- α inducida por lipopolisacárido (LPS). En este experimento, la eficacia de WX026 fue equivalente a la de dexametasona DEX.

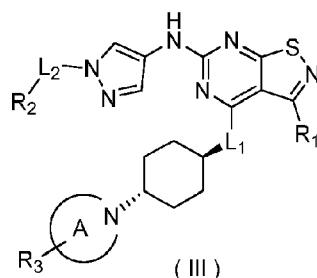
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II), un isómero óptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde,

- 5 R_1 se selecciona del grupo que consiste en CN, alquilo C_1-C_6 y heterocicloalquilo de 3-6 miembros, donde el alquilo C_1-C_6 y heterocicloalquilo de 3-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a ;
- R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y heterocicloalquilo de 3-6 miembros, donde el alquilo C_1-C_6 y heterocicloalquilo de 3-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b ;
- 10 R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)$ -alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 , donde el alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)$ -alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_c ;
- el anillo A se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 3-10 miembros, y el heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_d ;
- L_1 se selecciona del grupo que consiste en O y N(R_4);
- 15 L_2 se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, CH_2 y CH_2CH_2 ;
- R_4 se selecciona del grupo que consiste en H y Me;
- cada R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN y $COOH$;
- cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , $COOH$ y Me;
- cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH_2 y CN;
- 20 cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH_2 y CN;
- el heterocicloalquilo de 3-6 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-NH-$ y N; y
- el heterocicloalquilo de 3-10 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$, $-NH-$, N y $-C(=O)NH-$.
- 25 2. Un compuesto de fórmula (III), un isómero óptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



donde,

- R_1 se selecciona del grupo que consiste en CN, alquilo C_1-C_6 y heterocicloalquilo de 3-6 miembros, donde el alquilo C_1-C_6 y heterocicloalquilo de 3-6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a ;
- 30 R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y heterocicloalquilo de 3-6 miembros,

donde el alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, COOH, alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)-alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆, donde el alquilo C₁-C₆, alquilamino C₁-C₆, -C(=O)-O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)-alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_c;

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en heterocicloalquilo de 3-10 miembros, y el heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_d;

L₁ se selecciona del grupo que consiste en O y N (R₄);

L₂ se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo, CH₂ y CH₂CH₂;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H y Me;

cada R_a se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN y COOH;

cada R_b se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH y Me;

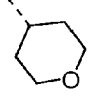
cada R_c se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y CN;

cada R_d se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂ y CN;

el heterocicloalquilo de 3-6 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NH- y N; y

el heterocicloalquilo de 3-10 miembros contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en -O-, -S-, -NH-, N y -C(=O)NH-.

3. El compuesto, el isómero óptico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, donde R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y heterocicloalquilo de 6 miembros, donde el alquilo C₁-C₃ y heterocicloalquilo de 6 miembros están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a; preferiblemente, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃ y tetrahidropiraniolo, donde el alquilo C₁-C₃ y tetrahidropiraniolo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a; más preferiblemente, R₁ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y tetrahidropiraniolo, donde el metilo, etilo, isopropilo y tetrahidropiraniolo están opcionalmente sustituidos

con 1, 2 o 3 R_a, más preferiblemente, R₁ se selecciona del grupo que consiste en Me, Et,  y ,

donde el Me, Et,  y  están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_a; más preferiblemente, R₁ se

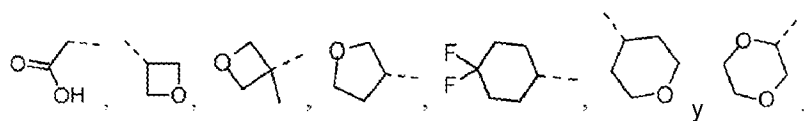
selecciona del grupo que consiste en Me, Et, , , , y .

4. El compuesto, el isómero óptico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2 o 3, donde R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₄-C₆, tetrahidropiraniolo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y 1,4-dioxanilo, donde el alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₄-C₆, tetrahidropiraniolo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y 1,4-dioxanilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b; preferiblemente, R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₃, tetrahidropiraniolo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y 1,4-dioxanilo, donde el alquilo C₁-C₃, tetrahidropiraniolo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo y 1,4-dioxanilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_b;

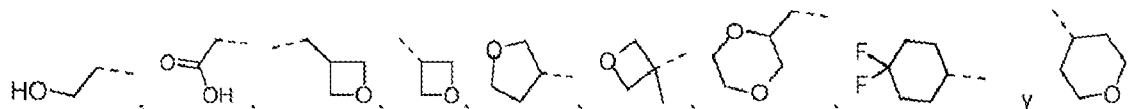
más preferiblemente, R₂ se selecciona del grupo que consiste en Me, Et, , , ,  y

ciclohexilo, donde Me, Et, , , ,  y ciclohexilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2

o 3 R_b; más preferiblemente, R₂ se selecciona del grupo que consiste en Me, -CH₂OH, Et, ,



5. El compuesto, el isómero óptico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde la unidad estructural R_2 se selecciona del grupo que consiste en Me, Et,

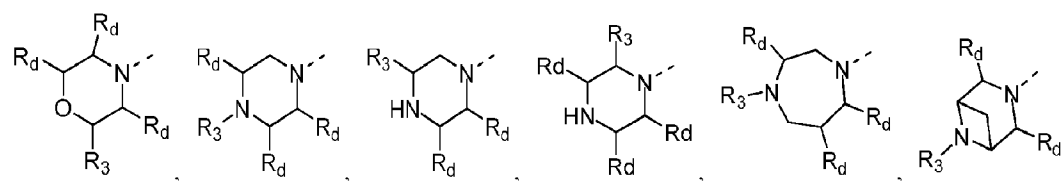
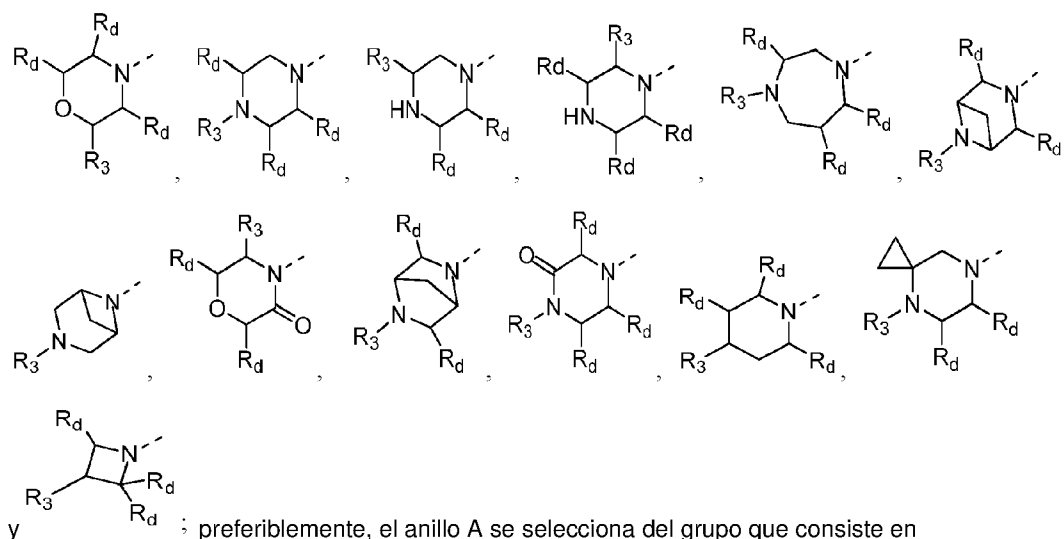


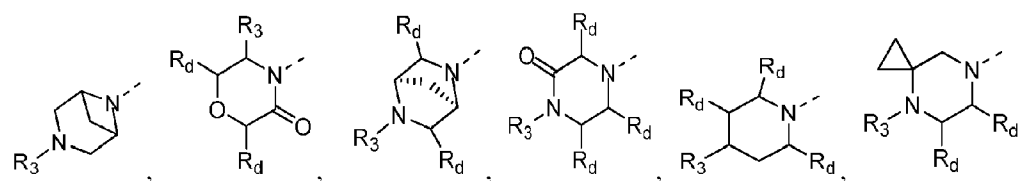
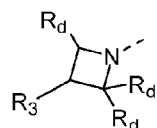
6. El compuesto, el isómero óptico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$, $\text{-C(=O)-O-alquilo C}_1\text{-C}_3$, $\text{-C(=O)-alquilo C}_1\text{-C}_3$ y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $\text{-N(alquilo C}_1\text{-C}_3)_2$, $\text{-C(=O)-O-alquilo C}_1\text{-C}_3$, $\text{-C(=O)-alquilo C}_1\text{-C}_3$ y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_c .

7. El compuesto, el isómero óptico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 6, donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, COOH, Me, Et, -C(=O)-O-Me , -C(=O)-O-Et y -C(=O)-Me .

8. El compuesto, el isómero óptico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, 3-morfolinilo, 2-piperazinilo, homopiperazinilo, 4,7-diazaspiro[2,5]octilo, 3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptilo, 2-azaciclohexanonilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo y azetidinilo, donde el morfolinilo, piperazinilo, 3-morfolinilo, 2-piperazinilo, homopiperazinilo, 4,7-diazaspiro[2,5]octilo, 3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptilo, 2-azaciclohexanonilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo y azetidinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_d ; preferiblemente, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en morfolinilo, piperazinilo, 3-morfolinilo, 2-piperazinilo, homopiperazinilo, 4,7-diazaspiro[2,5]octilo, 3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptilo, 2-azaciclohexanonilo y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo.

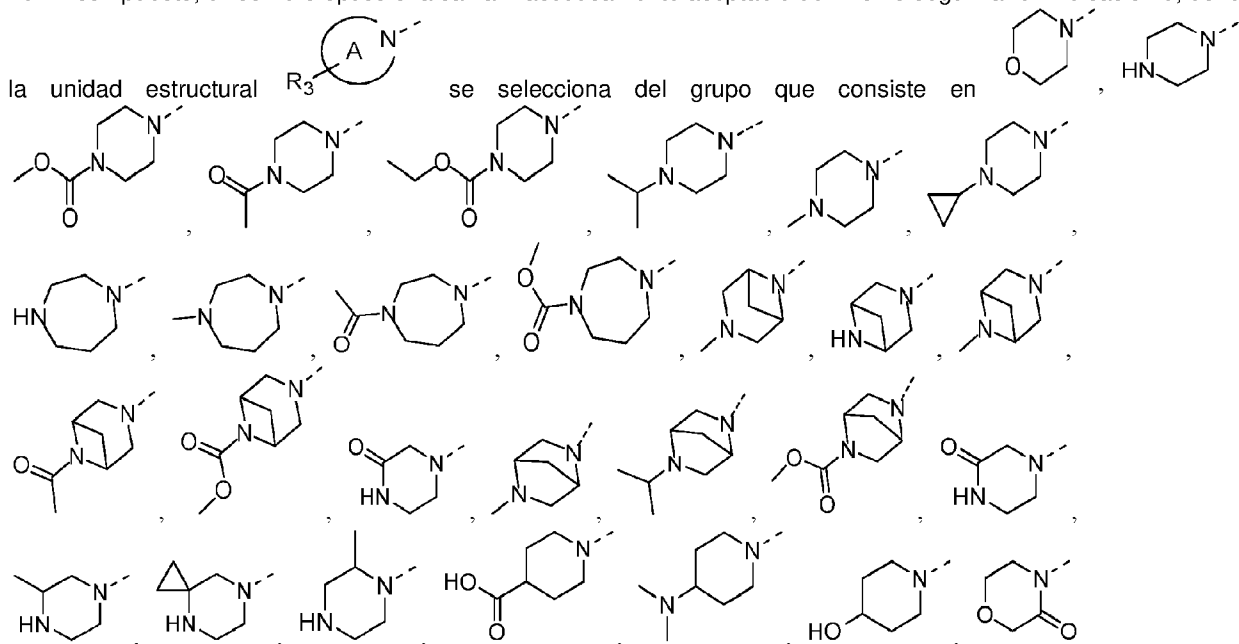
9. El compuesto, el isómero óptico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 8, donde el anillo A se selecciona del grupo que consiste en



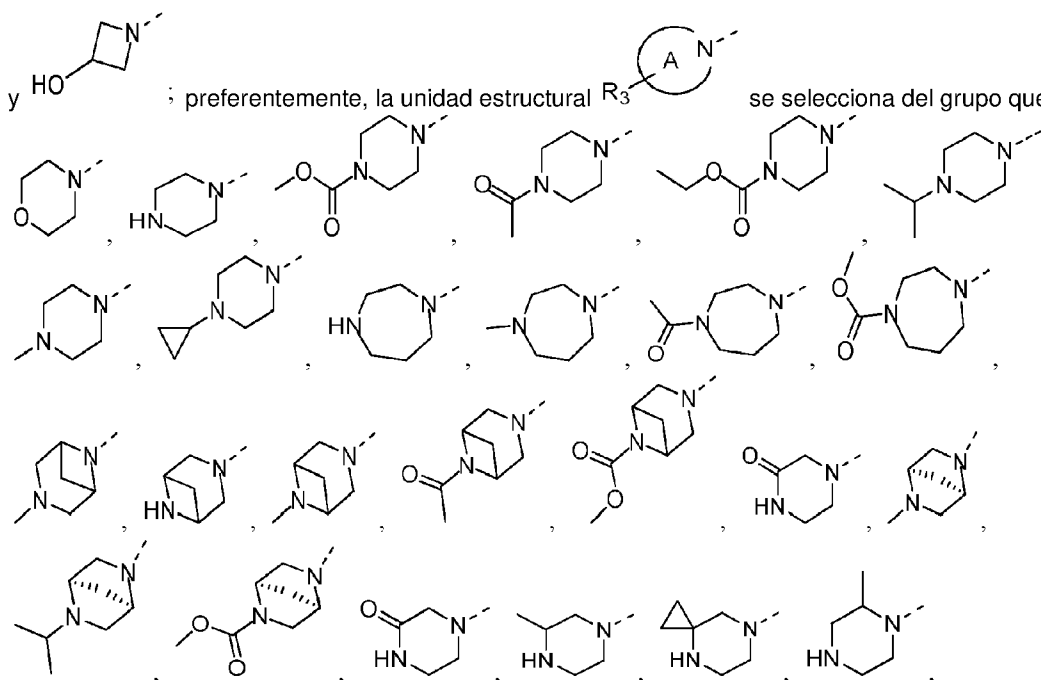
 y 

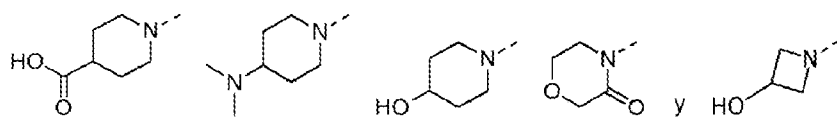
10. El compuesto, el isómero óptico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 9, donde

5 la unidad estructural R_3 se selecciona del grupo que consiste en , ,

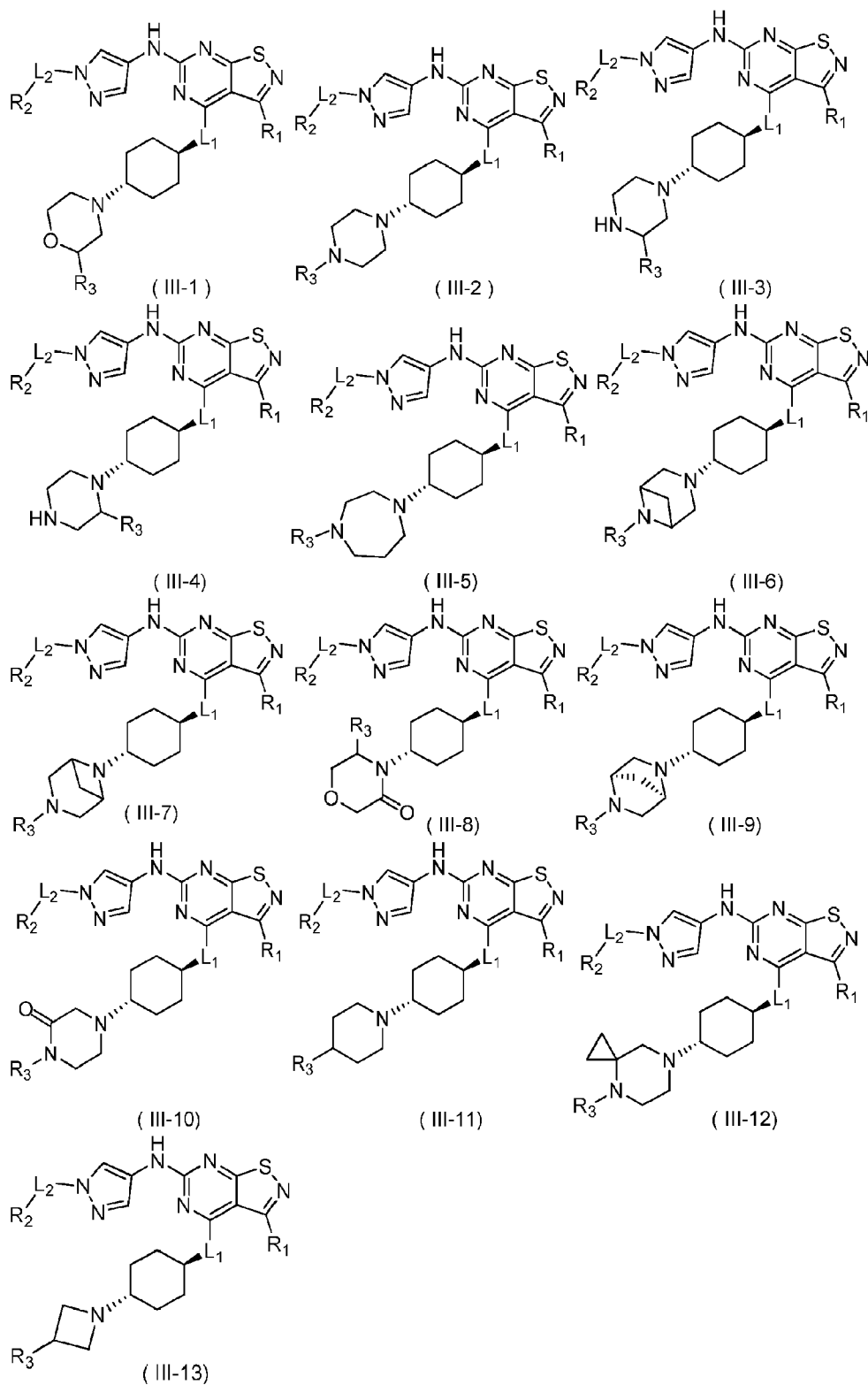


10 y HO^+ ; preferentemente, la unidad estructural R_3 se selecciona del grupo que consiste en



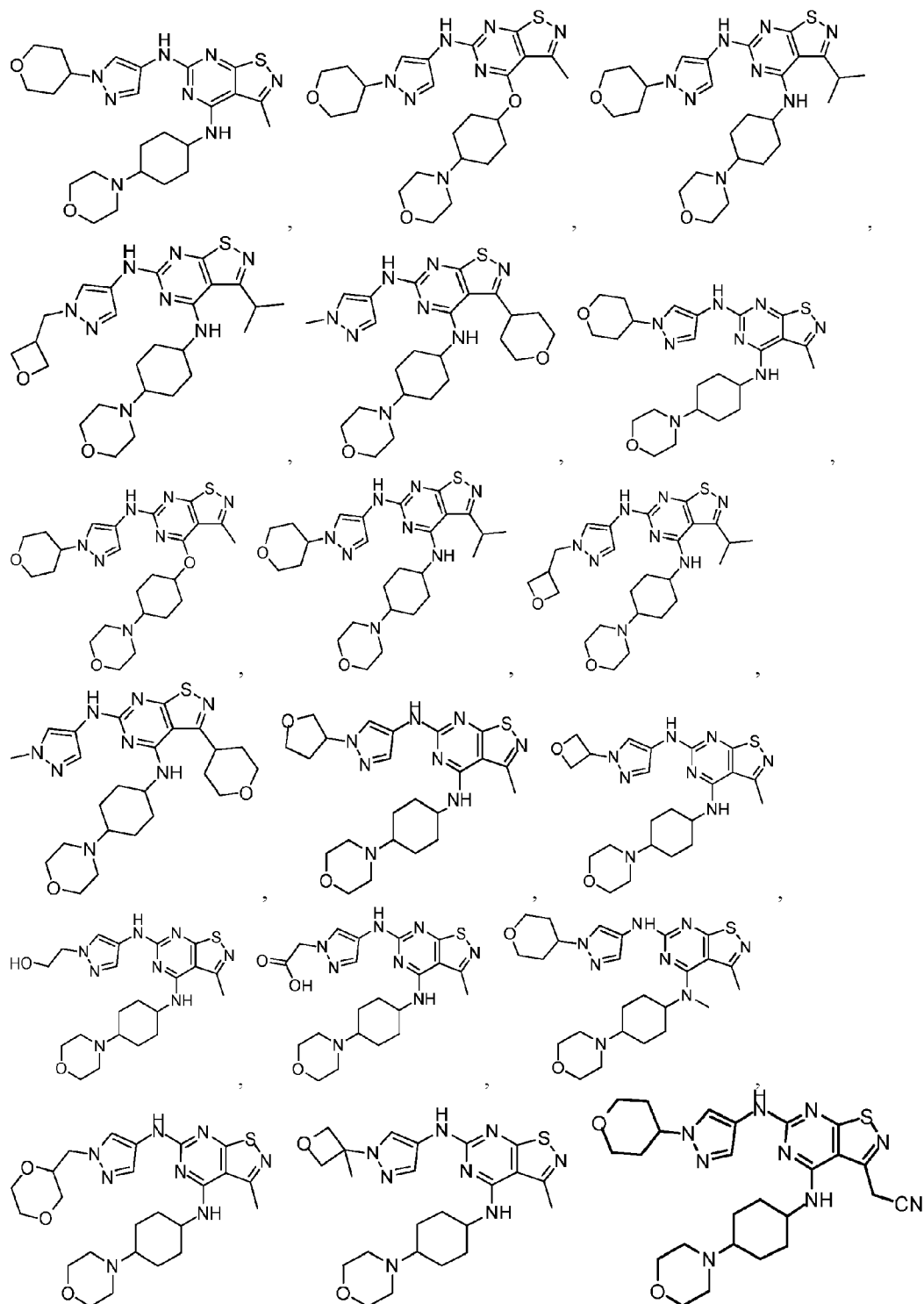


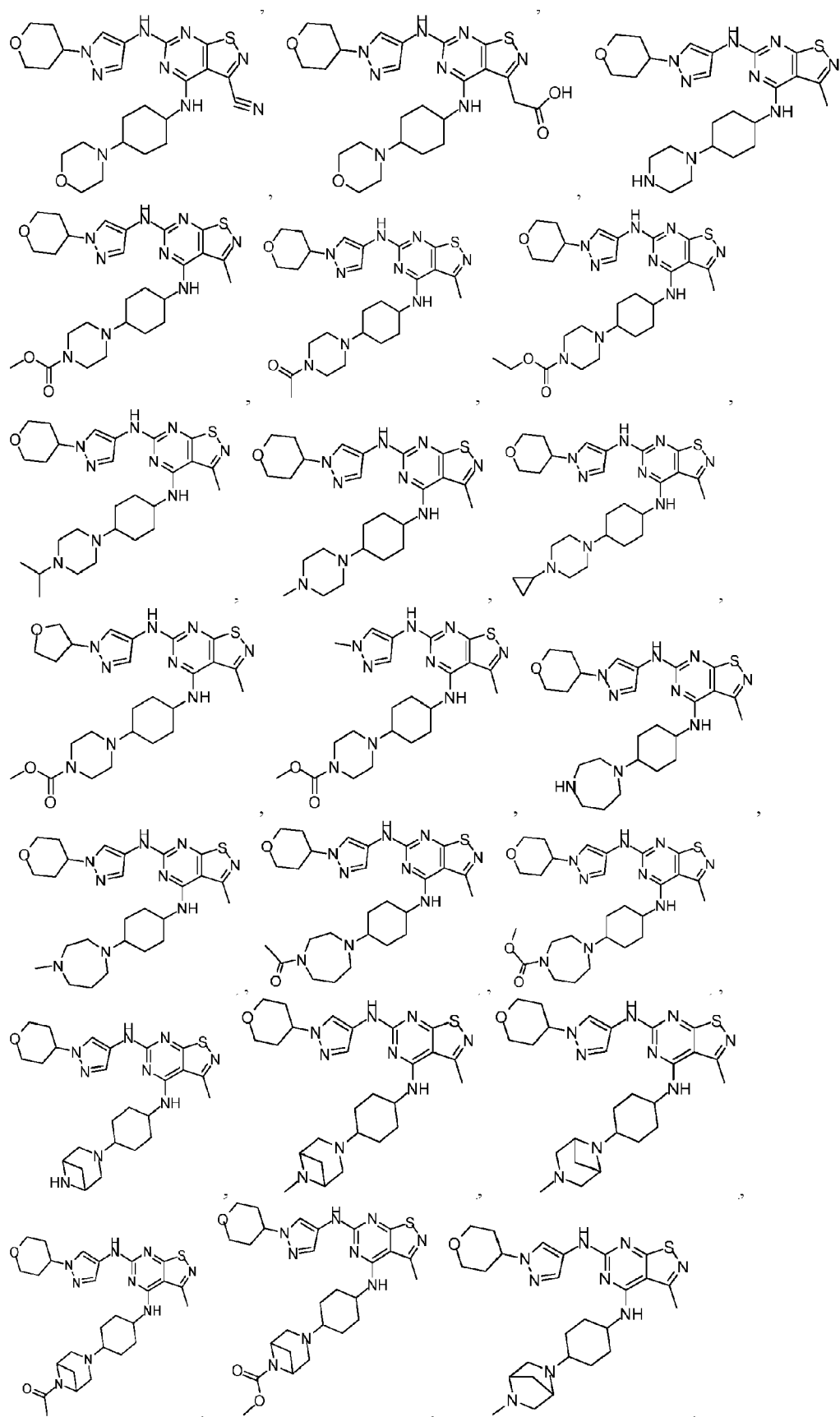
11. El compuesto, el isómero óptico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, que se selecciona de:

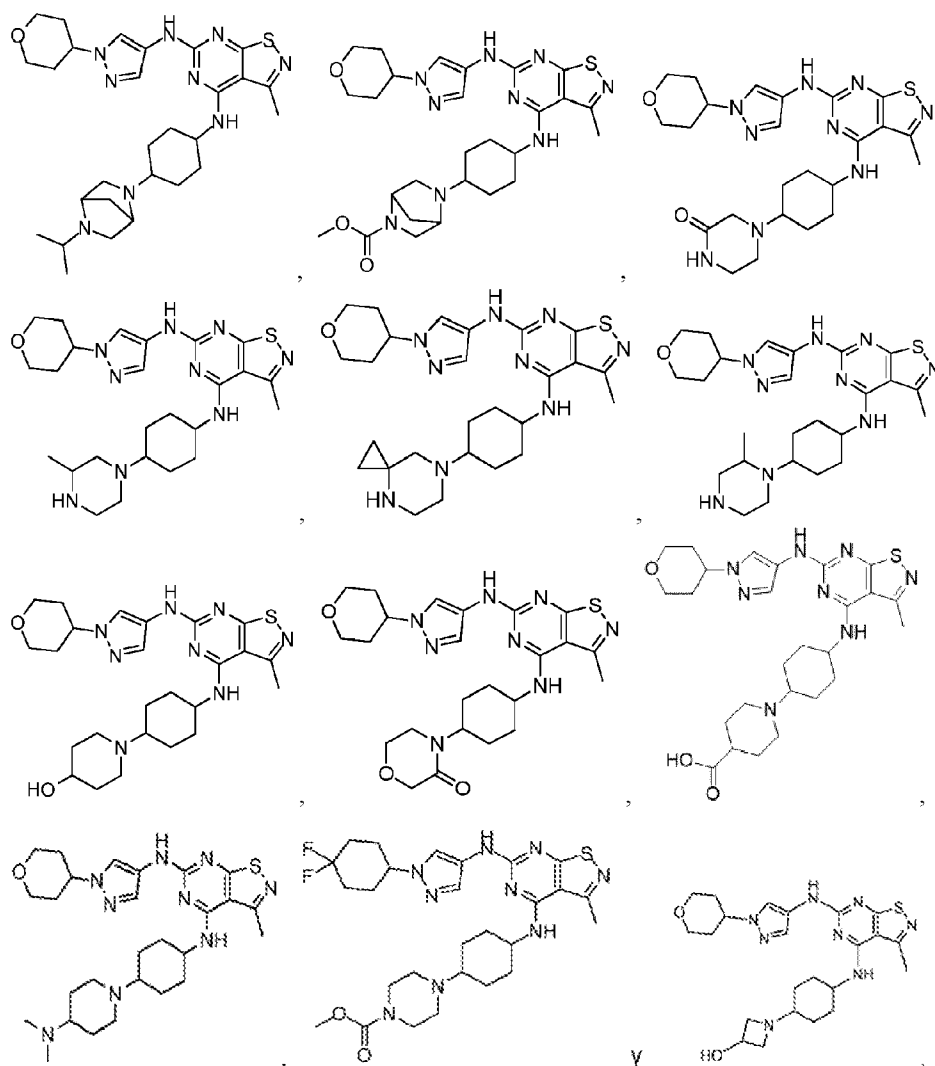


R₁, R₂, R₃, L₁ y L₂ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10.

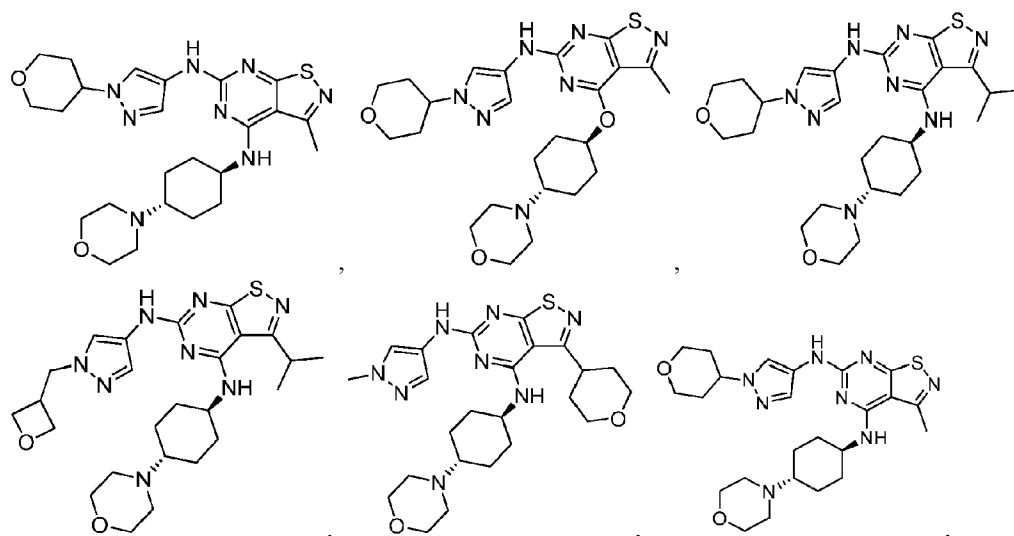
12. Un compuesto de la reivindicación 2 de la siguiente fórmula, un isómero óptico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de:

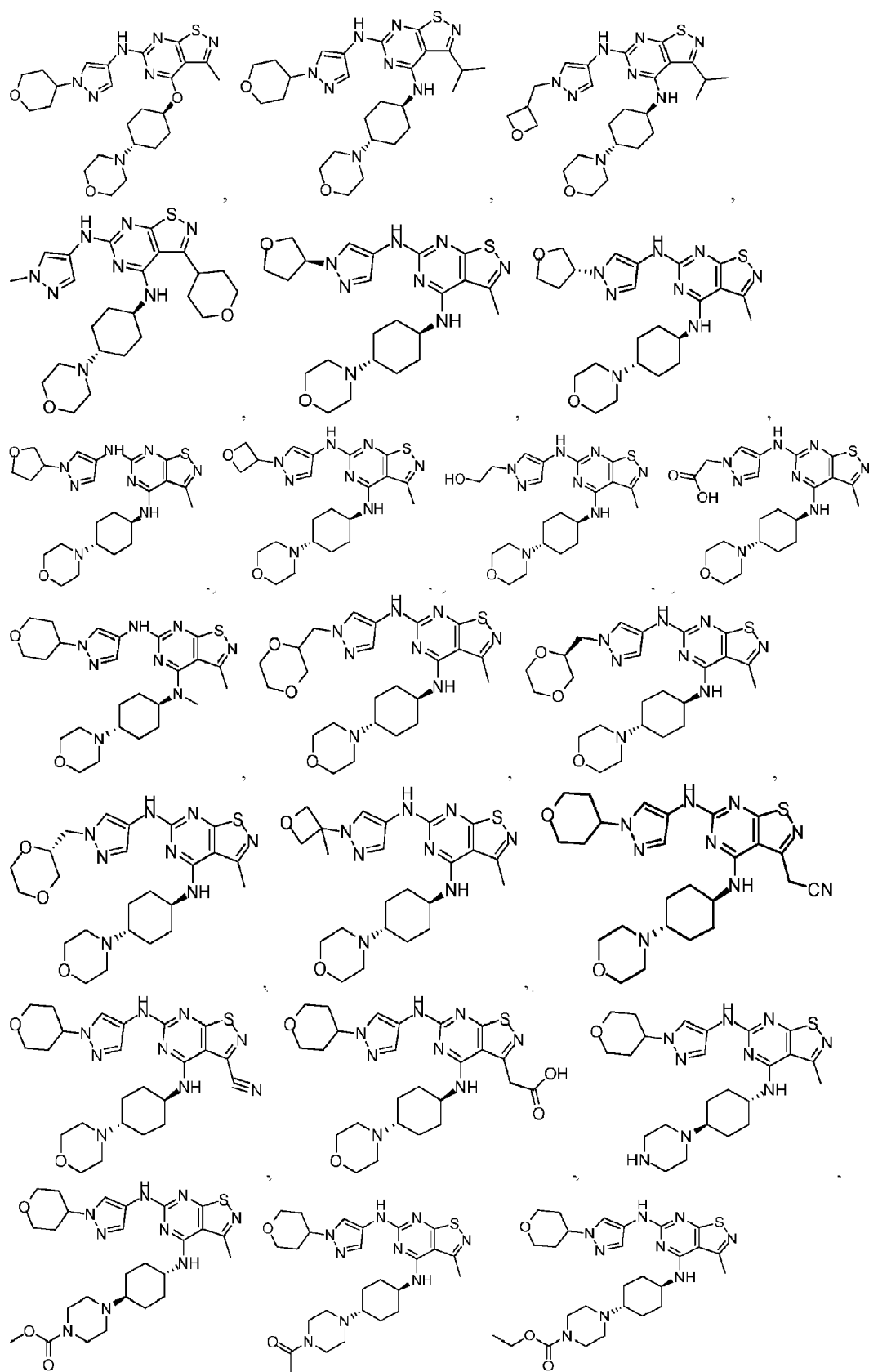


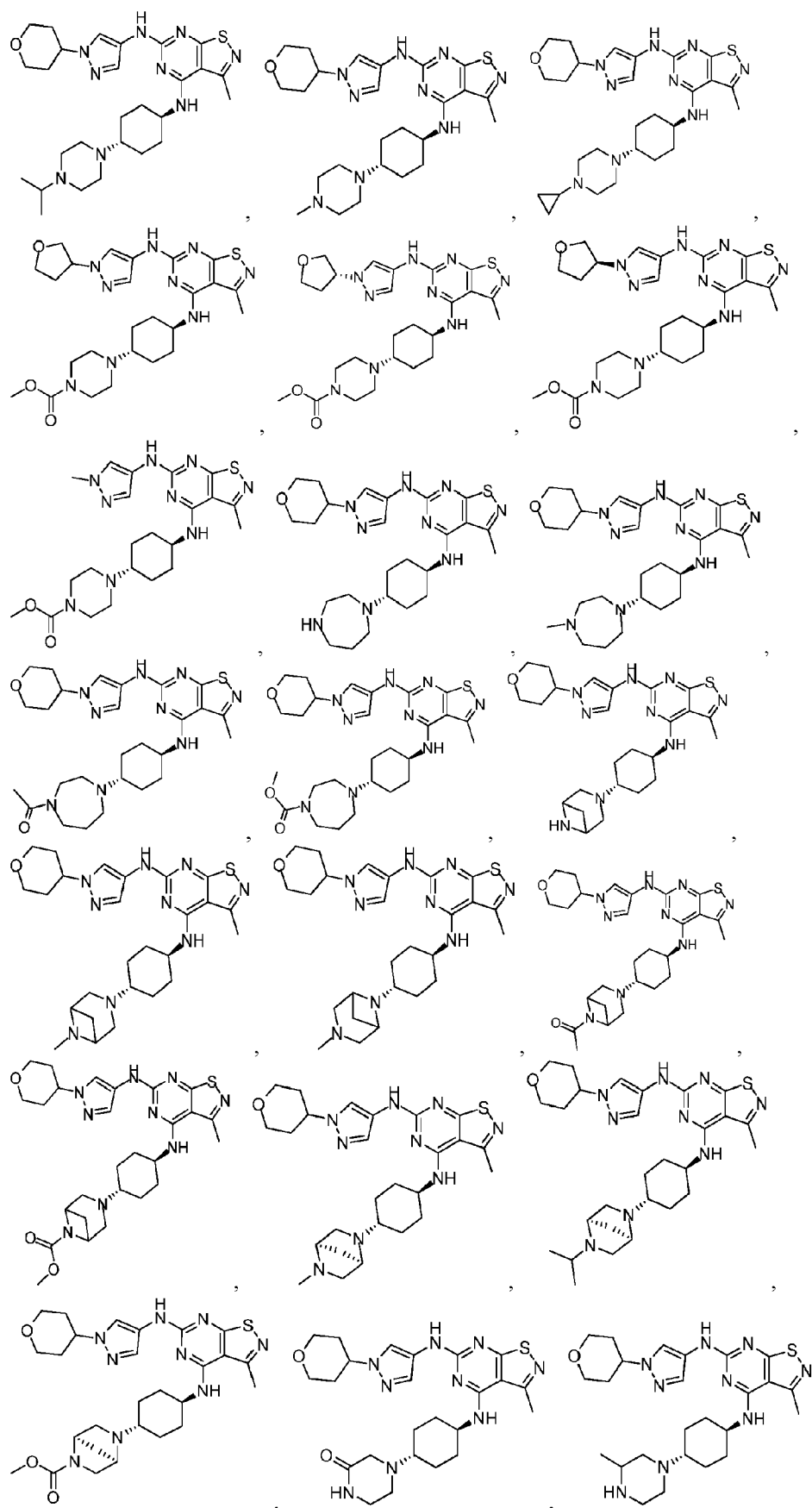


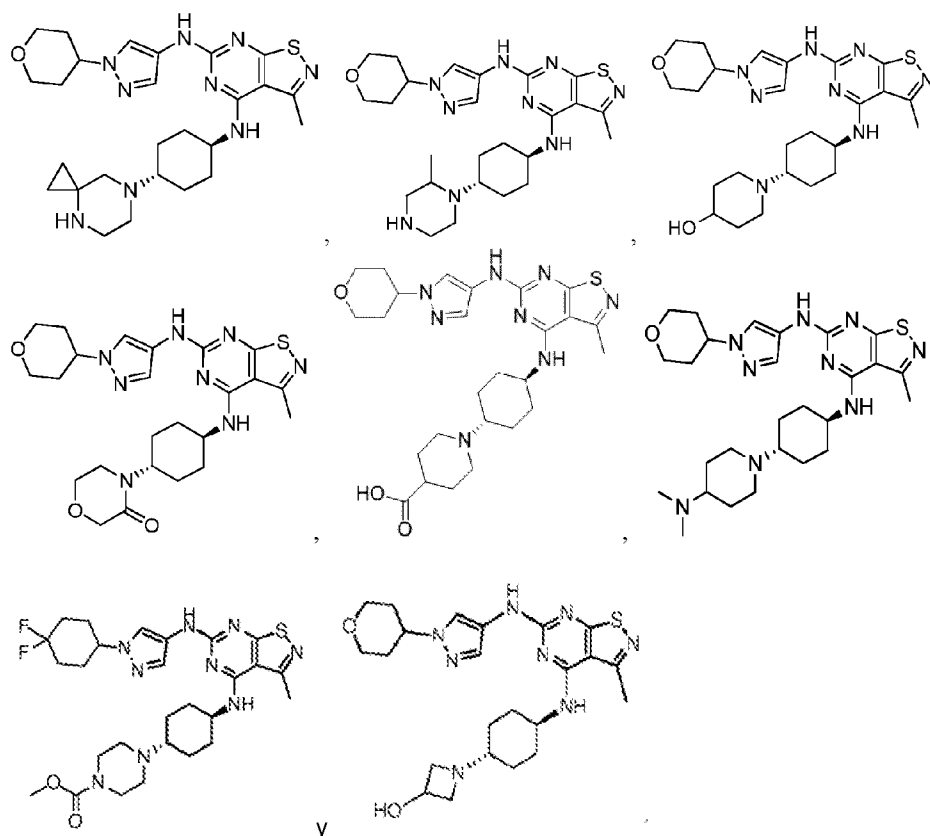


- 5 13. El compuesto, el isómero óptico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 12, que se selecciona de:









14. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, el isómero óptico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 como ingrediente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto, un isómero óptico del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición según la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con IRAK4.

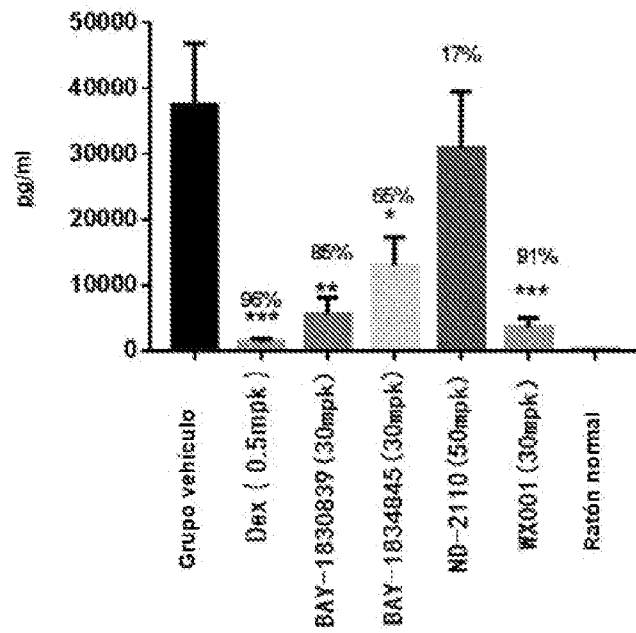


FIG 1

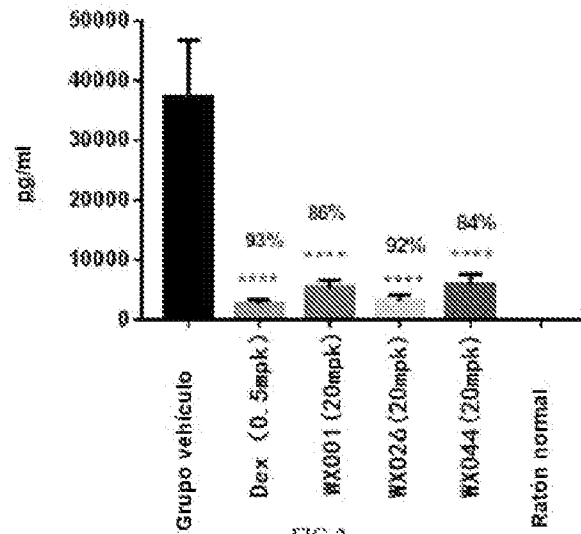


FIG 2