

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (A):

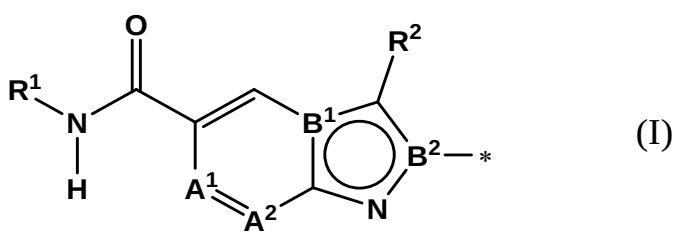


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

DSM es un resto de señalización de degradación que se une covalentemente al enlazador L;

L es un enlazador que une covalentemente IRAK a DSM; e

IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por la Fórmula (I) que está unido covalentemente al enlazador L;



en donde:

A¹ se selecciona de N, CH y CR³, y A² se selecciona de N, CH y CR⁴, siempre que solo uno de A¹ o A² pueda ser N;

uno de B¹ y B² es N, y el otro es C;

R¹ se selecciona de:

- i. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵,
- ii. un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵,
- iii. un heterociclo de 5 o 6 miembros parcial o totalmente saturado que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵,
- iv. un cicloalquilo C₃₋₆ parcial o totalmente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵,
- v. un sistema de anillos heterobíclicos fusionados de 7 a 10 miembros que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno, dicho sistema de anillos heterobíclicos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵, y
- vi. un sistema de anillos carbobíclicos fusionados de 7 a 10 miembros, dicho sistema de anillos carbobíclicos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno;

cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, nitrilo y –OR⁶, en donde el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄ o al menos un halógeno;

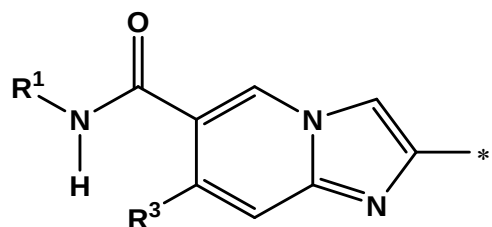
R⁵ en cada caso, se selecciona independientemente de CN, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, oxo, halógeno, -NR⁸R⁹, alcoxi C₁₋₄, -O-C alquilo₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₄- cicloalquilo C₃₋₆, C(O)NR¹⁰R¹¹, un heterociclo C₄₋₇ y un heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de CN, halo, alcoxi C₁₋₄, e hidroxilo, dicho cicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo y halógeno; o dos grupos R⁵ junto con los átomos intermedios pueden formar un anillo seleccionado de fenilo, carbociclo C₄₋₆, heterociclo C₄₋₆ o un sistema de anillo con puente de 7 miembros que tiene opcionalmente 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en donde dicho fenilo, carbociclo C₄₋₆ y heterociclo C₄₋₆ están cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 alquilo C₁₋₄, halógeno o haloalquilo C₁₋₄;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, un anillo espirocarbocíclico de 5 a 10 miembros y un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno; en donde el alquilo C₁₋₅ representado por R⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6a} seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, y un sistema de anillo heterocíclico con puente de 5 a 8 miembros totalmente saturado que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno y oxígeno; en donde el cicloalquilo C₃₋₆ representado por R⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6b} seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; en donde el heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 7 miembros, el anillo espirocarbocíclico de 5 a 10 miembros y el sistema de anillo espiroheterobícíclico de 5 a 10 miembros representado por R⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6c} seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y oxo; y en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclo parcial o totalmente saturado de 4 a 7

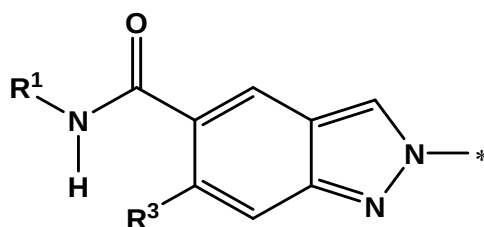
miembros representado por R^{6a} están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7 ;
 cada R^7 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, haloalquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} ;
 cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno, $-C(O)$ alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} ; o R^8 y R^9 se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;
 cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y
 —* representa una unión al enlazador L.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

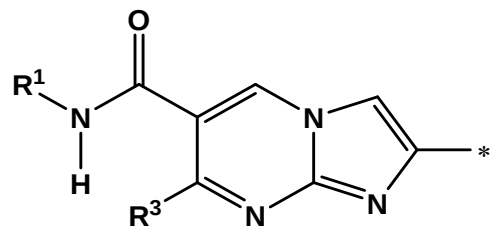
IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por la fórmula (IA), (IB) o (IC):



(IA)



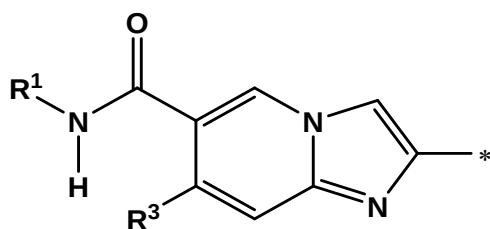
(IB)



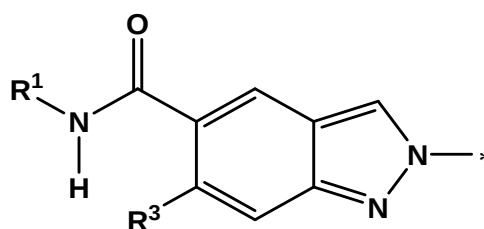
(IC).

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por la fórmula (IA) o (IB):



(IA)



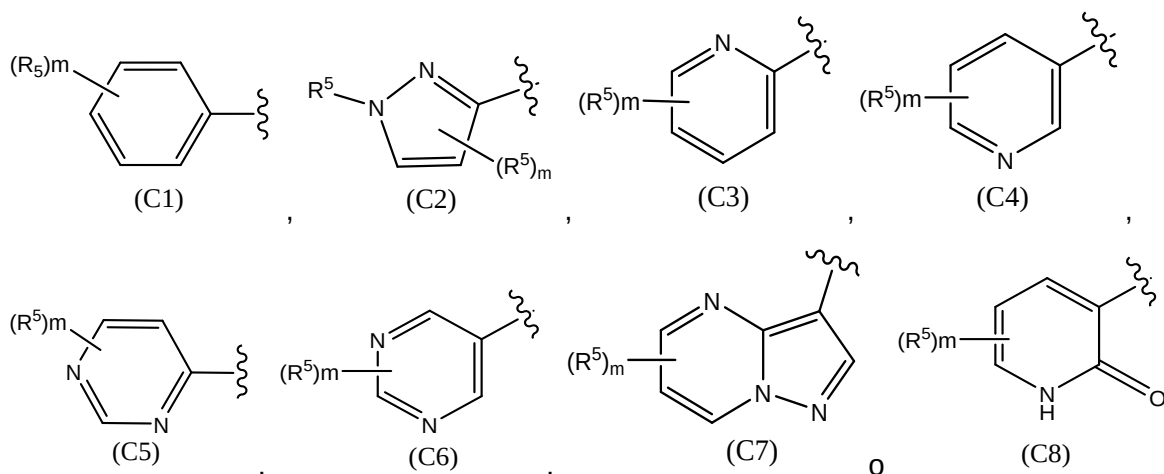
(IB).

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 ; heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 ; heterociclo de 5 o 6 miembros parcial o totalmente saturado que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 ; y heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, dicho sistema de anillos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 .

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^5 ; pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^5 ; piridina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5 ; piridona opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5 ; pirimidina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5 , y pirazolo[1,5-a]pirimidina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5 .

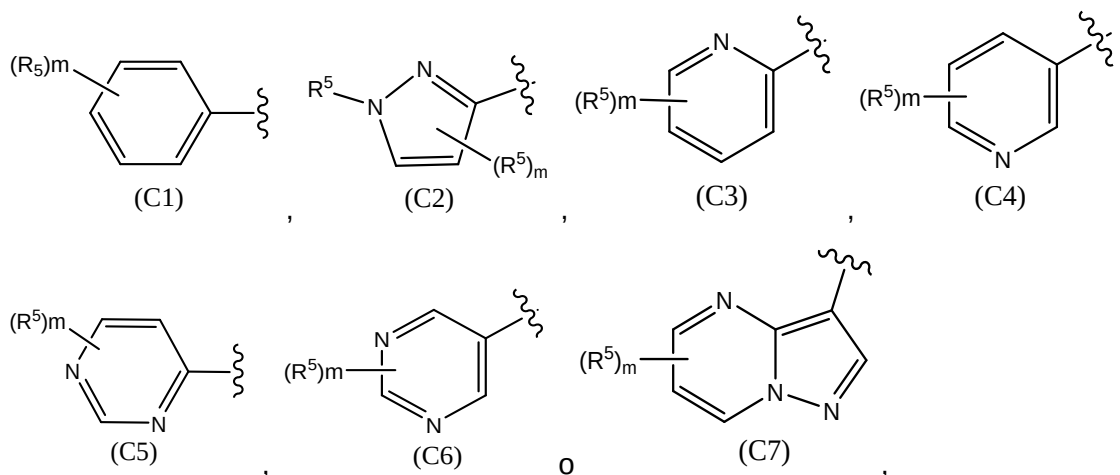
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^5 ; pirazol opcionalmente sustituido con 1 a 2 R^5 ; piridina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5 ; pirimidina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5 ; y pirazolo[1,5-a]pirimidina opcionalmente sustituida con 1 a 2 R^5 .

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:



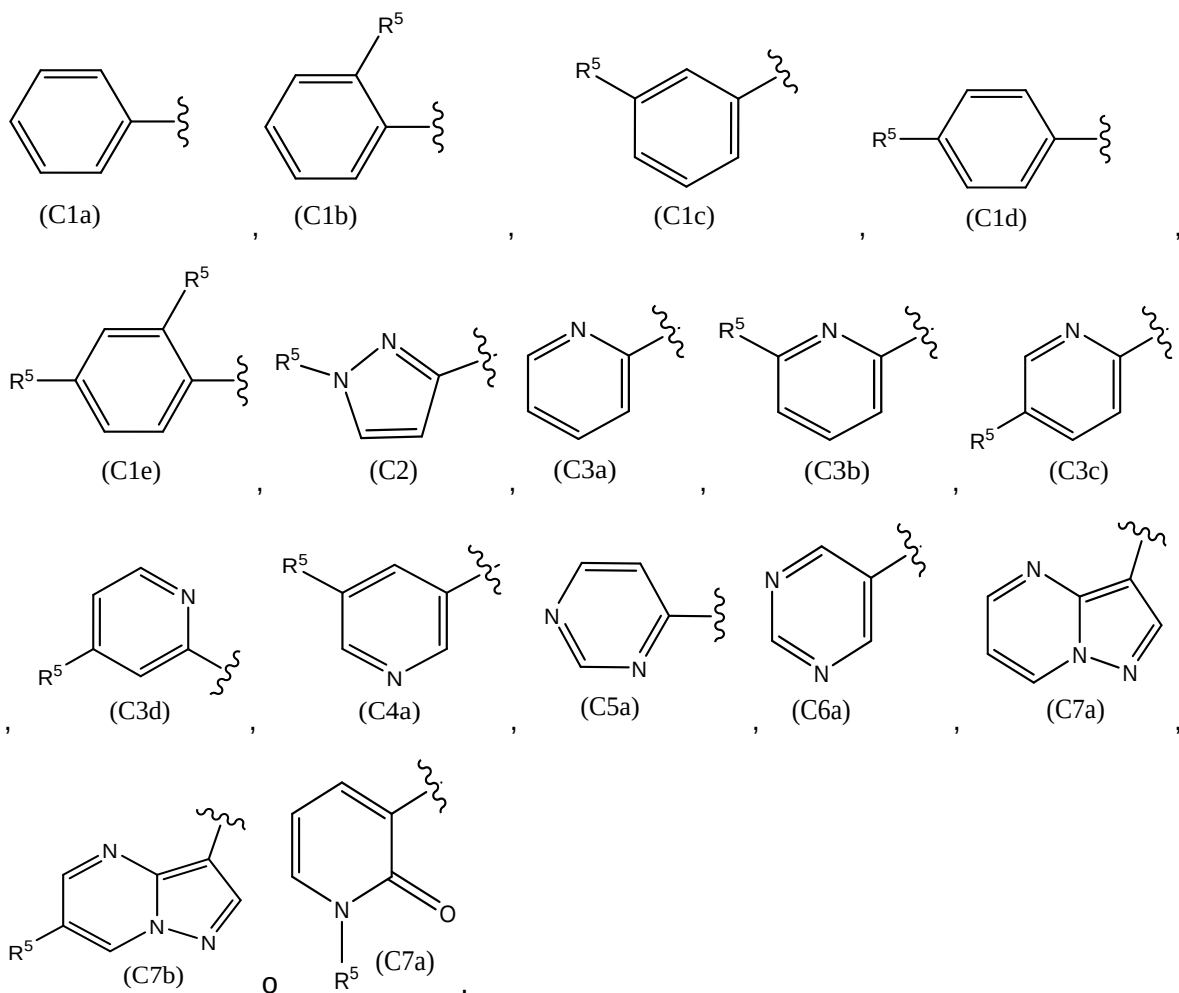
en donde m es 0, 1 o 2.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:

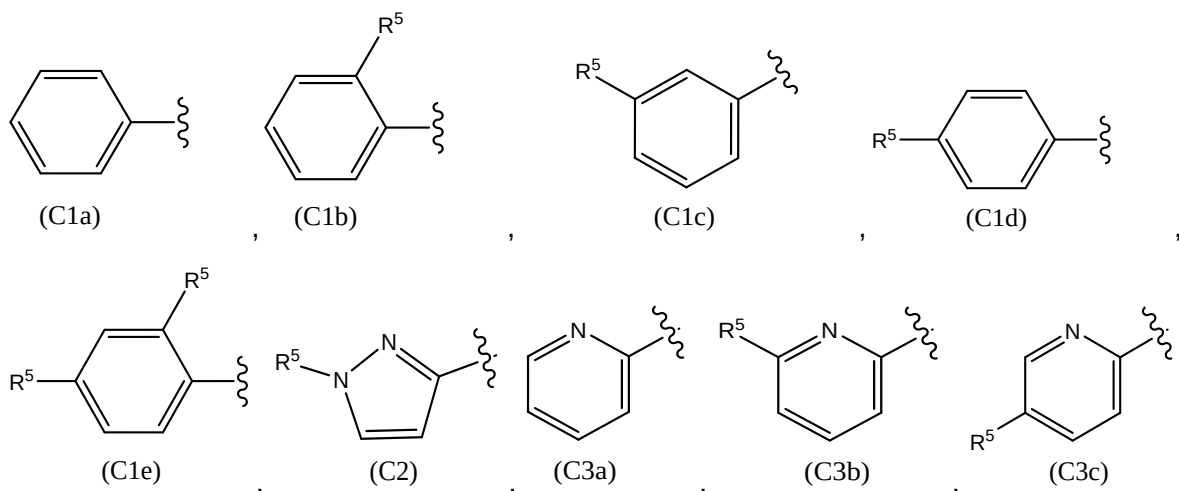


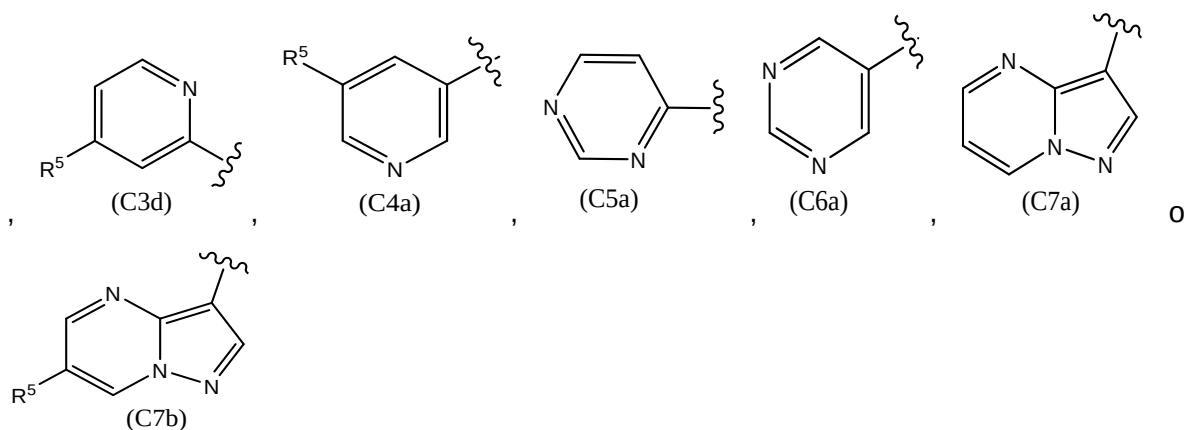
en donde m es 0, 1 o 2.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:

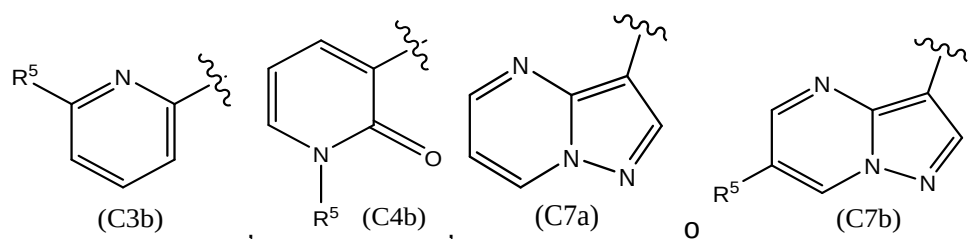


10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:

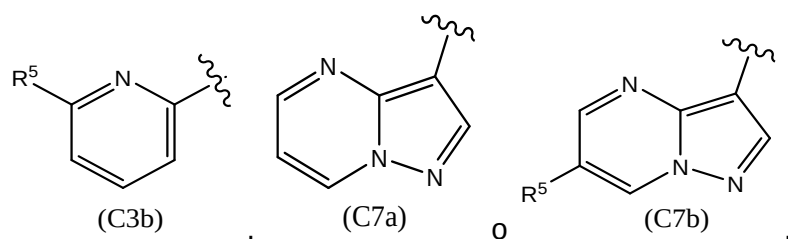




11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:

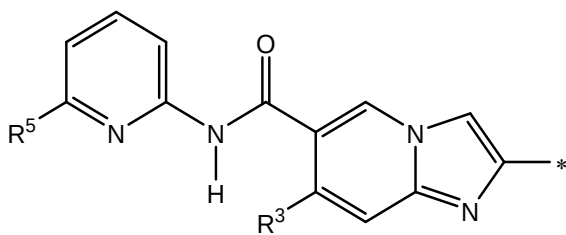


12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 está representado por una de las siguientes fórmulas:

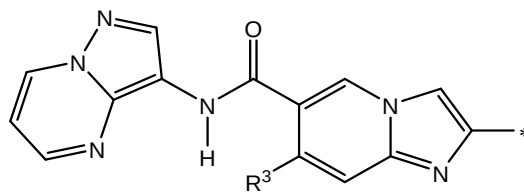


13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno.

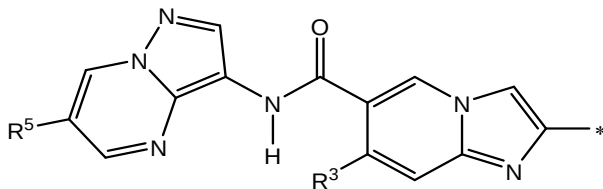
14. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las siguientes fórmulas:



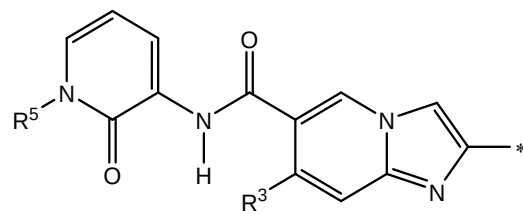
(IA-1),



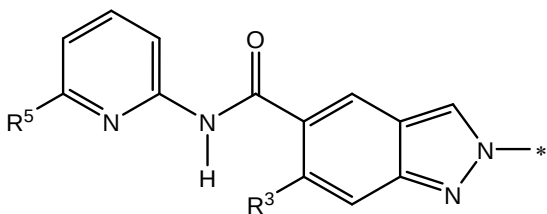
(IA-2),



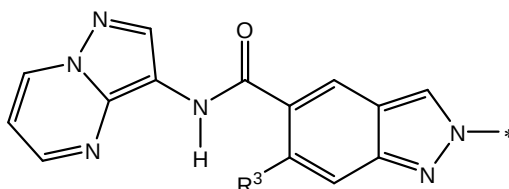
(IA-3),



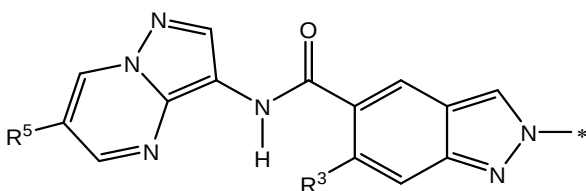
(IA-4),



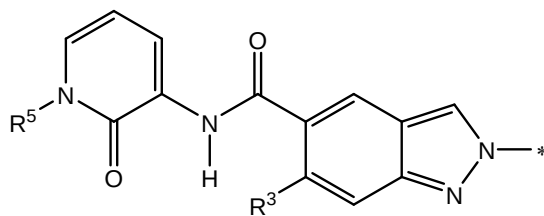
(IB-1),



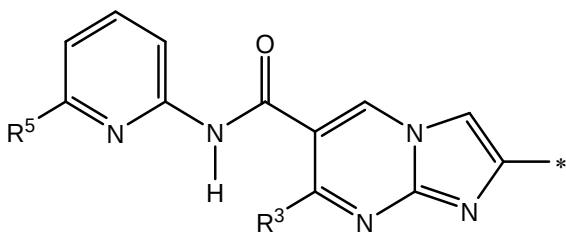
(IB-2),



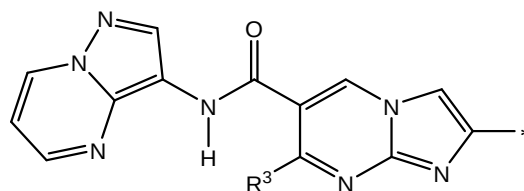
(IB-3),



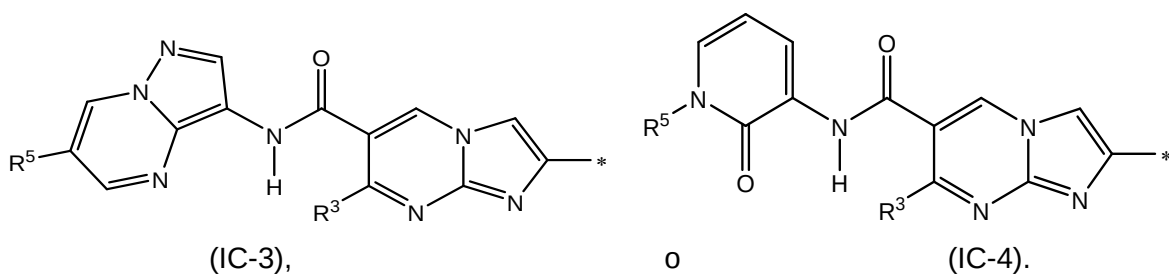
(IB-4),



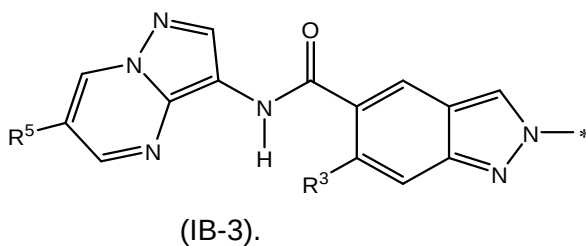
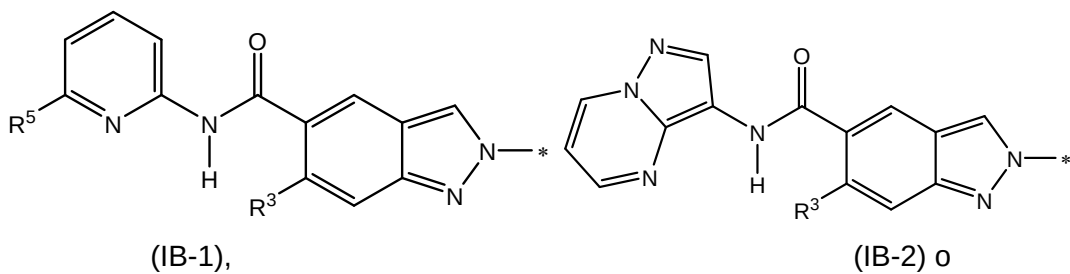
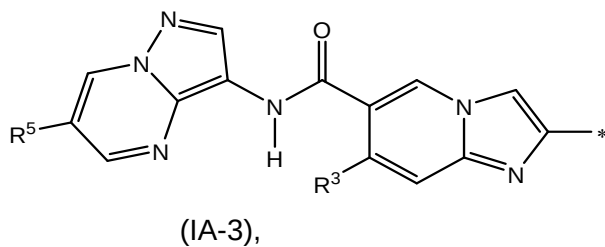
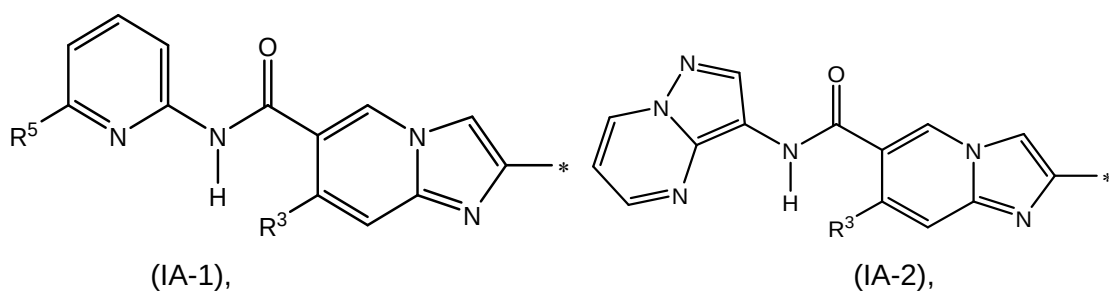
(IC-1),



(IC-2),



15. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde IRAK es un resto de unión a IRAK4 representado por una de las siguientes fórmulas:



16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 es alquilo C_{1-4} u $-OR^6$, en donde el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; y

R^6 es alquilo C_{1-5} .

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^3 es $-CF_3$ o $-O-CH(CH_3)_2$.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es $-O-CH(CH_3)_2$.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, en cada caso, R^5 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-4} , y en donde dicho cicloalquilo C_{3-4} está opcionalmente sustituido con un halo.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, en cada caso, R^5 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-4} , halógeno y haloalquilo C_{1-4} .

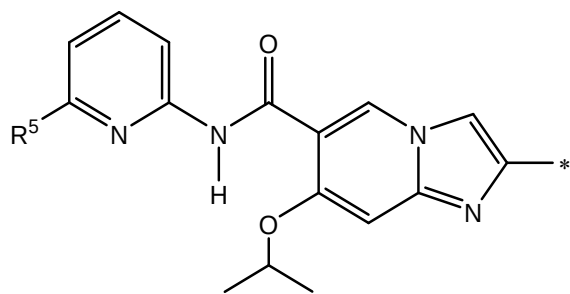
21. El compuesto de la reivindicación 19 o 20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, en cada caso, R^5 se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CHF_2$,

$-CF_3$, F, ciclopropilo y .

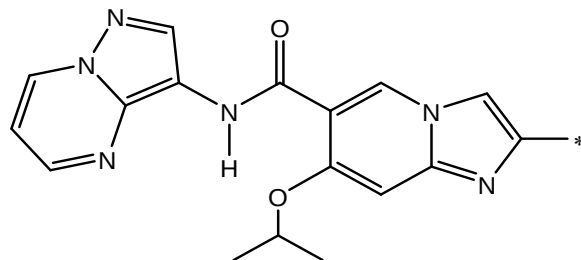
22. El compuesto de la reivindicación 19 o 20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, en cada caso, R^5 se selecciona independientemente de $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$ y F.

23. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde IRAK es un resto de unión a IRAK representado por una de las siguientes

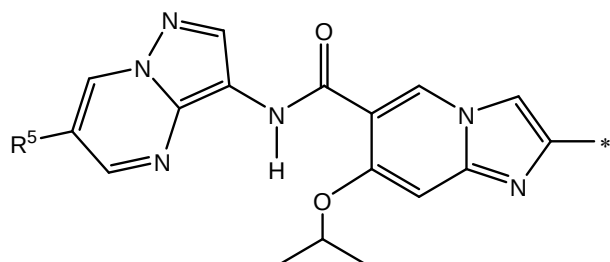
fórmulas:



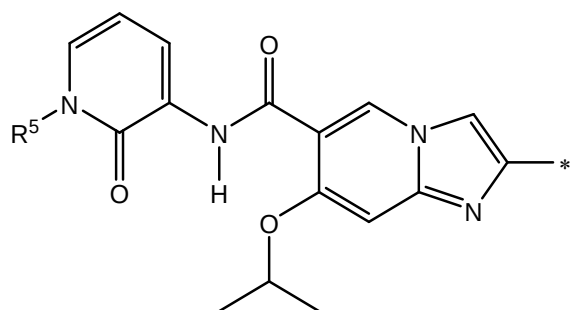
(IA-1a),



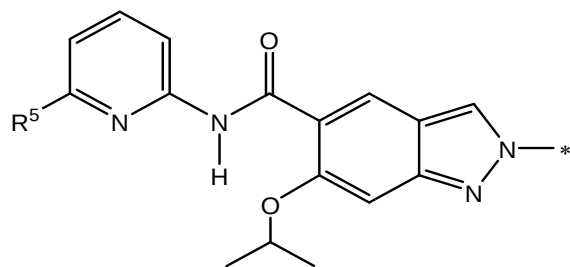
(IA-2a),



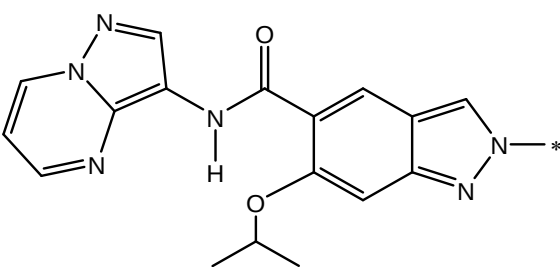
(IA-3a),



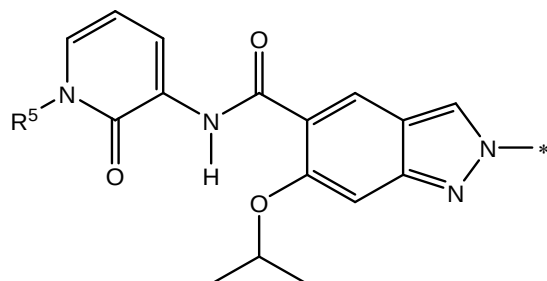
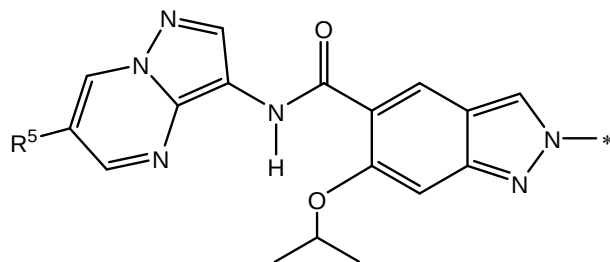
(IA-4a),

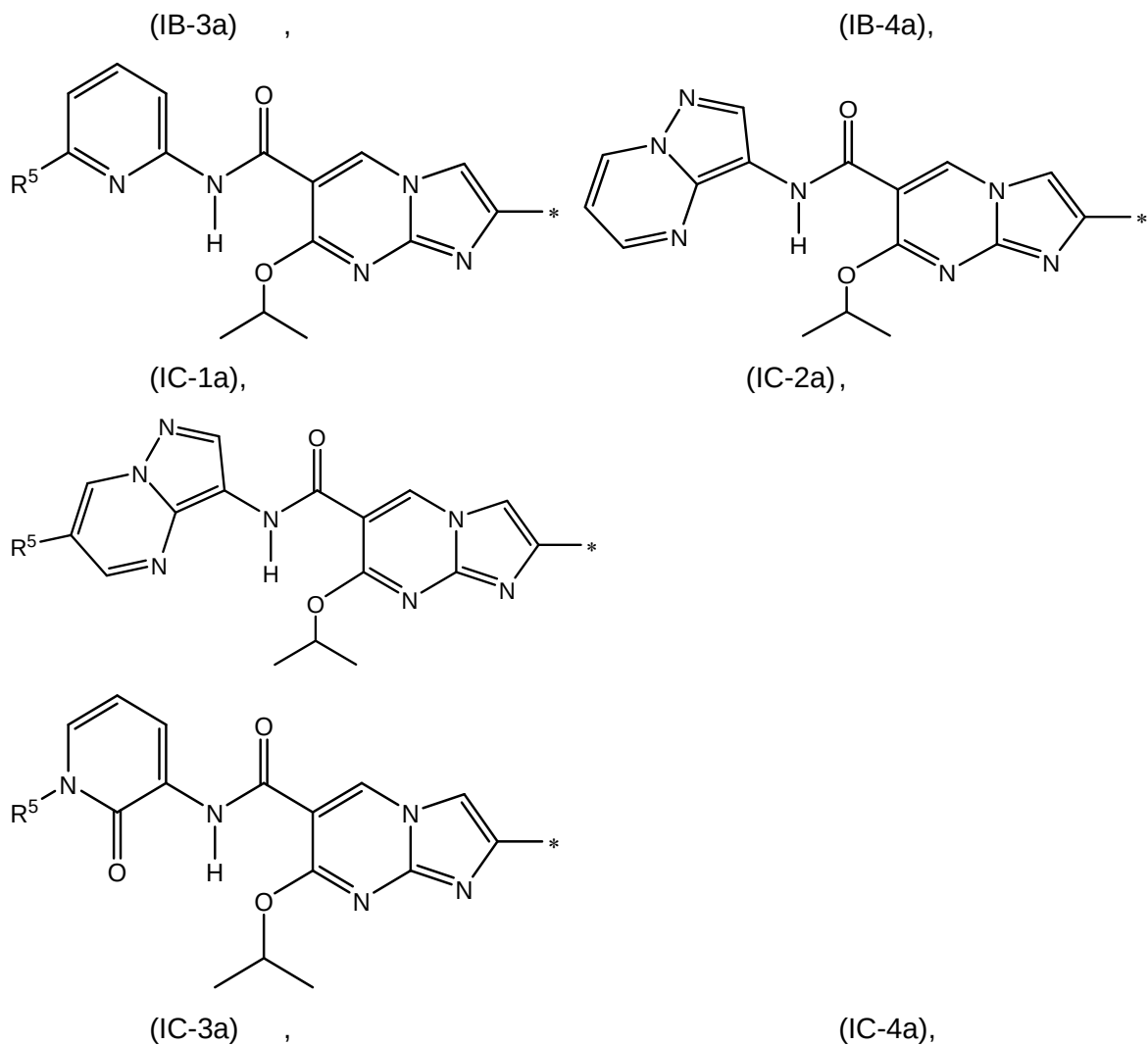


(IB-1a),



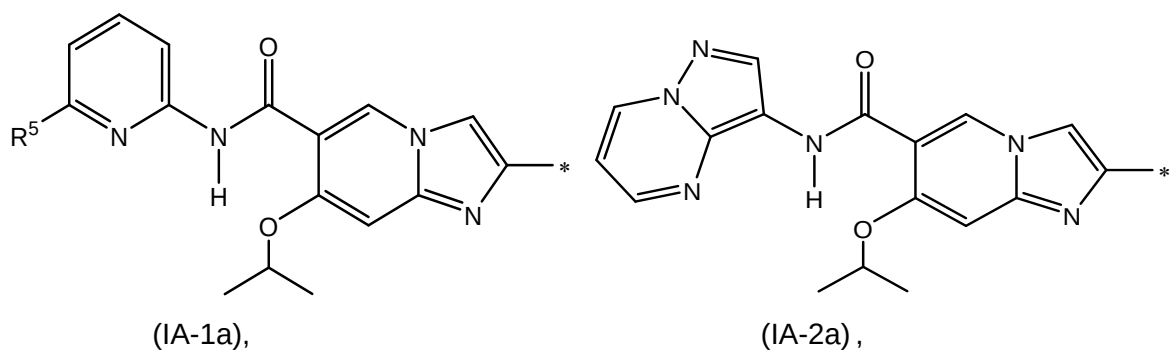
(IB-2a),

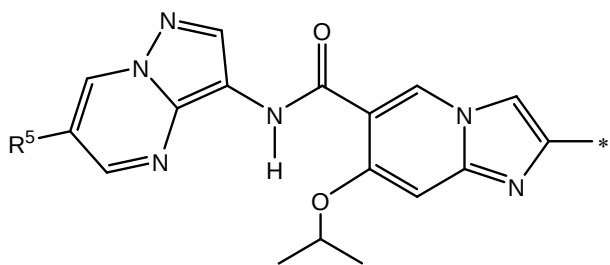




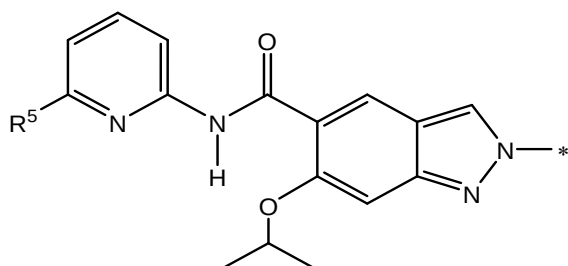
en donde R⁵ es alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₄, en donde dicho cicloalquilo C₃₋₄ está opcionalmente sustituido con 1 halo.

24. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde IRAK es un resto de unión a IRAK representado por una de las siguientes fórmulas:

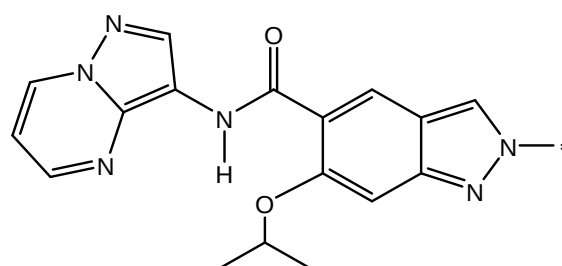




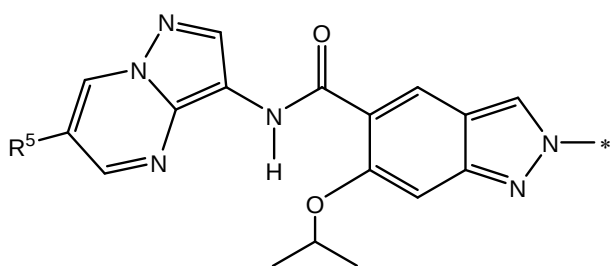
(IA-3a),



(IB-1a),



(IB-2a),



(IB-3a),

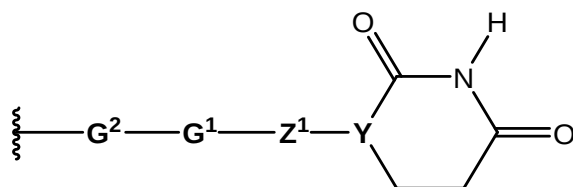
en donde R^5 es alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} .

25. El compuesto de la reivindicación 23 o 24, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este, en donde R^5 es CH_3 , CHF_2 , CF_3 , ciclopropilo o  o .

26. El compuesto de la reivindicación 23 o 24, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es CH_3 , CHF_2 o CF_3 .

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D):



(D)

en donde:

§— representa una unión al enlazador L;

Y es CR^{D1} o N;

Z¹ se selecciona de unión, -NR^{D2}-, -O- y -CH₂-;

G¹ se selecciona de arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado; en donde el arilo de 6 a 10 miembros, el heteroarilo de 5 a 10 miembros y el heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado representado por G¹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{D3};

G² se selecciona de Het₁, *-NR^{D4}-cicloalquilo C₄₋₆-, *-NR^{D4}-Het₁-, *-NR^{D4}-Het₁-alquilo C₁₋₄-, *-alquilo C₁₋₄-C(R^{D1})=Het₁-, *-C(O)-alquilo C₁₋₄-Het₁-, *-Het₁-alquilo C₁₋₆-, *-Het₁-O-, *-C(O)-alquilo C₁₋₄-Het₁-C(O)-, *-C(O)-Het₁-C(O)-, *-C(O)-fenil-, alquilo C₁₋₄-NHC(O)-, *-C(O)-alquilo C₁₋₆-NR^{D4}-, *-NR^{D4}-cicloalquilo-*, *-O-Het₁-, o *-NR^{D4}-alquilo C₁₋₄-Het₁-; en donde *- representa una unión con el enlazador L y *— representa un enlace con G¹;

Het₁ es un heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 7 a 11 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{D5};

R^{D1} se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ o halógeno;

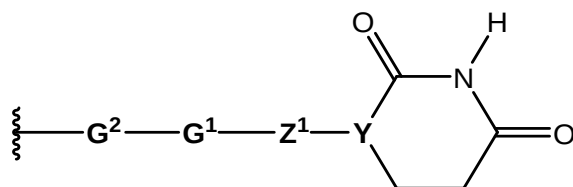
R^{D2} es H o alquilo C₁₋₃;

R^{D3} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R^{D4} es H o alquilo C₁₋₃; y

R^{D5} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D):



(D)

en donde:

§— representa una unión al enlazador L;

Y es CR^{D1} o N;

Z¹ se selecciona de unión, -NR^{D2}-, -O- y -CH₂-;

G¹ se selecciona de arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado; en donde el arilo de 6 a 10 miembros, el heteroarilo de 5 a 10 miembros y el heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado representado por G¹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{D3};

G² se selecciona de Het₁, *-NR^{D4}-Het₁-*, *-NR^{D4}-Het₁-alquilo C₁₋₄-, *-alquilo C₁₋₄-C(R^{D1})=Het₁-, *-C(O)-alquilo C₁₋₄-Het₁-, *-Het₁-alquilo C₁₋₆-, *-Het₁-O-, *-C(O)-alquilo C₁₋₄-Het₁-C(O)-*, *-C(O)-Het₁-C(O)-*, *-C(O)-fenil-alquilo C₁₋₄-NHC(O)-*; en donde *- representa una unión con el enlazador L y * - representa un enlace con G¹;

Het₁ es un heterociclo monocíclico de 4 a 7 miembros o un heterociclo bicíclico de 7 a 11 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{D5};

R^{D1} se selecciona de H, alquilo C₁₋₆ o halógeno;

R^{D2} es H o alquilo C₁₋₃;

en cada caso, cada R^{D3} se selecciona independientemente entre H, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄;

R^{D4} es H o alquilo C₁₋₃; y

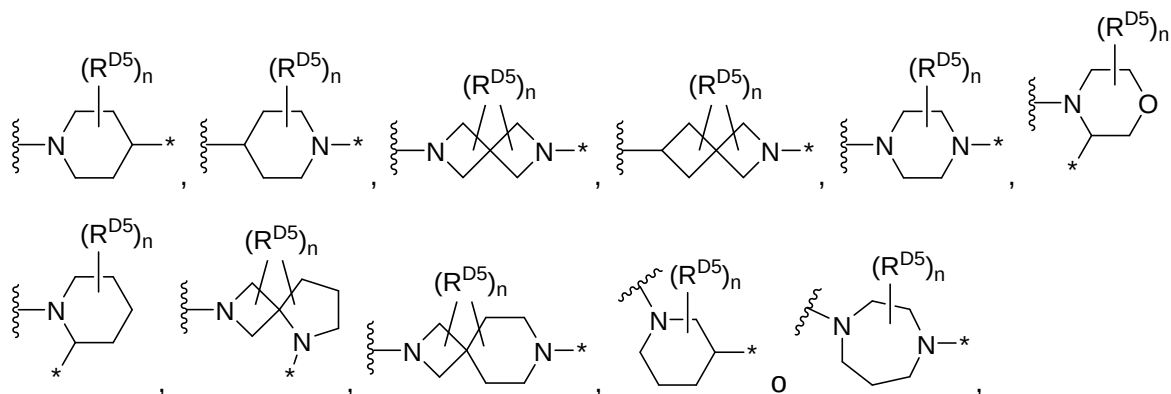
R^{D5} se selecciona, en cada caso, independientemente entre H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

29. El compuesto de la reivindicación 27 o 28, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Het₁ es un heterociclo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno o un heterociclo espirobicíclico saturado de 7 a 8 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{D5}.

30. El compuesto de la reivindicación 27 o 28, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Het_1 es piperidina, piperazina, 1,4-diazepano, morfolina, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2,5-diazaespiro[3.4]octano, 2,7-diazaespiro[3.5]nonano o 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{D5} .

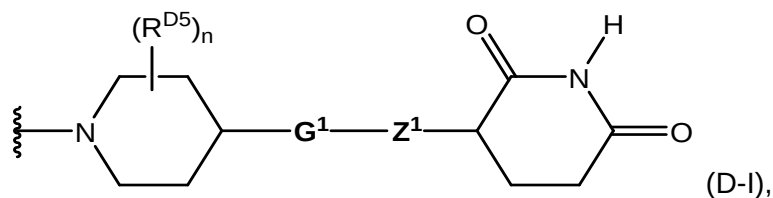
31. El compuesto de la reivindicación 27 o 28, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Het_1 es piperidina, piperazina, 2-azaespiro[3.3]heptano o 2,6-diazaespiro[3.3]heptano, cada una de los cuales está opcionalmente sustituida con 1 o 2 R^{D5} .

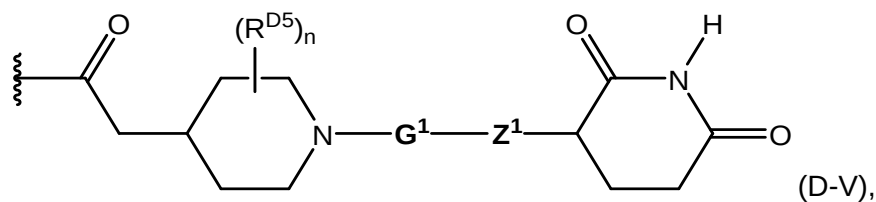
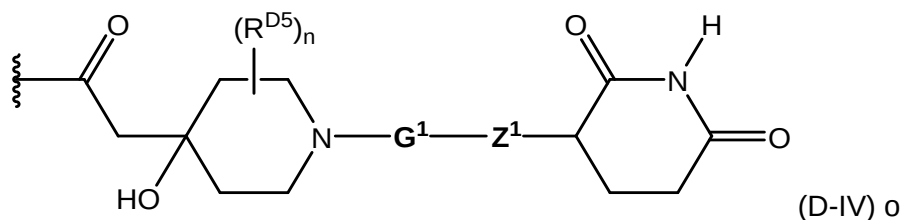
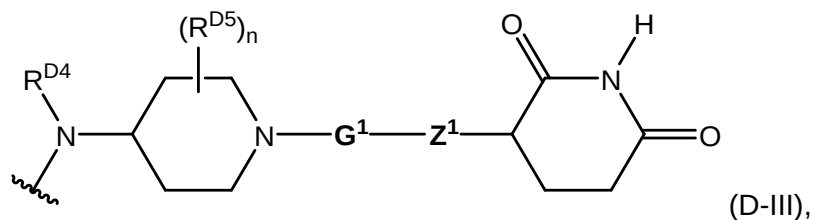
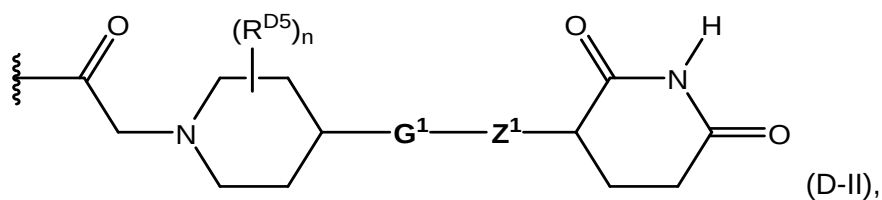
32. El compuesto de la reivindicación 30, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Het_1 está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



en donde n es 0, 1 o 2, --- representa una unión directa o indirecta al enlazador L , y ---^* representa una unión directa o indirecta a G^1 .

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) o (D-V):





en donde:

— representa una unión al enlazador L;

Z¹ se selecciona de unión, -NR^{D2}- y -O-;

G¹ se selecciona de arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado; en donde el arilo de 6 a 10 miembros, el heteroarilo de 5 a 10 miembros y el heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado representado por G¹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{D3};

R^{D2} es alquilo C₁₋₃;

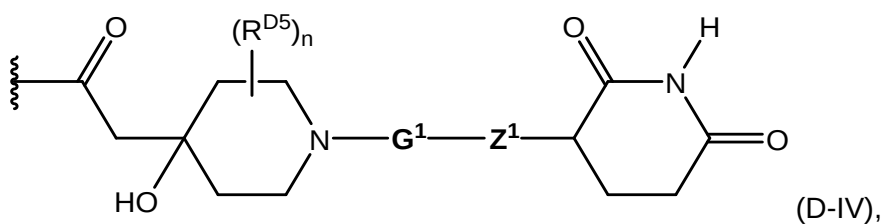
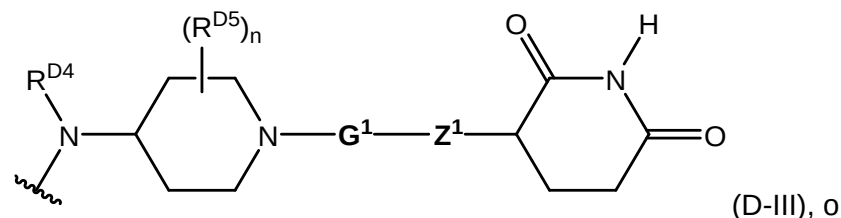
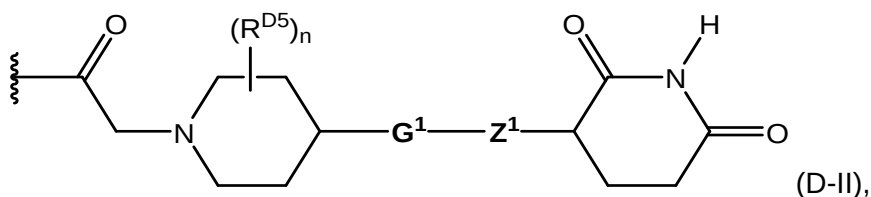
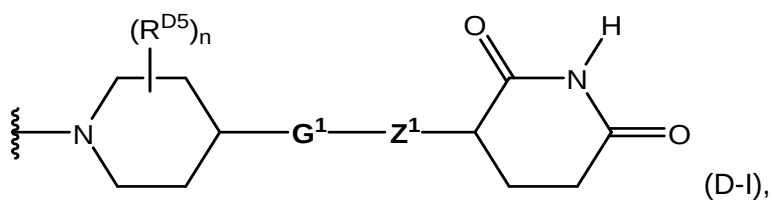
R^{D3} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄;

R^{D4} es H o alquilo C₁₋₃;

R^{D5} es halógeno; y

n es 0, 1 o 2.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde DSM es un resto de señalización de degradación de fórmula (D-I), (D-II), (D-III) (D-IV) o (D-V):



en donde:

~— representa una unión al enlazador L;

Z¹ se selecciona de una unión, -NR^{D2}- y -O-;

G¹ se selecciona de arilo de 6 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado; en donde el arilo de 6 a 10 miembros, el heteroarilo de 5 a 10 miembros y el heterociclo de 4 a 11 miembros parcialmente saturado representado por G¹ están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{D3};

R^{D2} es alquilo C₁₋₃;

R^{D3} se selecciona, en cada caso, independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄;

R^{D4} es alquilo C₁₋₃;

R^{D5} es halógeno; y

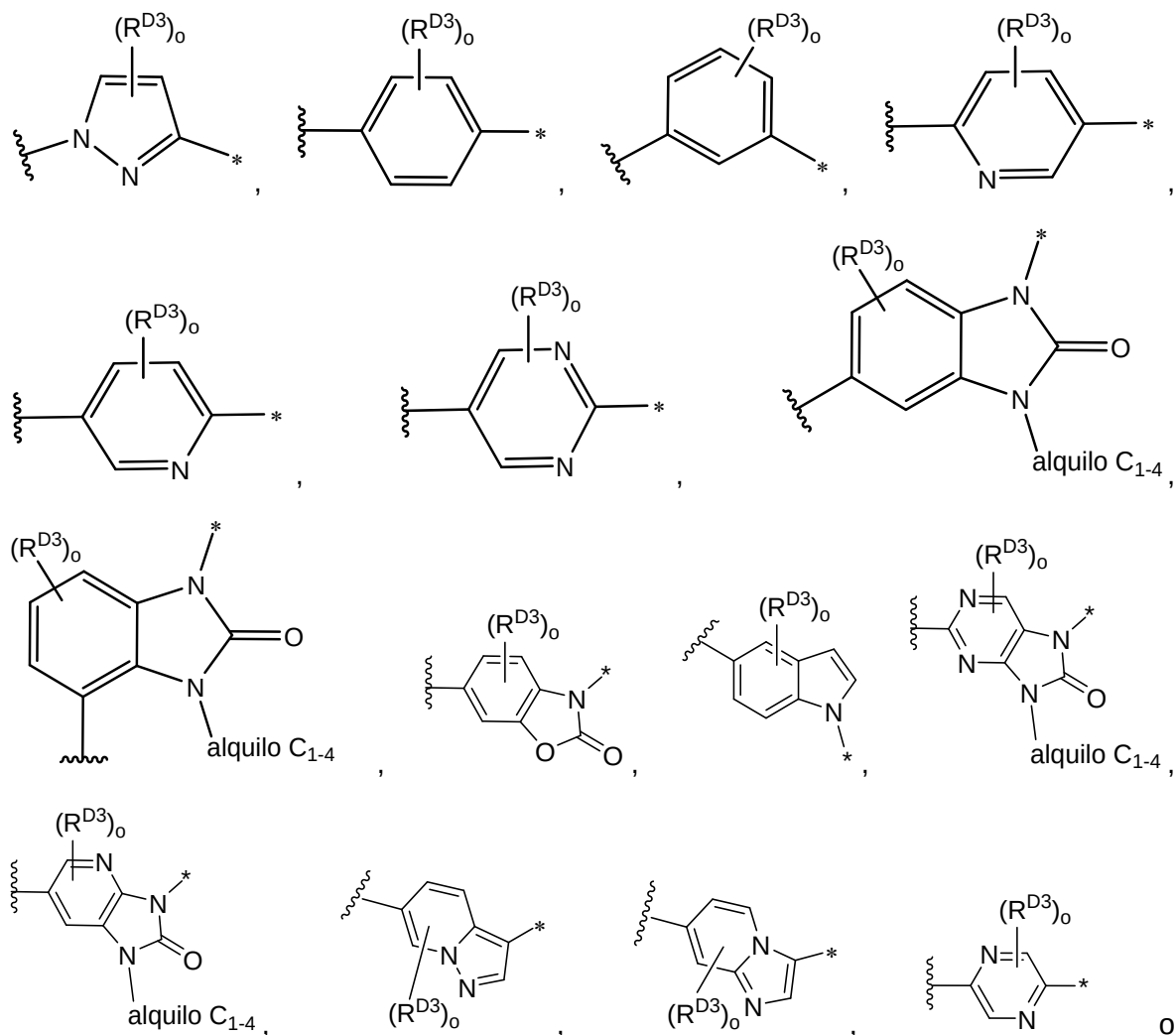
n es 0, 1 o 2.

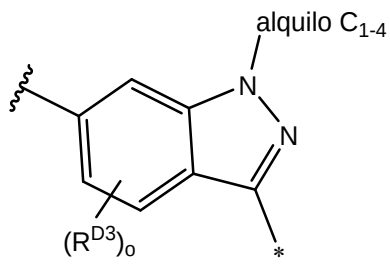
35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G¹ se selecciona de fenilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona,

7,9-dihidro-8H-purin-8-ona, 1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona, pirazinilo, indazolilo e indolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{D3} .

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G^1 se selecciona de fenilo, pirazolilo, piridinilo y pirimidinilo, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo e indolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^{D3} .

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G^1 está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

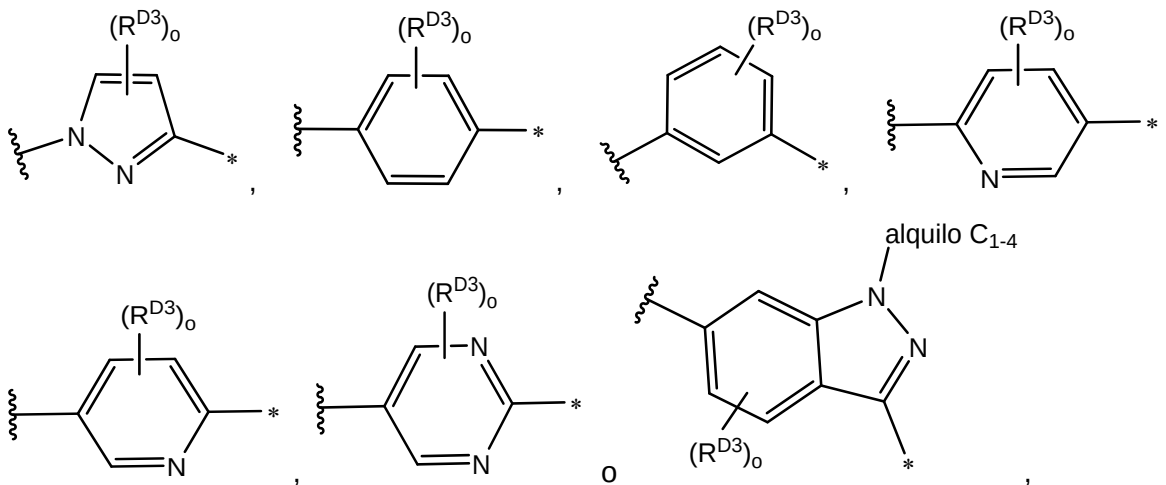




en donde o es 0, 1 o 2, ξ — representa una unión con G^2 , y —* representa una unión con Z^1 .

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G^1 es arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde el arilo de 6 a 10 miembros y el heteroarilo de 5 a 10 miembros representados por G^1 están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 R^{D3} .

39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde G^1 está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:



en donde o es 0, 1 o 2, ξ — representa una unión con G^2 , y —* representa una unión con Z^1 .

40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{D1} es H, $-CH_3$ o F.

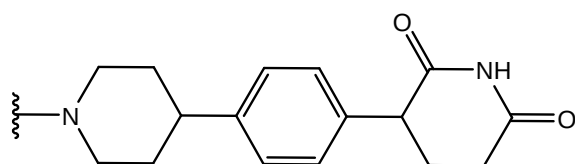
41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{D2} es H.

42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, en cada caso, R^{D3} se selecciona independientemente de H, Cl, F y $-CH_3$.

43. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{D4} es $-CH_3$.

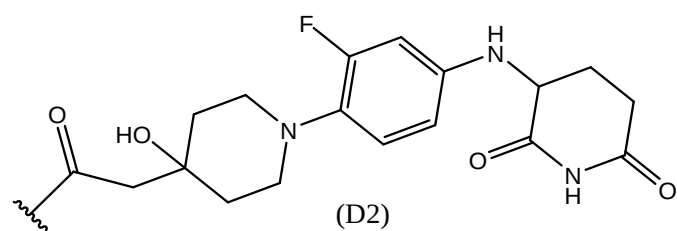
44. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, en cada caso, R^{D5} es independientemente F u OH.

45. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde DSM representa cualquiera de los siguientes unidos a L:



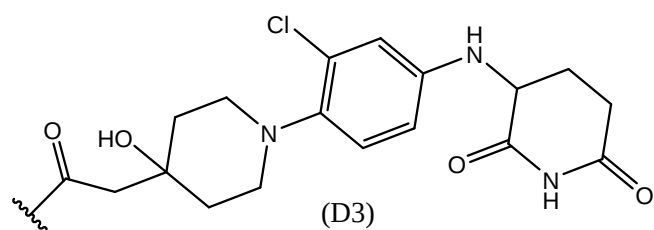
(D1)

,



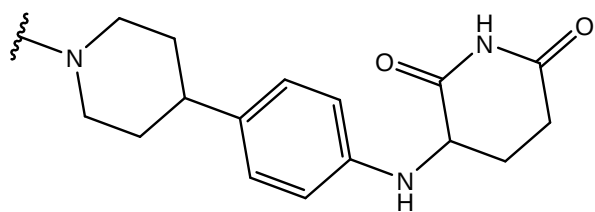
(D2)

,



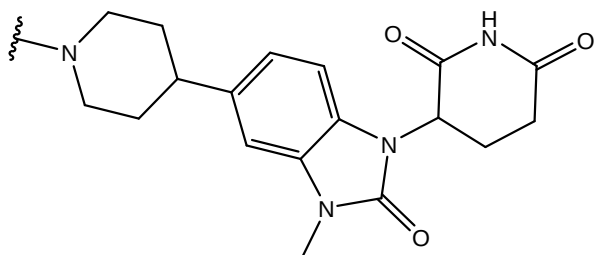
(D3)

,



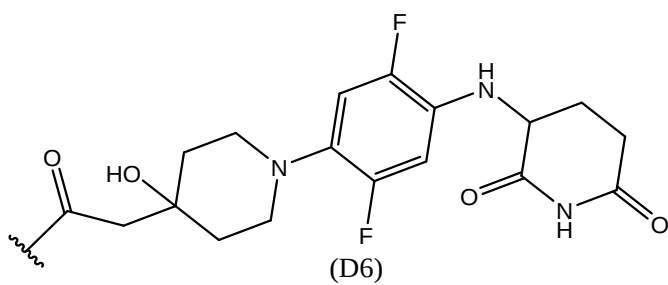
(D4)

,



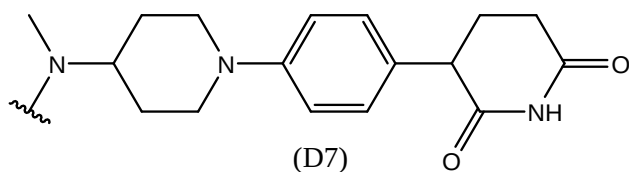
(D5)

,



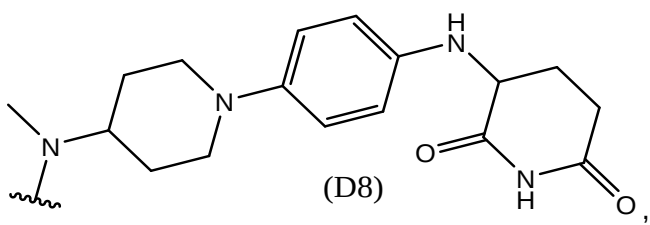
(D6)

,



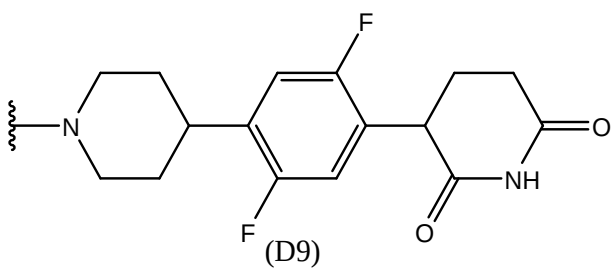
(D7)

,



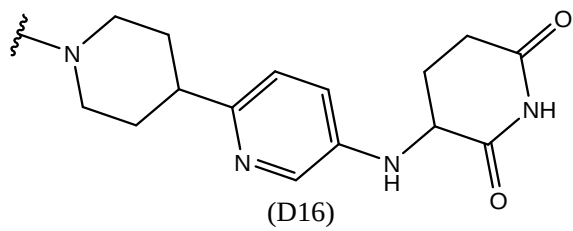
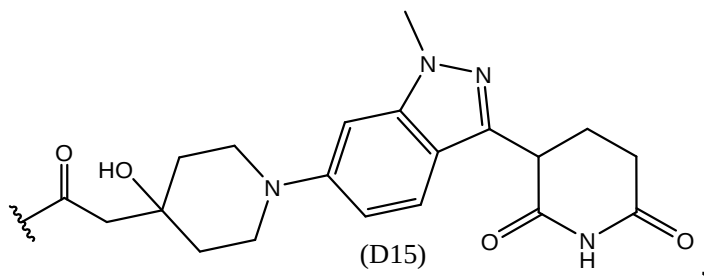
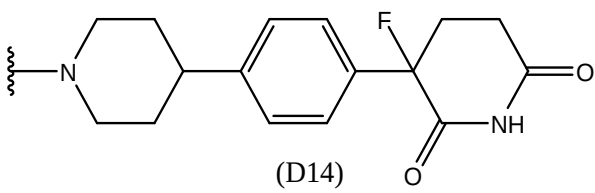
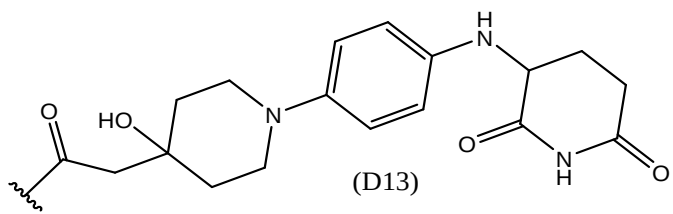
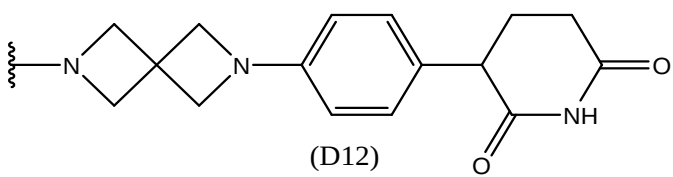
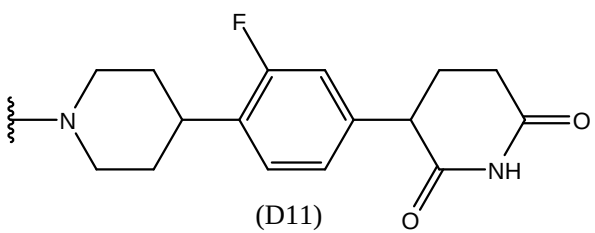
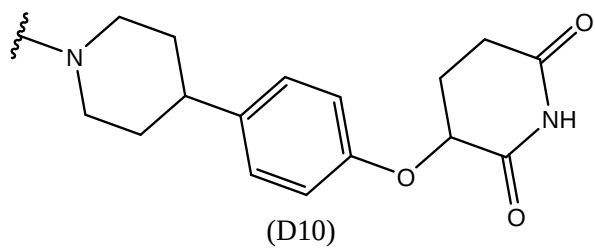
(D8)

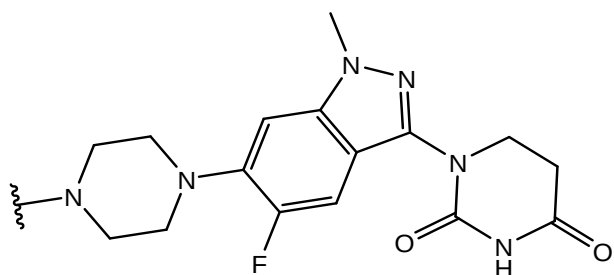
,



(D9)

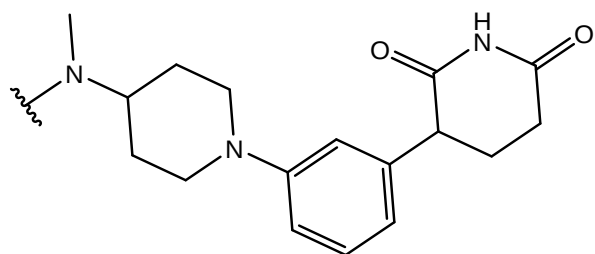
,





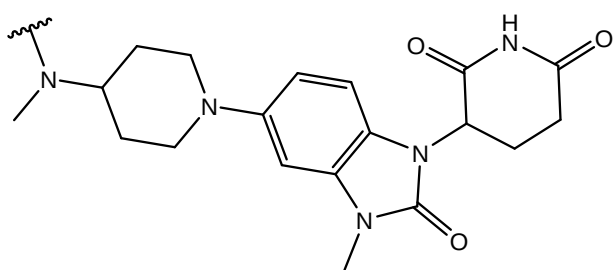
(D17)

,



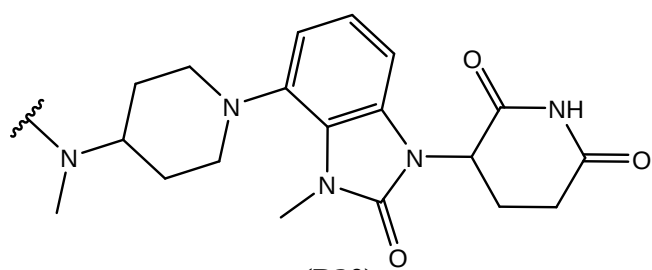
(D18)

,



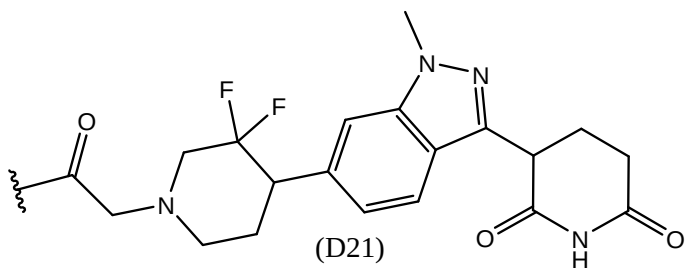
(D19)

,



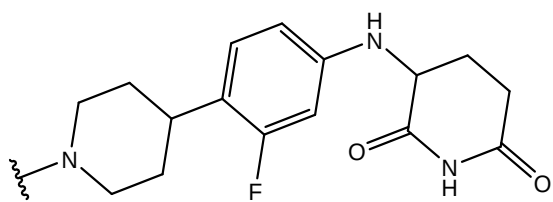
(D20)

,



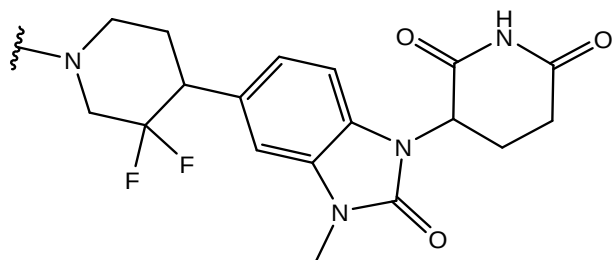
(D21)

,



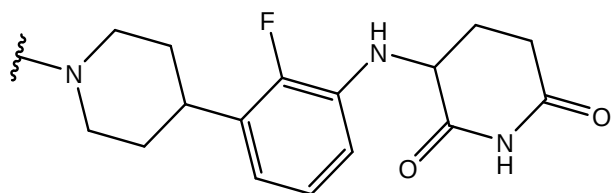
(D22)

,



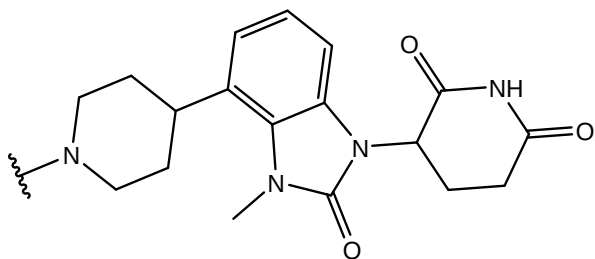
(D23)

,



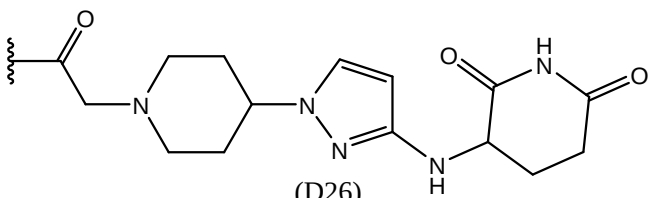
(D24)

,



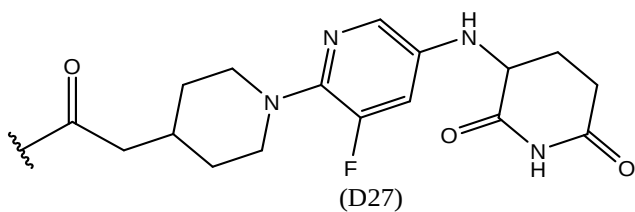
(D25)

,



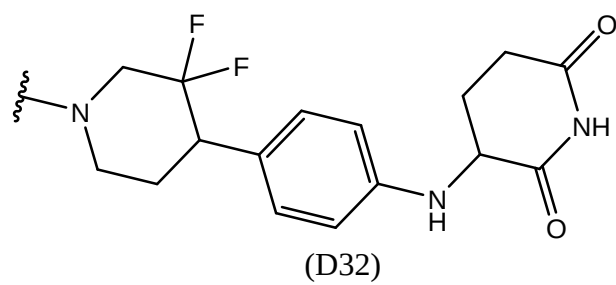
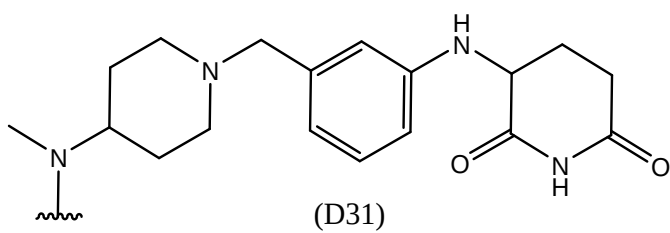
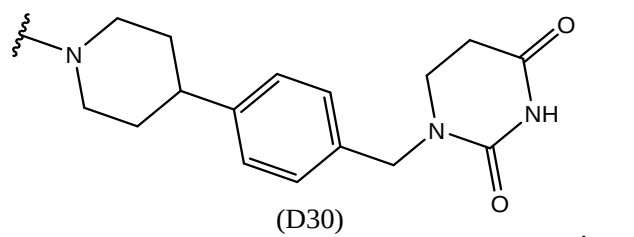
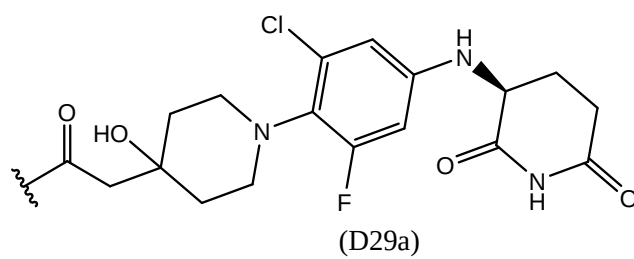
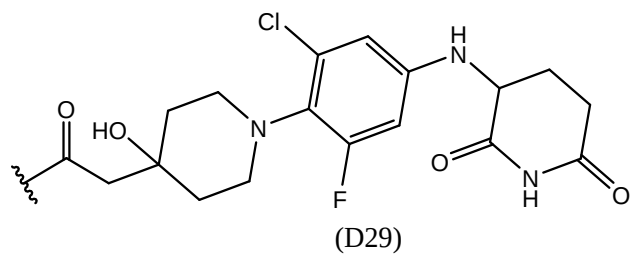
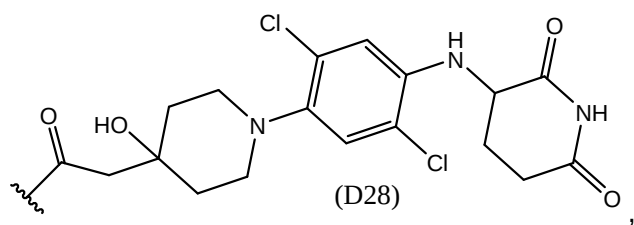
(D26)

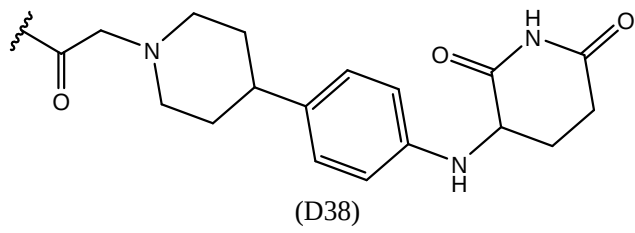
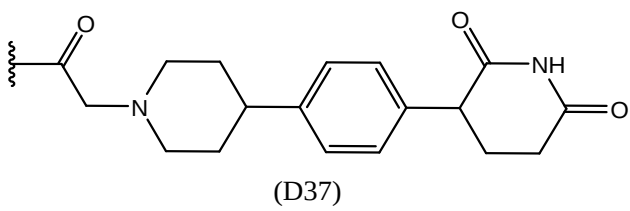
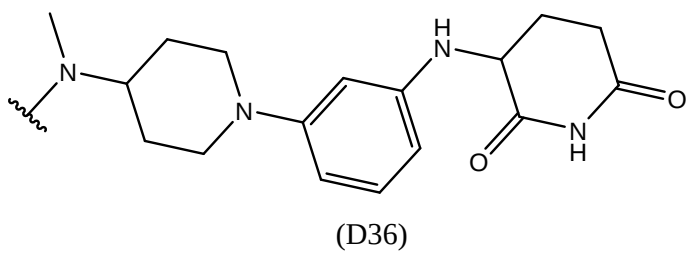
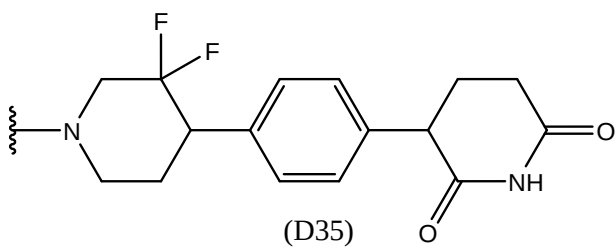
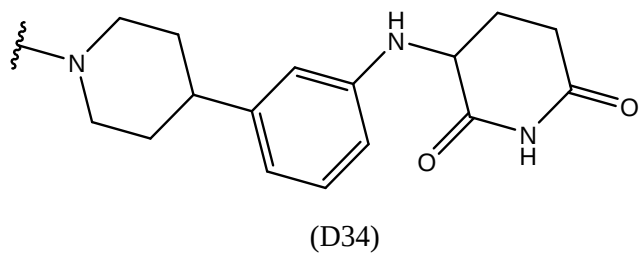
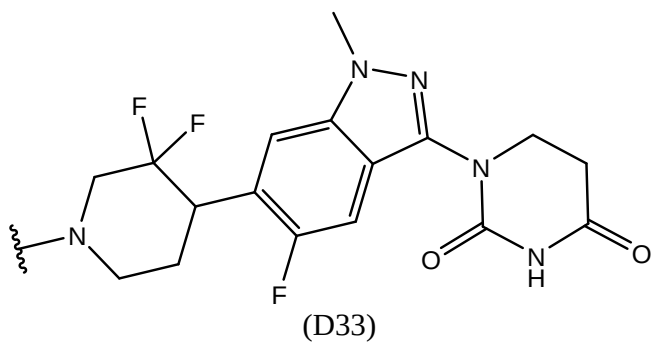
,

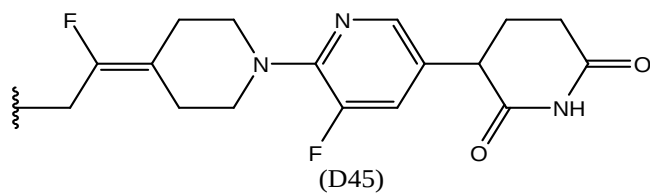
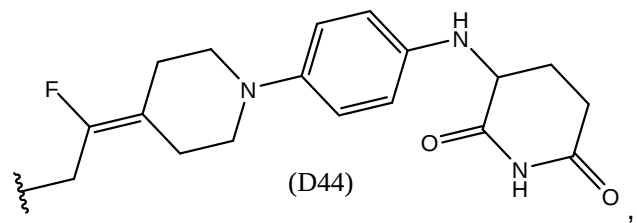
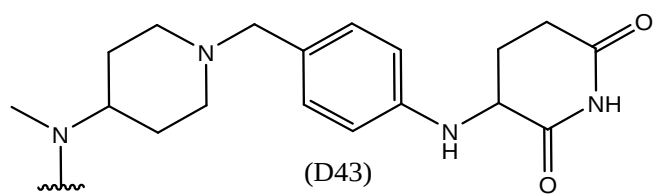
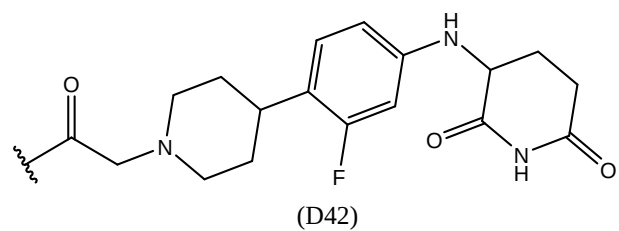
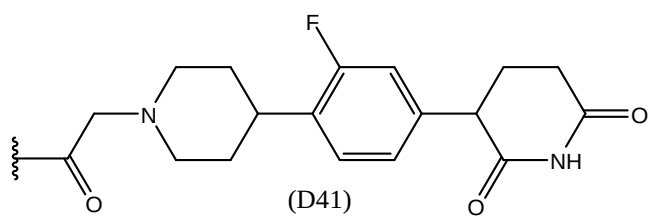
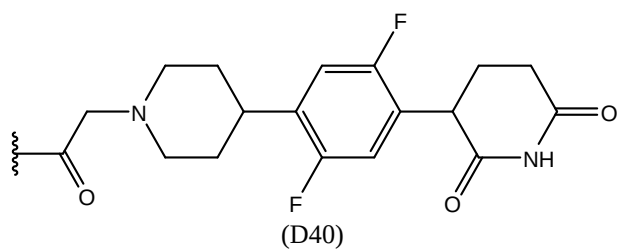
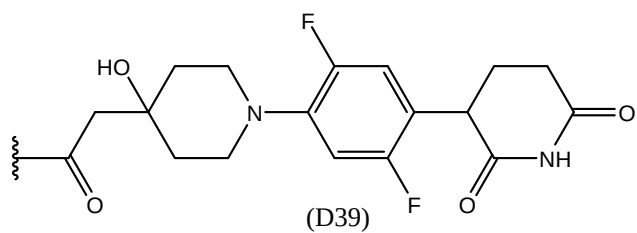


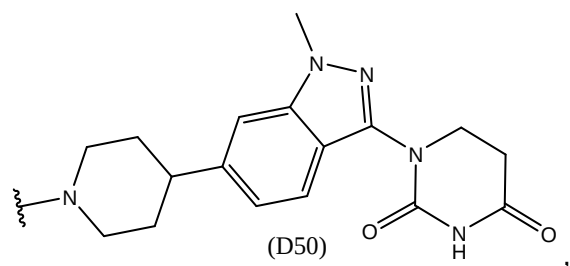
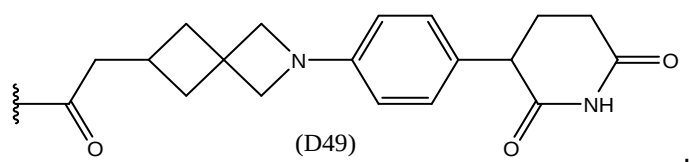
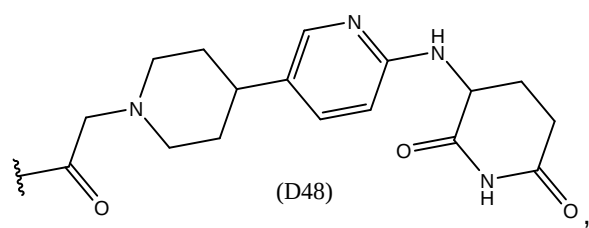
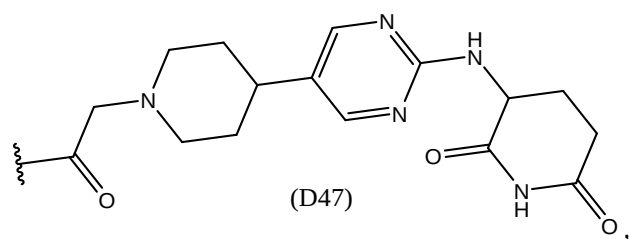
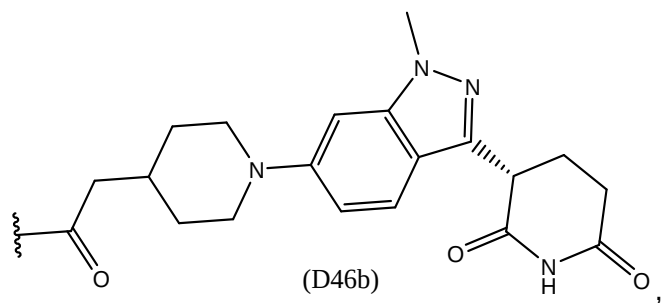
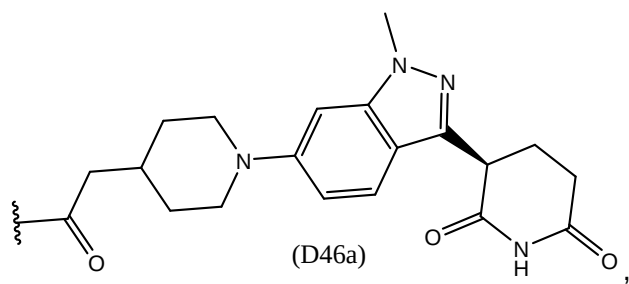
(D27)

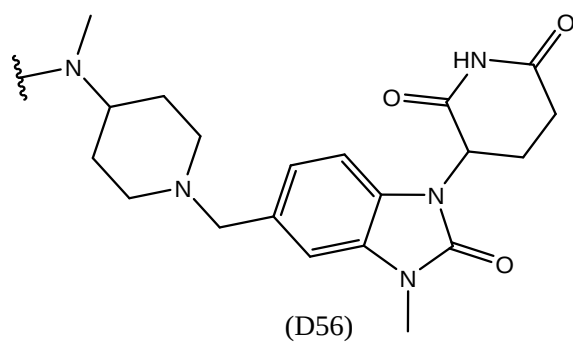
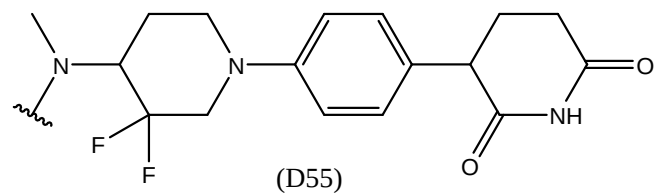
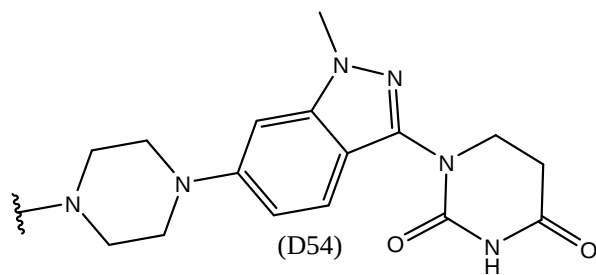
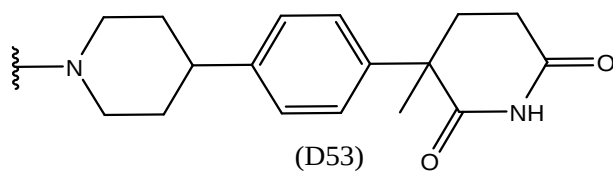
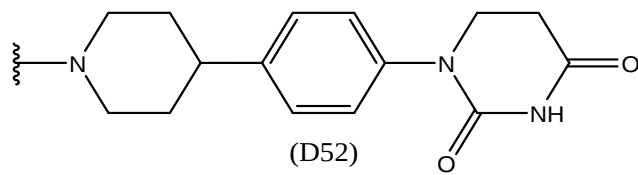
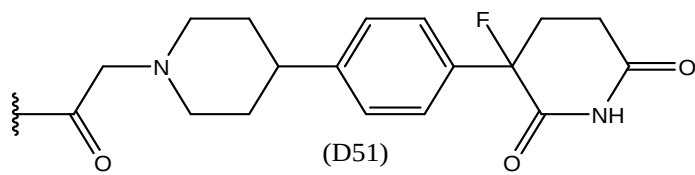
,

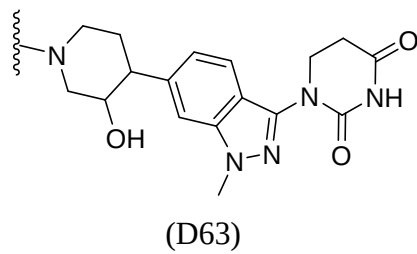
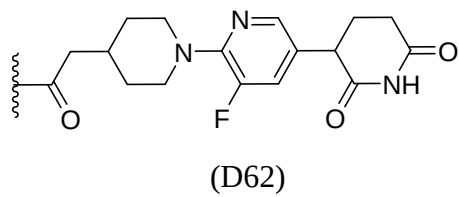
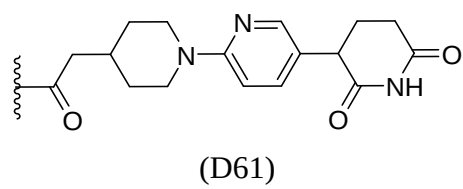
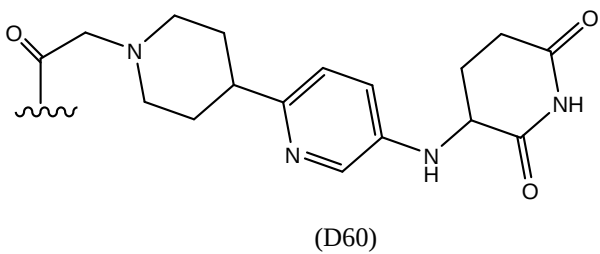
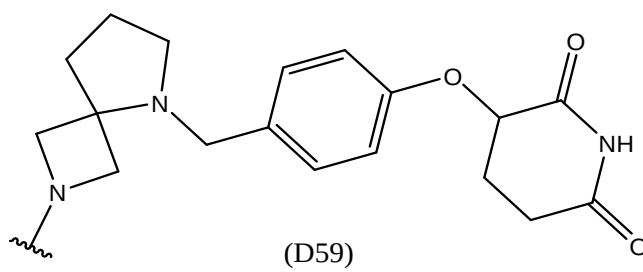
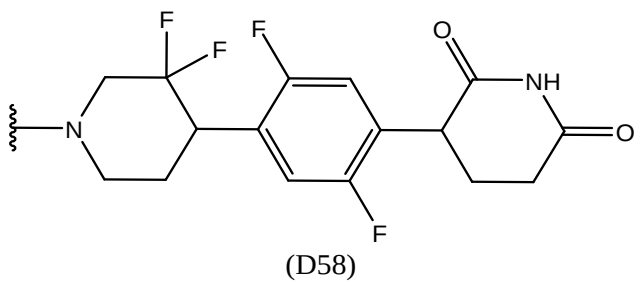
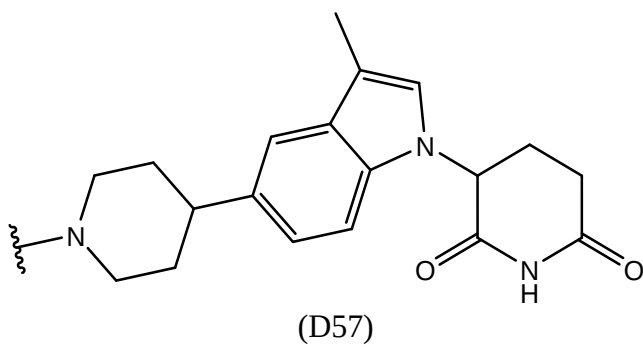


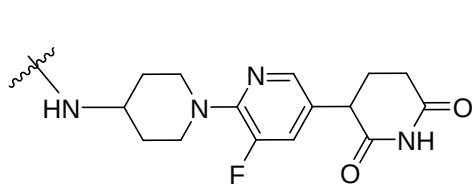




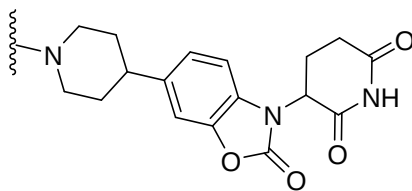




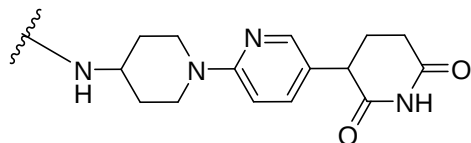




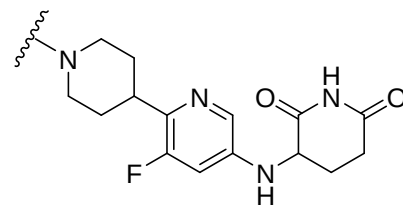
(D64)



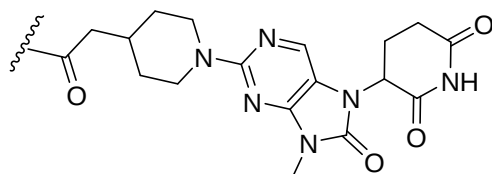
(D65)



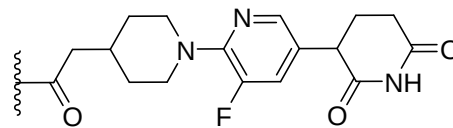
(D66)



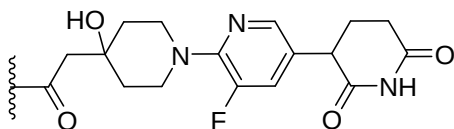
(D67)



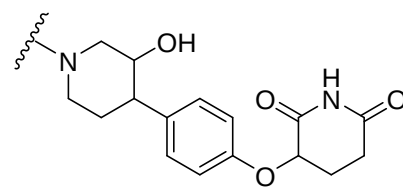
(D68)



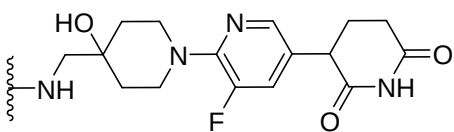
(D69)



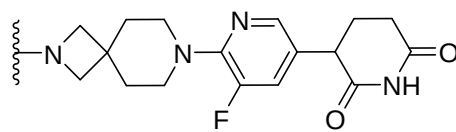
(D70)



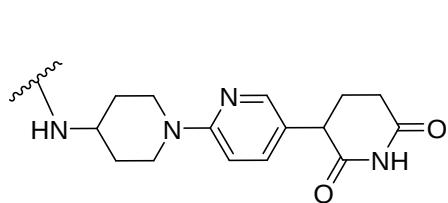
(D71)



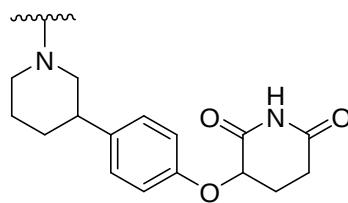
(D72)



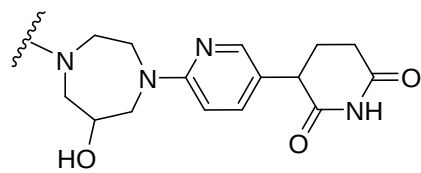
(D73)



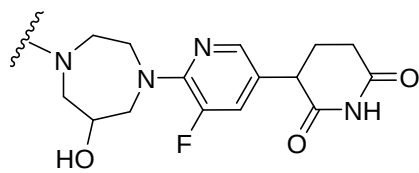
(D74)



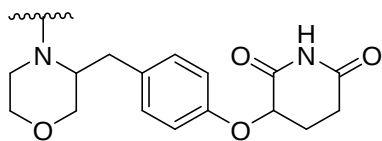
(D75)



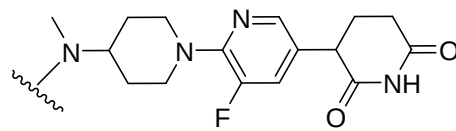
(D76)



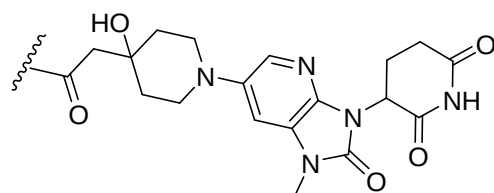
(D77)



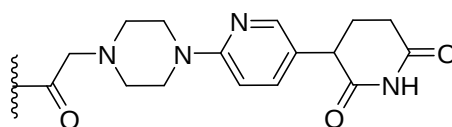
(D78)



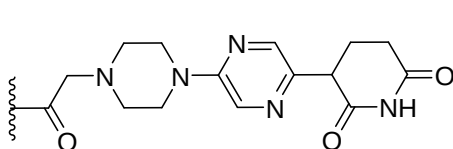
(D79)



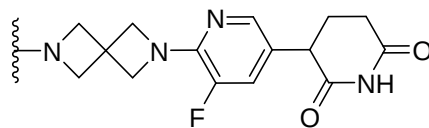
(D80)



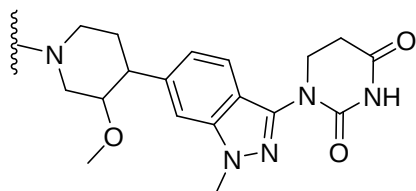
(D81)



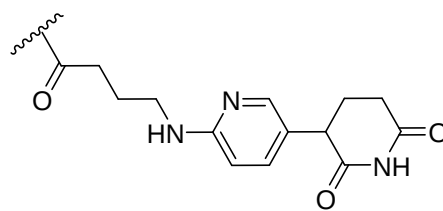
(D82)



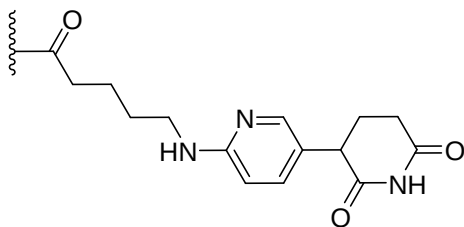
(D83)



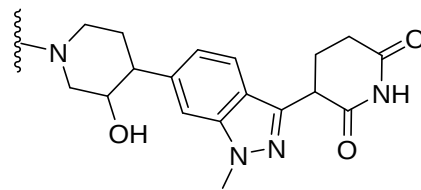
(D84)



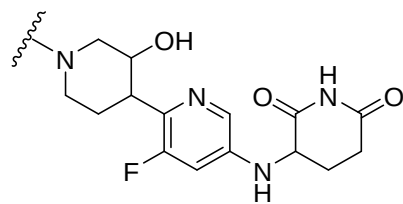
(D85)



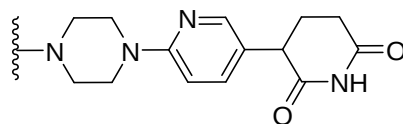
(D86)



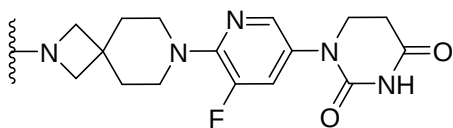
(D87)



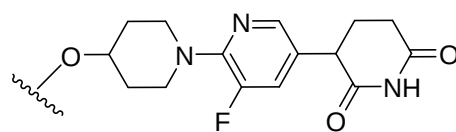
(D88)



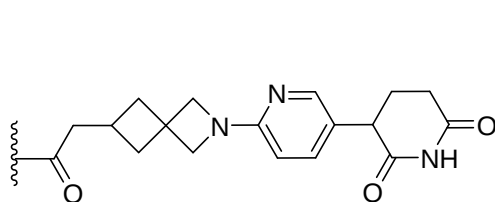
(D89)



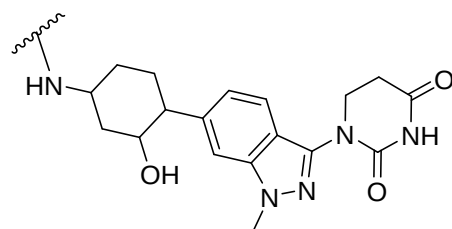
(D90)



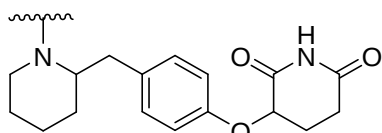
(D91)



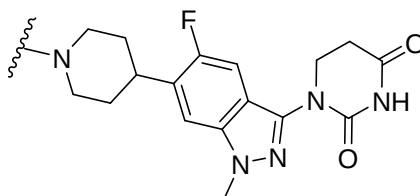
(D92)



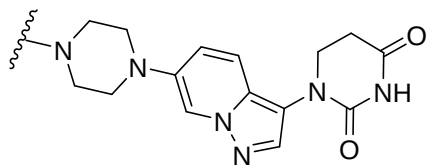
(D93)



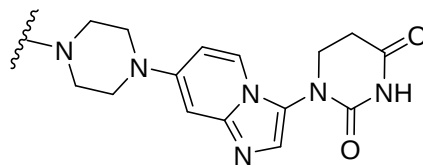
(D94)



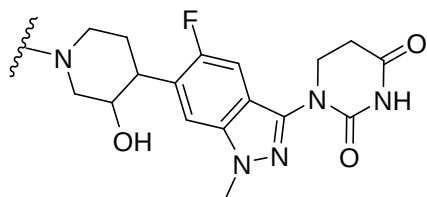
(D95)



(D96)

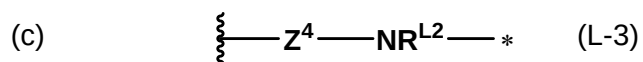
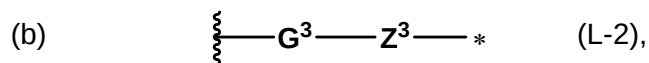
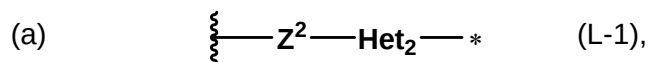


(D97)



(D98)

46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es una unión, alquilo C₁₋₈ o está representado por la fórmula (L-1), (L-2) o (L-3):



en donde:

Z² es una unión o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Het₂ es un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{L1};

G³ es cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclo de 4 a 7 miembros; en donde el cicloalquilo C₃₋₇ y el heterociclo de 4 a 7 miembros representado por G³ están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{L3};

Z³ es alquilo C₁₋₄, -C(O)- o * -alquilo C₁₋₄ -C(O)-*, en donde * - representa una unión conectada a G³; -* es una unión conectada a DSM; y el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Z⁴ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con R^{L4};

en cada caso, cada R^{L1} se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R^{L2} es H o alquilo C₁₋₄;

en cada caso, cada R^{L3} se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

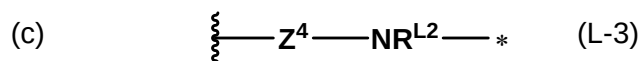
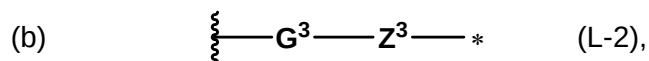
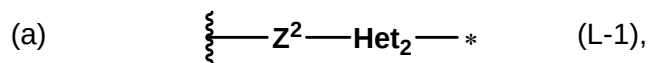
R^{L4} es halo, -OR^{L5} o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heterociclo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heterociclo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R^{L5} es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

§— representa una unión con el resto de unión de IRAK; y

—* representa una unión con el resto de señalización de degradación DSM.

47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es una unión, alquilo C₁₋₈ o está representado por la fórmula (L-1), (L-2) o (L-3):



en donde:

Z² es una unión o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Het₂ es un heterociclo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^{L1};

G³ es cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclo de 4 a 7 miembros; donde el cicloalquilo C₃₋₇ y el heterociclo de 4 a 7 miembros representado por G³ están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{L3};

Z³ es alquilo C₁₋₄ o *—alquilo C₁₋₄—C(O)—*, en donde *— representa una unión conectada a G³; —* es una unión conectada al DSM; y el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

Z⁴ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con R^{L4};

en cada caso, cada R^{L1} se selecciona independientemente de H, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄;

R^{L2} es H o alquilo C₁₋₄;

en cada caso, cada R^{L3} se selecciona independientemente de H, halógeno, haloalquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄;

R^{L4} es halo, —OR^{L5} o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, heterociclo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo, fenilo, heterociclo saturado monocíclico de 4 a 7 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R^{L5} es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

§— representa una unión con el resto de unión a IRAK; y

—* representa una unión con el resto de señalización de degradación DSM.

48. El compuesto de la reivindicación 46 o 47, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^2 es una unión o $-CH_2-$;

Het₂ se selecciona de azetidino, piperidino y pirrolidino; en donde el azetidino, piperidino y pirrolidino representados por Het₂ están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{L1} ;

G^3 es ciclohexilo o piperidino; en donde el ciclohexilo y el piperidino representados por G^3 están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{L3} ;

Z^3 es $-CH_2-$ o $^*-CH_2-C(O)-^*$; y

Z^4 es $-CH_2-$ opcionalmente sustituido por R^{L4} .

49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 46 a 48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

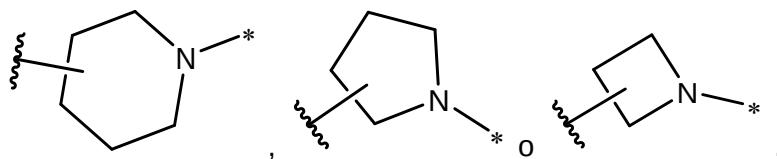
R^{L1} es H;

R^{L2} es H;

R^{L3} es H;

R^{L4} es bencilo.

50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 46 a 48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está representado por la fórmula (L-1) y Het₂ está representado por una de las fórmulas:

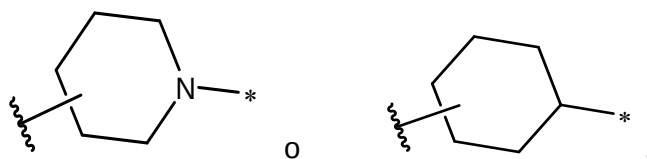


en donde:

— representa una unión a Z^2 ; y

—* representa una unión con el resto de señalización de degradación DSM.

51. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 46 a 48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está representado por la fórmula (L-2) y G^3 está representado por una de las fórmulas:

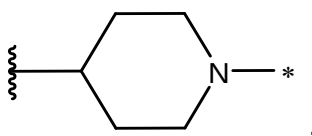


en donde:

— representa una unión con el resto de unión de IRAK; y

—* representa una unión a Z^3 .

52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 46 a 48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está representado por la fórmula (L-1) y Het_2 es:

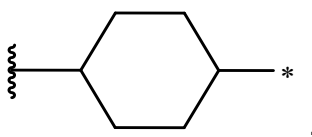


en donde:

— representa una unión a Z^2 ; y

—* representa una unión con el resto de señalización de degradación DSM.

53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 46 a 48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está representado por la fórmula (L-2) y G^3 está representado por:

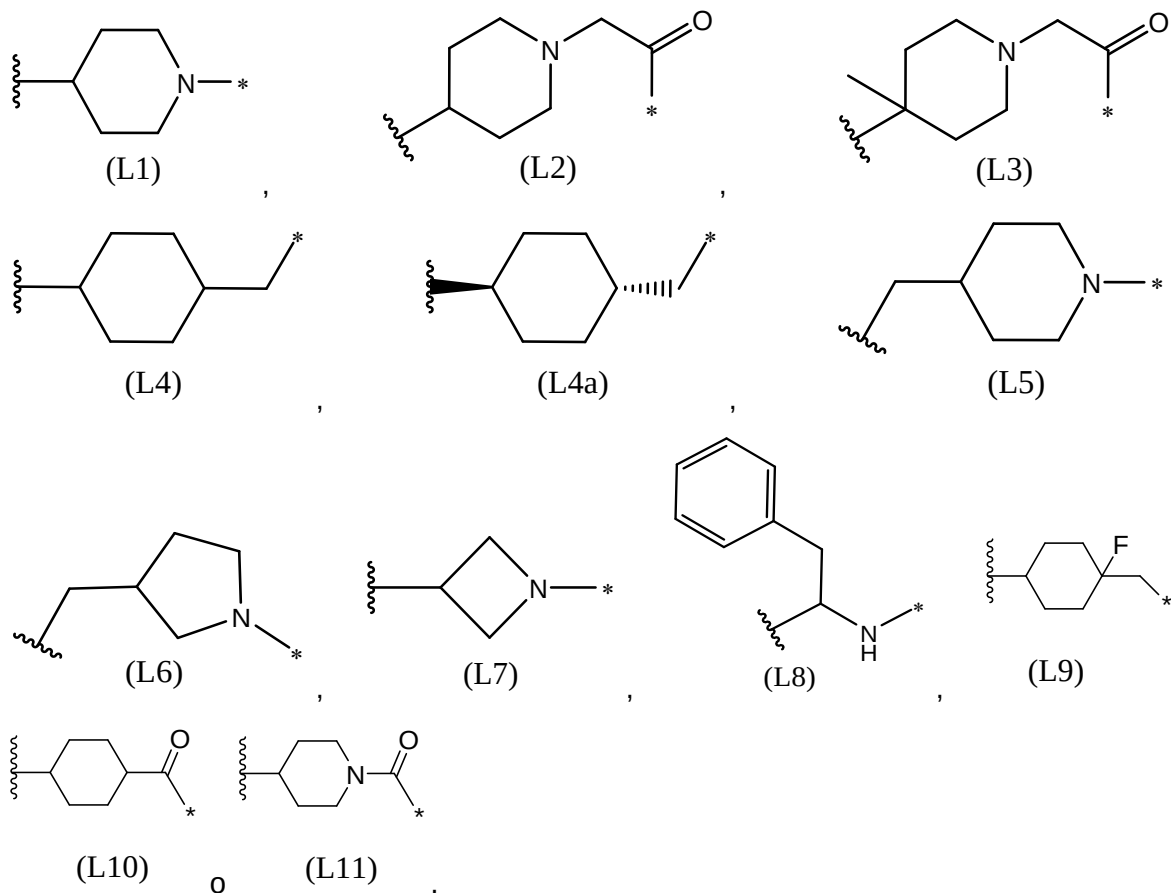


en donde:

— representa una unión con el resto de unión de IRAK; y

—* representa una unión a Z^3 .

54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está representado por cualquiera de las siguientes fórmulas:

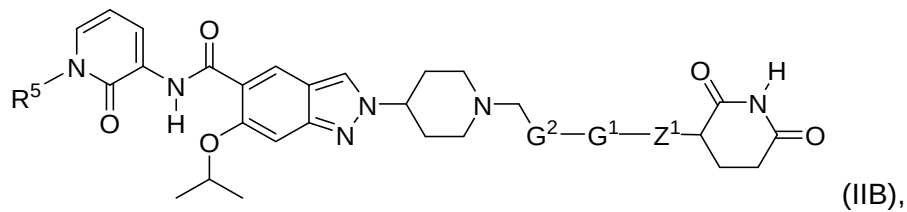
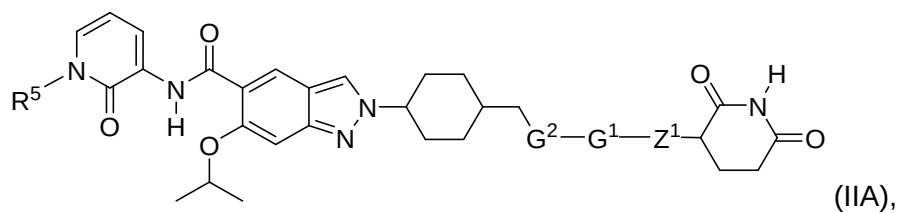


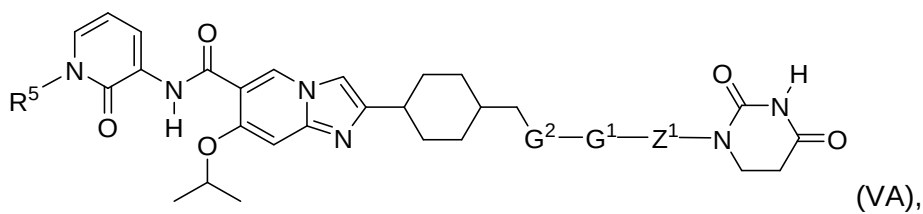
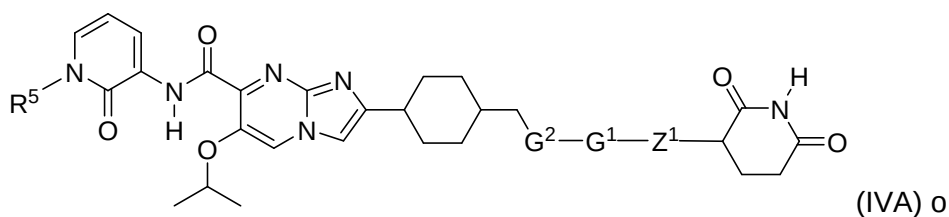
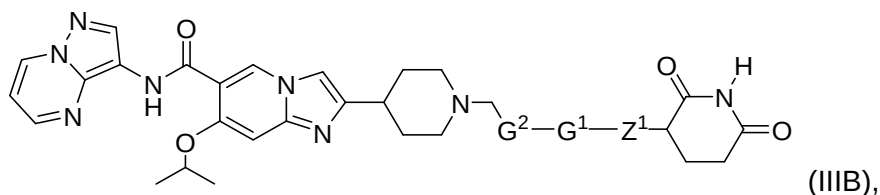
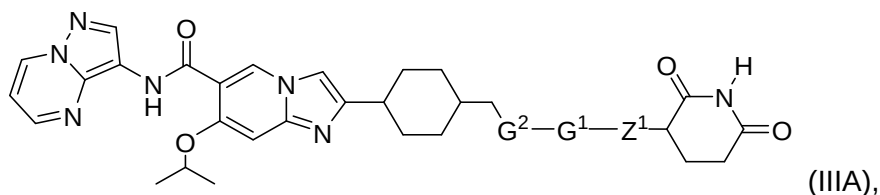
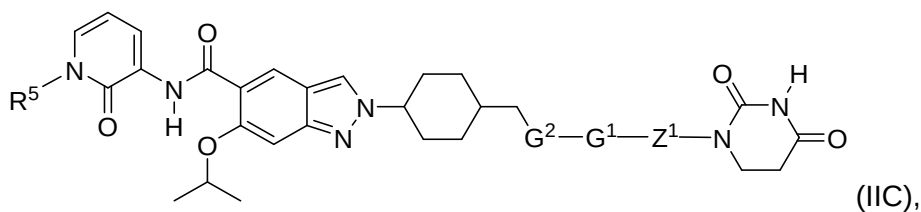
en donde:

— representa una unión con el resto de unión de IRAK; y

—* representa una unión con el resto de señalización de degradación DSM.

55. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:





o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z¹ es una unión u -O-;

G¹ es fenilo, un heteroarilo de 6 miembros o un heterociclo bicíclico parcialmente saturado de 9 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C₁₋₂;

G² es Het₁, *-NR^{D4}-Het₁-, o *-C(O)-alquilo C₁₋₂-Het₁-, en donde *- representa una unión al enlazador L y *- representa una unión a G¹;

Het₁ es piperidina opcionalmente sustituida con 1 o 2 halo u OH;

R⁵ es cicloalquilo C₃₋₄ está opcionalmente sustituido con 1 halo; y

R^{D4} es H o alquilo C₁₋₂.

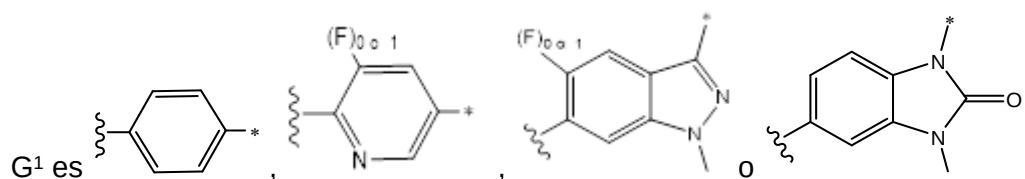
56. El compuesto de la reivindicación 55, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

G^1 es fenilo, piridinilo, indazolilo o 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo y alquilo C_{1-2} ;

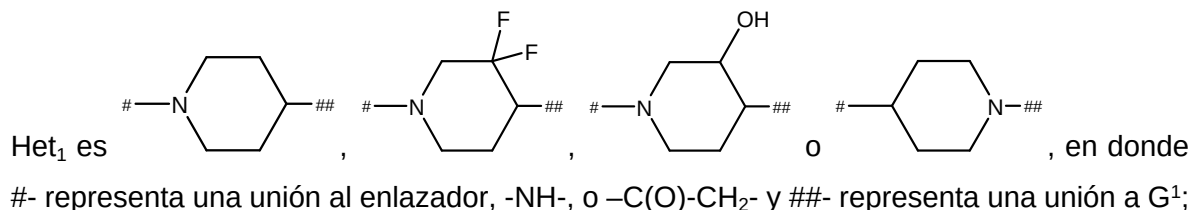
G^2 es Het_1 , $*-NH-Het_1-*$ o $*-C(O)-CH_2-Het_1-*$; en donde $*$ — representa una unión al enlazador L y $*$ — representa una unión a G^1 ;

Het_1 es piperidina opcionalmente sustituida con 1 o 2 halo u OH.

57. El compuesto de la reivindicación 56, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



en donde $\{$ — representa una unión a G^2 , and —* representa una unión a Z^1 ;



58. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de un compuesto de cualquiera de los Ejemplos 1 a 199 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

59. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60. Un método para tratar una enfermedad mediada por IRAK4 en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58 o una composición farmacéutica de la

reivindicación 59.

61. El método de la reivindicación 60, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, lupus eritematoso cutáneo, espondilitis anquilosante, osteoporosis, neuromielitis óptica, esclerosis sistémica, psoriasis, dermatomiositis, dermatitis atópica, hidradenitis supurativa, diabetes tipo I, diabetes tipo II, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hiperinmunoglobulinemia D, síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos asociados a criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still en adultos, gota, pseudogota, síndrome de SAPHO, enfermedad de Castleman, sepsis, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad celíaca, deficiencia del antagonista del receptor IL-1, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y cáncer.

62. El método de la reivindicación 60, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades y/o trastornos neurológicos y neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedades relacionadas con hormonas, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, hipoxia, traumatismo craneoencefálico, encefalopatía traumática crónica, epilepsia, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica.