

MEMORIA DESCRIPTIVA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente china No. 202310859092.8, presentada ante la Administración Nacional de Propiedad Intelectual de China el 13 de julio de 2023 y titulada «COMPUESTO AROMÁTICO, COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO CONTIENE Y USO DEL MISMO», cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento como referencia.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención pertenece al campo de la síntesis farmacéutica y, en particular, a un compuesto aromático, una composición farmacéutica que lo comprende y uso del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La degradación de proteínas es un proceso altamente regulado y esencial para mantener la homeostasis celular. La vía ubiquitina-proteasoma (UPP, por su sigla en inglés) funciona *in vivo* para identificar y eliminar selectivamente el exceso de proteínas y degradar las proteínas mal plegadas o anormales. Las moléculas de ubiquitina se unen covalentemente a los residuos de lisina terminales por medio de las ubiquitina ligasas E3, lo cual marca de esta manera las proteínas para su degradación por los proteasomas en pequeños péptidos y, finalmente, digiere los pequeños péptidos en sus aminoácidos constituyentes, los cuales luego se usan como bloques de construcción para nuevas proteínas. La UPP desempeña un papel central en múltiples procesos celulares y, si es defectuosa o está desbalanceada, provoca la patogénesis de diversas enfermedades. La UPP es fundamental para regular casi todos los procesos celulares, lo que incluye el procesamiento de antígenos, la apoptosis, la biogénesis de orgánulos, el ciclo celular, la transcripción y reparación del ADN, la diferenciación y el desarrollo, la respuesta inmunitaria y la inflamación, la degeneración neural y muscular, la morfogénesis de las redes neuronales, la regulación de los receptores de la superficie celular, los canales iónicos y las vías secretoras, las respuestas al estrés y los reguladores extracelulares, la biogénesis de los ribosomas y la infección viral. La degradación proteasómica defectuosa está relacionada con varias de afecciones clínicas, entre las que se incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la miodistrofia, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

La quimera dirigida a la degradación de proteínas (PROTAC) es un medio eficaz para degradar proteínas patógenas. Las moléculas pequeñas capaces de unirse a las proteínas diana se unen a moléculas pequeñas capaces de unirse a ligasas E3, por ejemplo, CRBN, VHL, MDM2 y DRAF, para formar moléculas heterobifuncionales y la proteína diana es ubiquitinada al simular la vía ubiquitina-proteasoma (UPP), lo cual degrada de esta manera la proteína diana por medio del proteasoma. En comparación con los inhibidores de moléculas pequeñas, una ventaja potencial de la quimera dirigida a la degradación de proteínas es que puede desactivar todas las funciones de las proteínas patógenas.

En la actualidad, se han descubierto más de 600 ubiquitinas ligasas E3 que promueven la ubiquitinación *in vivo* de diferentes proteínas, las cuales pueden ser clasificadas en cuatro familias: la familia E3 del dominio HECT, la familia E3 U-box, la familia E3 RING monomérica y la familia E3 multisubunitaria. La ligasa Cereblon (CRBN) es la ligasa E3 más usada en la tecnología PROTAC. Como una proteína de 442 aminoácidos, el Cereblon pertenece a una ubiquitina ligasa Cullin RING E3, forma un complejo de ubiquitina ligasa Cullin-4-RING E3 (CRL4) e interactúa con la proteína adaptadora de unión al ADN dañado 1 (DDB1). En un complejo CRL4, el CRBN actúa como un receptor específico del sustrato. Los ligandos conocidos de CRBN incluyen la talidomida y otros fármacos imídicos inmunomoduladores derivados. Después de que el CRBN se une al ligando, la actividad de la ubiquitina ligasa E3 del CRBN se regula nuevamente, lo que aumenta el reclutamiento de los factores de transcripción Ikaros y Aiolos y desencadena la posterior ubiquitinación y degradación proteasómica. En la actualidad, el CRBN, como ligasa E3 en PROTAC, se usa con éxito para dirigir más de 30 proteínas diferentes, incluidas proteínas implicadas en diversos tipos de cáncer (Sun X. et al., 2019), proteínas implicadas en la disfunción inmunitaria (Bassi et al., 2018), proteínas implicadas en enfermedades neurodegenerativas (Silva et al., 2019) y proteínas del virus de la hepatitis C (de Wispelaere et al., 2019). La mayoría de las PROTAC dirigidas al CRBN emplean pomalidomida, 4-hidroxitimidomida, derivados de talidomida unidos a alquilo o derivados de lenalidomida. Sin embargo, es posible desarrollar mejores ligandos del CRBN. Estos nuevos ligandos CRBN proporcionarán más opciones para el desarrollo de la tecnología PROTAC.

IRAK4 pertenece a una serina/treonina quinasa y es una proteína clave en la mediación de las señales del receptor tipo Toll (TLR) de la familia de receptores de interleuquina-1 (IL-1) (receptores IL-1, IL-18 e IL-33) y en el reconocimiento de patógenos. Los estudios demuestran que, cuando se reconocen patógenos extraños y estrés inflamatorio, bajo la acción de ligandos extracelulares, los receptores de interleuquina-1 o

los receptores TLR reclutan la proteína adaptadora de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88), que después forma un complejo con IRAK4, lo cual activa de esta manera el potenciador de la cadena ligera NF- κ B y la proteína activadora 1 (AP-1), lo que produce diversos factores inflamatorios por parte de las células, tal como el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y la IL-6, e induce diversas enfermedades inmunitarias, tales como la psoriasis, la hidradenitis supurativa, la dermatitis atópica, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Además, se ha verificado que la IRAK4 está implicada en la leucemia linfocítica y el linfoma, la enfermedad de Alzheimer y la fibrosis. Por lo tanto, la IRAK4 es un objetivo atractivo para el desarrollo de fármacos.

En la actualidad, las principales empresas farmacéuticas, lo que incluye, por ejemplo, Pfizer, Gilead, Bayer y Curis, han promovido sucesivamente la entrada de inhibidores de moléculas pequeñas IRAK4 en ensayos clínicos para, por ejemplo, tumores hematológicos, psoriasis, artritis reumatoide, enteritis y lupus eritematoso sistémico. El inhibidor IRAK4 PF-06650833 estudiado por Pfizer ha entrado en la fase II de ensayos clínicos. Los primeros resultados clínicos muestran que el PF-06650833 tiene una buena seguridad y su eficacia demuestra que el PF-06650833 puede inhibir la vía inflamatoria mediada por IRAK4. Estos datos clínicos demuestran plenamente que IRAK4 es un objetivo farmacológico clínicamente probado y tiene el potencial de tratar una variedad de enfermedades.

Estudios recientes demuestran que la actividad quinasa de IRAK4 no solo media las vías de señalización inflamatoria, sino que el esqueleto proteico de IRAK4 también puede activar algunas vías de señalización inflamatoria. En los fibroblastos de la piel humana, la inhibición de IRAK4 por medio de moléculas pequeñas competitivas con el ATP no puede inhibir eficazmente la liberación de IL-6 y TNF- α estimulada por IL-1 β . Además, la eliminación de IRAK4 puede eliminar eficazmente las respuestas inflamatorias mediadas por IL-1, IL-8 y ligandos TLR. Por lo tanto, los inhibidores de moléculas pequeñas competitivos con el ATP no pueden eliminar por completo las vías de señalización inflamatoria mediadas por las proteínas IRAK4. Por lo tanto, se puede observar que la focalización en IRAK4 por medio de inhibidores de moléculas pequeñas tiene sus limitaciones terapéuticas.

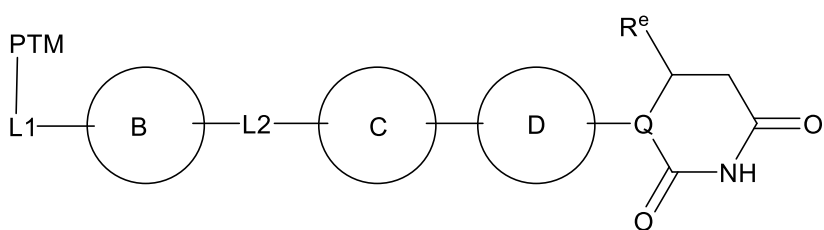
La quimera dirigida a la degradación de proteínas (PROTAC) es un medio eficaz para degradar proteínas patógenas. Las moléculas pequeñas capaces de unirse a las proteínas diana se unen a moléculas pequeñas capaces de unirse a ligasas E3, lo que incluye, por ejemplo, CRBN, VHL, MDM2 y DRAF, para formar moléculas heterobifuncionales y la proteína diana se ubiquitina al simular la vía ubiquitina-proteasoma (UPP), lo cual degrada de esta manera la proteína diana por medio del proteasoma. En

comparación con los inhibidores de moléculas pequeñas, una ventaja potencial de la quimera dirigida a la degradación de proteínas es que puede desactivar todas las funciones de las proteínas patógenas. Además, los científicos de GSK han demostrado que las proteínas IRAK4 se pueden degradar al unir inhibidores de moléculas pequeñas IRAK4 con ligandos de las ligasas E3 CRBN y VHL a través de fragmentos de enlace para formar la quimera dirigida a la degradación de proteínas (PROTAC). Al mismo tiempo, Kymera y Avinas han diseñado el PROTAC correspondiente para la IRAK4. Estas tecnologías emergentes proporcionan un nuevo medio terapéutico para dirigir la IRAK4.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

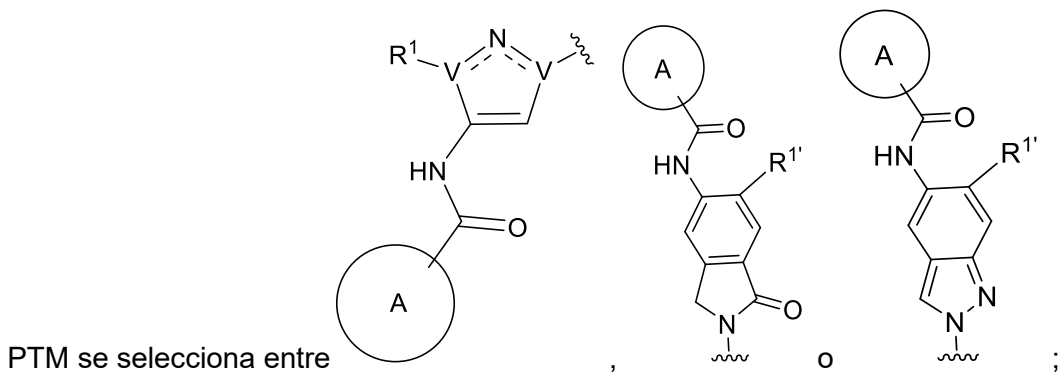
El objetivo de la presente invención es resolver los defectos de la técnica anterior y proporcionar un fármaco PROTAC dirigido a IRAK4.

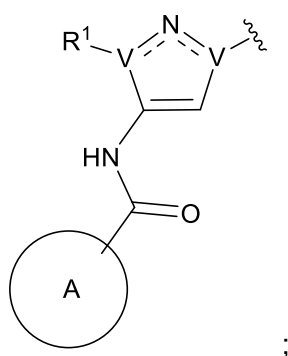
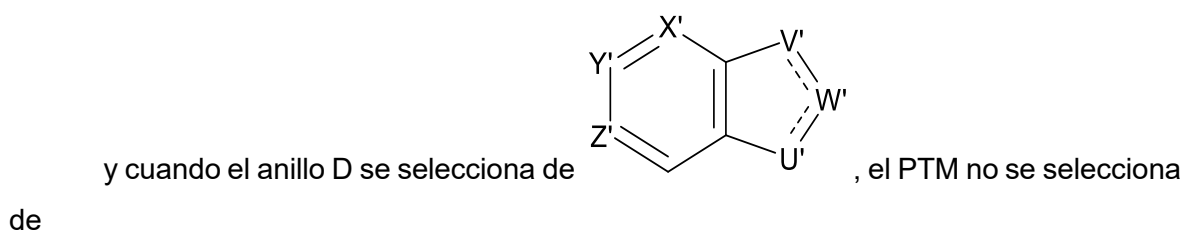
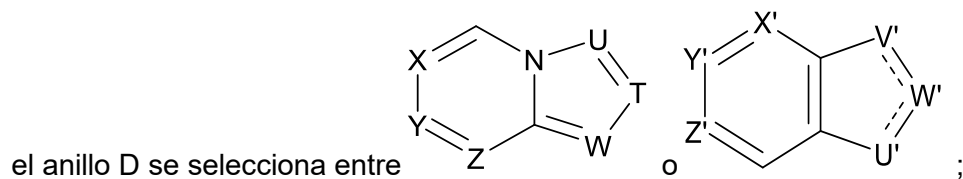
La presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula I, o un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, un racemato del mismo, una mezcla que lo comprende, o un compuesto deuterado del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



fórmula I

en donde





Q se selecciona entre CR^{2a} o N;

V' se selecciona entre C o N;

U' se selecciona entre CR² o NR² ;

W' se selecciona entre CR³ o N;

X' se selecciona entre C, CR⁴ o N;

Y' se selecciona entre C, CR⁵ o N;

Z' se selecciona entre C, CR⁶ o N;

U se selecciona entre C, CR^U o N;

W se selecciona entre C, CR^W o N;

T se selecciona entre C, CR^T o N;

X se selecciona entre C, CR^X o N;

Y se selecciona entre C, CR^Y o N;

Z se selecciona entre C, CR^Z o N;

== representa un enlace simple o un enlace doble;

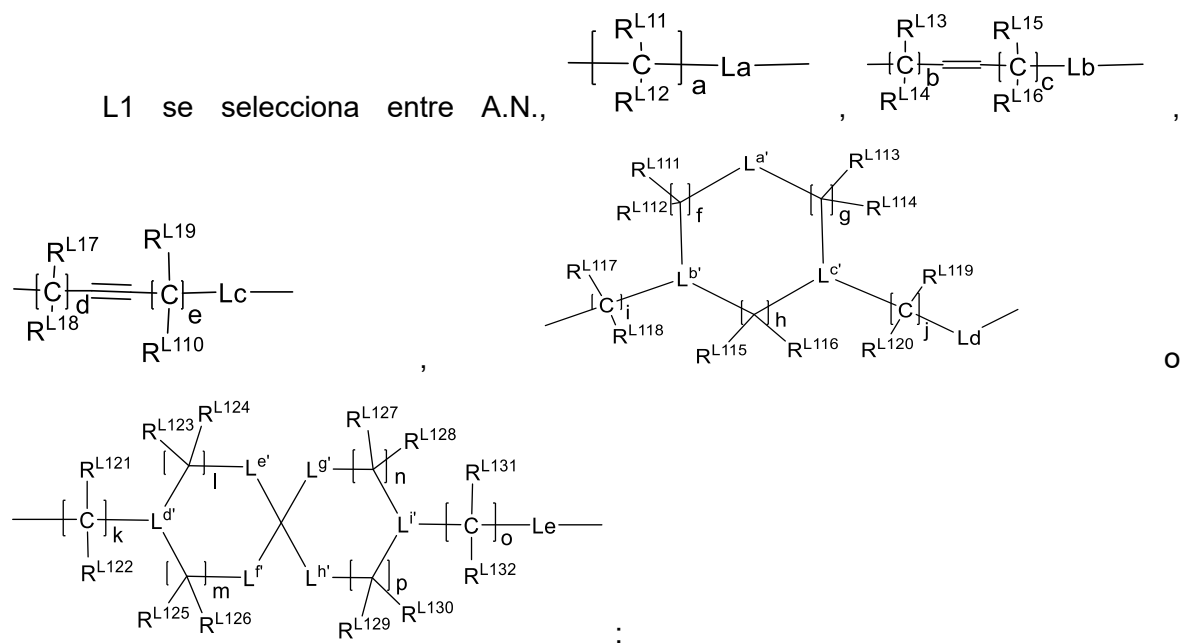
V se selecciona entre C o N;

R¹ y R^{1'} se seleccionan, cada uno de forma independiente, entre hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, alcoxi lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, heterociclilo de 4-10 miembros sustituido o insustituido, heterociclilo puenteado C5-C12 sustituido o insustituido, heteroespirociclilo

C3-C10 sustituido o insustituido, alquilamino lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o insustituido, radical hidrocarburo cíclico de 3-10 miembros insaturado sustituido o insustituido, o radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6 sustituido o insustituido; en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, alcanilo lineal o ramificado C1-C6, cicloalcanoilo de 3-10 miembros o heterociclilo de 4-10 miembros; y el heterociclilo comprende 1-4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

el anillo A se selecciona de forma independiente entre 0-4 R⁷-sustituido: anillos heteroarómicos de 5-10 miembros o anillos heteroarómicos de 5-6 miembros; y el heteroarilo comprende 1-4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

R^{2a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^U, R^W, R^T, R^X, R^Y, R^Z, R^e y R⁷ se seleccionan, cada uno de forma independiente, entre hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, heterociclilo de 4-10 miembros sustituido o insustituido, heterociclilo puenteado C5-C12 sustituido o insustituido, heteroespirociclilo C3-C10 sustituido o insustituido, anillo aromático de 6-10 miembros sustituido o insustituido, anillo heteroaromático de 5-10 miembros sustituido o insustituido, alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o insustituido, radical hidrocarburo cíclico de 3-10 miembros insaturado sustituido o insustituido, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6 sustituido o insustituido, alcoxi lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalcoxi de 3-10 miembros sustituido o insustituido, alquilamino lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalquilamino de 3-10 miembros sustituido o insustituido, alcanilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, o cicloalcanoilo de 3-10 miembros sustituido o insustituido; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, alcanilo lineal o ramificado C1-C6, cicloalcanoilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros, heterociclilo puenteado C5-C12, heteroespirociclilo C3-C10, anillo aromático de 6-10 miembros, anillo heteroaromático de 5-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros, alquilo-C(=O)- lineal o ramificado C1-C6, o cicloalquilo-C(=O)- de 3-10 miembros; y el heterociclilo, el heterociclilo puenteado, el heteroespirociclilo y el anillo heteroaromático comprenden, cada uno, 1-4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

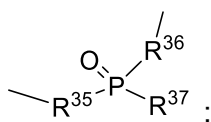


a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, m, n, o y p se seleccionan, cada uno de forma independiente, entre 0 y 6;

La, Lb, Lc, Ld, Le, L^{a'}, L^{e'}, L^{f'}, L^{g'} y L^{h'} se seleccionan, cada uno de forma independiente, entre N.A., O, S, -N(R⁸)-, -C(=O)-R⁹-, o -SO₂R¹⁰-; R⁸ se selecciona entre hidrógeno, heterociclilo de 4-10 miembros sustituido o insustituido, heterociclilo puenteado C5-C12 sustituido o insustituido, heteroespirociclilo C3-C10 sustituido o insustituido, anillo aromático de 6-10 miembros sustituido o insustituido, anillo heteroaromático de 5-10 miembros sustituido o insustituido, alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o insustituido, radical hidrocarburo cíclico de 3-10 miembros insaturado sustituido o insustituido, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6 lineal o ramificado, alcoxi lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalcoxi de 3-10 miembros sustituido o insustituido, alquilamino lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalquilamino de 3-10 miembros sustituido o insustituido, -R¹¹COR¹²-, -R¹³OCOR¹⁴-, -R¹⁵COOR¹⁶-, -R¹⁷NR¹⁸COR¹⁹-, -R²⁰CONR²¹R²²-, -R²³SO₂R²⁴-, -R²⁵OSO₂R²⁶-, -R²⁷SO₂OR²⁸-, -R²⁹NR³⁰SO₂R³¹-, -

R³²SO₂NR³³R³⁴-, o $\begin{array}{c} R^{36} \\ | \\ O \\ | \\ R^{35}-P-R^{37} \end{array}$; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, alcanilo lineal o ramificado C1-C6, cicloalcanoilo de 3-10 miembros,

heterociclilo de 4-10 miembros, heterociclilo puenteado C5-C12, heteroespiricíclico C3-C10, anillo aromático de 6-10 miembros o anillo heteroaromático de 5-10 miembros; el heterocíclico, el heterocíclico puenteado, el heteroespiricíclico y el anillo heteroaromático comprenden, cada uno, entre 1-4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno; el R⁸ puede formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o insustituido con R^{L111}, R^{L112}, R^{L113}, R^{L114}, R^{L123}, R^{L124}, R^{L125}, R^{L126}, R^{L127}, R^{L128}, R^{L129} y R^{L130} respectivamente a través de C, N, O y S; y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, -R¹¹COR¹²-, -R¹³OCOR¹⁴-, -R¹⁵COOR¹⁶-, -R¹⁷NR¹⁸COR¹⁹-, -R²⁰CONR²¹R²²-, -R²³SO₂R²⁴-, -R²⁵OSO₂R²⁶-, -R²⁷SO₂OR²⁸-, -R²⁹NR³⁰SO₂R³¹-, -R³²SO₂NR³³R³⁴-, o

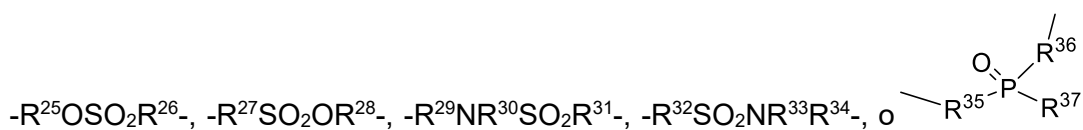


R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ se seleccionan, cada uno de forma independiente, entre N.A., hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, heterociclilo de 4-10 miembros sustituido o insustituido, heterociclilo puenteado C5-C12 sustituido o insustituido, heteroespirociclilo C3-C10 sustituido o insustituido, anillo aromático de 6-10 miembros sustituido o insustituido, anillo heteroaromático de 5-10 miembros sustituido o insustituido, alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o insustituido, radical hidrocarburo cíclico de 3-10 miembros insaturado sustituido o insustituido, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6 sustituido o insustituido, alcoxi lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalcoxi de 3-10 miembros sustituido o insustituido, alquilamino lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalquilamino de 3-10 miembros sustituido o insustituido, alcanilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, o cicloalcanoilo de 3-10 miembros sustituido o insustituido; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, alcanilo lineal o ramificado C1-C6, cicloalcanoilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros, heterociclilo puenteado C5-C12, heteroespirociclilo C3-C10, anillo aromático de 6-10 miembros o anillo heteroaromático de 5-10 miembros; y el heterociclilo, el heterociclilo puenteado, el

heteroespirociclilo y el anillo heteroaromático comprenden, cada uno, entre 1-4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

$L^{b'}$, $L^{c'}$, $L^{d'}$ y $L^{i'}$ se seleccionan, cada uno de forma independiente, entre N o CR^{38} ;

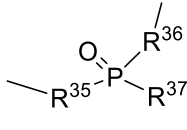
R^{38} , R^{L11} , R^{L12} , R^{L13} , R^{L14} , R^{L15} , R^{L16} , R^{L17} , R^{L18} , R^{L19} , R^{L110} , R^{L111} , R^{L112} , R^{L113} , R^{L114} , R^{L115} , R^{L116} , R^{L117} , R^{L118} , R^{L119} , R^{L120} , R^{L121} , R^{L122} , R^{L123} , R^{L124} , R^{L125} , R^{L126} , R^{L127} , R^{L128} , R^{L129} , R^{L130} , R^{L131} y R^{L132} se seleccionan, cada uno de forma independiente, entre hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, heterociclilo de 4-10 miembros sustituido o insustituido, heterociclilo puenteado C5-C12 sustituido o insustituido, heteroespirociclilo C3-C10 sustituido o insustituido, anillo aromático de 6-10 miembros sustituido o insustituido, anillo heteroaromático de 5-10 miembros sustituido o insustituido, alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o insustituido, radical hidrocarburo cíclico de 3-10 miembros insaturado sustituido o insustituido, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6 sustituido o insustituido, alcoxi lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalcoxi de 3-10 miembros sustituido o insustituido, alquilamino lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalquilamino de 3-10 miembros sustituido o insustituido, $-R^{11}COR^{12}-$, $-R^{13}OCOR^{14}-$, $-R^{15}COOR^{16}-$, $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$, $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$, $-R^{23}SO_2R^{24}-$,

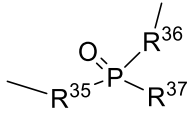


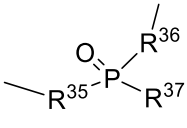
;

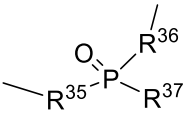
los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, alcanilo lineal o ramificado C1-C6, cicloalcanoilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros, heterociclilo puenteado C5-C12, heteroespirociclilo C3-C10, anillo aromático de 6-10 miembros o anillo heteroaromático de 5-10 miembros; El heterociclilo, el heterociclilo puenteado, el heteroespirociclilo y el anillo heteroaromático comprenden, cada uno, entre 1-4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno; el R^{38} puede formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o insustituido con el R^{L111} , R^{L112} , R^{L113} , R^{L114} , R^{L115} , R^{L116} , R^{L117} , R^{L118} , R^{L119} , R^{L120} , R^{L121} , R^{L122} , R^{L123} , R^{L124} , R^{L125} , R^{L126} , R^{L127} , R^{L128} , R^{L129} , R^{L130} , R^{L131} y R^{L132} a través de C, N, O o S; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6,

cicloalquilamino de 3-10 miembros, $-R^{11}COR^{12}-$, $-R^{13}OCOR^{14}-$, $-R^{15}COOR^{16}-$, $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$, $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$, $-R^{23}SO_2R^{24}-$, $-R^{25}OSO_2R^{26}-$, $-R^{27}SO_2OR^{28}-$, $-$

$R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$, $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$, o ; dos radicales cualesquiera entre R^{L111} , R^{L112} , R^{L113} , R^{L114} , R^{L115} , R^{L116} , R^{L117} , R^{L118} , R^{L119} y R^{L120} pueden formar un anillo de 3-12 miembros sustituido o insustituido a través de C, N, O o S; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, $-R^{11}COR^{12}-$, $-R^{13}OCOR^{14}-$, $-R^{15}COOR^{16}-$, $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$, $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$, $-R^{23}SO_2R^{24}-$, $-R^{25}OSO_2R^{26}-$, $-R^{27}SO_2OR^{28}-$, $-$

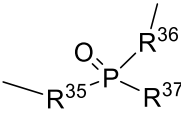
$R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$, $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$, o ; dos radicales cualesquiera entre R^{L121} , R^{L122} , R^{L123} , R^{L124} , R^{L125} y R^{L126} pueden formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o insustituido a través de C, N, O o S; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, $-R^{11}COR^{12}-$, $-R^{13}OCOR^{14}-$, $-R^{15}COOR^{16}-$, $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$, $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$, $-R^{23}SO_2R^{24}-$, $-R^{25}OSO_2R^{26}-$, $-R^{27}SO_2OR^{28}-$, $-$

$-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$, $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$, o ; dos radicales cualesquiera entre R^{L127} , R^{L128} , R^{L129} , R^{L130} , R^{L131} y R^{L132} pueden formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o insustituido a través de C, N, O o S; y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, $-R^{11}COR^{12}-$, $-R^{13}OCOR^{14}-$, $-R^{15}COOR^{16}-$, $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$, $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$, $-R^{23}SO_2R^{24}-$, $-R^{25}OSO_2R^{26}-$, $-$

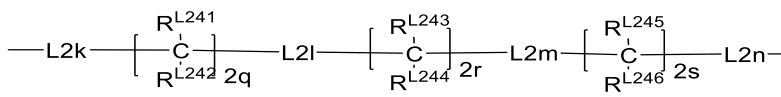
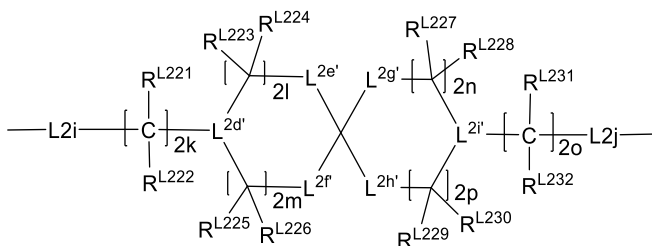
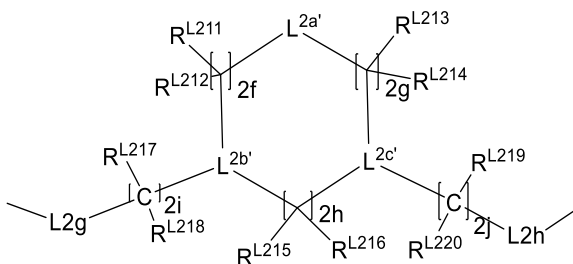
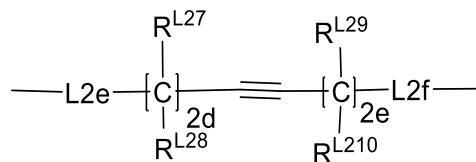
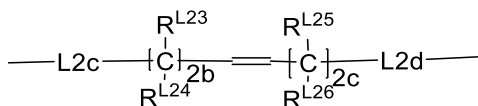
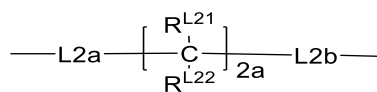
$-R^{27}SO_2OR^{28}-$, $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$, $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$, o ;

el anillo B se selecciona entre A.N., cicloalquilo C3-C12 sustituido o insustituido, heterociclilo C3-C12 sustituido o insustituido, heterociclilo puenteado C3-C12 sustituido o insustituido, heteroespirociclilo C3-C12 sustituido o insustituido, anillo aromático de 6-10 miembros sustituido o insustituido, o anillo heteroaromático de 5-10 miembros sustituido o insustituido; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, -R¹¹COR¹²-, -R¹³OCOR¹⁴-, -R¹⁵COOR¹⁶-,

-R¹⁷NR¹⁸COR¹⁹-, -R²⁰CONR²¹R²²-, -R²³SO₂R²⁴-, -R²⁵OSO₂R²⁶-, -R²⁷SO₂OR²⁸-, -

R²⁹NR³⁰SO₂R³¹-, -R³²SO₂NR³³R³⁴-, , heterociclilo de 4-10 miembros, heterociclilo puenteado C5-C12, heteroespirociclilo C3-C10, anillo aromático de 6-10 miembros o anillo heteroaromático de 5-10 miembros; y el heterociclilo, el heterociclilo puenteado, el heteroespirociclilo y el anillo heteroaromático comprenden, cada uno, entre 1-4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

L2 se selecciona entre A.N.,



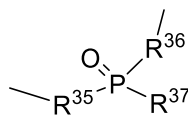
O

2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 2o, 2p, 2q, 2r y 2s se seleccionan independientemente entre 0 y 6;

L2a, L2b, L2c, L2d, L2e, L2f, L2g, L2h, L2i, L2j, L2k, L2l, L2m, L2n, L^{2a'}, L^{2e'}, L^{2f'}, L^{2g'} y L^{2h'} se seleccionan independientemente entre N.A., O, S, NR³⁹, COR⁴⁰ o -SO₂ R⁴¹;

L^{2b'}, L^{2c'}, L^{2d'} y L^{2i'} se seleccionan de N o CR⁴⁴;

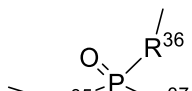
R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴⁴, R^{L21}, R^{L22}, R^{L23}, R^{L24}, R^{L25}, R^{L26}, R^{L27}, R^{L28}, R^{L29}, R^{L210}, R^{L21}, R^{L22}, R^{L23}, R^{L24}, R^{L25}, R^{L26}, R^{L27}, R^{L28}, R^{L29}, R^{L210}, R^{L211}, R^{L212}, R^{L213}, R^{L214}, R^{L223}, R^{L224}, R^{L225}, R^{L226}, R^{L227}, R^{L228}, R^{L229}, R^{L230}, R^{L241}, R^{L242}, R^{L243}, R^{L244}, R^{L245} y R^{L246} se seleccionan, cada uno de forma independiente, entre hidrógeno, heterociclilo de 4-10 miembros sustituido o insustituido, heterociclilo puenteado C5-C12 sustituido o insustituido, heteroespirociclilo C3-C10 sustituido o insustituido, anillo aromático de 6-10 miembros sustituido o insustituido, anillo heteroaromático de 5-10 miembros sustituido o insustituido, alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o insustituido, radical hidrocarburo cíclico de 3-10 miembros insaturado sustituido o insustituido, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6 sustituido o insustituido, alcoxi lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalcoxi de 3-10 miembros sustituido o insustituido, alquilamino lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, cicloalquilamino de 3-10 miembros sustituido o insustituido, -R¹¹COR¹²-, -R¹³OCOR¹⁴-, -R¹⁵COOR¹⁶-, -R¹⁷NR¹⁸COR¹⁹-, -R²⁰CONR²¹R²²-, -R²³SO₂R²⁴-, -R²⁵OSO₂R²⁶-, -R²⁷SO₂OR²⁸-, -R²⁹NR³⁰SO₂R³¹-, -R³²SO₂ NR³³ R³⁴-, o



; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, alcanilo lineal o ramificado C1-C6, cicloalcanoilo de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros, heterociclilo puenteado C5-C12, heteroespirociclilo C3-C10, anillo aromático de 6-10 miembros o anillo heteroaromático de 5-10 miembros; El heterociclilo, el heterociclilo puenteado, el heteroespirociclilo y el anillo heteroaromático comprenden, cada uno, entre 1-4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno; el R³⁹ puede formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o insustituido con el R^{L21}, R^{L22}, R^{L23}, R^{L24}, R^{L25}, R^{L26}, R^{L27}, R^{L28}, R^{L29}, R^{L210}, R^{L211}, R^{L212}, R^{L213}, R^{L214}, R^{L223}, R^{L224}, R^{L225}, R^{L226}, R^{L227}, R^{L228}, R^{L229} y R^{L230} respectivamente a través de C, N, O y S; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o

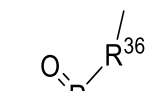
ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, $-R^{11}COR^{12}-$, $-R^{13}OCOR^{14}-$, $-R^{15}COOR^{16}-$, $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$,

$-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$, $-R^{23}SO_2R^{24}-$, $-R^{25}OSO_2R^{26}-$, $-R^{27}SO_2OR^{28}-$, $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$, $-$

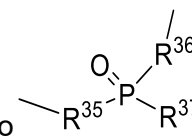
$R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$, o ; dos radicales cualesquiera entre R^{L211} , R^{L212} , R^{L213} , R^{L214} , R^{L215} , R^{L216} , R^{L217} , R^{L218} , R^{L219} y R^{L220} pueden formar un anillo de 3-12 miembros

sustituido o insustituido a través de C, N, O o S; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, $-R^{11}COR^{12}-$, $-R^{13}OCOR^{14}-$,

$-R^{15}COOR^{16}-$, $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$, $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$, $-R^{23}SO_2R^{24}-$, $-R^{25}OSO_2R^{26}-$, $-R^{27}SO_2OR^{28}-$,

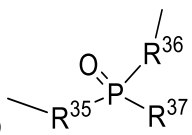
$-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$, $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$, o ; dos radicales cualesquiera entre R^{L221} , R^{L222} , R^{L223} , R^{L224} , R^{L225} y R^{L226} pueden formar un anillo de 3-10 miembros

sustituido o insustituido a través de C, N, O o S; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, $-R^{11}COR^{12}-$, $-R^{13}OCOR^{14}-$, $-R^{15}COOR^{16}-$, $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$, $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$, $-R^{23}SO_2R^{24}-$, $-R^{25}OSO_2R^{26}-$,

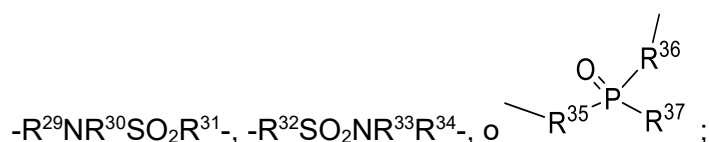
$-R^{27}SO_2OR^{28}-$, $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$, $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$, o ; dos radicales cualesquiera entre R^{L227} , R^{L228} , R^{L229} , R^{L230} , R^{L231} y R^{L232} pueden formar un anillo de 3-10 miembros

sustituido o insustituido a través de C, N, O o S; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros,

$-R^{11}COR^{12}-$, $-R^{13}OCOR^{14}-$, $-R^{15}COOR^{16}-$, $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$, $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$, $-R^{23}SO_2R^{24}-$,

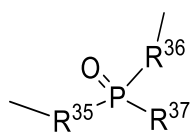
$-R^{25}OSO_2R^{26}-$, $-R^{27}SO_2OR^{28}-$, $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$, $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$, o 

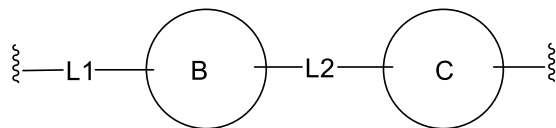
 ; o el R^{44} puede formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o insustituido con el R^{L211} , R^{L212} , R^{L213} , R^{L214} , R^{L223} , R^{L224} , R^{L225} , R^{L226} , R^{L227} , R^{L228} , R^{L229} , R^{L230} , R^{L231} y R^{L232} a través de C, N, O o S; y los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, $-R^{11}COR^{12}-$, $-R^{13}OCOR^{14}-$, $-R^{15}COOR^{16}-$, $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$, $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$, $-R^{23}SO_2R^{24}-$, $-R^{25}OSO_2R^{26}-$, $-R^{27}SO_2OR^{28}-$,



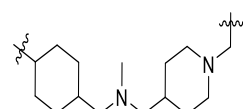
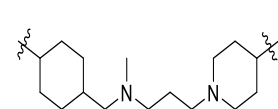
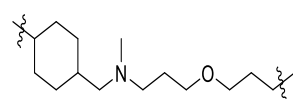
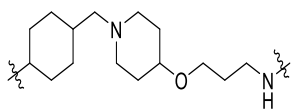
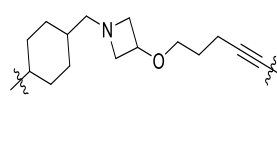
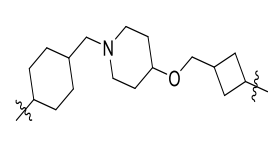
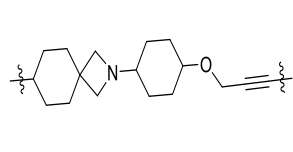
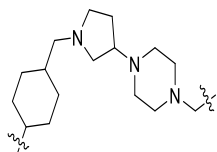
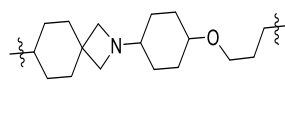
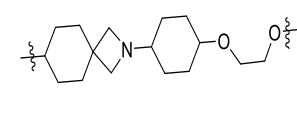
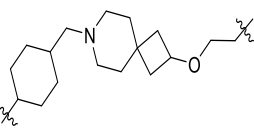
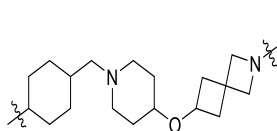
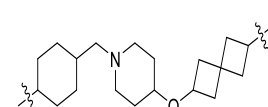
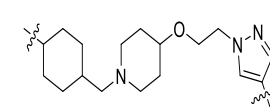
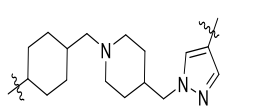
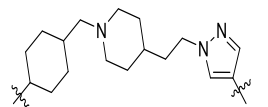
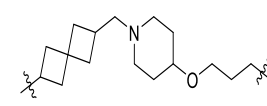
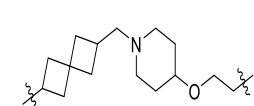
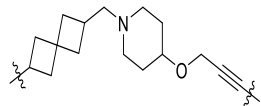
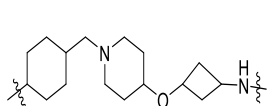
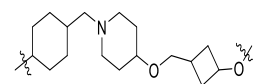
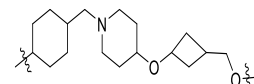
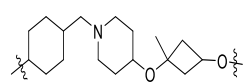
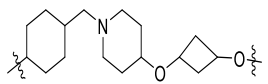
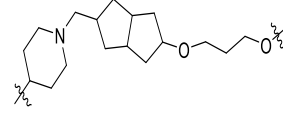
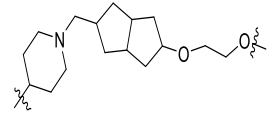
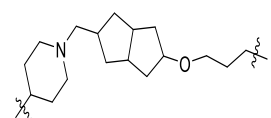
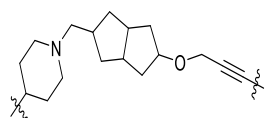
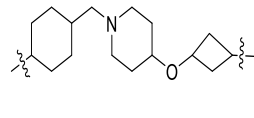
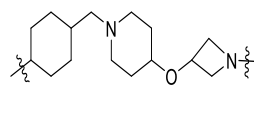
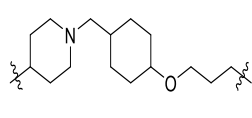
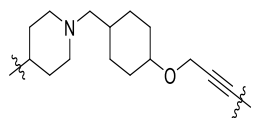
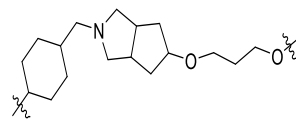
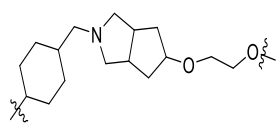
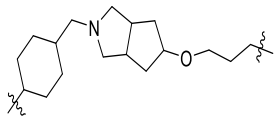
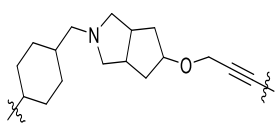
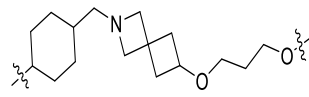
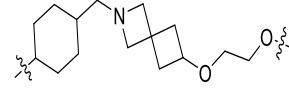
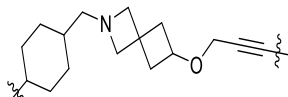
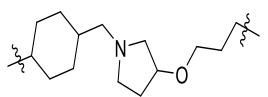
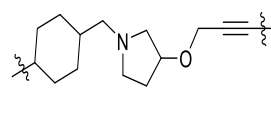
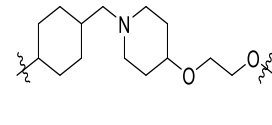
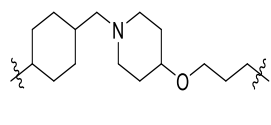
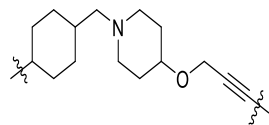
El anillo C se selecciona entre A.N., cicloalquilo C3-C12 sustituido o insustituido, heterociclilo C3-C12 sustituido o insustituido, heterociclilo puenteado C3-C12 sustituido o insustituido, heteroespirociclilo C3-C12 sustituido o insustituido, anillo aromático de 6-10 miembros sustituido o insustituido, o anillo heteroaromático de 5-10 miembros sustituido o insustituido; los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, haloalquilo lineal o ramificado C1-C6, radical halohidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, haloalcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, alquilamino lineal o ramificado C1-C6, cicloalquilamino de 3-10 miembros, $-R^{11}COR^{12}-$, $-R^{13}OCOR^{14}-$, $-R^{15}COOR^{16}-$, $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$, $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$,

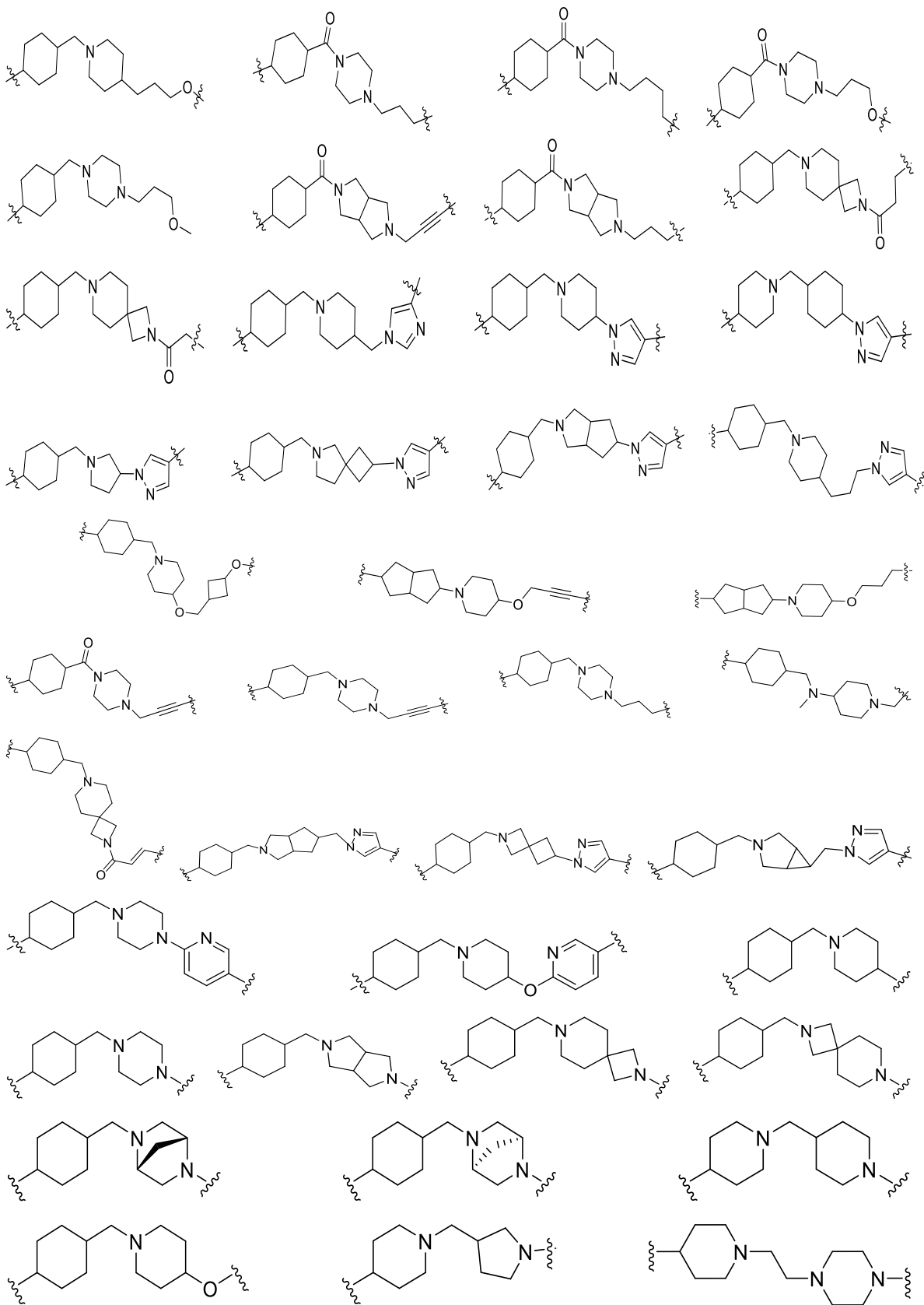
$-R^{23}SO_2R^{24}-$, $-R^{25}OSO_2R^{26}-$, $-R^{27}SO_2OR^{28}-$, $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$, $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$,

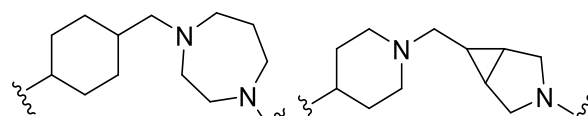




se selecciona entre:

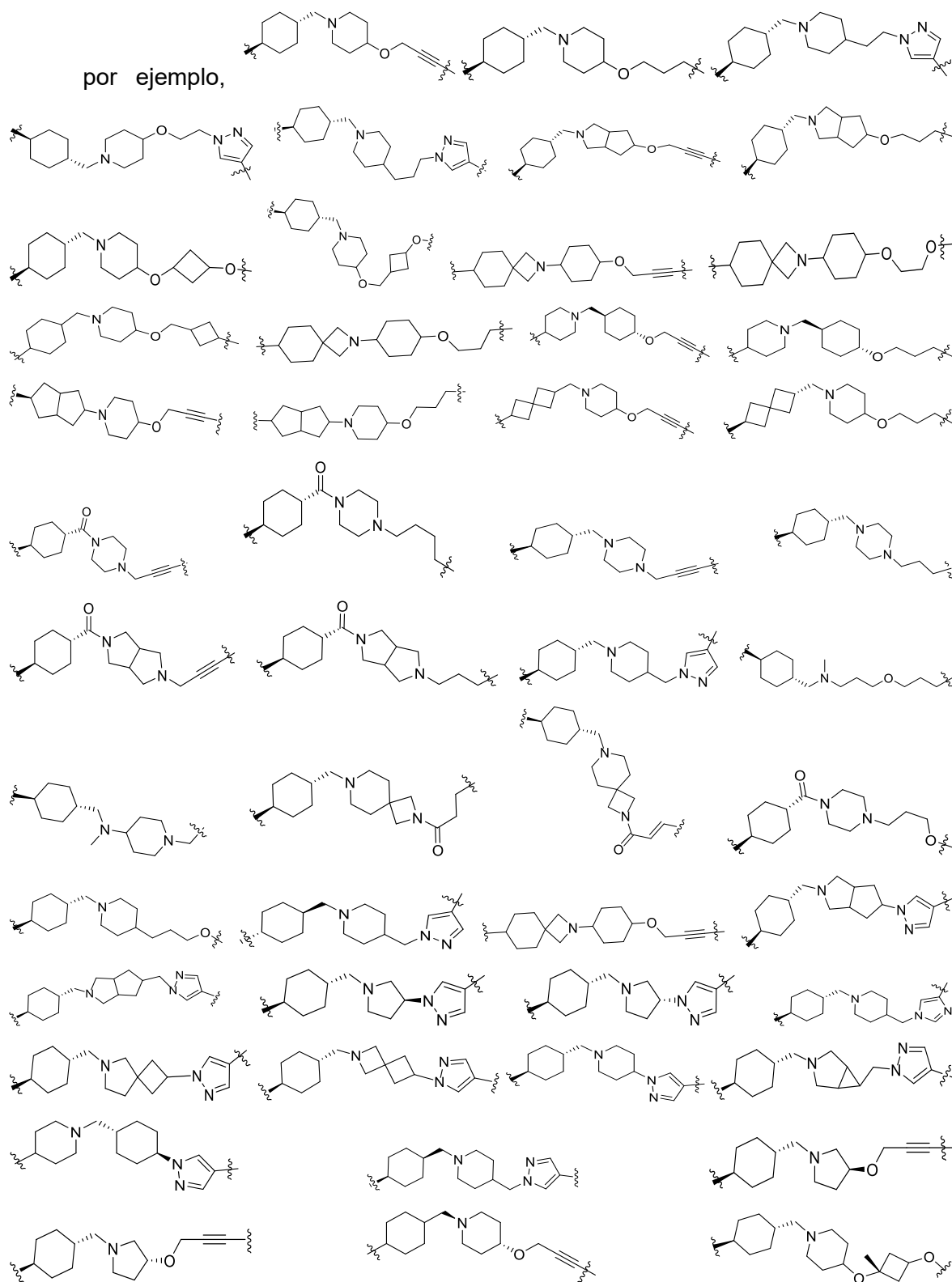


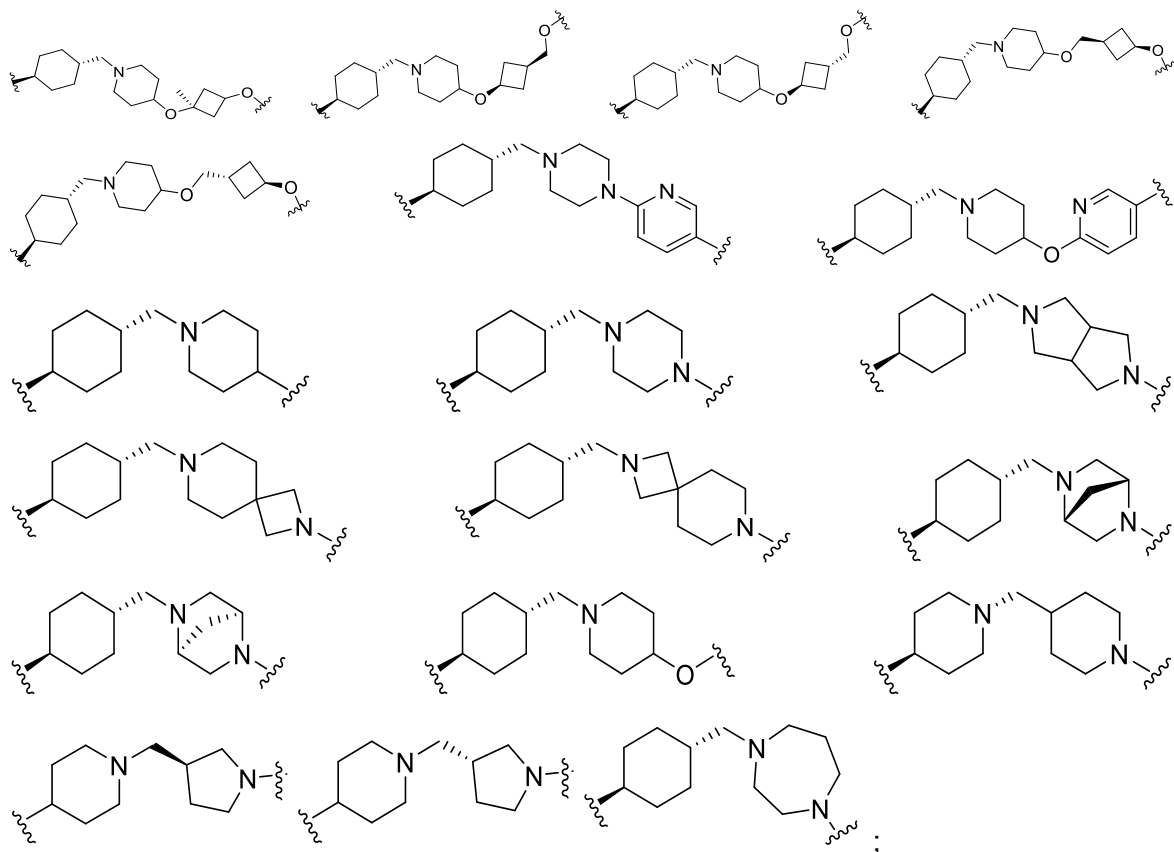



, un único isómero cis-trans del mismo o una mezcla que lo contenga;

mezcla que lo contenga;

por ejemplo,

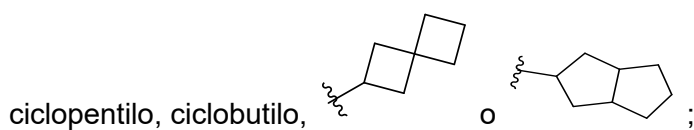




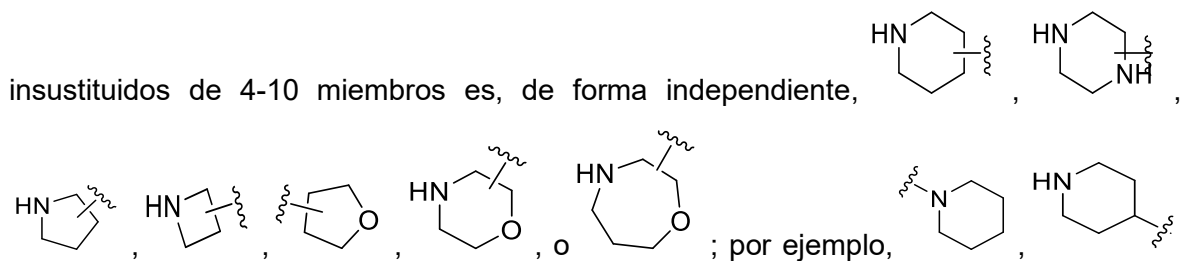
cada uno de los halógenos es, de forma independiente, flúor, cloro, bromo o yodo, por ejemplo, flúor o cloro;

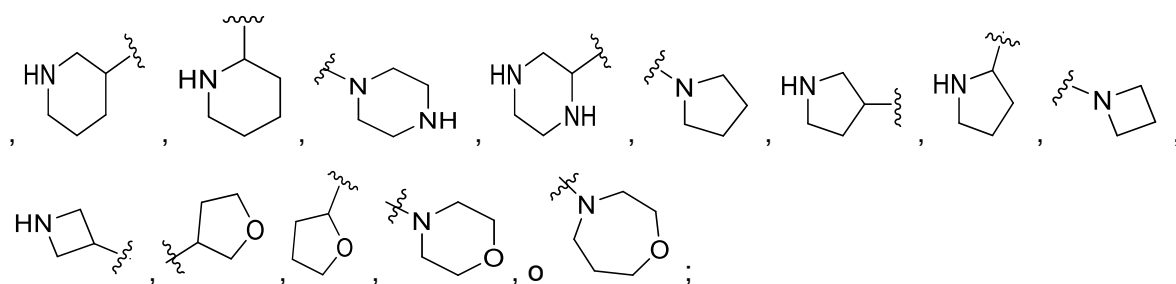
el alquilo C1-C6 entre cada uno de los alquilos lineales o ramificados C1-C6 sustituidos o insustituidos es, de forma independiente, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo; por ejemplo, metilo, etilo o propilo;

el cicloalquilo de 3-10 miembros, entre cada uno de los cicloalquilos sustituidos o insustituidos de 3-10 miembros es, de forma independiente, ciclopentilo, ciclobutilo,

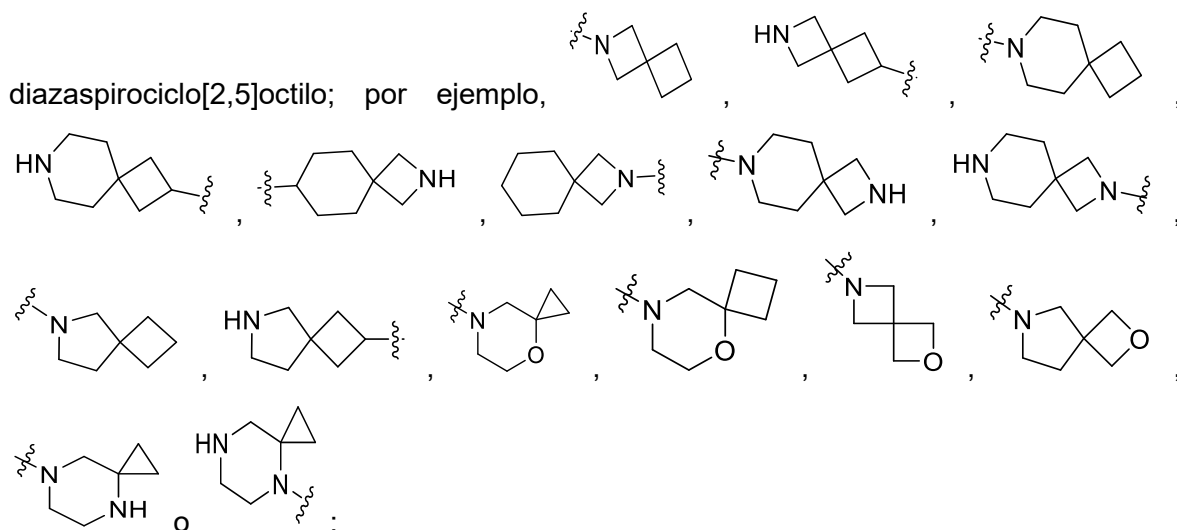


el heterociclilo de 4-10 miembros entre cada uno de los heterociclilos sustituidos o

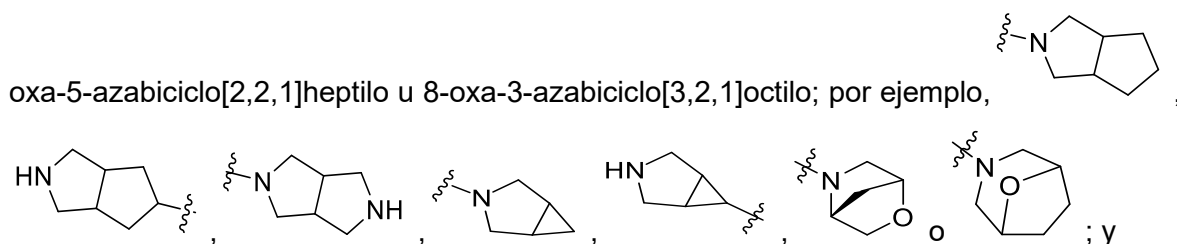




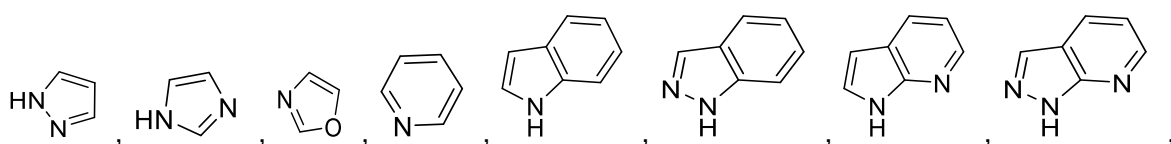
el heteroespirociclo C3-C10 entre cada uno de los heteroespirociclos C3-C10 sustituidos o insustituidos es, de forma independiente, 2-azaspirociclo[3,3]heptilo, 7-azaspirociclo[3,5]nonilo, 2-azaspirociclo[3,5]nonilo, 2,7-diazaspirociclo[3,5]nonilo, 6-azaspirociclo[3,4]octilo, 4-oxa-7-azaspirociclo[2,5]octilo, 5-oxa-8-azaspirociclo[3,5]nonilo, 2-oxa-6-azaspirociclo[3,3]heptilo, 2-oxa-6-azaspirociclo[3,4]octilo o 4,7-

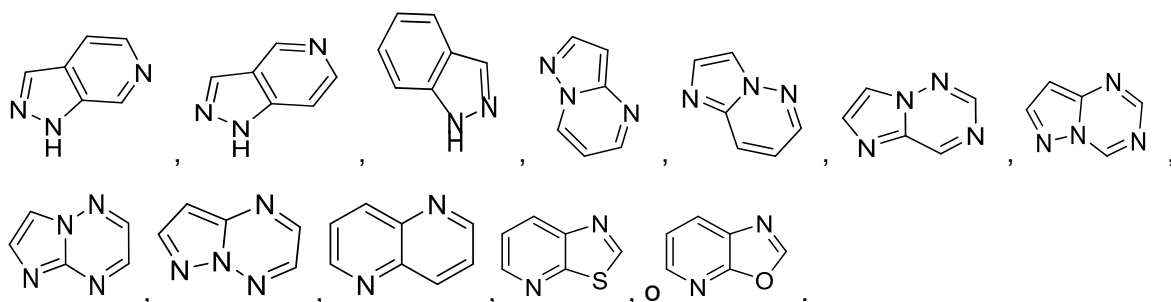


el heterociclilo puenteado C5-C12 entre cada uno de los heterociclilos puenteados C5-C12 sustituidos o insustituidos es, de forma independiente, octahidrociclopenta[C]pirrolilo, octahidropirrolilo[3,4-c]pirrolilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexilo, 2-

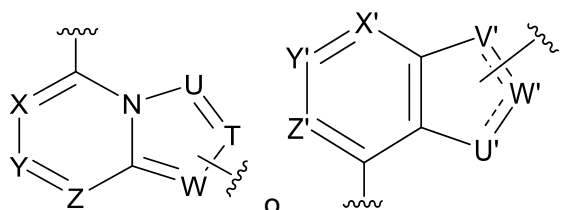


el anillo heteroaromático de 5-10 miembros entre cada uno de los anillos heteroaromáticos sustituidos o insustituidos de 5-10 miembros es, de forma independiente,

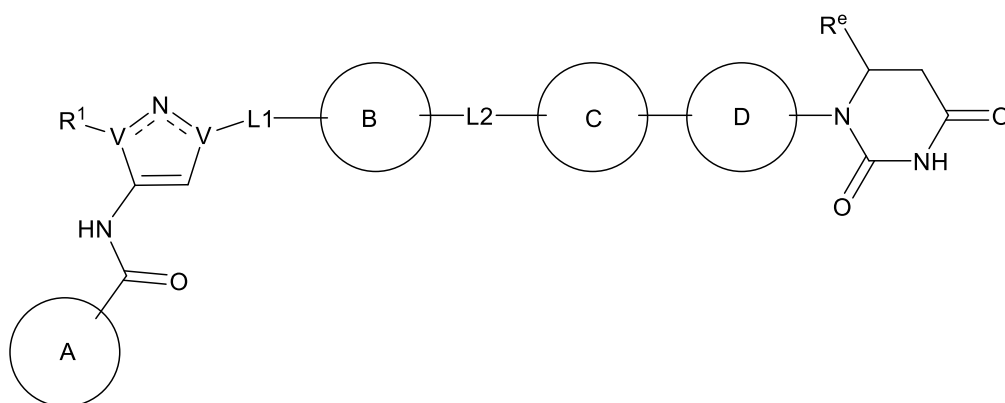




En algunas modalidades de la presente invención, el anillo D se selecciona entre

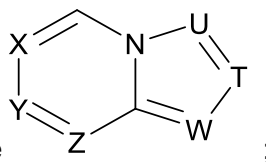


En algunas modalidades de la presente invención, el compuesto de fórmula I es tal como se muestra en la fórmula Ia:



fórmula Ia

en donde



el anillo D se selecciona entre

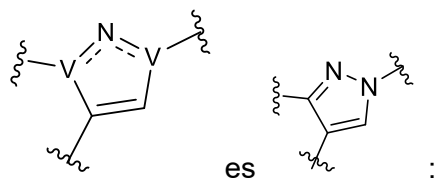
U se selecciona de N, W se selecciona entre C o CR^W y T se selecciona entre C o CR^T ;

o la W se selecciona de N, la U se selecciona entre C o CR^U y la T se selecciona entre C o CR^T ;

como máximo uno de X, Y y Z es N;

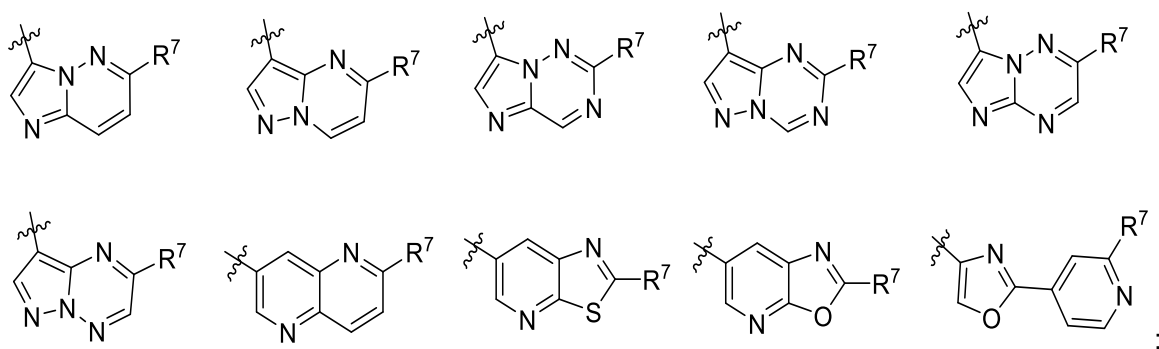
R^1 se selecciona entre hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano o alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido; en donde los sustituyentes se seleccionan

independientemente entre deuterio, halógeno, hidroxilo, alcoxi lineal o ramificado C1-C6 o cicloalcoxi de 3-10 miembros; y un número de sustituyentes es 1, 2 o 3; por ejemplo, el R¹ se selecciona entre hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, metoximetilo, etoximetilo o ciclopropoximetilo;

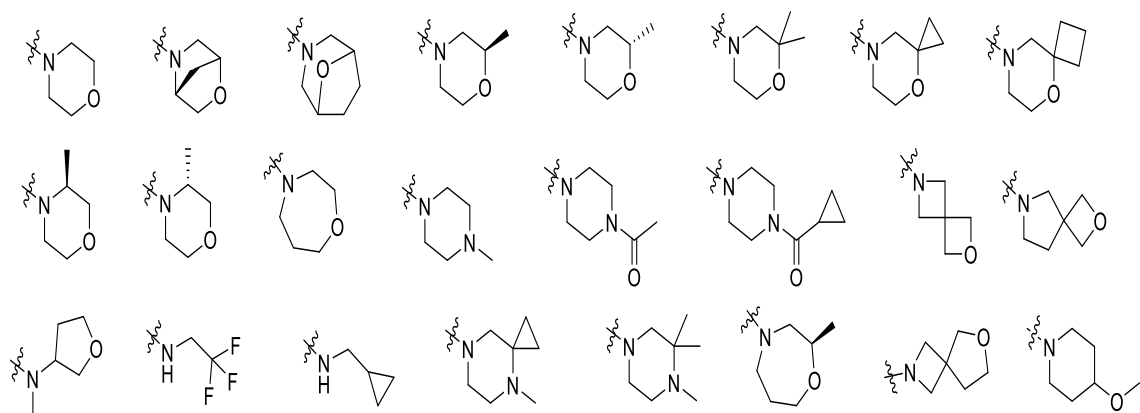


R^U, R^W, R^T, R^X, R^Y, R^Z y R^e se seleccionan, cada uno de forma independiente, entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, o alcoxi lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido; por ejemplo, H, F o metilo;

el anillo A se selecciona de forma independiente de los anillos siguientes:

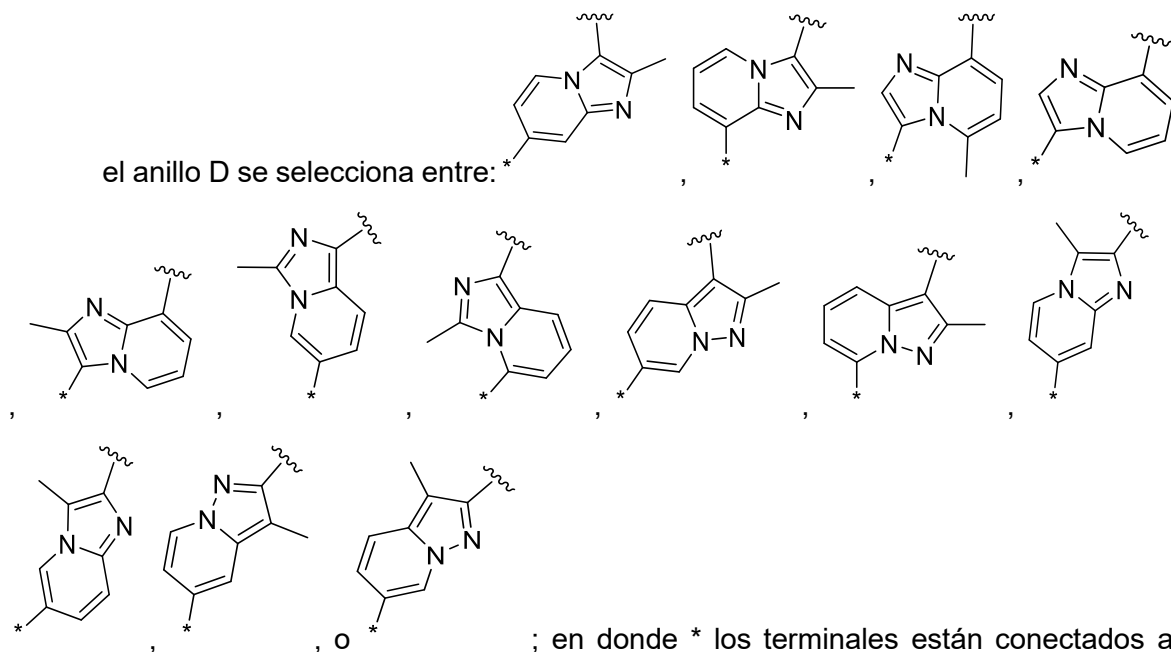


R⁷ se selecciona entre:

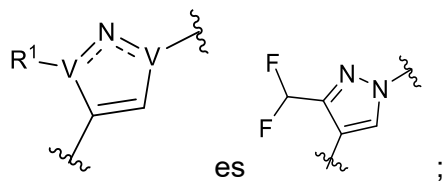


En algunas modalidades preferidas de la presente invención:

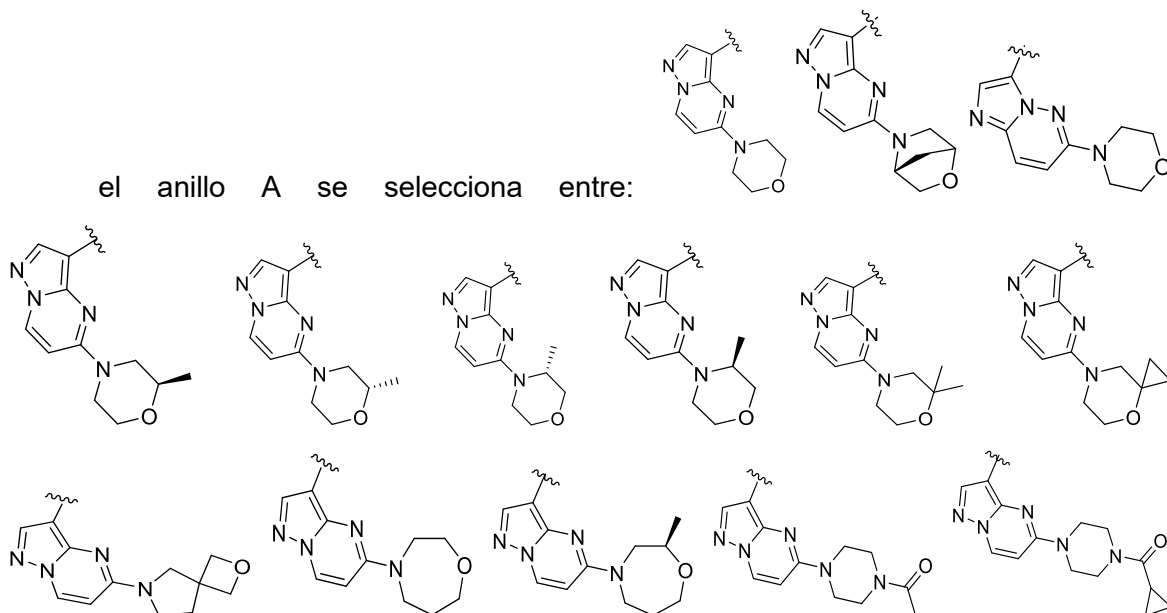
el anillo D se selecciona entre:

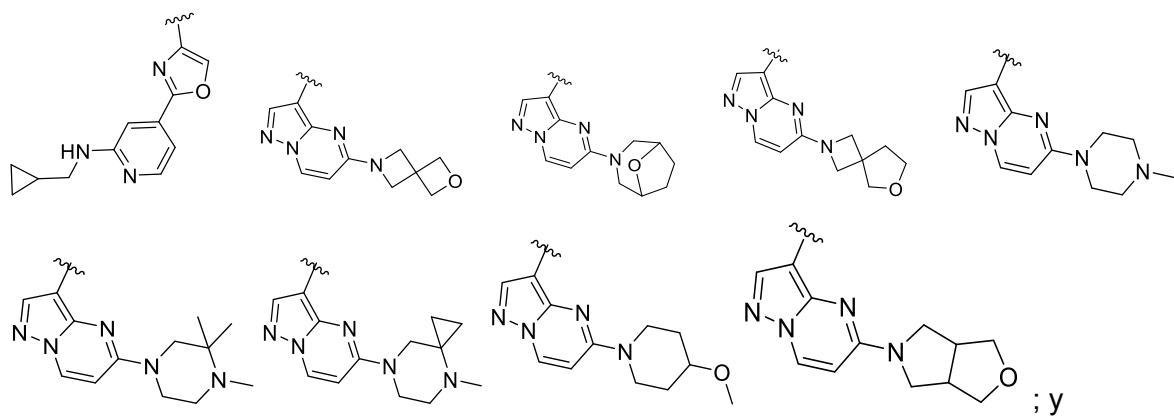


anillo C;



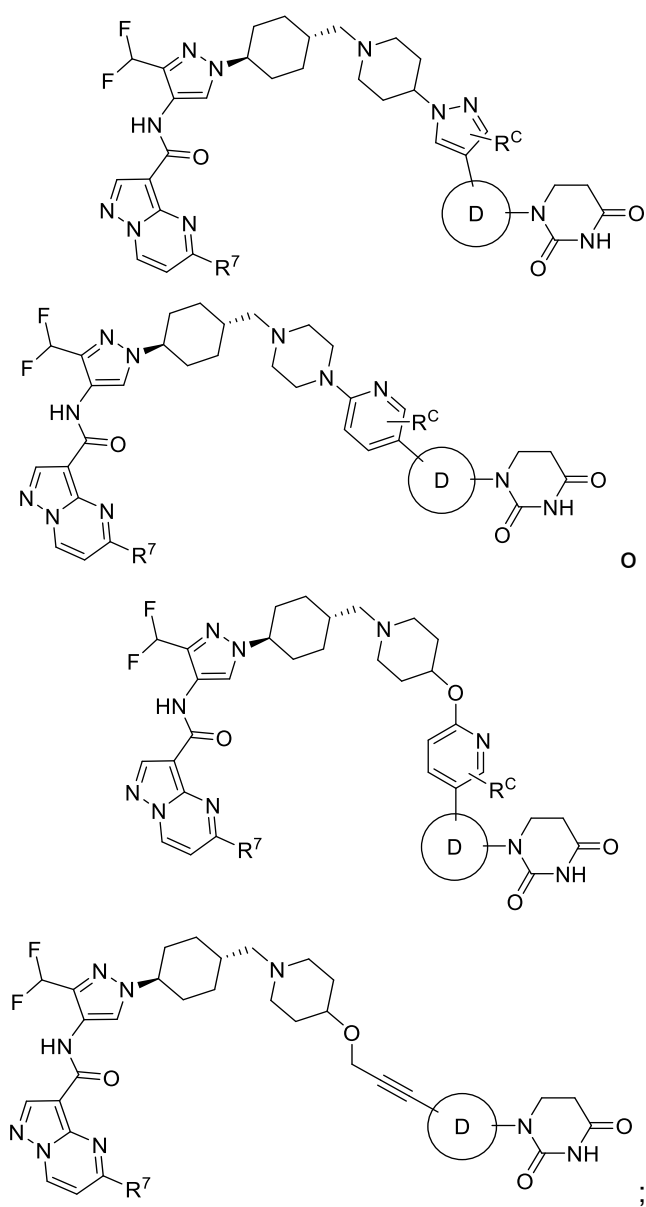
el anillo A se selecciona entre:





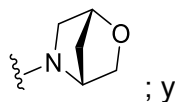
R^e es hidrógeno o metilo.

Además, el compuesto representado por la fórmula la es el que se muestra a continuación:



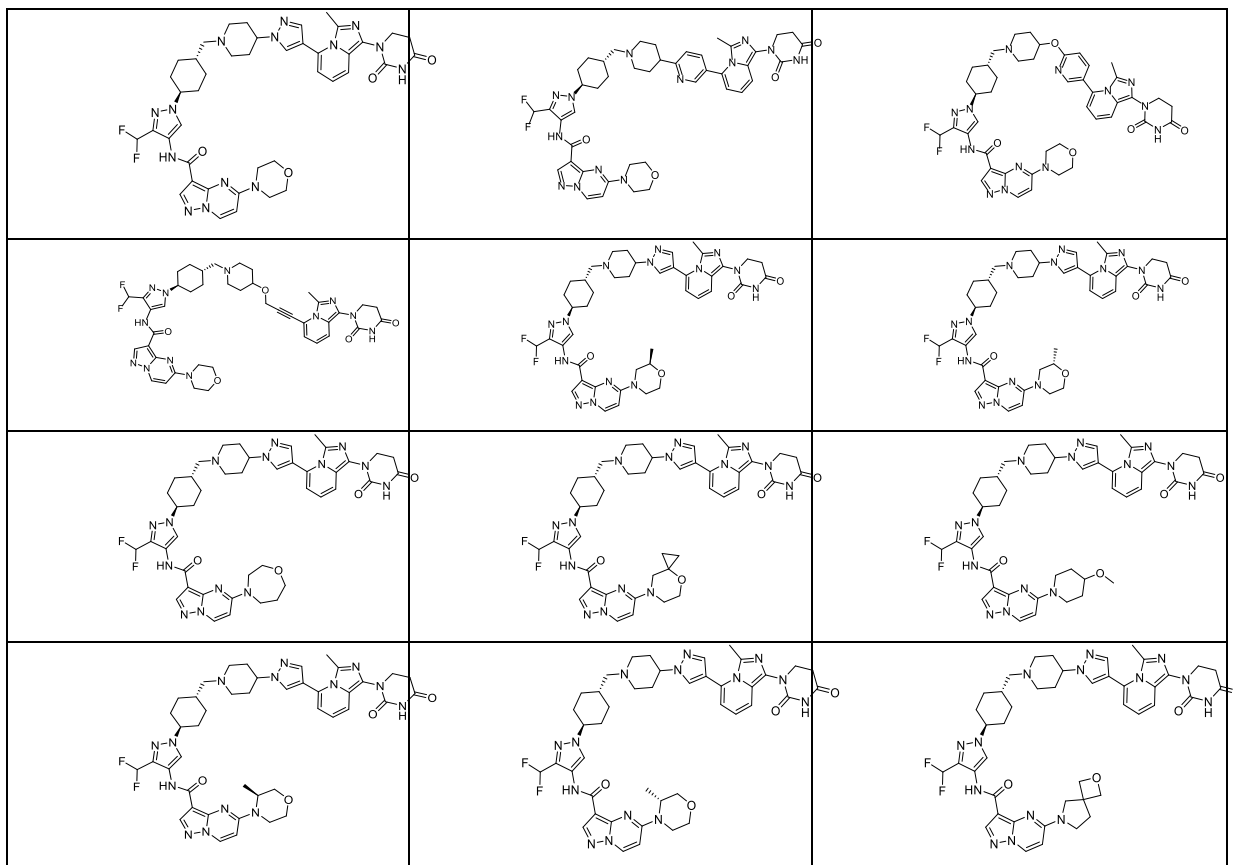
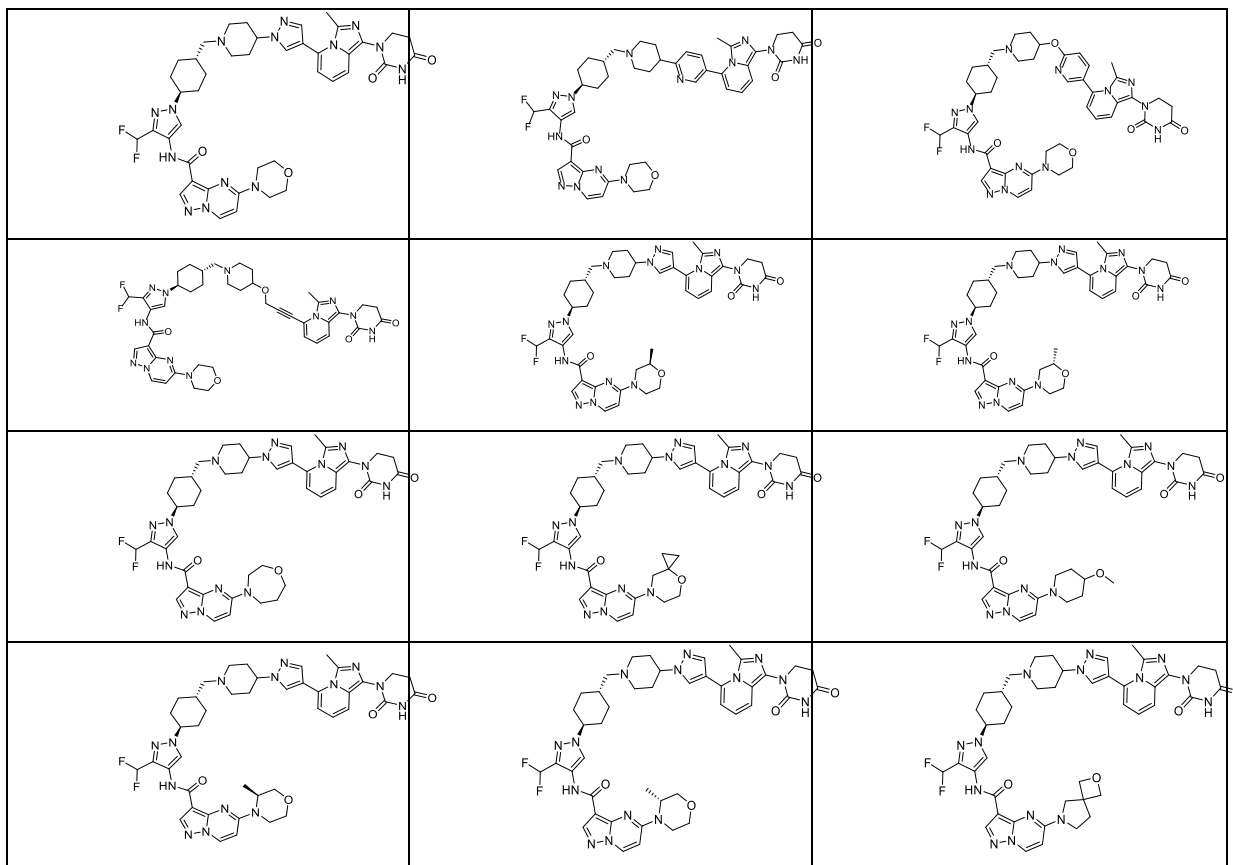
en donde

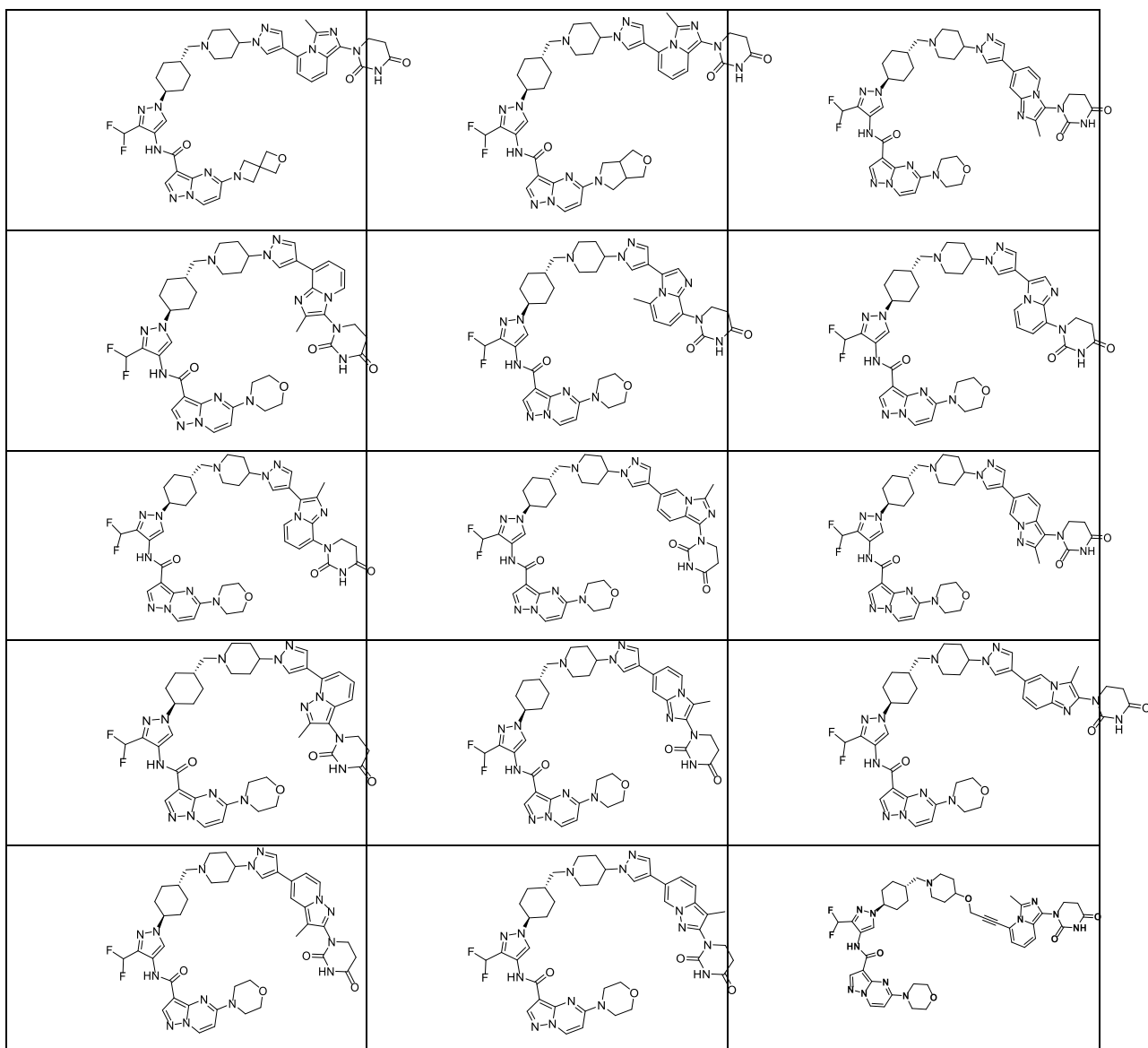
R⁷ se selecciona entre 



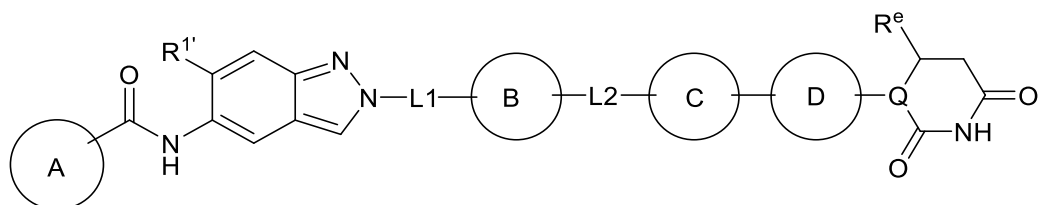
R^C se selecciona entre hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, alquilo lineal o ramificado C1-C6, radical hidrocarburo insaturado lineal o ramificado C2-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros o alquilamino lineal o ramificado C1-C6.

En algunas modalidades específicas de la presente invención, el compuesto se selecciona entre las estructuras siguientes:



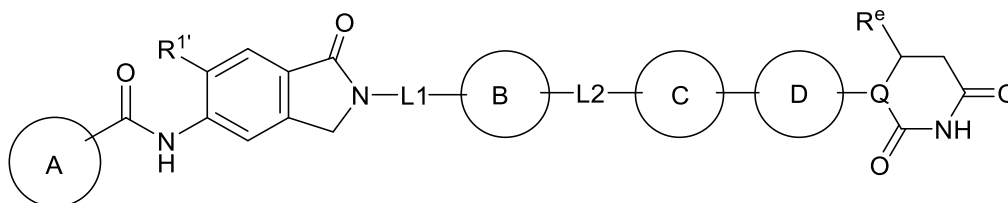


En algunas modalidades preferidas de la presente invención, el compuesto de fórmula I es tal como se muestra en la fórmula Ib o la fórmula Ic:



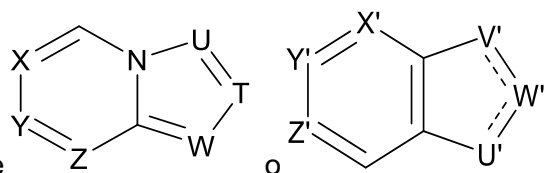
fórmula Ib

o



fórmula 1c

en donde



el anillo D se selecciona entre

Q se selecciona entre CR^{2a} o N;

U se selecciona de N, W se selecciona entre C o CR^W y T se selecciona entre C o CR^T ;

o W se selecciona de N, U se selecciona entre C o CR^U y T se selecciona entre C o CR^T ;

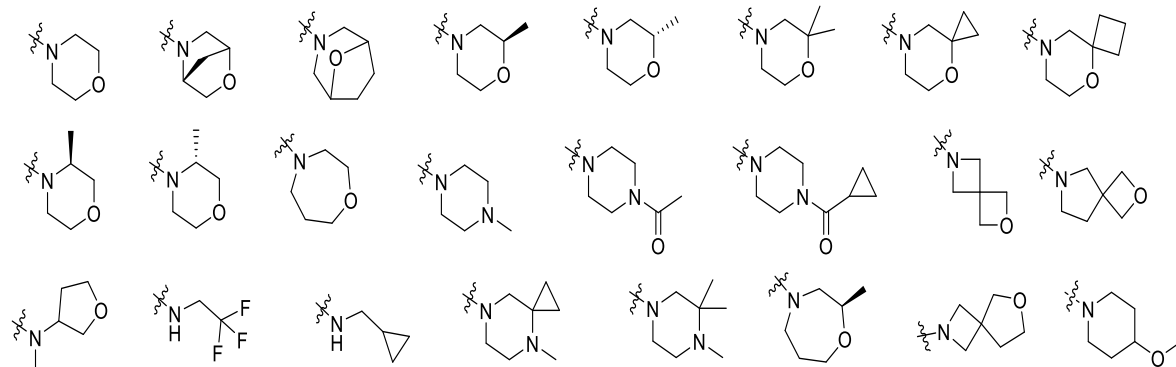
como máximo uno de X, Y y Z es N;

V' se selecciona entre N o C, U' se selecciona entre CR^2 o NR^2 y W' se selecciona entre CR^3 o N;

X' se selecciona entre CR^4 o N; Y' se selecciona entre CR^5 o N; Z' se selecciona entre C, CR^6 o N; y como máximo uno de X' y' y Z' es N;

$R^{1'}$ se selecciona entre hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, alcoxi lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, heterociclilo de 4-10 miembros sustituido o insustituido, heterociclilo puenteado C5-C12 sustituido o insustituido, heteroespirociclilo C3-C10 sustituido o insustituido, o alquilamino lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido; en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo lineal o ramificado C1-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros, alquilo-C(=O)-lineal o ramificado C1-C6, o cicloalquilo-C(=O)- de 3-10 miembros; y el número de sustituyentes es 1, 2 o 3;

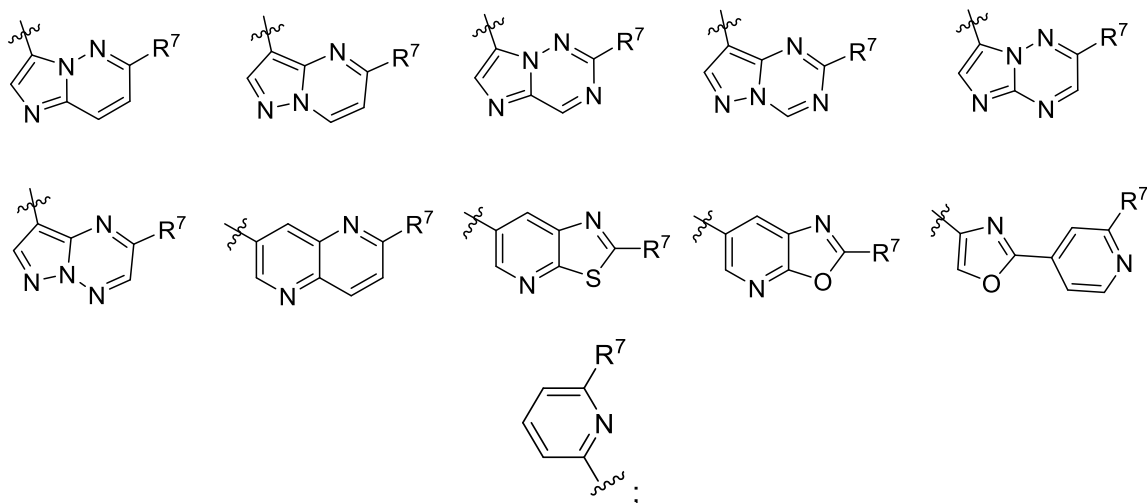
por ejemplo, el $R^{1'}$ se selecciona entre hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, metoximetilo, etoximetilo o ciclopropoximetilo; y en otro ejemplo, el $R^{1'}$ se selecciona entre:



;

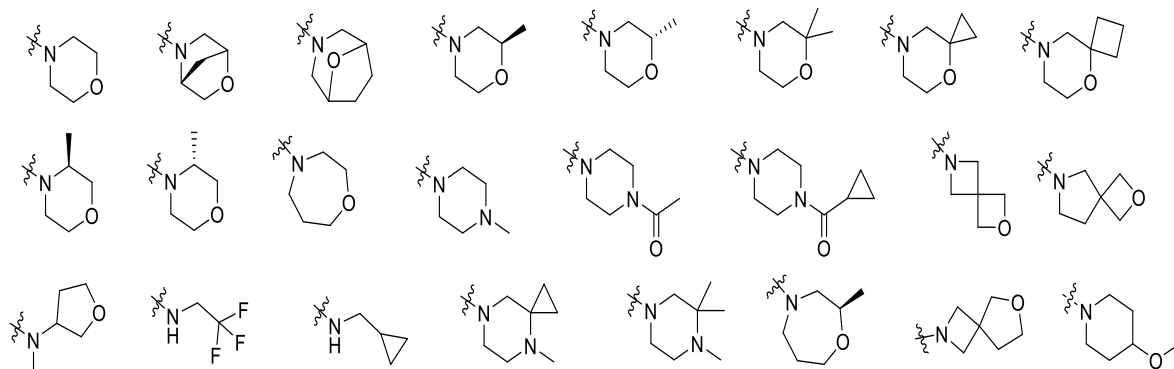
R^{2a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^U , R^W , R^T , R^X , R^Y , R^Z y R^e se seleccionan, cada uno, de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, alcoxi lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, o cicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o insustituido; por ejemplo, H, F, Cl, ciclopropilo, ciclobutilo, etilo, n-propilo, isopropilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciano, metoxi, etoxi o metilo;

el anillo A se selecciona de forma independiente de los anillos siguientes:

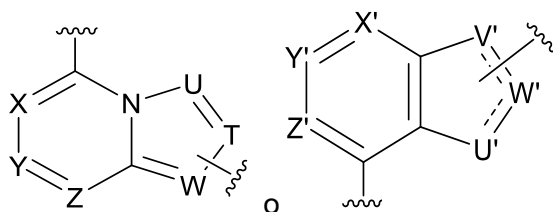


R^7 se selecciona entre hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, alcoxi lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, heterociclilo de 4-10 miembros sustituido o insustituido, heterociclilo puenteado C5-C12 sustituido o insustituido, heteroespirociclilo C3-C10 sustituido o insustituido, o alquilamino lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido; en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente entre deuterio, halógeno, hidroxilo, alquilo lineal o ramificado C1-C6, alcoxi lineal o ramificado C1-C6, cicloalcoxi de 3-10 miembros, heterociclilo de 4-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros, alquilo-C(=O)-lineal o ramificado C1-C6, o cicloalquilo-C(=O)- de 3-10 miembros; y el número de sustituyentes es 1, 2 o 3;

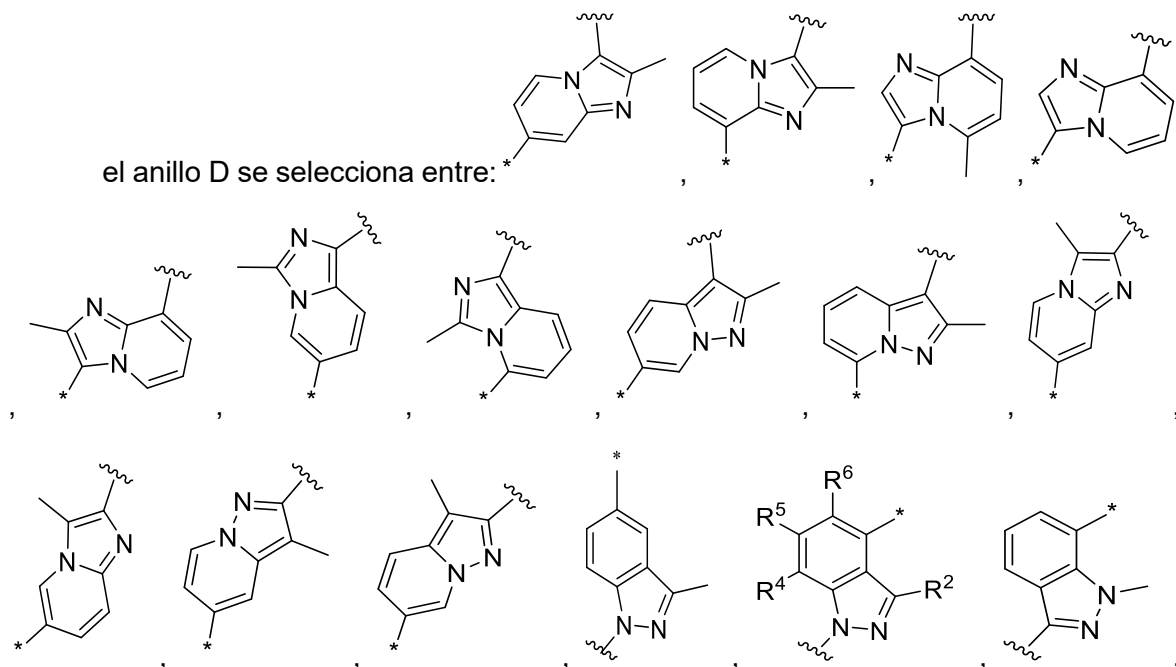
por ejemplo, R^7 se selecciona entre hidrógeno, deuterio, halógeno, ciano, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, hidroximetilo, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, metoximetilo, etoximetilo o ciclopropoximetilo; y en otro ejemplo, el R^7 se selecciona entre:

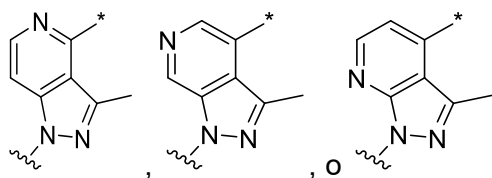


En algunas modalidades preferidas, el anillo D se selecciona entre



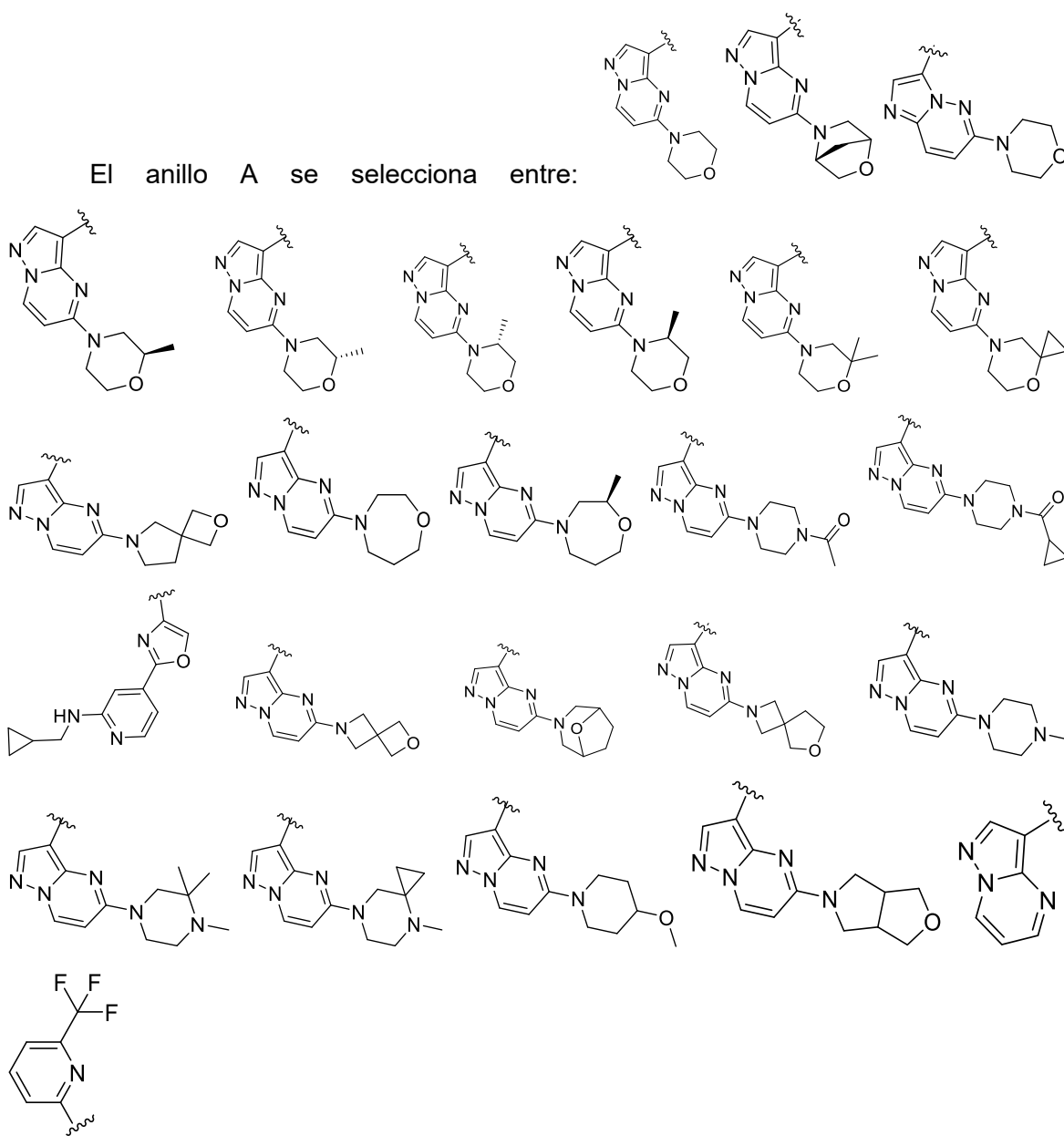
En algunas modalidades preferidas de la presente invención:



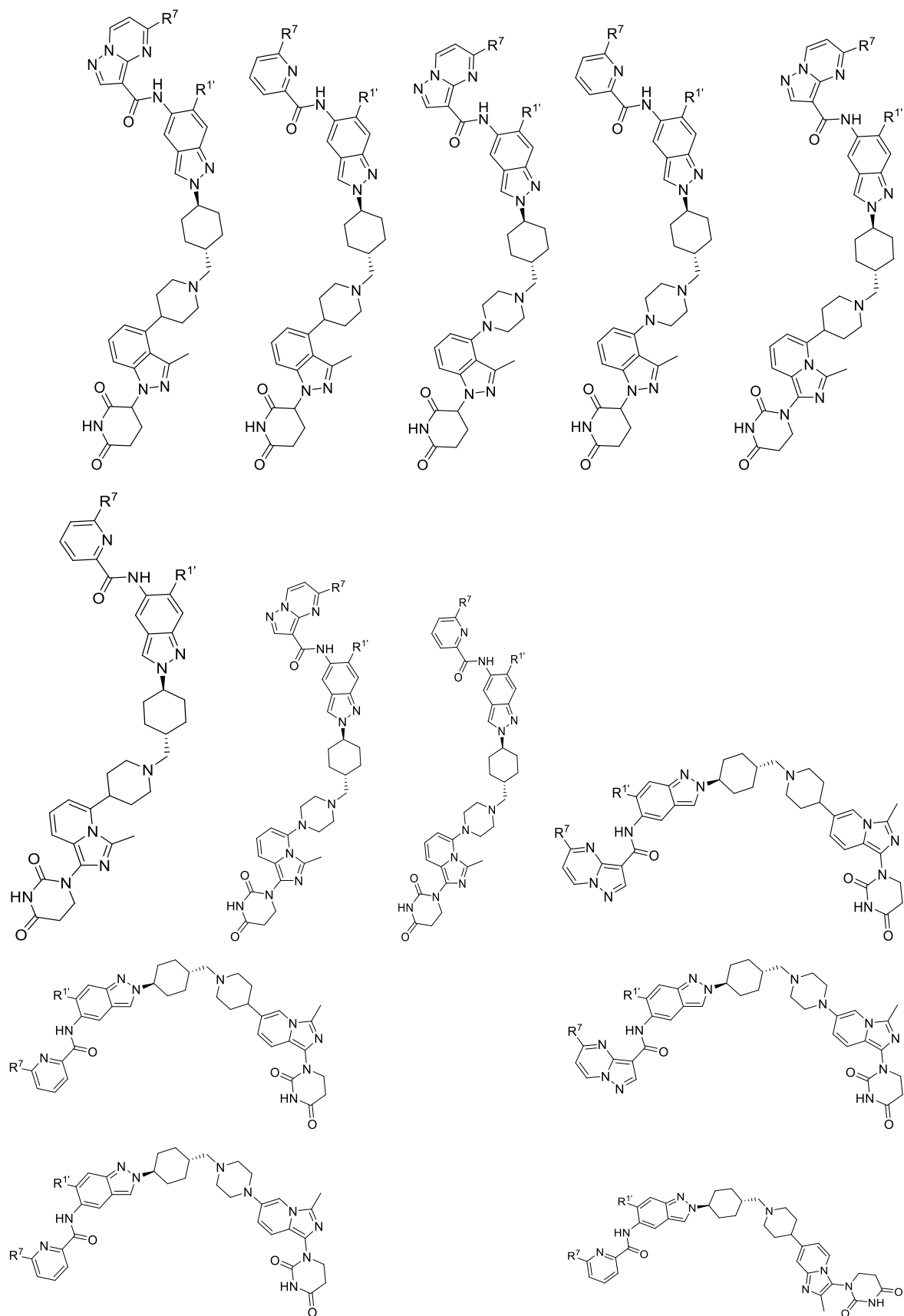


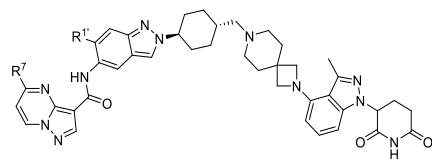
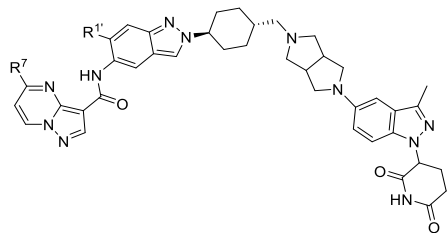
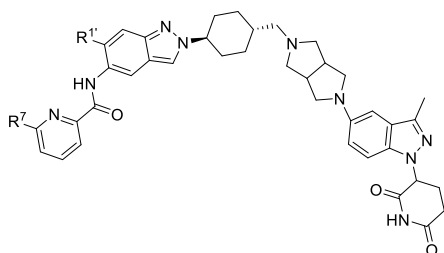
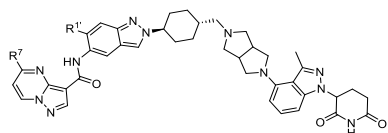
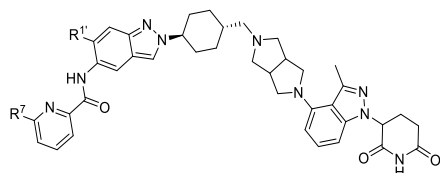
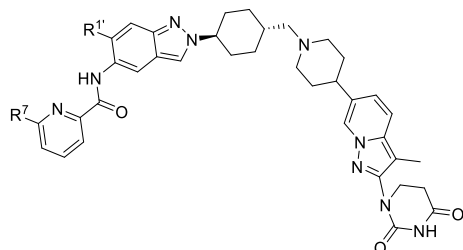
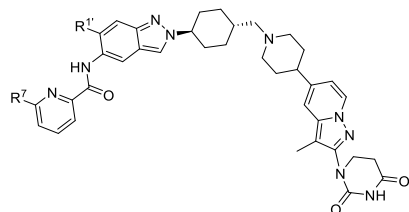
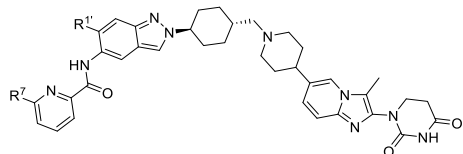
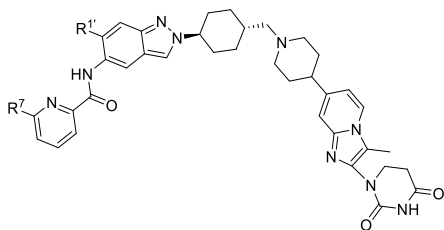
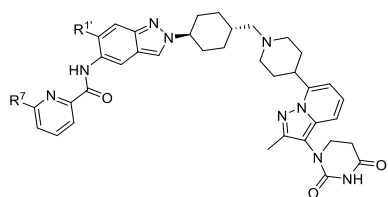
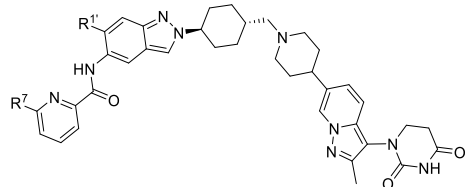
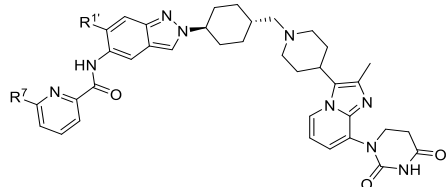
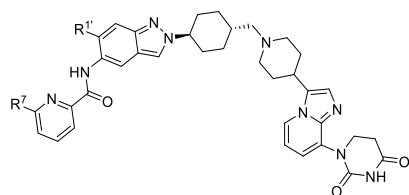
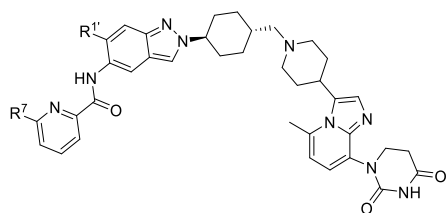
; en donde los terminales * están unidos, cada uno, al anillo C; en donde R^2 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan, cada uno de forma independiente, entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, alcoxi lineal o ramificado C1-C6 sustituido o insustituido, o cicloalquilo de 3-10 miembros sustituido o insustituido; y, preferentemente, R^2 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, ciclopropilo, ciclobutilo, etilo, n-propilo, isopropilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciano, metoxi, etoxi o metilo; y

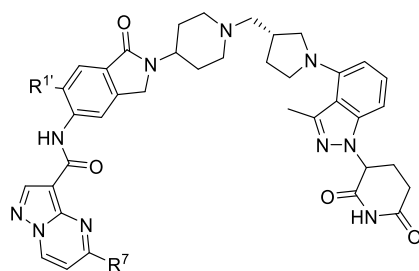
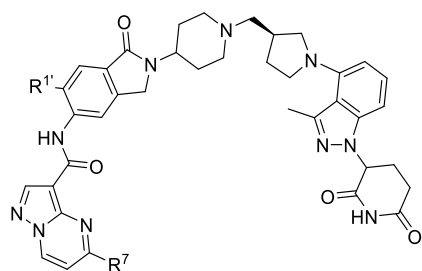
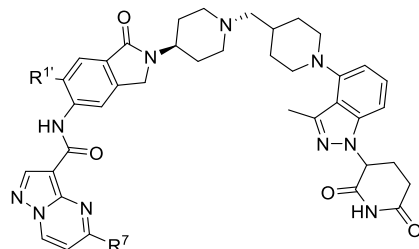
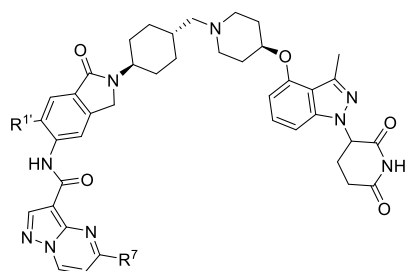
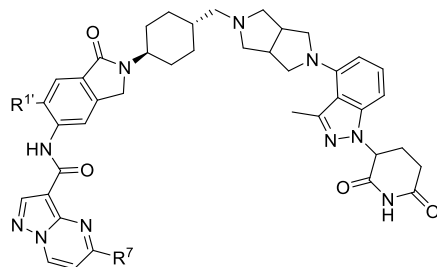
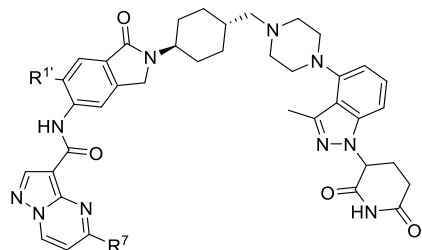
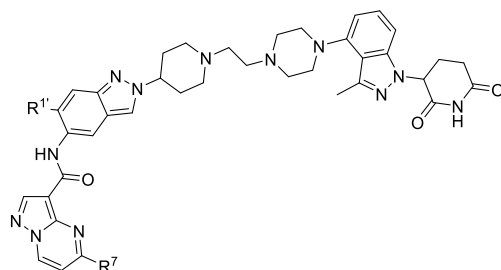
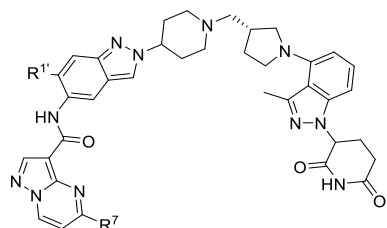
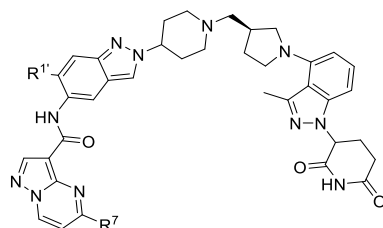
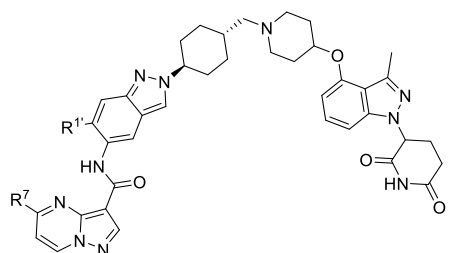
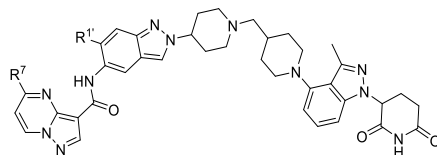
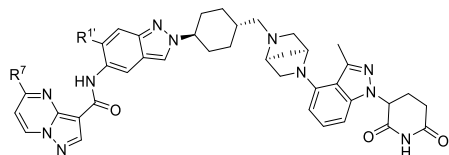
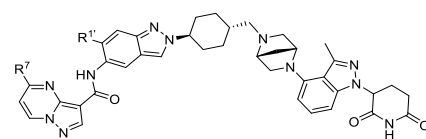
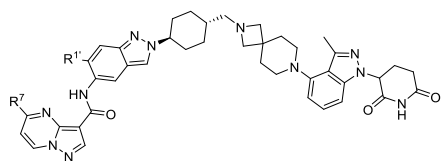
El anillo A se selecciona entre:

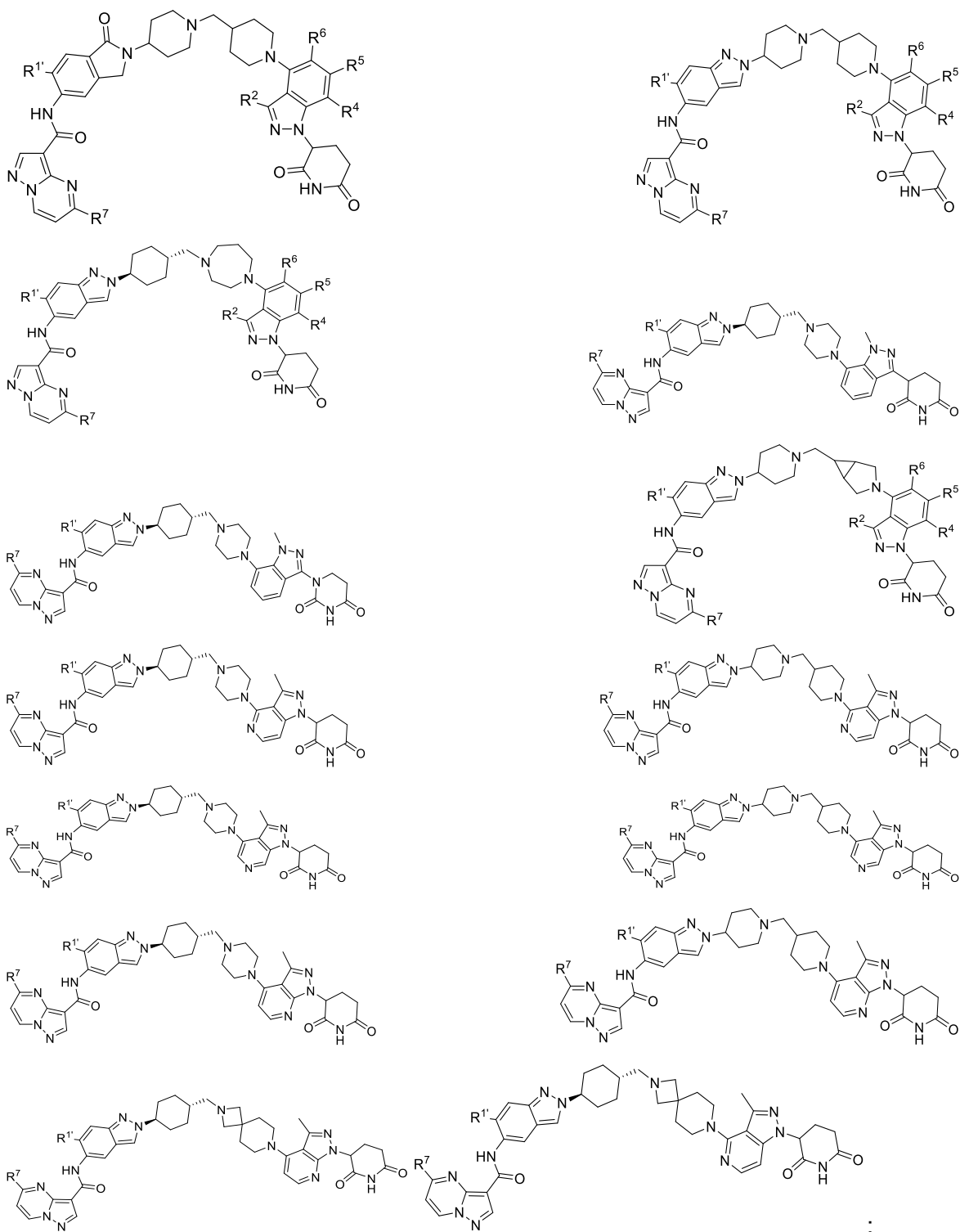


Además, el compuesto representado por la fórmula Ib es el que se muestra a continuación:







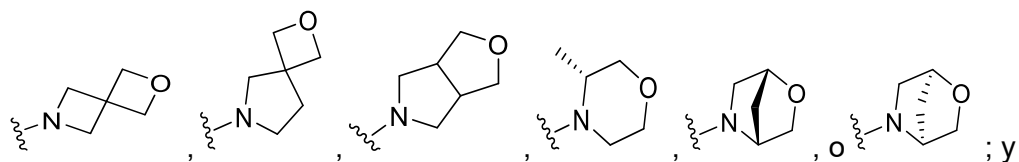
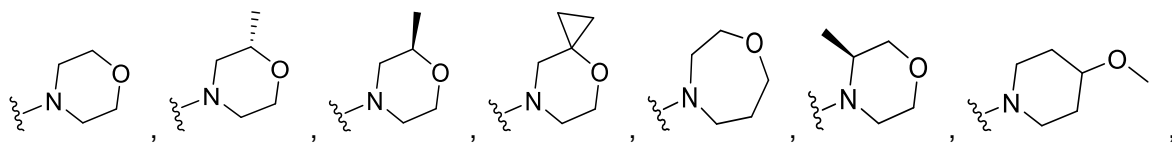


en donde

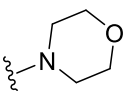
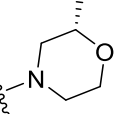
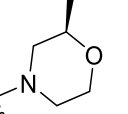
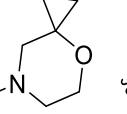
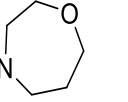
R^2 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, ciclopropilo, ciclobutilo, etilo, n-propilo, isopropilo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, ciano, metoxi, etoxi o metilo;

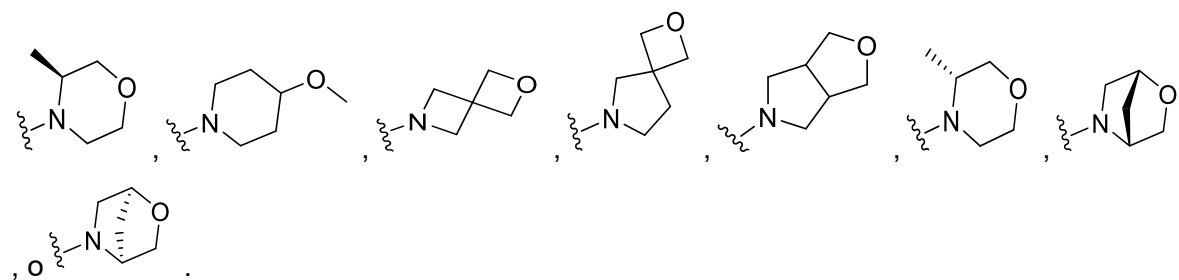
R^1 se selecciona entre hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo, metoximetilo, amino,

monometilamino, dimetilamino, deuteromonometilamino, deuterodimetilamino, , ,

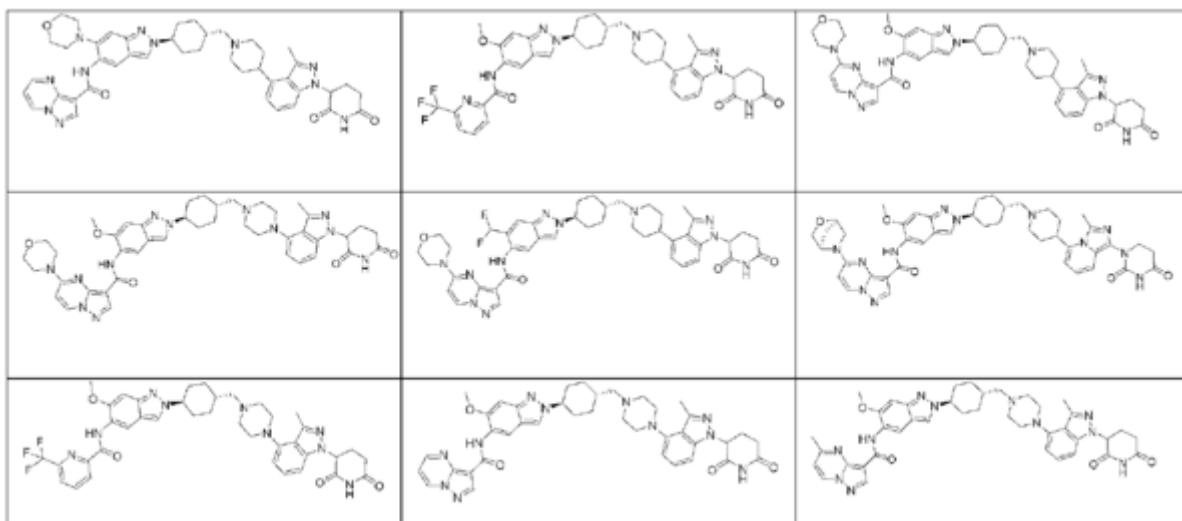


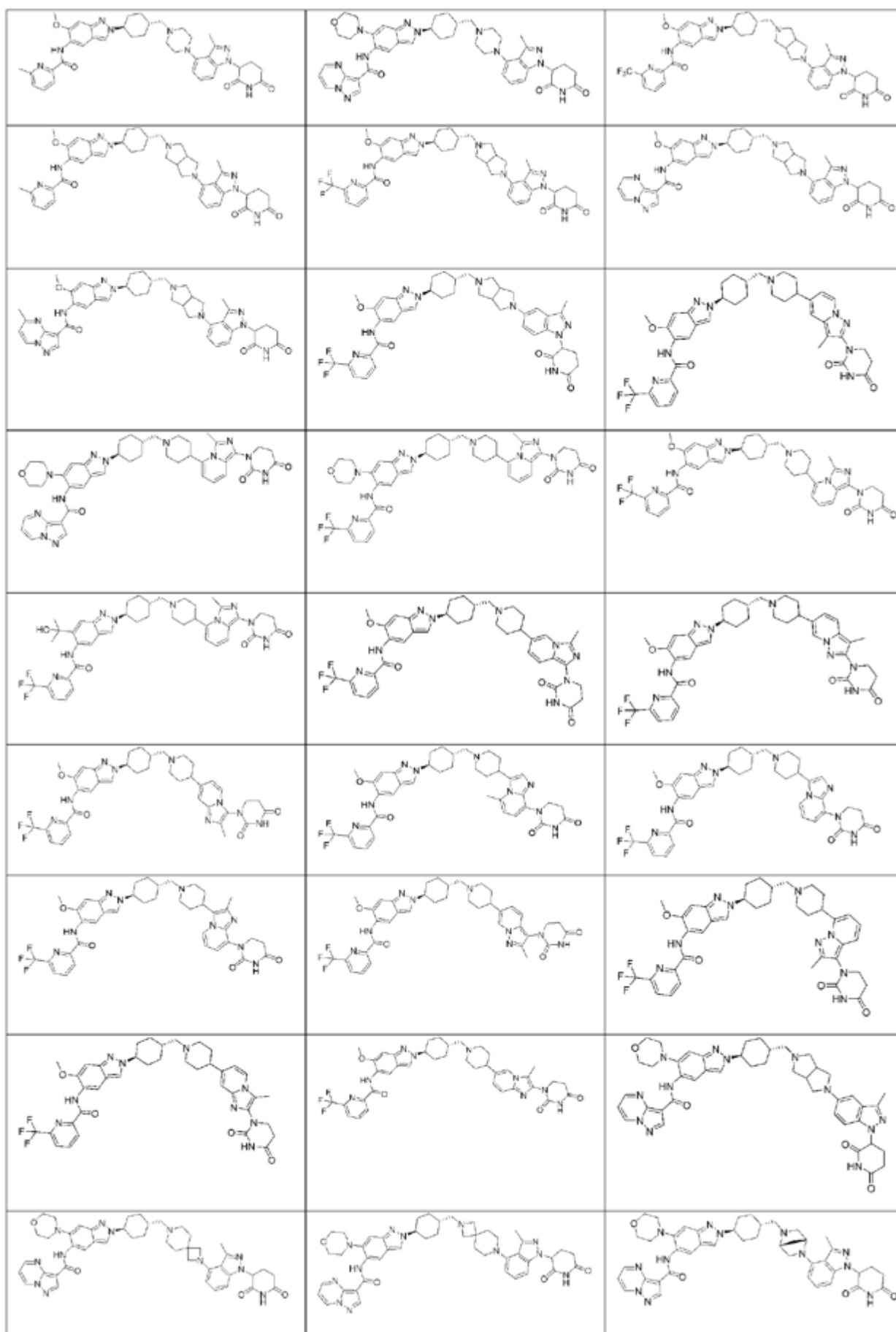
R⁷ se selecciona entre hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo,

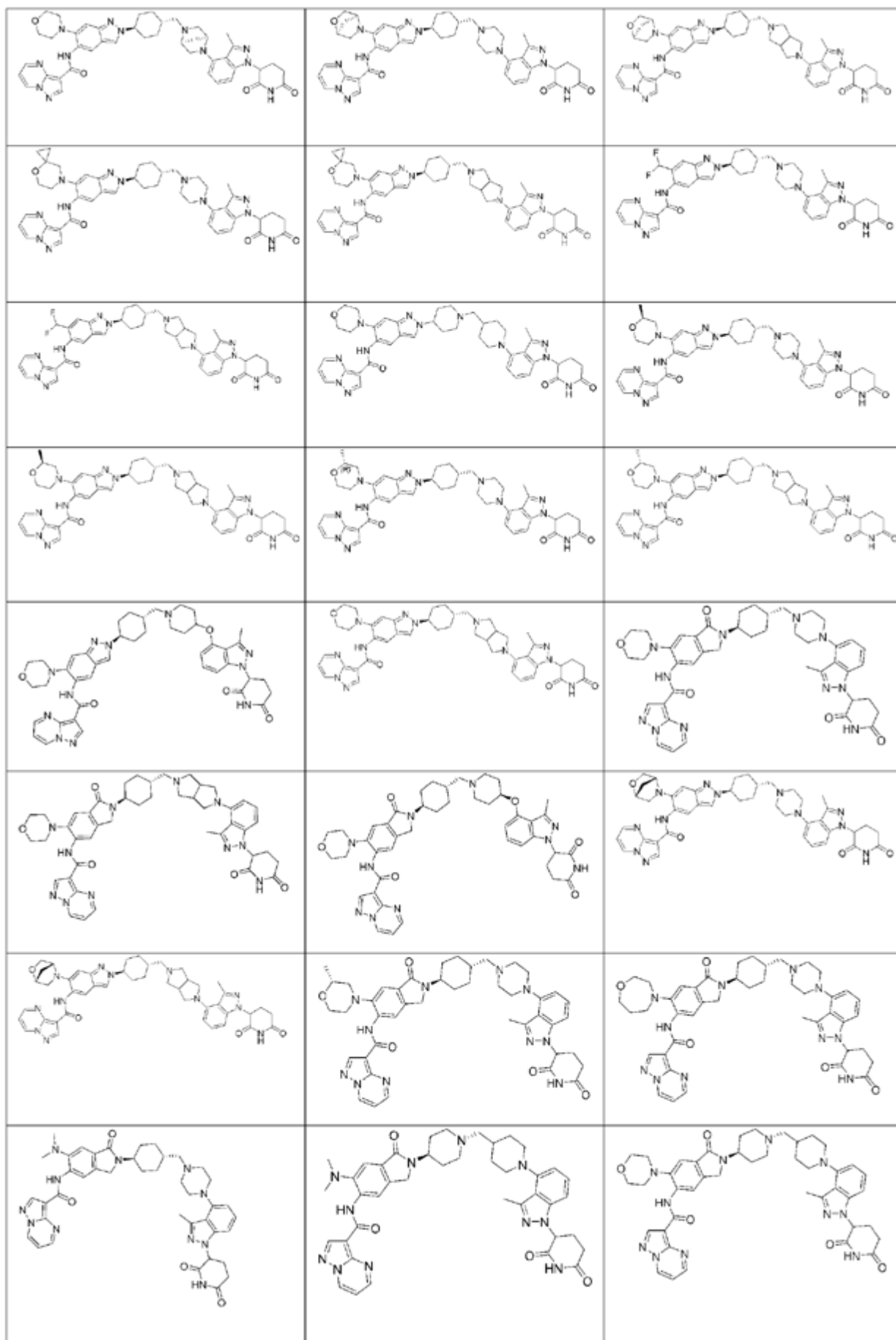
difluorometilo, monofluorometilo, , , , , , ,

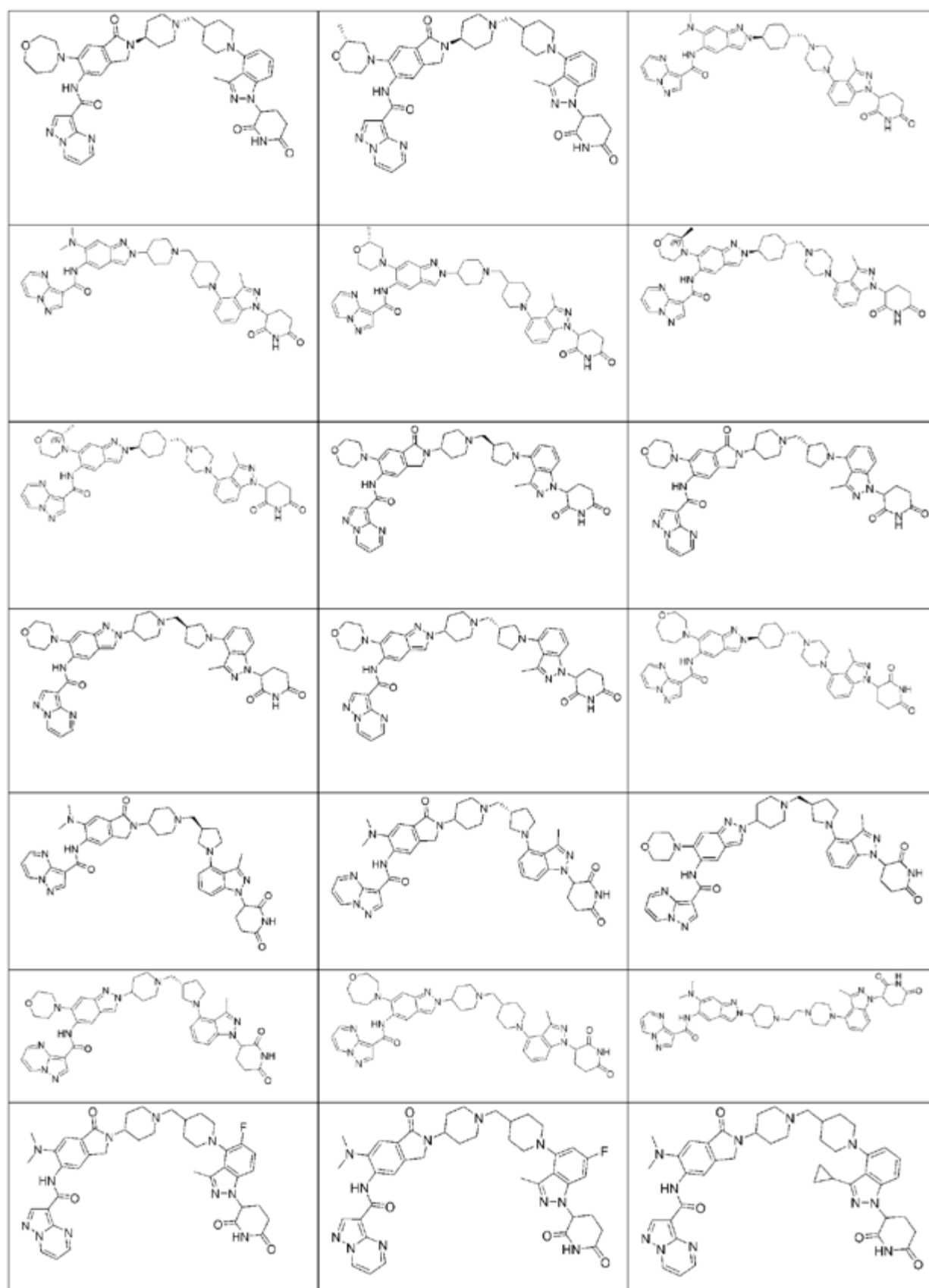


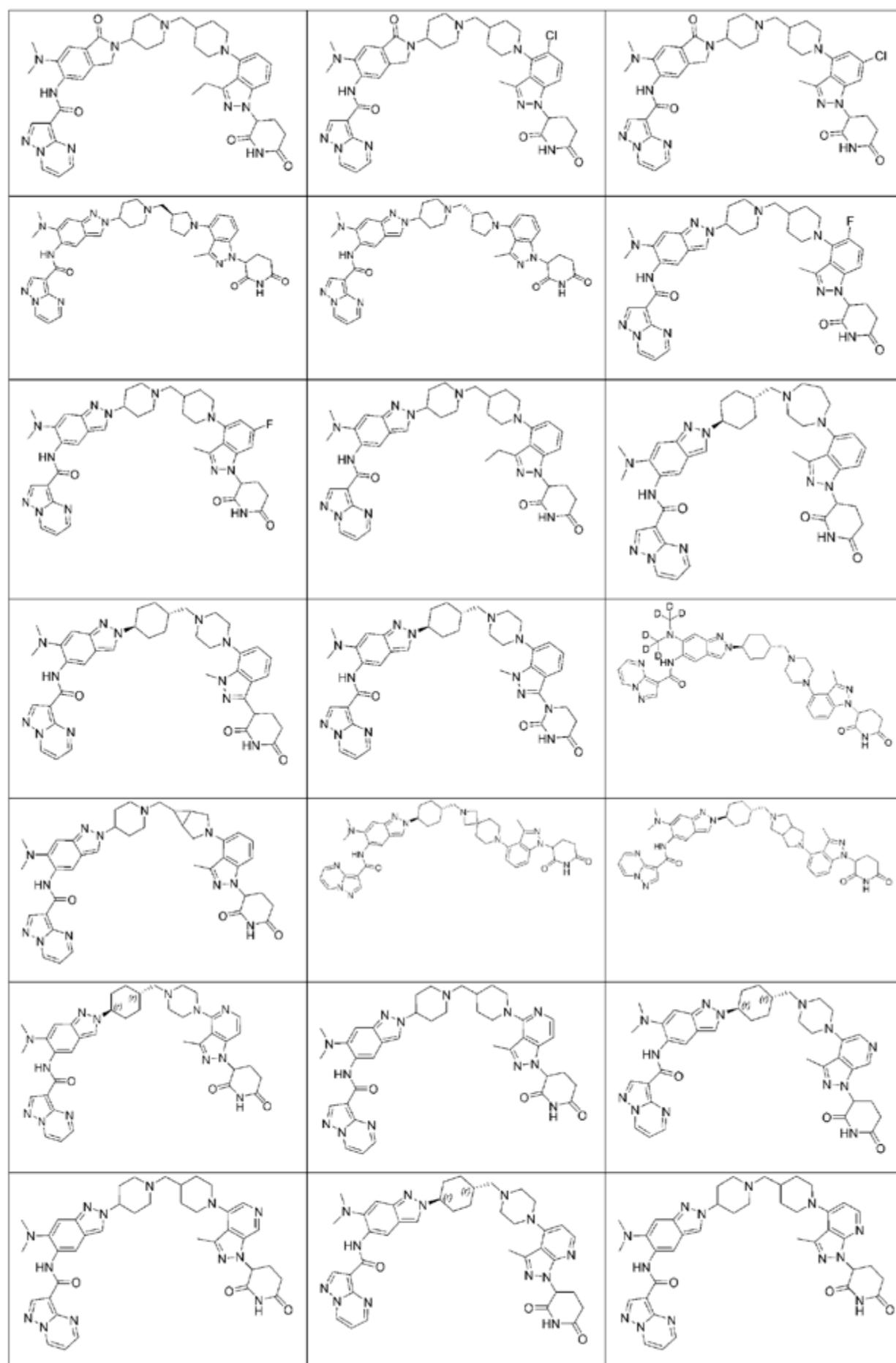
En algunas modalidades preferidas de la presente invención, el compuesto se selecciona entre los compuestos siguientes:

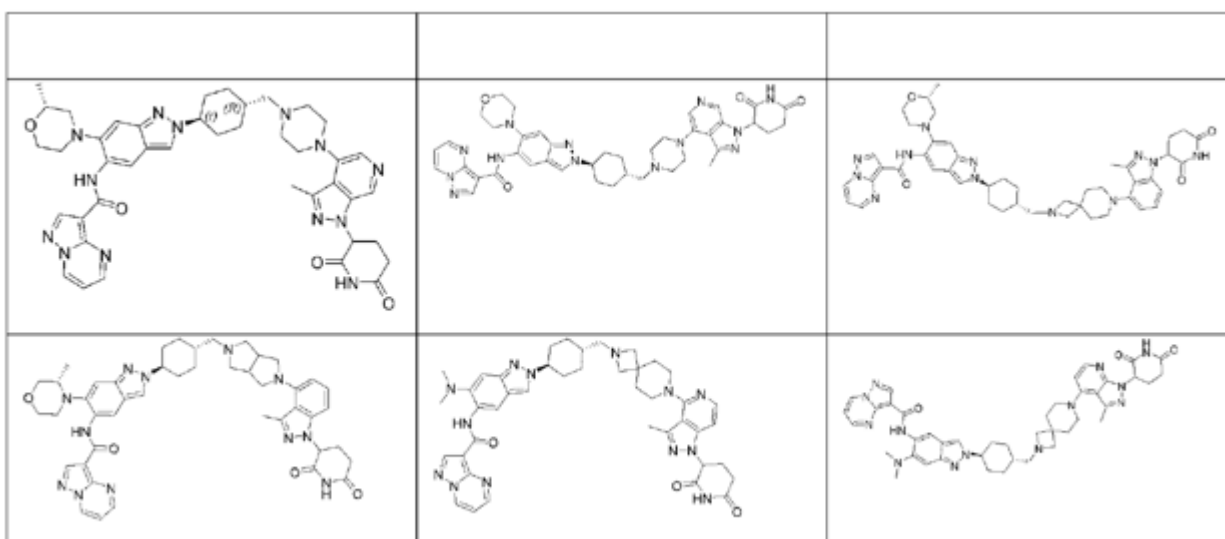












La presente invención proporciona, además, el uso del compuesto anterior o su enantiómero, su diastereómero, su racemato, la mezcla que lo comprende o su sal farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento; donde el medicamento es un medicamento para tratar y prevenir una o más enfermedades asociadas con o mediadas por una vía de señalización de la quinasa 4 asociada al receptor de interleuquina-1 (IRAK4), un receptor de interleuquina-6 (IL-6) y un factor de necrosis tumoral α (TNF α) o el medicamento es un medicamento para tratar y/o prevenir una enfermedad autoinmune y/o un cáncer o una enfermedad proliferativa.

Además, en el uso anterior, la enfermedad incluye un cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad viral, una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad genética, una enfermedad relacionada con las hormonas, un trastorno metabólico, una enfermedad relacionada con el trasplante de órganos, una enfermedad de inmunodeficiencia, una enfermedad osteoclástica, una enfermedad proliferativa, una enfermedad infecciosa, la agregación plaquetaria inducida por trombina, una enfermedad hepática, una lesión causada por la activación de células T y una enfermedad cardiovascular.

El cáncer o el trastorno proliferativo se pueden seleccionar entre cáncer cerebral, cáncer renal, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer vaginal, cáncer de cuello uterino, cáncer testicular, cáncer del tracto urogenital, cáncer de laringe, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer de tiroides, sarcoma, glioblastoma, neuroblastoma, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, seminoma, melanoma, leucemia, linfoma difuso de células B grandes, ABC DLBCL, leucemia linfocítica crónica, linfoma

linfocítico crónico, linfoma exudativo primario, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplénico de zona marginal, plasmocitoma o linfoma intravascular de células B grandes; enfermedad hiperproliferativa epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, enfermedad impulsada por IL-1 y enfermedad impulsada por MyD88.

La enfermedad impulsada por MyD88 se puede seleccionar entre el DLBCL ABC, la macroglobulinemia de Waldenström, el linfoma de Hodgkin, el linfoma cutáneo primario de células T y la leucemia linfocítica crónica.

La enfermedad neurodegenerativa se puede seleccionar entre la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la isquemia cerebral, la enfermedad neurodegenerativa traumática y la enfermedad de injerto versus huésped; y

la enfermedad inflamatoria se puede seleccionar entre alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, flebitis-conjuntivitis, rinitis alérgica, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos, púrpura trombocitopénica idiopática o acné; u otra enfermedad inflamatoria causada por una respuesta autoinmune seleccionada entre lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, síndrome de Stephen-Johnson, esteatorrea idiopática, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn u otras enfermedades inflamatorias intestinales autoinmunes, síndrome del intestino irritable, celiaquía, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad hepática alcohólica, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, catarro alveolar, neumonía crónica por hipersensibilidad, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis, síndrome de Sjögren, uveítis, queratoconjuntivitis, fibrosis intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, nefritis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, eosinofilia, respuesta de hipersensibilidad, anafilaxia, sinusitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar, fibrosis quística, apendicitis, dermatitis atópica, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo crónico de injerto, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura alérgica, hepatitis, hidradenitis supurativa, nefropatía por inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis,

timpanitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuresía, flebitis, neumonía, polimiositis, enteritis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, vaginitis, vasculitis, vulvitis, pelada, dermatitis herpetiforme, dermatitis subcutánea, vitíligo, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, pénfigo ampolloso, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, epidermólisis ampollosa, gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil u osteoartritis.

Los compuestos y derivados que se proporcionan en la presente invención se pueden denominar de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) o el CAS (Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio).

Definiciones de los términos que se usan en la presente invención: salvo que se indique lo contrario, la definición inicial que se proporciona para un radical o término en el presente documento es aplicable al radical o término a través de toda la memoria descriptiva; y para los términos que no se definen específicamente en el presente documento, se deben proporcionar los significados que les puede dar una persona experta en la técnica basándose en la memoria descriptiva y el contexto.

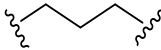
La «sustitución» se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno en una molécula por otro átomo o molécula diferente.

La expresión «se puede sustituir adicionalmente» significa que la «sustitución» se puede producir, pero no tiene por qué hacerlo y la descripción incluye tanto la ocurrencia como la no ocurrencia.

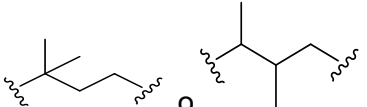
Los contenidos mínimo y máximo de átomos de carbono en un radical hidrocarburo se indican por medio de prefijos; por ejemplo, un prefijo alquilo C_{a-b} indica cualquier alquilo que contenga átomos de carbono de «a» a «b». Por lo tanto, por ejemplo, un «alquilo C_{1-4} » se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término «alquilo» que se menciona en la presente invención se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados que tiene un número específico de átomos miembros. Por ejemplo, un alquilo C_{1-6} se refiere a un radical alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos, tal como entre 1 y 4 átomos miembros. El radical alquilo puede ser lineal o ramificado. Un radical alquilo ramificado representativo tiene una, dos o tres cadenas ramificadas. El radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal y como se definen en el presente documento. El alquilo incluye metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo y terc-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo y neopentilo) y hexilo. El radical alquilo también puede ser un fragmento de un radical adicional, en donde el radical adicional es, por ejemplo, un alcoxi C_{1-6} .

El término «alquilenos» que se menciona en la presente invención se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado divalente que tiene un número específico de átomos de carbono. Un «alquilenos C_{a-b} » se refiere a un radical alquilenos que tiene entre a y b átomos de carbono. El radical alquilenos incluye un radical hidrocarburo ramificado y lineal. Por ejemplo, un «alquilenos C_{1-6} » pretende incluir, por ejemplo, metileno, etilideno, propilideno, 2-metilpropilideno, dimetiletilideno y pentilideno. Por lo tanto, el término

«propilideno» puede ser una estructura como la que se ilustra a continuación: 

. Del mismo modo, el término «dimetilbutilideno» puede ser cualquiera de las estructuras

que se ilustran a continuación: 

El término «alqueniolo» que se menciona en la presente invención se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene un número específico de átomos de carbono y al menos un sitio etenilo insaturado ($>C=C<$). Por ejemplo, un alqueniolo C_{a-b} se refiere a un radical alqueniolo que tiene de «a» a «b» átomos de carbono y pretende incluir, por ejemplo, etenilo, propenilo, isopropenilo, 1,3-butadienilo y similares.

El término «alquiniolo» que se menciona en la presente invención se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o a un radical hidrocarburo monovalente ramificado que comprende al menos un enlace triple. El término «alquiniolo» pretende incluir, además, aquellos radicales hidrocarburos que tienen, cada uno, un enlace triple y un enlace doble. Por ejemplo, un alquiniolo C_{2-6} pretende incluir, por ejemplo, etinilo y propinilo.

El «halógeno» que se menciona en la presente invención es flúor, cloro, bromo o yodo.

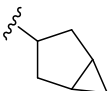
El término «haloalquilo» o «alquilo halogenado» que se menciona en la presente invención significa que un átomo de hidrógeno en un alquilo se puede sustituir por uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, un haloalquilo C_{1-4} se refiere a un alquilo que tiene un átomo de hidrógeno sustituido por uno o más átomos de halógeno y que comprende de 1 a 4 átomos de carbono y, además, incluye, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo y similares.

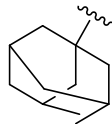
Un sustituyente tal como «=O» o «=S» que se menciona en la presente invención significa que dos átomos de hidrógeno o electrones de par solitario se sustituyen por un átomo de oxígeno o un átomo de azufre para formar un enlace doble.

El «-OR», «-NRR» o similares que se mencionan en la presente invención significan que un radical R está unido a un átomo de oxígeno o a un átomo de nitrógeno por medio de un enlace simple.

En el «-C(O)R», «-S(O)₂ R», «-P(O)RR» o similares que se mencionan en la presente invención, un átomo de oxígeno está unido a un átomo de carbono, un átomo de azufre o un átomo de fósforo por medio de un enlace doble y un R está unido a un átomo de carbono o un átomo de azufre por medio de un enlace simple. En los grupos «-C(O)NRR», «-S(O)₂NRR» o similares que se mencionan en la presente invención, un átomo de oxígeno está unido a un átomo de carbono o a un átomo de azufre por medio de un enlace doble, un átomo de nitrógeno está unido a un átomo de carbono o a un átomo de azufre por medio de un enlace simple y un R está unido a un átomo de nitrógeno por medio de un enlace simple. En los grupos «-NRC(O)R», «-NRS(O)₂R» o similares que se mencionan en la presente invención, un R está unido a un átomo de nitrógeno por medio de un enlace simple, otro R está unido a un átomo de carbono o a un átomo de azufre por medio de un enlace simple, un átomo de nitrógeno está unido a un átomo de carbono o a un átomo de azufre por medio de un enlace simple y un átomo de oxígeno está unido a un átomo de carbono o a un átomo de azufre por medio de un enlace doble.

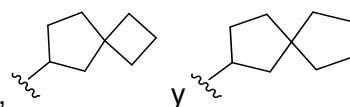
El «cicloalquilo» que se menciona en la presente invención se refiere a un radical cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene una pluralidad de átomos de carbono, sin heteroátomos en el anillo y un anillo monocíclico o anillos policíclicos (incluidos los sistemas fusionados, puenteados, espiro y adamantanos). Para un sistema policíclico que tiene anillos aromáticos y no aromáticos sin heteroátomos en el anillo, el término «cicloalquilo» (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-ilo) es aplicable cuando el punto de unión se encuentra en un átomo de carbono no aromático. El término «cicloalquilo» incluye un radical cicloalqueno, tal como el ciclohexenilo. Entre los ejemplos de cicloalquilo se incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclooctilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Entre los ejemplos de cicloalquilo que incluyen un sistema de anillos polibicicloalquilo se incluyen biciclohexilo, biciclopentilo, biciclooctilo y similares. A continuación se ilustran y nombran dos estructuras de polibicicloalquilo de este

tipo:  biciclohexilo y  biciclohexilo. El adamantilo incluye, entre otros, la

estructura siguiente:  . Ejemplos específicos del anillo puenteados (cicloalquilo

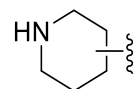
puenteados) de la presente invención incluyen, por ejemplo,  . Ejemplos específicos

del anillo espiro de la presente invención incluyen, por ejemplo,

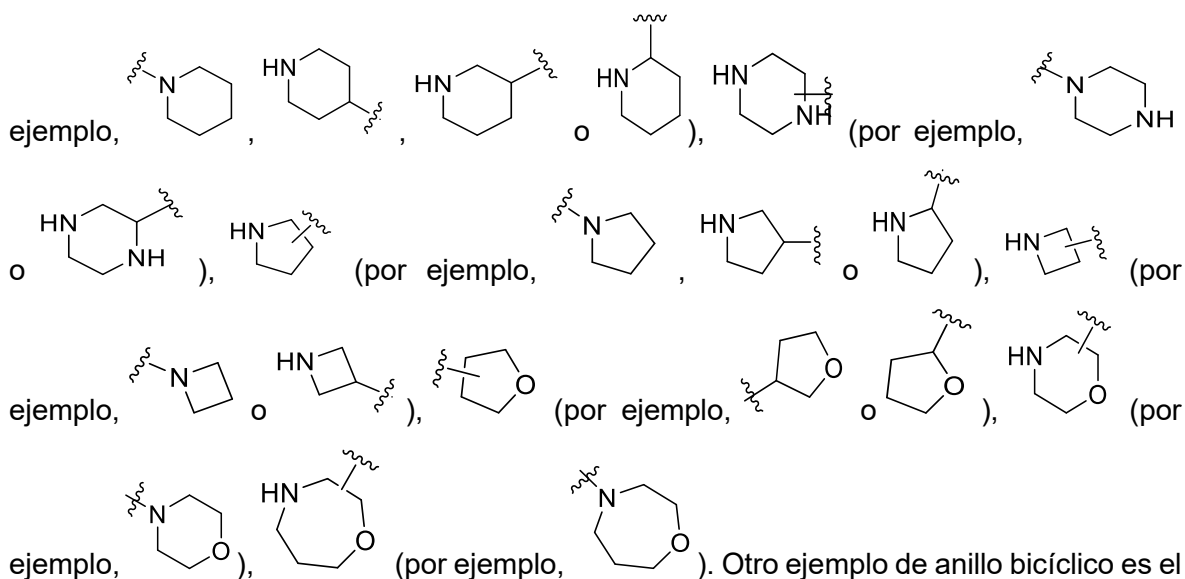


El «anillo heterocíclico» o el «heterociclilo» que se menciona en la presente invención se refiere a un anillo saturado o un anillo no aromático insaturado que comprende al menos un heteroátomo; en donde el heteroátomo se refiere, por ejemplo, a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Por lo general, se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos monovalentes saturados o parcialmente insaturados con una pluralidad de átomos de anillo, preferentemente un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos monovalentes saturados o parcialmente insaturados con 3 a 9 átomos de anillo y comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo que se seleccionan entre N, O y S y los átomos de anillo restantes de carbono. Un anillo bicíclico está compuesto por dos anillos que comparten dos átomos del anillo, es decir, un puente que separa los dos anillos es un enlace simple o una cadena de uno o dos átomos del anillo. Ejemplos de heterociclilos monocíclicos saturados son oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, 2-oxopirrolidin-3-ilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotio-pirano, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo. Ejemplos de heterocicliloalquilo bicíclico saturado son 8-aza-biciclo[3,2,1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3,2,1]octilo, 9-aza-biciclo[3,3,1]nonilo y ejemplos del heterocicliloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurano, imidazolinilo,

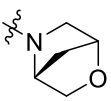
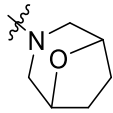
tetrahidropiridilo o dihidropirano. Otros ejemplos incluyen, entre otros:



(por

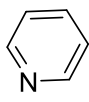
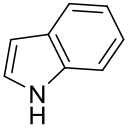
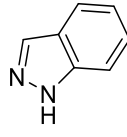
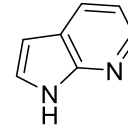
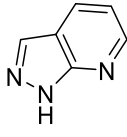
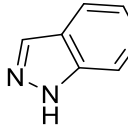
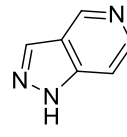
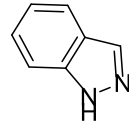
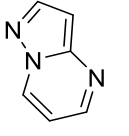
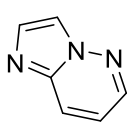
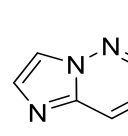
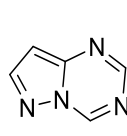
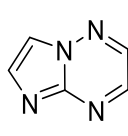
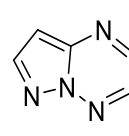
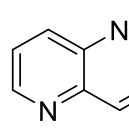
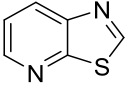
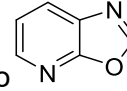


anillos. El heterociclilo puenteado comprende entre 1-4 heteroátomos que se seleccionan entre oxígeno, azufre y nitrógeno, lo que incluye heterociclilos puenteados no aromáticos saturados o parcialmente insaturados; por ejemplo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptilo (por

ejemplo, ) u 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octilo (por ejemplo, ).

El «anillo aromático» o el «arilo» que se menciona en la presente invención se refiere a un radical hidrocarburo aromático que tiene una pluralidad de átomos de carbono. El arilo generalmente incluye un arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico. Además, el término «arilo» tal como se usa en el presente documento se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un anillo monoaromático o anillos poliaromáticos fusionados. Algunos ejemplos no limitativos son el fenilo, el naftilo o el tetrahidronaftilo.

El «anillo heteroaromático» o el «heteroarilo» que se menciona en la presente invención se refiere a un anillo aromático insaturado que comprende al menos un heteroátomo; en donde el heteroátomo se refiere, por ejemplo, a un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, lo que incluye generalmente un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que comprende una pluralidad de átomos de anillo, con uno o más átomos de anillo que se seleccionan entre O, N y S, preferentemente de uno a tres heteroátomos. El heteroarilo representativo incluye, por ejemplo: piridilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzopiraniilo, benzotiapraniilo, furano, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, oxadiazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo y

benzoxazolilo. Otros ejemplos incluyen, entre otros , , , , , , , , , , , , , , , , , , , .

El «estereoisómero» incluye un enantiómero y un diastereómero.

El término «farmacéuticamente aceptable» significa que un portador, un vehículo, un diluyente, un adyuvante y/o una sal formada son, en general, química o físicamente

compatibles con otros componentes que constituyen una forma de dosificación farmacéutica y son fisiológicamente compatibles con un receptor.

Los términos «sal» y «sal farmacéuticamente aceptable» se refieren a una sal ácida y/o básica del compuesto anterior o un estereoisómero del mismo formado con un ácido inorgánico y/u orgánico y una base e incluyen, además, una sal zwitteriónica (sal interna) y, además, una sal de amonio cuaternario, tal como una sal de alquilamonio. Estas sales se pueden obtener directamente a partir del aislamiento y la purificación finales del compuesto, o se pueden obtener al mezclar el compuesto anterior o su estereoisómero con una cierta cantidad de un ácido o una base de forma adecuada (por ejemplo, equivalente). Estas sales se pueden obtener por precipitación en una solución y recogida por filtración, o se pueden obtener por reciclaje después de la evaporación del disolvente, o se pueden obtener por reacción en un medio acuoso y después liofilización. La sal mencionada en la presente invención puede ser clorhidrato, sulfato, citrato, besilato, bromhidrato, hidrófluoruro, fosfato, acetato, propionato, succinato, oxalato, malato, succinato, fumarato, maleato, tartrato o trifluoroacetato del compuesto.

En algunas modalidades, uno o más compuestos de la presente invención se pueden usar combinados entre sí. Los compuestos de la presente invención se usan opcionalmente en combinación con cualquier otro agente activo para la fabricación de un medicamento o una composición farmacéutica para regular una función celular o tratar una enfermedad. Si se usa un grupo de compuestos, estos compuestos se pueden administrar a un sujeto de forma simultánea, por separado o secuencialmente.

Obviamente, basándose en el contenido anterior de la presente invención, de acuerdo con los conocimientos técnicos comunes y los medios habituales en la técnica, sin apartarse de la idea técnica básica anterior de la presente invención, se pueden realizar otras formas de modificaciones, sustituciones o alteraciones.

Los efectos beneficiosos de la presente invención son:

la presente invención divulga un compuesto de fórmula I, el cual puede degradar eficazmente la IRAK4 o inhibir la actividad de IRAK4 de otras maneras y tiene muy buenas perspectivas de aplicación en el tratamiento de enfermedades mediadas por IRAK4, lo que incluye, por ejemplo, enfermedades inmunitarias (tales como la psoriasis, la hidrosadenitis supurativa, la dermatitis atópica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad hepática alcohólica, enfermedad hepática autoinmune o acné), tumores (tales como el mieloma múltiple, la leucemia linfocítica y el linfoma), la enfermedad de Alzheimer y la fibrosis.

En comparación con un compuesto positivo (patente No. WO2020113233 de Kymera Therapeutics, Inc.), el compuesto de la presente invención presenta ventajas en

los siguientes aspectos, lo que incluye: efecto inhibitor sobre los niveles de secreción de IL-6 inducidos por R848 en células PBMC, efecto inhibitor sobre los niveles de secreción de IL-6 inducidos por LPS+IL-1 β en células PBMC, efecto sobre la degradación de la proteína IRAK4 en células THP1, estabilidad en microsomas hepáticos, efecto terapéutico sobre el engrosamiento psoriásico de la piel y el engrosamiento de las orejas inducidos por IMQ y biodisponibilidad oral. Por lo tanto, el compuesto descrito en la presente invención proporciona una nueva opción para la selección clínica y/o la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la actividad de IRAK4.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra el efecto terapéutico de un compuesto de la presente invención sobre el engrosamiento cutáneo psoriásico inducido por IMQ; y

La FIG. 2 muestra un efecto terapéutico significativo de un compuesto de la presente invención sobre el engrosamiento psoriásico de la oreja inducido por IMQ.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se describe con más detalle a continuación con referencia a las modalidades, pero no se limita al alcance de las modalidades. Los métodos experimentales de las siguientes modalidades que no indican claramente condiciones específicas se pueden llevar a cabo basándose en métodos y condiciones convencionales o se seleccionan en función de las especificaciones del producto.

Las materias primas y los dispositivos empleados en las modalidades específicas de la presente invención son todos productos conocidos y se obtienen por medio de la compra de productos disponibles en el mercado.

A menos que se especifique lo contrario en las modalidades, la temperatura de reacción es la temperatura ambiente, que se refiere a 20-25°C. Todas las temperaturas se expresan en °C (Celsius).

El tiempo de reposo es de 14 $\pm$ 1 h.

Condiciones de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC): Cromatógrafo líquido de alta resolución Waters (e2695/e2487). Condiciones analíticas de cromatografía líquida de alta resolución: columna C18 (3,5 μ m, 4,6 $\times$ 75 mm), bandas de detección UV: 220 y 254 nm, condiciones de elución: elución gradiente con 5-95% de acetonitrilo (con un contenido de 0,1% V/V de TFA o 10 mmol de NH₄CO₃) durante 10 min.

Para la purificación en fase inversa se usa un cromatógrafo preparativo de fase inversa Gilson GX-281 o el sistema de purificación flash Biotage IsoLera One.

El espectrómetro Bruker Avance III 400 o 600 RMN se usa para mediciones RMN con desplazamientos RMN (δ) expresados en unidades de 10^{-6} (ppm). Los disolventes son, por ejemplo, dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6), cloroformo deuterado (CDCl₃) y metanol deuterado (CD₃OD) y el patrón interno es tetrametilsilano (TMS).

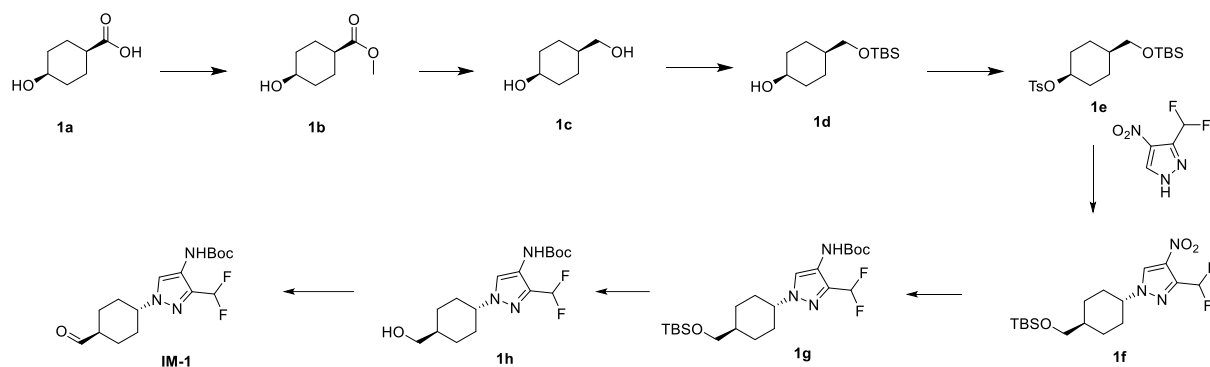
Los materiales de partida, reactivos y disolventes conocidos de la presente invención se pueden sintetizar por medio del uso o de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, o se pueden adquirir, por ejemplo, a Chengdu Jinshan Chemical Reagent Co., Ltd., Shanghai Bide Technology Co., Ltd. y Shanghai Titan Technology Co., Ltd.

Los materiales de partida, reactivos y disolventes conocidos de la presente invención se pueden sintetizar por medio del uso o de acuerdo con métodos conocidos en la técnica o se pueden adquirir, por ejemplo, a través de Chengdu Jinshan Chemical Reagent Co., Ltd., Shanghai Bide Technology Co., Ltd. y Shanghai Titan Technology Co., Ltd.

En la discusión anterior y en las siguientes modalidades, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Una abreviatura, si no se define, tiene el significado generalmente aceptado. MPLC es cromatografía líquida preparativa a presión media; TLC es cromatografía en capa fina; MeOH es metanol; EtOH es etanol; DMAP se refiere a 4-dimetilaminopiridina; DMF es N,N-dimetilformamida; DMA es N,N-dimetilacetamida; EA es acetato de etilo; THF es tetrahidrofurano; DMSO es dimetilsulfóxido; DCM es diclorometano; DCE es dicloroetano; MTBE es metil terc-butil éter; Boc₂O es dicarbonato de diterc-butilo; Boc es terc-butiloxycarbonilo; SEMCl es cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo; SEM es 2-(trimetilsilil)etoximetilo; CbzCl es cloruro de benciloxiformilo; Cbz es benciloxiformilo; FmocCl es cloroformiato de 9-fluorenilmetilo; Fmoc es 9-fluorenilmetoxiformilo; MsCl es cloruro de metanosulfonilo; Ms es metanosulfonilo; TBSCl es terc-butildimetilclorosilano; TBS es terc-butildimetilclorosililo; TBDPSCI es terc-butildifenilclorosilano; TBDPS es terc-butildifenilsililo; TBAF es fluoruro de tetrabutylamonio; NBS es N-bromosuccinimida; TFA es ácido trifluoroacético; DBU es 1,8-diazabicyclo-7-eno; DIPEA es N,N-diisopropiletilamina; TEA es trietilamina; HATU es 2-(7-azabenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato; HBTU es 2-(benzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato; y NMM es N-metilmorfolina.

EJEMPLOS

Síntesis del intermediario IM-1



Paso 1: Síntesis del intermediario 1b

Se añadió el compuesto 1a (850 g, 3,47 mmol) al metanol, se añadió ácido sulfúrico concentrado 1/200 y se sometió la mezcla a reflujo a 65°C durante 12 h para que se produjera la reacción. Una vez completada la reacción, se añadió una solución saturada de carbonato sódico. La mezcla se ajustó a un pH de 7, se filtró y se concentró. Se añadieron 2000 mL de EA. La mezcla se extrajo tres veces con salmuera saturada (400 mL×3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto 1b (900 g), el cual se añadió directamente al siguiente paso.

Paso 2: Síntesis del intermediario 1c

Se añadieron 900 g del compuesto 1b a 6000 mL de THF y se añadieron 150 g de hidruro de litio y aluminio por lotes a -20°C. Una vez completada la reacción, se añadieron secuencialmente hidruro de litio y aluminio, agua equivalente, solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% equivalente y solución acuosa 3× para detener la reacción. La mezcla se filtró y se concentró para obtener el compuesto 1c (410 g).

Paso 3: Síntesis del intermediario 1d

En un baño de agua helada, se añadió el compuesto 1c (400 g) a DCM (6000 mL) y se añadió gota a gota una solución de 521 g de TBSCl en DCM al compuesto 4 (251 g). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 h para que se produjera la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró y se lavó tres veces con agua (2000 mL). La fase acuosa se lavó dos veces con DCM. La fase orgánica se extrajo una vez con 1000 mL de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el compuesto 1d (737 g).

Paso 4: Síntesis del intermediario 1e

El compuesto 1d (720 g, 2,95 mol) se disolvió en DCM (10 L), se añadió rápidamente gota a gota una solución de 940 g de TsCl en diclorometano (2 eq) y, después, se añadió lentamente gota a gota una solución de DMAP en DCM y la mezcla se mantuvo a 30°C para que reaccionara durante 12 h. Una vez completada la reacción, se añadieron

2 L de agua y la mezcla se extrajo dos veces con 2 L de DCM. La fase orgánica se extrajo una vez con ácido cítrico al 10%, se lavó una vez con NaHCO_3 saturado, se lavó una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto 6 (760 g).

Paso 5: Síntesis del intermediario 1f

Se añadió 3-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol (73,64 g) a DMF (1 L) y carbonato de cesio (1,4 eq) y la mezcla se mantuvo en reacción durante 10 minutos. Se añadió el compuesto 1e (180 g) y la mezcla se mantuvo a 60°C durante 12 h para que reaccionara. Después de añadir 2500 mL de agua, la mezcla se extrajo tres veces con 500 mL de éter de petróleo y se lavó dos veces con 500 mL de agua. El éter de petróleo se lavó una vez con 500 mL de salmuera saturada. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se pasó a través de una columna cromatográfica, lo que dio 52,6 g del compuesto 1f.

Paso 6: Síntesis del intermediario 1g

Se añadió el compuesto 8 (52,6 g) a 500 mL de metanol, 1 eq de trietilamina y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió 0,05 eq de paladio carbónico. Después de tres sustituciones de hidrógeno, la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente para la reacción durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró y se concentró para obtener el compuesto 9 (62 g).

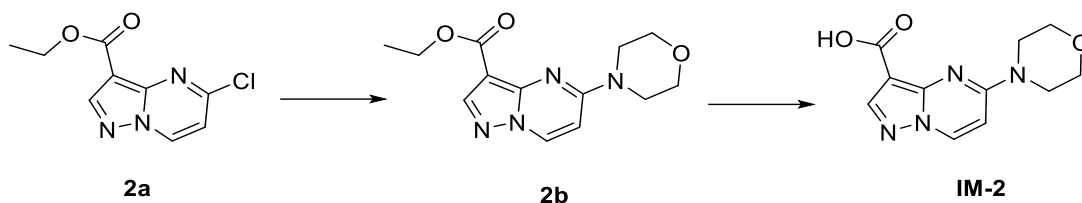
Paso 7: Síntesis del intermediario 1h

Se añadió el compuesto 1g (62 g) a 300 mL de THF y se añadió $\text{HF}\cdot\text{py}$ (2 eq) gota a gota en un baño de agua con hielo. La mezcla se calentó de forma natural y se agitó durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrajo con agua y EA tres veces. La fase orgánica se lavó una vez con bicarbonato sódico saturado, se lavó una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se pasó a través de una columna cromatográfica para obtener el compuesto (39,6 g). ESI-LCMS: m/z 346 $[\text{M}+1]$, 1,45 min.

Paso 8: Síntesis del intermediario IM-1

Se añadió el compuesto 1h (39,6 g) a 250 mL de DCM, se añadió DMP (1,3 eq) por lotes en un baño de agua con hielo y se agitó la mezcla durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se ajustó con bicarbonato sódico saturado a un pH de 7, se filtró, se separó en capas, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se pasó a través de una columna cromatográfica para obtener el compuesto 1 (31 g). ESI-LCMS: m/z 344 $[\text{M}+1]$, 1,55 min.

Síntesis del intermediario IM-2



Paso 1: Síntesis del intermediario 2b

El 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo (2,25 g, 10 mmol) se disolvió en 10 mL de acetonitrilo, después se añadieron morfolina (1,31 g, 15 mmol) y DIPEA (2,58 g, 20 mmol) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 h. Una vez completada la reacción, se añadieron 10 mL de agua para precipitar un sólido. Después de enfriarse, la mezcla se filtró y la torta de filtración se enjuagó con agua. Se recogió el sólido y se secó para obtener 2,55 g de 5-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=277.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-2

Se disolvió 2,55 g (9,2 mmol) de 5-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxilato de etilo en 20 mL de metanol, después se añadió una solución de hidróxido de sodio (800 mg) en agua (10 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción, se añadió 1 M de ácido clorhídrico diluido para ajustar la mezcla a un pH de aproximadamente 5-6 y precipitar un sólido. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida después de filtrar la mezcla. El sólido se lavó con agua, se recogió y se secó para obtener 2,01 g de ácido 5-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=249.

Síntesis de los intermediarios IM-3 a IM-13: los métodos de preparación de los intermediarios IM-3 a IM-13 son similares a los de preparación del intermediario IM-2, tal y como se muestra en la Tabla 1.

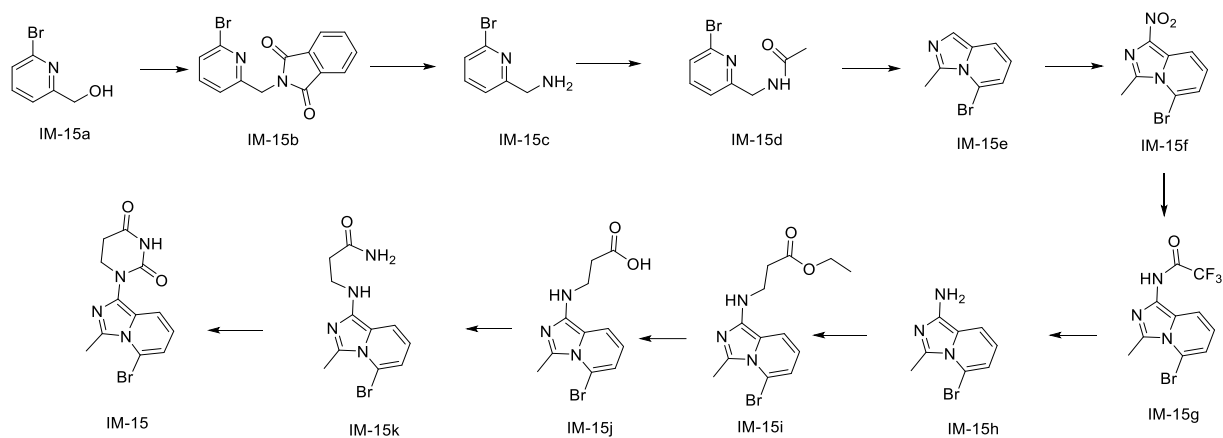
Tabla 1

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-3		IM-9	

IM-4		IM-10	
IM-5		IM-11	
IM-6		IM-12	
IM-7		IM-13	
IM-8		IM-14	

Síntesis del intermediario IM-15



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-15b

Se disolvieron IM-15a (15 g), trifenilfosfina (31 g) y ftalimida (12,9 g) en 200 mL de THF y se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (23,5 mL) a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente para que reaccionara

durante la noche, se concentró y se sometió a cromatografía en columna, con lo cual se obtuvo un sólido amarillo (20 g). LCMS (ESI) m/z: [M+1]=316,9.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-15c

Se disolvió el IM-15b (20 g) en 200 mL de etanol y se añadieron 10 mL de hidrato de hidracina. La mezcla se calentó, se sometió a reflujo durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin separación ni purificación. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=186,9.

Paso 3: Síntesis del intermediario IM-15d

Se disolvió el IM-15c (10 g) en 100 mL de diclorometano, se añadieron 11 mL de trietilamina, se enfrió la mezcla y se añadieron gota a gota 6 mL de anhídrido acético a 0°C. Una vez completada la adición, se mantuvo la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas para que se produjera la reacción. Se añadieron 20 mL de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Se recogió la capa orgánica, se lavó sucesivamente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 8 g de producto bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin separación ni purificación. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=228,9.

Paso 4: Síntesis del intermediario IM-15e

El IM-15d (8 g) se disolvió en 60 mL de oxícloruro de fósforo y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron bloques de hielo al residuo. La mezcla se neutralizó con una solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se sometió a cromatografía en columna, lo que dio 5 g del producto. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=210,9.

Paso 5: Síntesis del intermediario IM-15f

Se disolvió el IM-15e (5 g) en 50 mL de ácido sulfúrico concentrado, se añadieron gota a gota 1,8 mL de ácido nítrico concentrado en un baño de hielo y se dejó la mezcla en reacción durante la noche. Se añadieron lentamente bloques de hielo a la mezcla de reacción para precipitar un sólido amarillo. Después de la filtración por succión, el sólido amarillo se lavó con agua y se filtró por succión para recoger la torta de filtración, la cual se secó al vacío o a presión reducida para obtener el producto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=255,9.

Paso 6: Síntesis del intermediario IM-15g

Se disolvió el IM-15f (2 g) en 20 mL de ácido trifluoroacético, se añadieron sucesivamente 2,7 mL de anhídrido trifluoroacético y polvo de zinc (2,55 g) y se mantuvo la mezcla a temperatura ambiente para que se produjera la reacción. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción y se extrajo el residuo con EA. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, que se sometió a cromatografía en columna, lo que dio 1,8 g del producto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=321,9.

Paso 7: Síntesis del intermediario IM-15h

Se disolvió el IM-15g (1,5 g) en 20 mL de metanol, se añadieron 1,3 g de carbonato potásico y se calentó bajo reflujo hasta que se completó la reacción. Después de la filtración por succión, el filtrado se concentró para obtener el producto diana, que se usa en el siguiente paso sin purificar. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=225,9.

Paso 8: Síntesis del intermediario IM-15i

Se disolvió el IM-15h (1 g) en 10 mL de etanol, se añadieron sucesivamente 2 mL de ácido trifluorometanosulfónico y 4,8 mL de acrilato de etilo y se calentó la mezcla bajo reflujo. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se sometió a cromatografía en columna, con lo cual se obtuvo 900 mg del producto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=327,2.

Paso 9: Síntesis del intermediario 15j

El IM-15i (900 mg) se disolvió en 6 mL de MeOH/THF/H₂O(V/V/V=4/1/1), se añadieron 165 mg de hidróxido de sodio y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente para que se produjera la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró y se evaporó para eliminar el disolvente orgánico, la fase acuosa se ajustó a un pH de 4 para precipitar un sólido blanco y la mezcla se filtró por succión para recoger la torta de filtración, la cual se secó para obtener 800 mg de un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=298,0.

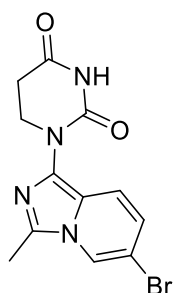
Paso 10: Síntesis del intermediario IM-15k

El IM-15j (800 mg) se dispersó en 10 mL de dioxano y se añadieron sucesivamente 255 mg de bicarbonato de amonio, 0,33 mL de piridina y 703 mg de anhídrido Boc. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó a 60°C para que reaccionara durante 3 h y se concentró. Se añadió agua para precipitar un sólido blanco. La mezcla se filtró por succión y se secó para obtener 750 mg del producto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=297,0.

Paso 11: Síntesis del intermediario IM-15

Se dispersaron 500 mg de IM-15k, 1,36 g de carbonildiimidazol y 1,64 g de carbonato de cesio en 5 mL de acetonitrilo. La mezcla se sometió a reflujo, se concentró una vez completada la reacción y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se sometió a cromatografía en columna, lo que dio como resultado 360 mg del producto diana. LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=323,1$.

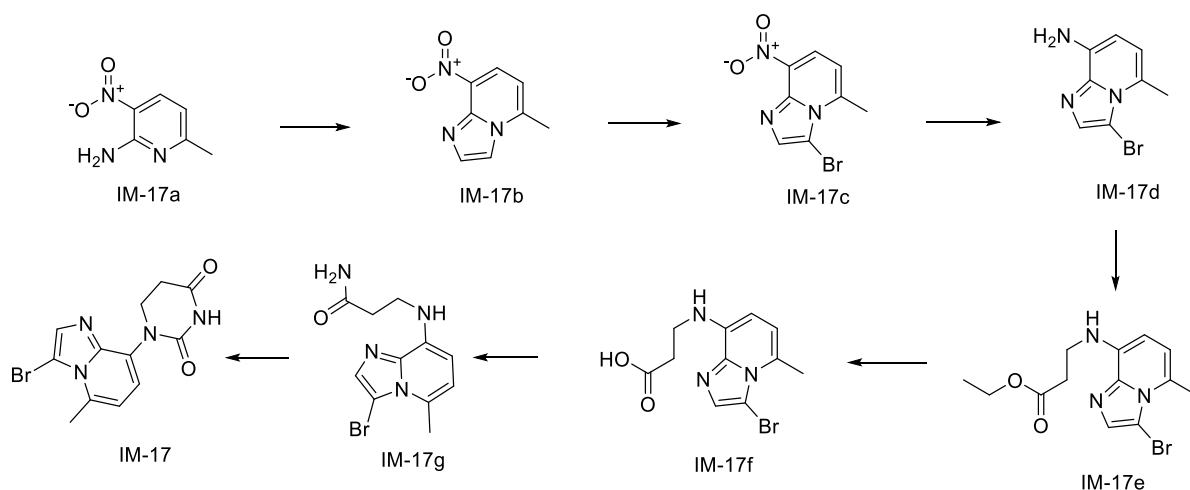
Síntesis del intermediario IM-16



IM-16

El método de preparación del intermediario IM-16 es similar al método de preparación del intermediario IM-15.

Síntesis del intermediario IM-17



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-17b

Se disolvió el IM-17a (5 g) en 30 mL de DME y se añadieron 3,1 g de dicloroacetaldehído. La mezcla se calentó durante 6 horas para que se produjera la reacción y se filtró por succión para recoger un sólido, de este modo se obtuvieron 5,2 g de un sólido amarillo. LCMS (ESI-MS): 178 $[M+H]^+$

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-17c

El IM-17b se disolvió en 50 mL de DMF y se añadieron 4,98 g de NBS por lotes. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas para que se produjera la reacción y se filtró por succión, lo que dio como resultado 4,8 g de un sólido amarillo. LCMS (ESI-MS): 256 [M+H]⁺.

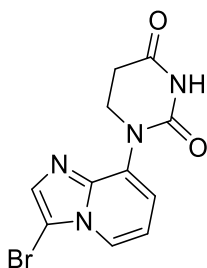
Paso 3: Síntesis del intermediario IM-17d

El IM-17c (4,8 g) se disolvió en MeOH/H₂O (V/V=3/1) y se añadieron 10 g de cloruro de amonio y 10,5 g de polvo de hierro. La mezcla se mantuvo bajo protección de nitrógeno a 80°C durante 2 h para que se produjera la reacción y se filtró por succión. El filtrado se concentró y el residuo se extrajo con EA. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se mezcló con diclorometano para obtener un sólido blanco. LCMS (ESI-MS): 226 [M+H]⁺; 1HRMN(400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (s, 1H), 6,48 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J=7,5 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H).

Pasos 4 a 7: Síntesis del intermediario IM-17

Los pasos 4 a 7 son similares a los pasos 8 a 11 de la preparación del IM-15. LCMS (ESI-MS): 323,0 [M+H]⁺.

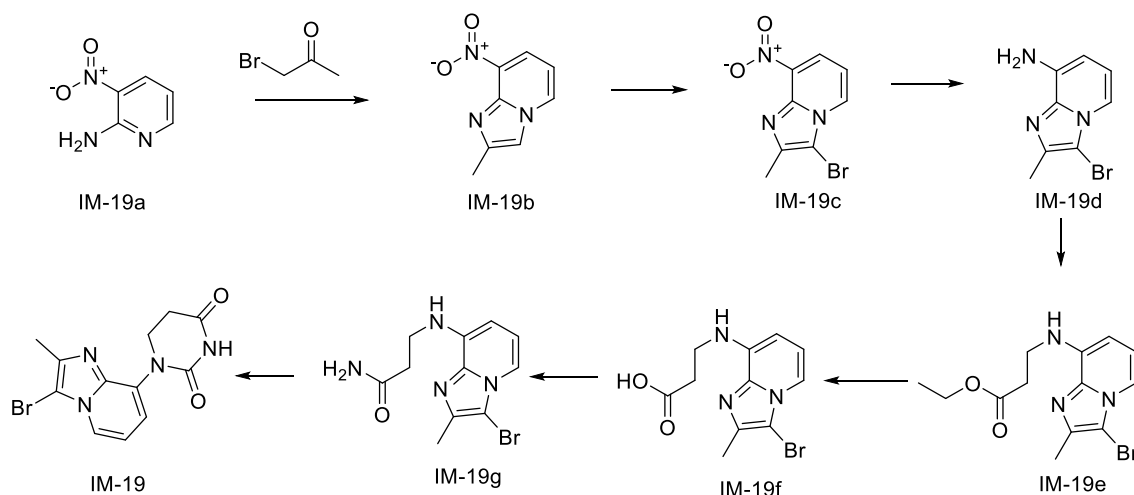
Síntesis del intermediario IM-18



IM-18

El método de preparación del intermediario IM-18 es similar al método de preparación del intermediario IM-17.

Síntesis del intermediario IM-19



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-19b

Se disolvió IM-17a (5 g) en 30 mL de DME y se añadieron 5,9 g de 1-bromopropan-2-ona. La mezcla se calentó durante 6 horas para que se produjera la reacción y se filtró por succión para recoger un sólido, de este modo se obtuvo 5,2 g de un sólido amarillo.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-19c

El IM-19b (4 g) se disolvió en 40 mL de DMF, se añadieron 4,8 g de NBS por lotes, la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas para que se produjera la reacción, se añadieron 500 mL de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se filtró por succión para obtener 5 g de un sólido amarillo.

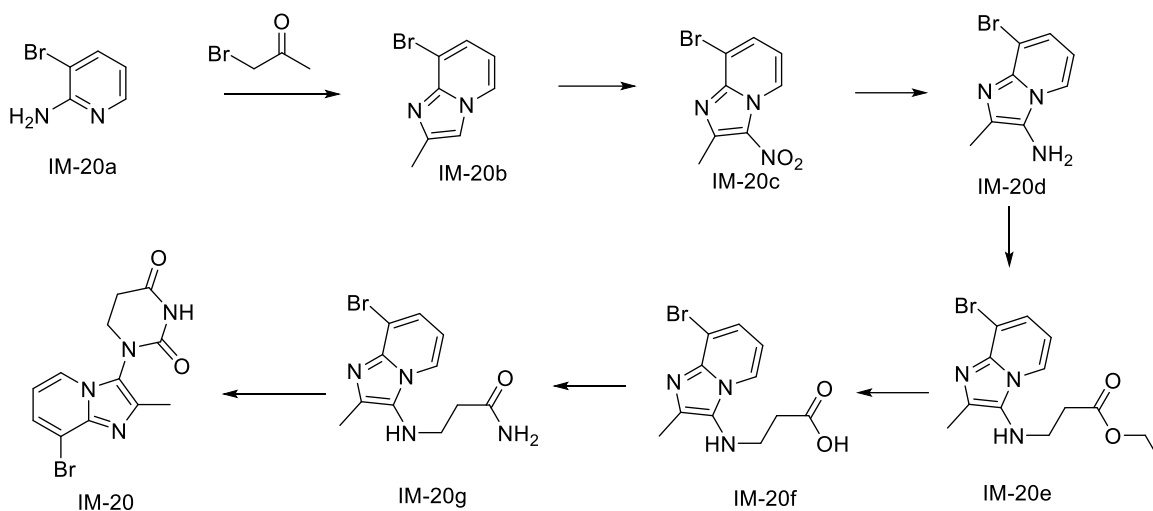
Paso 3: Síntesis del intermediario IM-19d

Se disolvió el IM-19c (5 g) en 100 mL de MeOH/H₂O (V/V=3/1) y se añadieron 11 g de cloruro de amonio y 12 g de polvo de hierro. La mezcla se mantuvo bajo protección de nitrógeno a 80°C durante 2 h para que se produjera la reacción y se filtró por succión. El filtrado se concentró y el residuo se extrajo con EA. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el producto diana. LCMS (ESI-MS): 226 [M+H]⁺; ¹HRMN (400 MHz, DMSO) δ 7,48 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,77 (t, J=7,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Pasos 4 a 7: Síntesis del intermediario IM-19

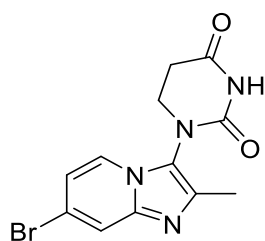
Los pasos 4 a 7 son similares a los pasos 8 a 11 de la preparación del IM-15. LCMS (ESI-MS): 323,0 [M+H]⁺

Síntesis del intermediario IM-20



El método de preparación del intermediario IM-20 es similar al método de preparación del intermediario IM-19. LCMS (ESI-MS): 323,0 [M+H]⁺

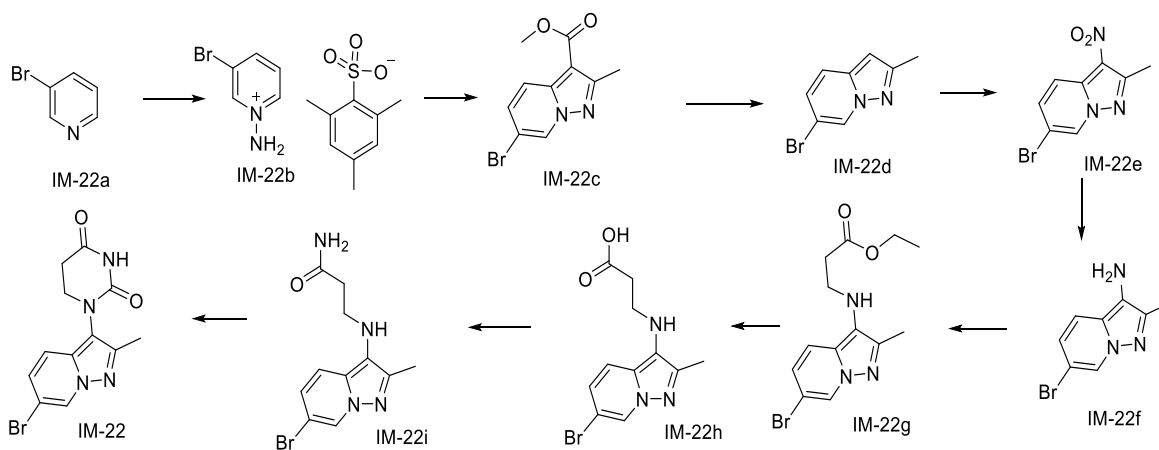
Síntesis del intermediario IM-21



IM-21

El método de preparación del intermediario IM-21 es similar al método de preparación del intermediario IM-19. LCMS (ESI-MS): 323,0 [M+H]⁺.

Síntesis del intermediario IM-22



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-22b

Se añadió el compuesto MSH (31,00 g) a DCM (150 mL) y se añadió lentamente el compuesto IM-22a (15 g). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se realizó la supervisión por medio de LCMS y se concentró para obtener el compuesto bruto IM-22b.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-22c

El producto bruto del último paso se añadió a DMF (150 mL) y se añadieron carbonato potásico (26 g) y but-2-inoato de metilo (18 g) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se realizó la supervisión por medio de LCMS, se concentró y se sometió a cromatografía en columna, lo que dio como resultado el compuesto IM-22c (5 g). ESI-LCMS: m/z 268,9 $[M+H]^+$.

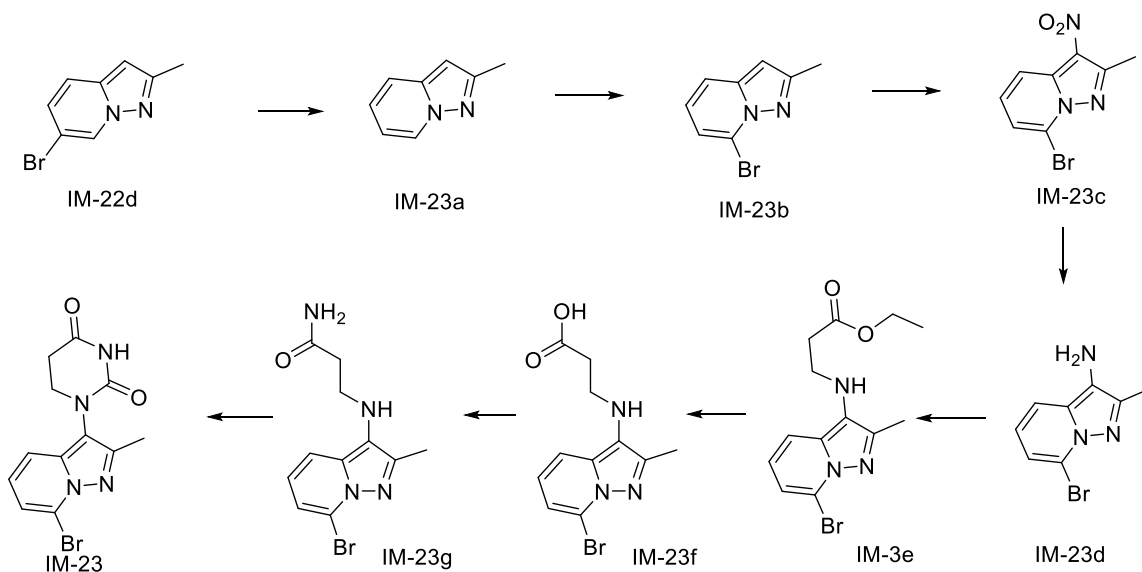
Paso 3: Síntesis del intermediario IM-22d

Se disolvió el IM-22c (5 g) en 25 mL de ácido acético, se añadieron 10 mg de una solución acuosa de ácido bromhídrico (48%) y se calentó la mezcla a 100°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se sometió a cromatografía en columna, lo que dio como resultado 3,5 g del producto diana. ESI-LCMS: m/z 210,9 $[M+H]^+$.

Pasos 4 a 9: Síntesis del intermediario IM-22

Los pasos 4 a 9 de la preparación del intermediario IM-22 son similares a los pasos 2 a 7 de la preparación del intermediario IM-20. ESI-LCMS: m/z 323,0 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermediario IM-23



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-23a

Se disolvió el IM-22d (1,5 g) en 10 mL de metanol y se añadieron trietilamina (1,1 mL) y 150 mg de paladio-carbono. Después de tres sustituciones bajo un globo de hidrógeno, la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche para que se produjera la reacción y se filtró por succión. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna para obtener el producto diana (600 mg).

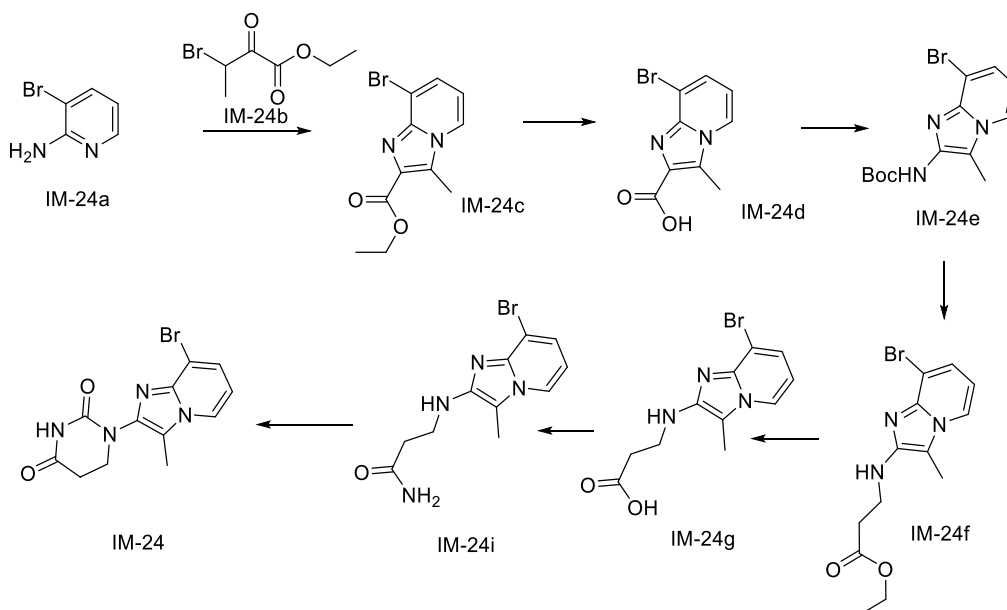
Paso 2: Síntesis del intermediario IM-23b

El IM-23a (600 mg) se disolvió en 6 mL de tetrahidrofurano anhidro, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadieron gota a gota 4,3 mL (1,6 M) de n-butil-litio. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se mantuvo en reacción durante 30 minutos, se añadieron 2,2 g de 1,2-dibromotetracloroetano y la reacción se prolongó durante otros 30 minutos. La mezcla se calentó lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se sometió a cromatografía en columna, lo que dio 700 mg del producto diana. ESI-LCMS: m/z 210,9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Pasos 3 a 8: Síntesis del intermediario IM-23

Los pasos 3 a 8 de la preparación del intermediario IM-23 son similares a los pasos 2 a 7 de la preparación del intermediario IM-20. ESI-LCMS: m/z 323,0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Síntesis del intermediario IM-24



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-24c

Se disolvió IM-24a (4 g) en 30 mL de DME y se añadieron 3,7 g de IM-24b. La mezcla se calentó durante 6 h para que se produjera la reacción y se filtró por succión para

recoger un sólido, el cual se volvió a disolver en 30 mL de metanol. La mezcla se calentó a 80°C para que se produjera la reacción durante la noche y se concentró para obtener el compuesto diana. LCMS (ESI-MS): 285 [M+H]⁺

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-24d

Se disolvió el IM-24c (4,9 g) en 30 mL de tetrahidrofurano, 15 mL de metanol y 7,5 mL de agua. Se añadieron 1,3 g de hidróxido de litio. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 h para que se produjera la reacción, se concentró, se evaporó para eliminar el disolvente orgánico y se ajustó a un pH de 4-5 para precipitar un sólido, el cual se filtró por succión para recoger la torta de filtración, de este modo se obtuvieron 2,9 g de un sólido blanco. LCMS (ESI-MS): 255 [M+H]⁺.

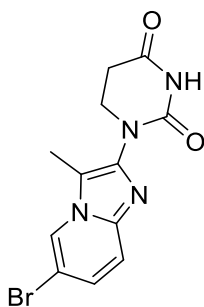
Paso 3: Síntesis del intermediario IM-24e

El IM-24d se disolvió en 30 mL de terc-butanol, se añadieron 4,4 g de DIEA y 6,1 g de DPPA y la mezcla se calentó a 80°C bajo nitrógeno para que reaccionara durante la noche. Se añadieron 50 mL de agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se sometió a cromatografía en columna, lo que dio 950 mg del producto diana en forma de sólido blanco. LCMS (ESI-MS): 326 [M+H]⁺, ¹HRMN(400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=7,2, 2,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Pasos 4 a 7: Síntesis del intermediario IM-24

Los pasos 4 a 7 son similares a los pasos 8 a 11 de la preparación del IM-15. LCMS (ESI-MS): 323,0 [M+H]⁺

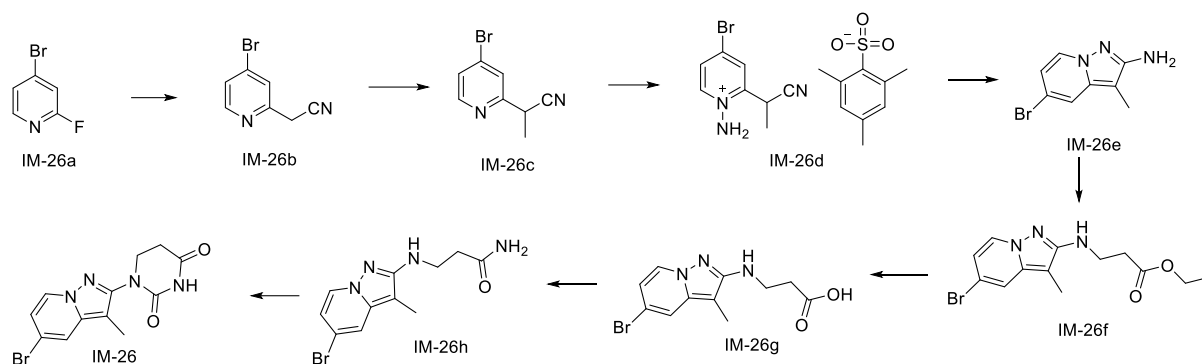
Síntesis del intermediario IM-25



IM-25

El método de preparación del intermediario IM-25 es similar al método de preparación del intermediario IM-24. LCMS (ESI-MS): 323,0 [M+H]⁺.

Síntesis del intermediario IM-26



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-26b

Se añadieron 15 mL de acetonitrilo a 200 mL de tetrahidrofurano anhidro, se enfrió la mezcla a -78°C , se añadió n-butil-litio (178 mL, 1,6 M), se mantuvo la mezcla de reacción a -78°C durante 45 minutos y se añadió lentamente IM-26a (20 g). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de -30°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio, se añadieron 200 mL de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, lo que dio un producto bruto que se sometió a cromatografía en columna, lo que dio 16 g del producto diana. LCMS (ESI-MS): 196,9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-26c

Se disolvieron 16 g en 100 mL de DMF, se añadió NaH (6,5 g, 60%) por lotes en un baño de agua con hielo bajo protección de nitrógeno y se agitó la mezcla durante 15 minutos, 15,4 mL de sulfato de dimetilo. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente para que reaccionara durante la noche y se añadió agua para neutralizar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se sometió a cromatografía en columna, lo que dio 14 g del producto diana. LCMS (ESI-MS): 210,9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

Paso 3: Síntesis del intermediario IM-26d

La síntesis del paso 3 es similar al paso 1 de la preparación del intermediario IM-22.

Paso 4: Síntesis del intermediario IM-26e

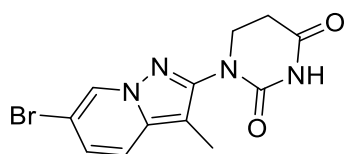
Se disolvió el IM-26d (20 g) en 100 mL de metanol y se añadió K_2CO_3 (13 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. Se añadió agua al residuo y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó

sucesivamente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, lo que dio un producto bruto que se sometió a cromatografía en columna, con lo cual se obtuvo 9,7 g del producto diana. LCMS (ESI-MS): 225,9 [M+H]⁺

Pasos 5 a 8: Síntesis del intermediario IM-26

Los pasos 5 a 8 son similares a los pasos 8 a 11 de la preparación del IM-15. LCMS (ESI-MS): 323,0 [M+H]⁺.

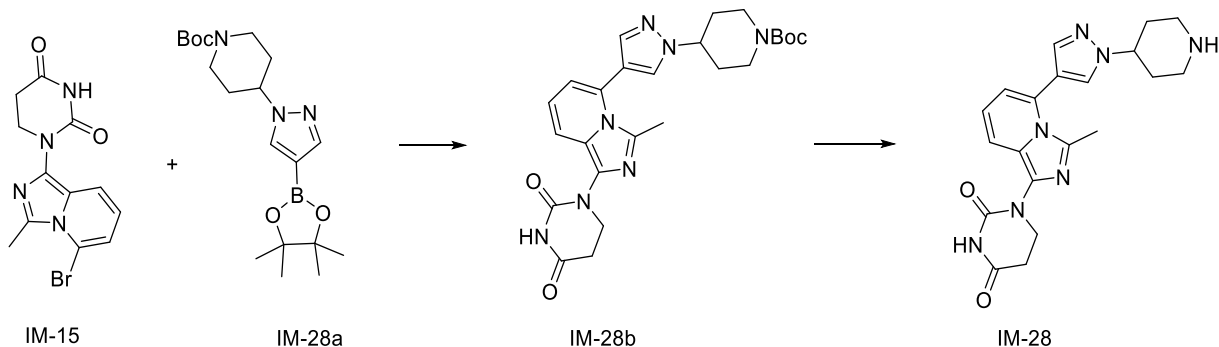
Síntesis del intermediario IM-27



IM-27

El método de preparación del intermediario IM-27 es similar al método de preparación del intermediario IM-26. LCMS (ESI-MS): 323,0 [M+H]⁺.

Síntesis del intermediario IM-28



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-28b

El IM-15 (500 mg), el IM-28a (876 mg) y el K₃PO₄ (985 mg) se dispersaron en 5 mL de dioxano y 1 mL de agua. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (89,4 mg) bajo protección de nitrógeno. Después de tres sustituciones de nitrógeno, la mezcla se calentó a 90°C durante 18 h y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el producto diana (420 mg). LCMS (ESI-MS): 494,2 [M+H]⁺

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-28

Se añadió IM-28b a una solución de clorhidrato de dioxano 4 M. Una vez desaparecidas las materias primas, se eliminó el disolvente por medio de un evaporador rotatorio, con lo cual se obtuvo IM-28, el cual se usó directamente en la siguiente reacción sin purificar. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=394,2.

Síntesis de los intermediarios IM-29 a IM-42: los métodos de preparación de los intermediarios IM-29 a IM-42 son similares a los de preparación del intermediario IM-28, tal y como se muestra en la Tabla 2.

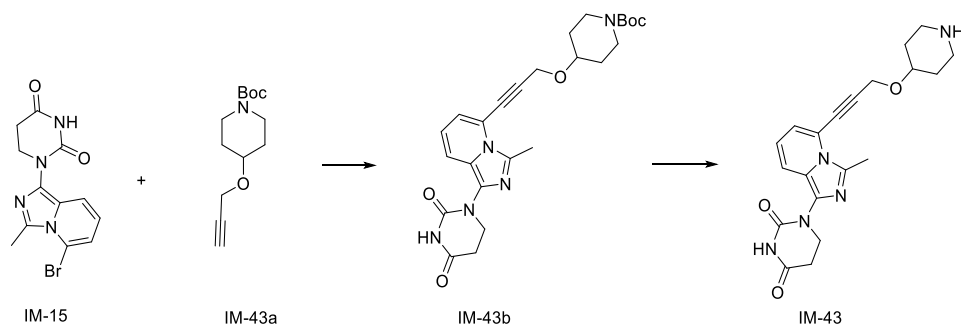
Tabla 2

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-29		IM-36	
IM-30		IM-37	
IM-31		IM-38	
IM-32		IM-39	
IM-33		IM-40	
IM-34		IM-41	

IM-35		IM-42	
-------	--	-------	--

Síntesis del intermediario IM-43



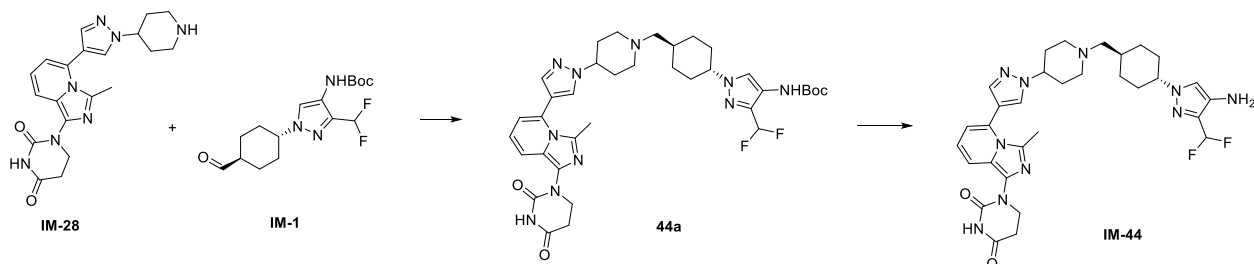
Paso 1: Síntesis del intermediario 43b

Se disolvió el IM-15 (150 mg) en 5 mL de DMF y, después, se añadieron N-Boc-4-propargiloxipiperidina (124 mg), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (33 mg) y carbonato de cesio (306 mg). A continuación, el sistema de reacción se protegió con nitrógeno y se agitó a 100°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y agua y después la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Se recogió la fase orgánica, se lavó una vez con salmuera saturada y, después, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente por medio de un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el compuesto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=482,2.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-43

El IM-43b se disolvió en dioxano y, después, se añadió una solución de clorhidrato de dioxano 4 M. Una vez desaparecidas las materias primas, se eliminó el disolvente por medio de un evaporador rotatorio para obtener clorhidrato de IM-43, el cual se usó para la reacción del paso siguiente sin purificar. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=382,2.

Síntesis del intermediario IM-44



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-44a

Se disolvió el IM-1 (700 mg) en DMF/THF (1,0 mL/15,0 mL), se enfrió la mezcla de reacción a -10°C, se añadieron el IM-28 (776 mg) y el TEA (412 mg) y se agitó la mezcla bajo protección de argón durante 0,5 h. Después, se añadieron HOAc (367 mg) y NaBH(OAc)₃ (1,3 g) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se separaron por medio de una columna de gel de sílice (DCM/MeOH=100/1 a 20/1) para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 77%. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=721,4.

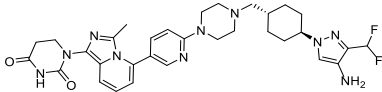
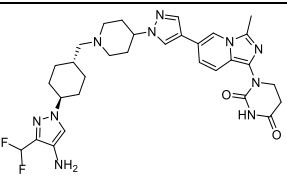
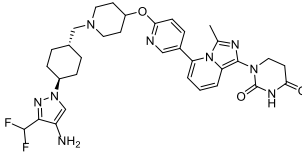
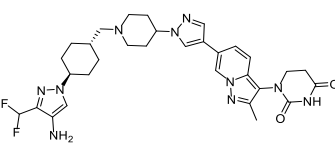
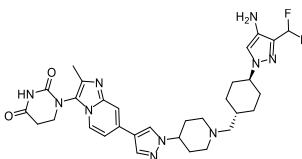
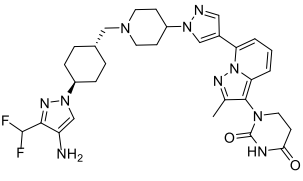
Paso 2: Síntesis del intermediario IM-44

Se disolvió 1 g de IM-44a en 10 mL de dioxano y se añadió una solución de clorhidrato de dioxano (4 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró para obtener el producto diana, el cual se usó directamente para la reacción del paso siguiente sin purificar. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=621,3.

Síntesis de los intermediarios IM-45 a IM-58b: los métodos de preparación de los intermediarios IM-45 a IM-58b son similares a los de preparación del intermediario IM-44, tal y como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-45		IM-53	
IM-46		IM-54	
IM-47		IM-55	

ultrasónica completa, la mezcla se filtró por succión a través de celita y el filtrado se concentró. El residuo se dispersó en 20 mL de acetonitrilo, se añadió CDI (5 g) y la mezcla se sometió a reflujo a 80°C. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró y se sometió a cromatografía en columna, con lo cual se obtuvo 900 mg del producto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=425,3.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-59c

Se disolvió el IM-59b (900 mg) en 15 mL de etanol y se añadieron 100 mg de Pd/C. La mezcla se calentó bajo hidrógeno a 60°C para la reacción durante 18 h y se filtró por succión a través de celita. El filtrado se concentró para obtener 700 mg del producto diana, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin separación ni purificación. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=427,2.

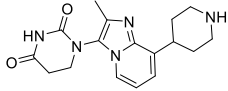
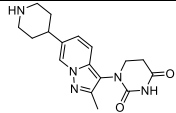
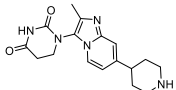
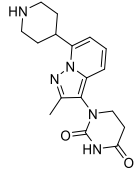
Paso 3: Síntesis del intermediario IM-59

Se disolvió el IM-59c (500 mg) en 5 mL de dioxano y se añadió una solución de clorhidrato de dioxano (4 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró para obtener el producto diana, el cual se usó directamente para la reacción del paso siguiente sin purificar. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=327,2.

Síntesis de los intermediarios IM-60 a IM-72: los métodos de preparación de los intermediarios IM-60 a IM-72 son similares a los de preparación del intermediario IM-59, tal y como se muestra en la Tabla 4.

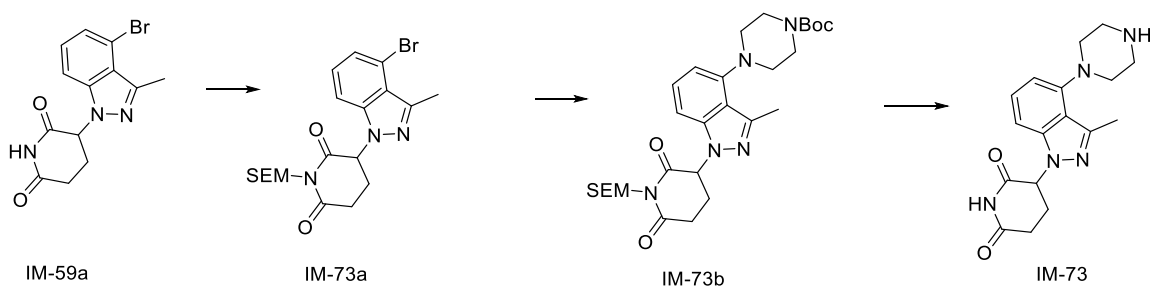
Tabla 4

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-60		IM-67	
IM-61		IM-68	

IM-62		IM-69	
IM-63		IM-70	
IM-64		IM-71	
IM-65		IM-72	
IM-66			

Síntesis del intermediario IM-73



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-73a

Se disolvió el IM-59a (5 g) en 50 mL de tetrahidrofurano, se enfrió la mezcla en un baño de agua con hielo, se añadió hidruro de sodio (931 mg) por lotes, se agitó la mezcla en un baño de agua con hielo durante 10 minutos y, después, se añadió SEM-Cl (3 g). Una vez completada la adición, se calentó la mezcla a temperatura ambiente para que reaccionara durante la noche. La reacción se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto, el cual se sometió a cromatografía en columna, lo que dio 5,6 g del producto diana. LCMS (ESI-MS): 452,1 [M+H]⁺

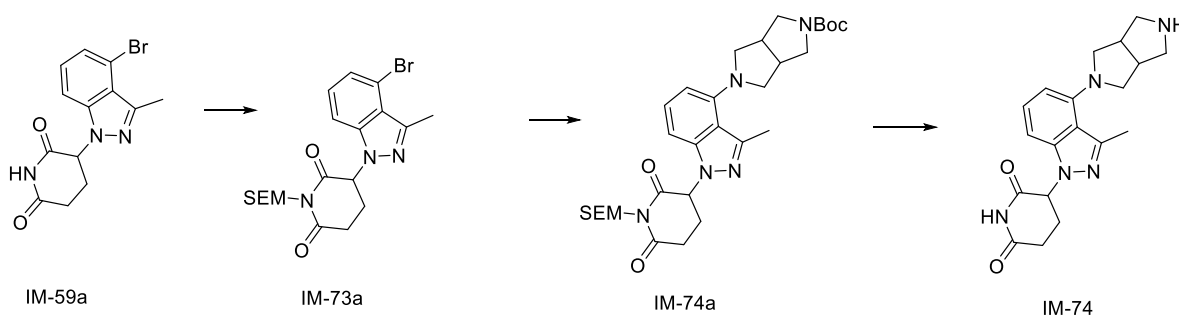
Paso 2: Síntesis del intermediario IM-73b

Se dispersaron IM-73a (3 g), Cs_2CO_3 (4,3 g) y Ruphos (609 mg) en 30 mL de dioxano. Se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (607 mg) bajo protección de nitrógeno, se sustituyó el aire del sistema de reacción por nitrógeno y se mantuvo la mezcla bajo protección de nitrógeno a 100°C durante 18 h para que se produjera la reacción. Se añadieron 20 mL de dioxano a la mezcla de reacción. Después de una dispersión ultrasónica completa, la mezcla de reacción se filtró por succión a través de celita, se concentró el filtrado y el residuo se sometió a cromatografía en columna, lo que dio 1,8 g del producto diana. LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+1]=558,7$.

Paso 3: Síntesis del intermediario IM-73

Se disolvió el IM-73b (500 mg) en 8 mL de diclorometano, se añadió TFA (2 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción para obtener el producto diana, el cual se usó directamente para la reacción del paso siguiente sin purificar. LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+1]=328,2$.

Síntesis del intermediario IM-74



El método de preparación para la síntesis del intermediario IM-74 es similar al de la síntesis del IM-73. LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+1]=354,2$.

Síntesis de los intermediarios IM-75 a IM-81: los métodos de preparación de los intermediarios IM-75 a IM-81 son similares a los de preparación del intermediario IM-73, tal y como se muestra en la Tabla 5.

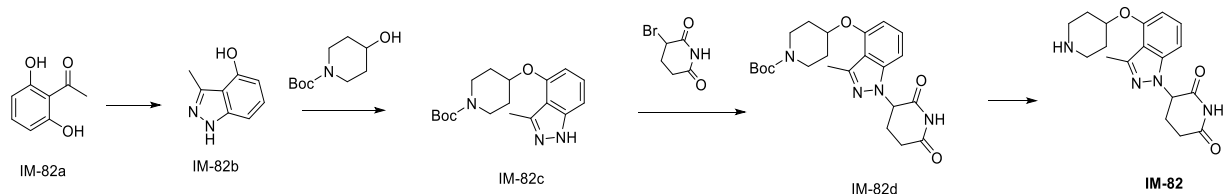
Tabla 5

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
------------------	------------	------------------	------------

IM-75		IM-79	
IM-76		IM-80	
IM-77		IM-81	
IM-78			

Síntesis del intermediario IM-82



Paso 1: Síntesis de IM-82b

Se disolvió 2,6-dihidroxiacetofenona (5,6 g, 36,83 mmol) en 56 mL de etilenglicol, se añadieron 28 mL de hidrazina hidratada y se agitó la mezcla de reacción a 160°C durante 3 h. Una vez completada la reacción, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (PE/EA=10/1 a 5/1), lo que dio como resultado el producto diana, con un rendimiento del 77%. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=149,2.

Paso 2: Síntesis de IM-82c

Se disolvió 3-metil-1H-indazol-4-ol (4,2 g, 28,37 mmol) en 42 mL de tetrahidrofurano. Se añadieron sucesivamente 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,28 g, 31,22 mmol), PPh₃ (9,67 g, 36,87 mmol) y DIAD (8,6 g, 42,53 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y se filtró por succión. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en columna (PE/EA=10/1 a 1/1) para obtener 4,5 g del producto, con un rendimiento del 48%. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=332,19.

Paso 3: Síntesis de IM-82d

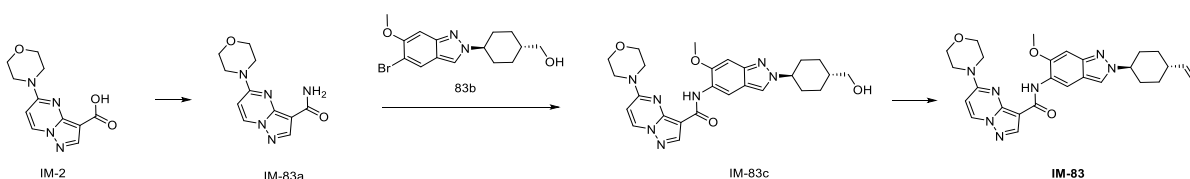
El compuesto IM-82c (4,5 g, 13,59 mmol) se disolvió en DMSO/THF (v/v=25 mL/25 mL). Se añadió NaH (1,63 g, 67,92 mmol) por lotes bajo protección de nitrógeno a 0°C, se

agitó la mezcla durante 30 minutos y, después, se añadió una solución de KI (1,8 g, 10,86 mmol) en DMSO (20 mL) y una solución de 3-bromopiperidina-2,6-diona (5,19 g, 27,18 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Una vez completada la reacción, se bajó la temperatura entre 0 y 10°C. La mezcla se ajustó con HCl 2M a un pH de 6-7 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (PE/EA=3/1) para obtener 2,5 g del producto diana, con un rendimiento del 42%. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=443,22.

Paso 4: Síntesis de IM-82

Se disolvió el IM-82d (100 mg) en 4 mL de diclorometano, se añadió TFA (1 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción para obtener el producto diana, el cual se usó directamente para la reacción del paso siguiente sin purificar. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=343,17.

Síntesis del intermediario IM-83



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-83a

Se dispersaron el IM-2 (2 g), la piridina (1,3 g) y el bicarbonato de amonio (1,3 g) en 15 mL de dioxano y se añadió Boc_2O (2,6 g). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a 60°C para la reacción durante 3 h, se diluyó con 45 mL de agua y se filtró por succión. La torta de filtración se lavó con un poco de dioxano para recoger un sólido, el cual se secó para dar 1,85 g de un sólido blanco. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=248,1.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-83c

Se dispersaron IM-83b (1,56 g, método de preparación derivado de WO2020/264499), IM-83a (1,25 g), Cs_2CO_3 (3,60 g) y Xantphos (532 mg) en 20 mL de dioxano. Bajo protección de nitrógeno, se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (421 mg), se sustituyó el aire del sistema de reacción por nitrógeno y se mantuvo la mezcla bajo protección de nitrógeno a 80°C durante 72 h para que se produjera la reacción. Se añadieron 20 mL de dioxano a la mezcla de reacción. Después de una dispersión ultrasónica completa, la mezcla de reacción se filtró por succión a través de celita, se concentró el filtrado y se sometió el residuo a cromatografía en columna, con lo cual se obtuvo 320 mg del producto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=506,2.

Paso 3: Síntesis del intermediario IM-83

El compuesto IM-83c (100 mg) se disolvió en 3 mL de DCM, se añadió DMP (1,3 eq) en un baño de agua con hielo y la mezcla se agitó durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se ajustó con bicarbonato sódico saturado a un pH de 7, se filtró, se separó en capas, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se pasó a través de una columna cromatográfica para obtener el compuesto IM-80 (80 mg). LCMS (ESI) m/z: [M+1]=504,2.

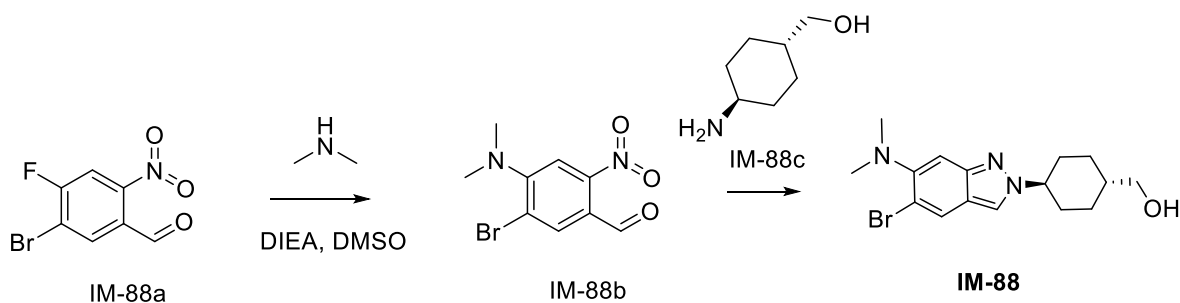
Síntesis de los intermediarios IM-84 a IM-87: los métodos de preparación de los intermediarios IM-84 a IM-87 son similares a los de preparación del intermediario IM-83, tal y como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-84		IM-86	
IM-85		IM-87	

Síntesis del intermediario IM-88



Paso 1: Síntesis de IM-88b

Se disolvieron 15 g de 5-bromo-4-fluoro-2-nitrobenzaldehído y 9,86 g de clorhidrato de dimetilamina en 150 mL de DMSO, se añadió 15,63 g de diisopropiletilamina y se mantuvo la mezcla de reacción a 90°C durante la noche. Una vez completada la reacción,

la mezcla se diluyó con agua (600 mL) y se extrajo con EA (100 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, se secó y se purificó por medio de cromatografía en columna (PE/DCM=5/1), lo que dio como resultado 7,53 g del producto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=272,98.

Paso 2: Síntesis de IM-88

Se disolvió el IM-88b (2,5 g) en 30 mL de isopropanol y, después, se añadió el IM-85c (1,43 g). La mezcla se mantuvo bajo protección de nitrógeno a 80°C durante cuatro horas para que se produjera la reacción y, después, se enfrió de forma natural hasta alcanzar los 25°C. Después, se añadió tributilfosfina (5,56 g) a la mezcla de reacción y se mantuvo bajo protección de nitrógeno a 80°C durante 16 horas para que se produjera la reacción. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente orgánico por medio de evaporación rotatoria. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EA (50 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por medio de cromatografía en columna (PE/EA=1:1), con lo cual se obtuvo 4,5 g del producto. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=352,1.

Síntesis de los intermediarios IM-89 a IM-98: los métodos de preparación de los intermediarios IM-89 a IM-98 son similares a los de preparación del intermediario IM-88, tal y como se muestra en la Tabla 7.

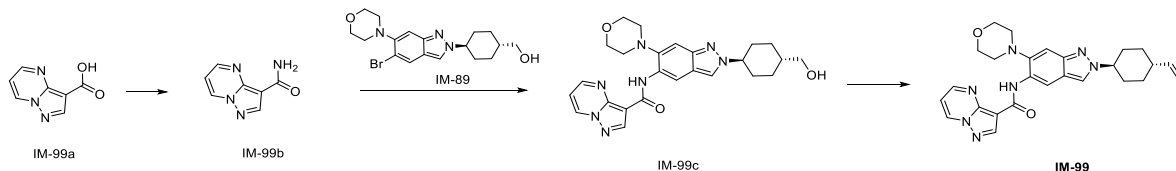
Tabla 7

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-89		IM-94	
IM-90		IM-95	
IM-91		IM-96	
IM-92		IM-97	

IM-93		IM-98	
-------	--	-------	--

Síntesis del intermediario IM-99



Paso 1: Síntesis de IM-99b

Se disolvió ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (1,5 g, 9,20 mmol) en 15 mL de 1,4-dioxano y se agitó hasta que la mezcla se volvió transparente. Se añadieron piridina (0,727 g, 9,19 mmol), anhídrido BOC (3,01 g, 13,79 mmol) y NH_4HCO_3 (1,45 g, 18,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un baño de agua a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celita, se lavó con agua, se lavó con 1,4-dioxano y se secó en un horno de secado al vacío hasta obtener un peso constante, lo que dio como resultado el producto diana, con un rendimiento del 67%. LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+1]=163,19$.

Paso 2: Síntesis de IM-99c

Se disolvieron IM-99b (1 g, 6,17 mmol), IM-86 (2,21 g, 5,60 mmol), CS_2CO_3 (4,38 g, 13,44 mmol) y Xantphos (0,649 g, 1,12 mmol) en 19 mL de 1,4-dioxano. Finalmente, se añadió rápidamente $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,513 g, 0,56 mmol). Después de 5 sustituciones de nitrógeno, la mezcla se mantuvo a 100°C durante 16 h para que se produjera la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celita, se secó por centrifugación al vacío y se purificó por medio de cromatografía en columna (DCM/MeOH=100/1 a 20/1), lo que dio como resultado 1,168 g del producto diana, con un rendimiento del 61,47%. LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+1]=476,49$.

Paso 3: Síntesis de IM-99

Se añadió cloruro de oxalilo (0,434 g, 3,42 mmol) a DCM (18 mL). En un baño de hielo seco/etanol a -70°C, se añadió gota a gota una solución de DMSO (0,544 g, 6,96 mmol)/DCM (1 mL), se agitó la mezcla durante 0,5 h, se añadió una solución de IM-95c (1,1 g, 2,28 mmol)/DCM (7 mL), se agitó la mezcla durante 30 min y se añadió DIPEA (1,47 g, 11,37 mmol)/DCM (2 mL). La mezcla se agitó durante 15-30 min y se analizó con acetonitrilo por medio de LCMS. Una vez completada la reacción, se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (30 mL*3). La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener 1 g del producto diana, con un rendimiento del 93,46%. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=476,49.

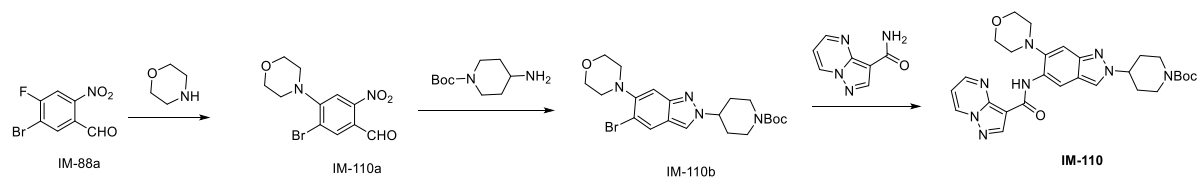
Síntesis de los intermediarios IM-100 a IM-109: los métodos de preparación de los intermediarios IM-100 a IM-109 son similares a los de preparación del intermediario IM-99, tal y como se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-100		IM-105	
IM-101		IM-106	
IM-102		IM-107	
IM-103		IM-108	
IM-104		IM-109	

Síntesis del intermediario IM-110



Paso 1: Síntesis de IM-110a

Se disolvieron 35,6 g (143,43 mmol) de 5-bromo-4-fluoro-2-nitrobenzaldehído y 50,1 g (575,06 mmol) de morfolina en 445 mL de DMSO y la mezcla se mantuvo a 80°C durante 1 h para que se produjera la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con agua (890 mL) y se extrajo con EA (900 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, se secó y se purificó por medio de cromatografía en columna (PE/EA=10/1 a 1/4), lo que dio 35 g del producto, con un rendimiento del 77,6%. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=316,12.

Paso 2: Síntesis de IM-110b

Se disolvió IM-110a (7 g, 22,22 mmol) en 231 mL de isopropanol y, después, se añadió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,34 g, 26,66 mmol). La mezcla se mantuvo bajo protección de nitrógeno a 80°C durante cuatro horas para que se produjera la reacción y, después, se enfrió de forma natural hasta alcanzar los 25°C. Después, se añadió tributilfosfina (13,48 g, 66,63 mmol) a la mezcla de reacción y se mantuvo la mezcla bajo protección de nitrógeno a 80°C durante 16 horas para que se produjera la reacción. Una vez completada la reacción, se evaporó el disolvente orgánico en un evaporador rotatorio. El residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EA (200 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por medio de cromatografía en columna (PE/EA=10:1 a PE/EA=5/1), lo que dio 10 g del producto, con un rendimiento del 96,7%. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=467,29.

Paso 3: Síntesis de IM-110

Se disolvieron IM-110b (2 g, 4,30 mmol), pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (0,77 g, 4,75 mmol), Cs₂CO₃ (3,36 g, 10,31 mmol) y Xantphos (0,50 g, 0,864 mmol) en 20 mL de 1,4-dioxano. Finalmente, se añadió rápidamente Pd₂(dba)₃ (0,39 g, 0,426 mmol) y, después de sustituir el nitrógeno cinco veces, la mezcla de reacción se mantuvo a 100°C durante 16 horas para que se produjera la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de celita, se secó por centrifugación y se purificó por medio de cromatografía en columna (DCM/MeOH=100:1 a DCM/MeOH=40:1), lo que dio 156 mg del producto, con un rendimiento del 6,8%. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=547,63.

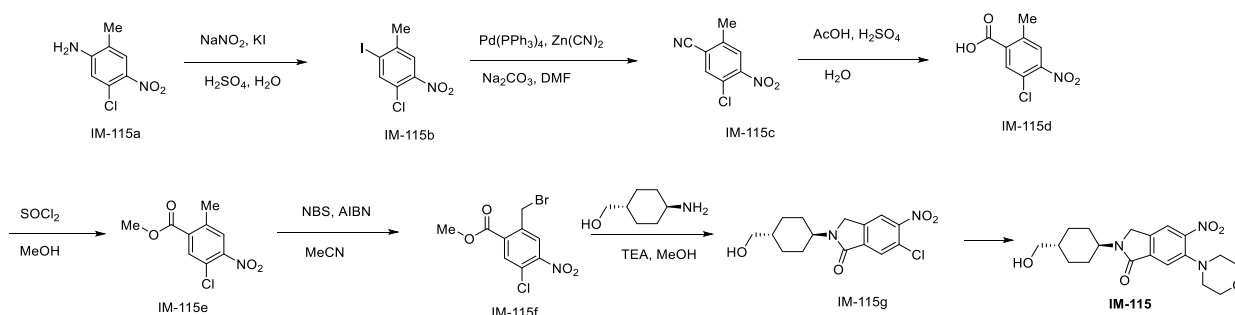
Síntesis de los intermediarios IM-111 a IM-114: los métodos de preparación de los intermediarios IM-111 a 114 son similares a los de preparación del intermediario IM-105, tal y como se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-111		IM-113	
IM-112		IM-114	

Síntesis del intermediario IM-115



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-115b

Se colocó una solución de 5-cloro-2-metil-4-nitroanilina (10 g, 53,6 mmol) en ácido sulfúrico (3 M, 100 mL) en un baño de hielo a 0°C y se añadió lentamente, gota a gota (en aproximadamente 1 h), una solución de nitrito de sodio (3,70 g, 53,6 mmol) en agua (10 mL). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos y se añadió una solución acuosa de yoduro de potasio (10,7 g, 64,3 mmol). La mezcla se mantuvo en un baño de hielo a una temperatura de reacción de 0°C y se agitó durante 1 h, después se calentó lentamente a temperatura ambiente de 25°C y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente de 25°C durante 1 h adicional. La detección por TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo tres veces (3×200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:0 a 100:1) para dar 1-cloro-5-yodo-4-metil-2-nitrobenceno (11,6

g, rendimiento del 72%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*) δ 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-115c

Se disolvió 1-cloro-5-yodo-4-metil-2-nitrobenceno (11,6 g, 39,2 mmol) en una solución de DMF (80 mL), se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,53 g, 3,92 mmol) y carbonato de sodio (8,31 g, 78,4 mmol), después se añadió cianuro de zinc sólido (2,76 g, 23,5 mmol). La mezcla se sometió a vacío y, luego de tres sustituciones de nitrógeno, se agitó bajo protección de nitrógeno a 50°C durante 24 h. La supervisión por TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo tres veces (3×300 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:0 a 80:1) para dar 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (5,99 g, rendimiento del 78%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82-7,79 (m, 2H), 2,64 (s, 3H).

Paso 3: Síntesis del intermediario IM-115d

Se disolvió 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (1 g, 5 mmol) en una solución de ácido acético glacial (10 mL), se añadieron agua (10 mL) y ácido sulfúrico concentrado (10 mL) y se calentó la mezcla a 120°C para que reaccionara durante la noche. La reacción se detuvo después de que la supervisión por CCM mostrara que la reacción se había completado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) para precipitar un sólido, el cual se filtró por succión y se secó para obtener ácido 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzoico (0,86 g, rendimiento del 80%) como un sólido blanco grisáceo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (1H), 7,76 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

Paso 4: Síntesis del intermediario IM-115e

Se disolvió ácido 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzoico (0,90 g, 4,15 mmol) en una solución de metanol (10 mL) y se añadió lentamente gota a gota una solución de cloruro de tionilo (0,3 mL, 4,15 mmol) (en aproximadamente 1 h). Después, la mezcla se calentó a 80°C y se dejó en reflujo durante la noche. La reacción se detuvo después de que la supervisión por TLC mostrara que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida hasta que el disolvente se evaporó por completo, después se añadieron diclorometano (10 mL) y una solución saturada de bicarbonato sódico (20 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces (3×50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para dar 5-cloro-2-metil-4-

nitrobenzoato de metilo (0,84 g, rendimiento del 87%) como un sólido blanco ligero. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

Paso 5: Síntesis del intermediario IM-115f

Se disolvió 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo (3,1 g, 13,5 mmol) en una solución de acetonitrilo (60 mL) y se añadieron NBS (2,88 g, 16,2 mmol) y AIBN (0,11 g, 0,68 mmol). Después, la mezcla se calentó a 70°C bajo protección de nitrógeno y se sometió a reflujo durante 16 h. La reacción se detuvo después de que se llevara a cabo la supervisión por CCM y se mostrara que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida hasta que el disolvente se evaporó por completo, se añadieron acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces (3×100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para dar 2-bromometil-5-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (3,80 g, rendimiento del 91%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

Paso 6: Síntesis del intermediario IM-115g

Se disolvió 2-bromometil-5-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (3,1 g, 13,5 mmol) en una solución de metanol (40 mL), se añadió (4-aminociclohexil)carbinol (2,01 g, 15,6 mmol) y, después, se añadió una solución de trietilamina (3,61 mL, 25,9 mmol). La mezcla se calentó a 80°C bajo protección de nitrógeno y se sometió a reflujo durante 16 h. La reacción se detuvo después de que la supervisión por CCM mostrara que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida hasta que el disolvente se evaporó por completo, después el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para obtener un sólido amarillo (2,40 g, rendimiento del 57%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,25 (tt, $J=3,6$, 12,1 Hz, 1H), 3,53 (d, $J=6,2$ Hz, 2H), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,28-1,17 (m, 2H).

Paso 7: Síntesis del intermediario IM-115

Se disolvieron el IM-115g (4,5 g) y la diisopropiletilamina (7,2 mL) en 45 mL de DMSO, se añadió morfolina (2,42 mL) a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla a 90°C para que reaccionara durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con 150 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica, se lavó sucesivamente con agua y cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna (PE/EA=1/1) para obtener 3,3 g. LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=376,2$.

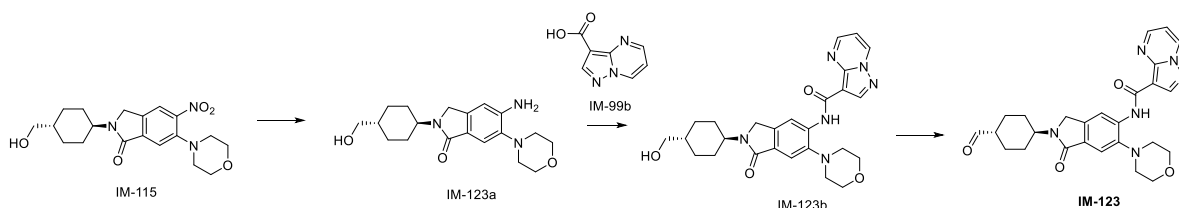
Síntesis de los intermediarios IM-116 a IM-122: los métodos de preparación de los intermediarios IM-116 a 122 son similares a los de preparación del intermediario IM-115, tal y como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-116		IM-120	
IM-117		IM-121	
IM-118		IM-122	
IM-119			

Síntesis del intermediario IM-123



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-123a

Se disolvió el IM-115 (5 g) en 50 mL de MeOH/H₂O (4/1), se añadieron sucesivamente polvo de hierro (7,4 g) y cloruro de amonio (7,1 g) y se calentó la mezcla bajo reflujo a 70°C durante 4 horas para que se produjera la reacción. La detección por LC-MS mostró que la reacción de la materia prima se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la torta de filtración se lavó con una solución de DCM/MeOH (10/1). Se recogió el filtrado y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con DCM. Se recogió la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 4 g del producto bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificar. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=346,2.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-123b

Se disolvió el IM-99b (2,36 g) en 30 mL de acetonitrilo, se añadió N-metilimidazol (3,57 g), se enfrió la mezcla a 0°C, se añadió TCFH (4,26 g), se agitó la mezcla durante 10 minutos y se añadió IM-123a (5,00 g). Una vez completada la adición, la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas para que se produjera la reacción y se añadió agua para neutralizar la reacción. La mezcla se evaporó para eliminar el disolvente orgánico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se separó por medio de cromatografía en columna para obtener el compuesto diana IM-123b (700 mg). LCMS (ESI) m/z: [M+1]=491,24.

Paso 3: Síntesis del intermediario IM-123

El método de preparación del IM-123 es similar al paso 3 de la preparación del intermediario IM-99. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=489,24.

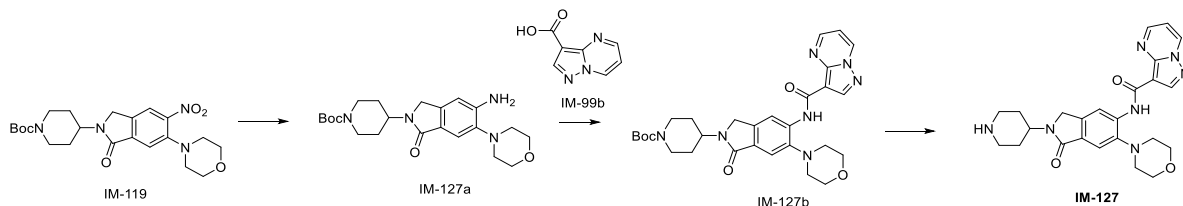
Síntesis de los intermediarios IM-124 a IM-126: los métodos de preparación de los intermediarios IM-124 a 126 son similares a los de preparación del intermediario IM-123, tal y como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-124		IM-126	
IM-125			

Síntesis del intermediario IM-127



Paso 1: Síntesis del intermediario 127a

Se disolvió el IM-119 (3,5 g) en 50 mL de MeOH/H₂O (4/1), se añadieron sucesivamente polvo de hierro (4,4 g) y cloruro de amonio (4,2 g) y se calentó la mezcla

bajo reflujo a 70°C durante la noche para que se produjera la reacción. La detección por LC-MS mostró que la reacción de la materia prima se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la torta de filtración se lavó con una solución de DCM/MeOH (10/1). Se recogió el filtrado y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con DCM. Se recogió la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener 2,68 g del producto bruto, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificar. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=417,2.

Paso 2: Síntesis del intermediario 127b

Se disolvió el IM-99b (1,1 g) en 30 mL de acetonitrilo, se añadió N-metilimidazol (2,04 g), se enfrió la mezcla a 0°C, se añadió TCFH (2,27 g), se agitó la mezcla durante 10 minutos y se añadió el IM-127a (2,6 g). Una vez completada la adición, la mezcla se mantuvo a 40°C durante 2 h para que se produjera la reacción y se filtró por succión. La torta de filtración se lavó sucesivamente con agua, se lavó con acetonitrilo y se secó para obtener 2,6 g del producto. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=562,2.

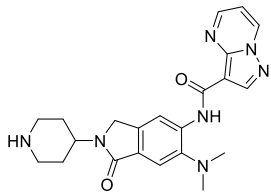
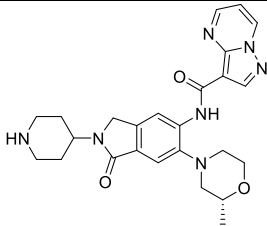
Paso 3: Síntesis del intermediario 127

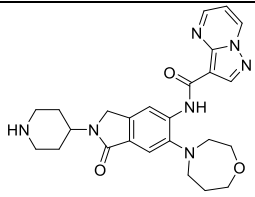
Se disolvió el IM-127b (200 mg) en 4 mL de DCM, se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió 1 mL de TFA. La mezcla se calentó y se agitó durante 2 h. La detección por LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró y el residuo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=462,2.

Síntesis de los intermediarios IM-128 a IM-130: los métodos de preparación de los intermediarios IM-128 a 130 son similares a los de preparación del intermediario IM-127, tal y como se muestra en la Tabla 12.

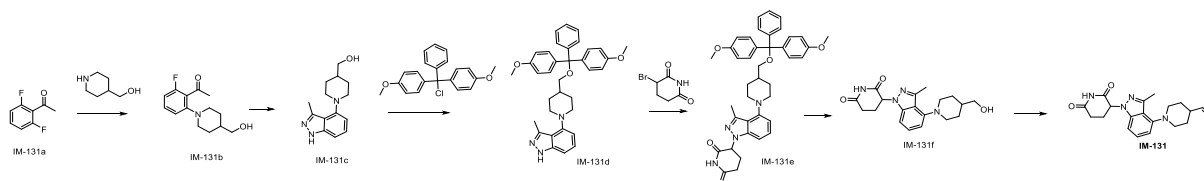
Tabla 12

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-128		IM-130	

IM-129			
--------	---	--	--

Síntesis del intermediario IM-131



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-131b

Se disolvieron IM-131a (3 g) y 4-hidroximetilpiperidina (3,3 g) en NMP (30 mL), se añadió K_2CO_3 (5,3 g) a temperatura ambiente y se mantuvo la mezcla a 120°C durante 16 h para que se produjera la reacción. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 mL), se secaron y se filtraron. El producto bruto resultante se secó por centrifugación y se purificó por medio de HPLC en fase normal (PE a EA:PE=3:1) para obtener el IM-130b (3,8 g). LCMS (ESI) m/z: $[M+1]=252,1$.

Paso 2: Intermediario IM-131c

Se disolvió el IM-131b (1 g) en etilenglicol (10 mL), se añadió hidrazina hidratada (1 ml, 20,615 mmol) y se calentó la mezcla en microondas a 220°C durante 2 h para que se produjera la reacción. El LCMS mostró que la reacción se había completado. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 mL*3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron, se centrifugaron y se purificaron por medio de HPLC de fase inversa (fase móvil: TFA (0,05% en agua)/MeCN, rendimiento aproximado del producto del 60%) para obtener el IM-131c. LCMS (ESI) m/z: $[M+1]=246,1$.

Paso 3: Síntesis del intermediario IM-131d

El IM-131c (780 mg) se disolvió en piridina (10 mL), se añadió DMTr-Cl (1,12 g) en un baño de hielo y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente para que la reacción se produjera durante 1 h. El LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se secó por centrifugación para eliminar el disolvente y se purificó por medio de HPLC en fase normal (PE a PE:EA=5:1) para obtener 1 g del compuesto objetivo. LCMS (ESI) m/z: $[M+1]=548,2$.

Paso 4: Síntesis del intermediario IM-131e

El IM-131d se disolvió en THF (10 mL) y DMSO (10 mL), se añadió NaH (208,14 mg) en un baño de hielo, la mezcla se mantuvo en el baño de hielo para la reacción durante

0,5 h y, después, se añadieron KI (230,35 mg, 1,388 mmol) y 3-bromopiperidina-2,6-diona (832,62 mg, 4,336 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta alcanzar temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h para que se produjera la reacción. El LCMS mostró que la reacción se había completado. Se añadió agua helada para neutralizar la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se centrifugaron para obtener el producto diana, que se usó directamente para la reacción en el siguiente paso. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=659,3.

Paso 5: Síntesis del intermediario IM-131f

Se disolvió el IM-131e (1,1 g, 1,670 mmol) en DCM (6 mL), se añadió TFA (2 ml, 26,118 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. El LCMS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se secó por centrifugación y se purificó por medio de HPLC de fase inversa (fase móvil: TFA (0,05% en agua)/MeCN, rendimiento aproximado del producto del 55%), lo que dio 130 mg. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=357,1.

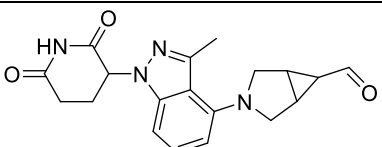
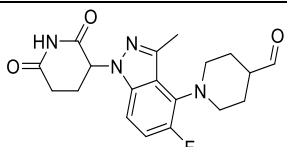
Paso 6: Síntesis del intermediario IM-131

Se disolvió el IM-131f (50 mg, 0,140 mmol) en MeCN (3 mL), se añadió ácido IBX 2-yoodoxibenzoico (50,96 mg, 0,182 mmol) y se calentó la mezcla a 65°C durante 2 h para que se produjera la reacción. El LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y el filtrado se secó por centrifugación para obtener el producto bruto (50 mg, 0,085 mmol, 60,34%), el cual se usó directamente para la reacción en el siguiente paso. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=355,2.

Síntesis de los intermediarios IM-132 a IM-139: los métodos de preparación de los intermediarios IM-132 a 139 son similares a los de preparación del intermediario IM-131, tal y como se muestra en la Tabla 13.

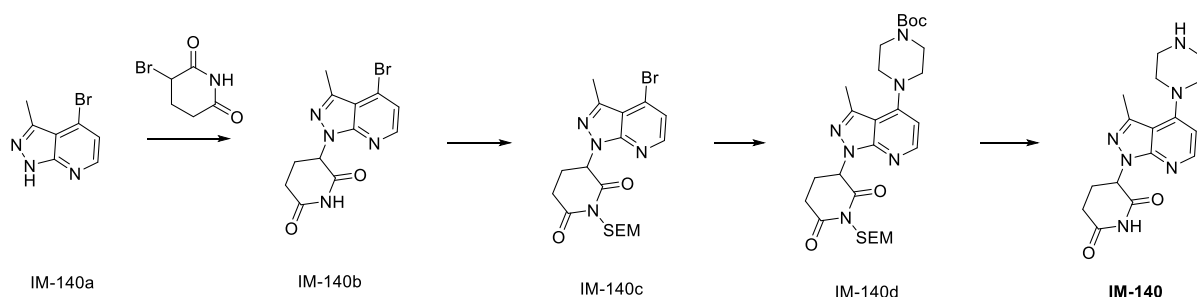
Tabla 13

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-132		IM-136	

IM-133		IM-137	
IM-134		IM-138	
IM-135		IM-139	

Síntesis del intermediario IM-140



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-140b

Se disolvió el compuesto IM-140a (5 g) en DMSO/THF (v/v=25 mL/25 mL), se añadió NaH (3,77 g) por lotes bajo protección de nitrógeno a 0°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después, se añadió KI (3 g) y se añadió gota a gota una solución de 3-bromopiperidina-2,6-diona (9 g) en 20 mL de DMSO y una solución de tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla se calentó gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Una vez completada la reacción, se bajó la temperatura entre 0 y 10°C. La mezcla se ajustó con HCl 2M a un pH=6-7 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en columna para obtener 3 g del producto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=323,0.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-140c

Se disolvió el IM-140b (3 g) en 40 mL de DMF, se enfrió la mezcla en un baño de agua con hielo y se añadieron sucesivamente DBU (4,7 g) y SEMCl (2,3 g). Una vez completada la adición, se calentó la mezcla a 40°C para que reaccionara durante la noche. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión

reducida para obtener un producto bruto, el cual se sometió a cromatografía en columna, lo que dio 2,8 g del producto diana. LCMS (ESI-MS): 453,1 [M+H]⁺

Paso 3: Síntesis del intermediario IM-140d

Se dispersaron IM-140c (1,5 g), Cs₂CO₃ (2,2 g) y Ruphos (300 mg) en 20 mL de dioxano. Se añadió Pd₂(dba)₃ (300 mg) bajo protección de nitrógeno, se sustituyó el aire del sistema de reacción por nitrógeno y se mantuvo la mezcla bajo protección de nitrógeno a 100°C durante 18 h para que se produjera la reacción. Se añadieron 20 mL de dioxano a la mezcla de reacción. Después de una dispersión ultrasónica completa, la mezcla de reacción se filtró por succión a través de celita, se concentró el filtrado y el residuo se sometió a cromatografía en columna, lo que dio como resultado 800 mg del producto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=559,2.

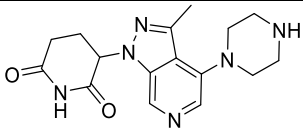
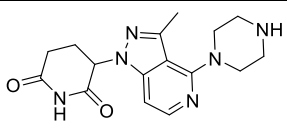
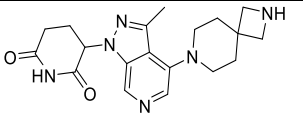
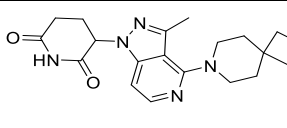
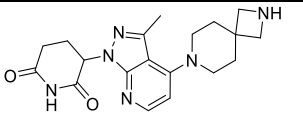
Paso 4: Síntesis del intermediario IM-140

Se disolvió el IM-140d (100 mg) en 2 mL de diclorometano, se añadió TFA (1 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción para obtener el producto diana, el cual se usó directamente para la reacción del paso siguiente sin purificar. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=329,2.

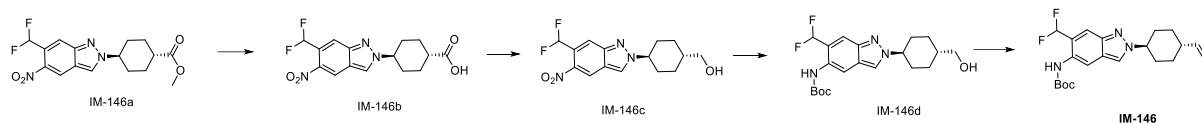
Síntesis de los intermediarios IM-141 a IM-145: los métodos de preparación de los intermediarios IM-141 a 145 son similares a los de preparación del intermediario IM-140, tal y como se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-141		IM-142	
IM-143		IM-144	
IM-145			

Síntesis del intermediario IM-146



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-146b

Se disolvió IM-146a (2 g, método de preparación de WO2020/264499) en 20 mL de MeOH, 20 mL de THF y 10 mL de agua. Se añadió LiOH (375 mg) para la reacción durante la noche. La mezcla se concentró y se evaporó para eliminar el disolvente orgánico. La fase acuosa se ajustó a un pH de 4 para precipitar un sólido amarillo, se filtró por succión y se secó, con lo cual se obtuvo 1,5 g del producto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=340,3.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-146c

Se disolvieron el IM-146b (1,49 g) y el NMM (470 mg) en 20 mL de THF y se añadió gota a gota cloroformato de isobutilo (643 mg) bajo protección de nitrógeno a 0°C. Una vez completada la adición, se agitó la mezcla durante 30 minutos, se filtró por succión y se lavó con THF. Se recogió el filtrado. Se añadió gota a gota una solución acuosa de NaBH₄ (335 mg) a 0°C. La mezcla se mantuvo en reacción durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, lo que dio lugar al producto bruto, el cual se sometió a cromatografía en columna, lo que dio lugar a 1,35 g del producto diana. LCMS (ESI-MS): 326,2 [M+H]⁺

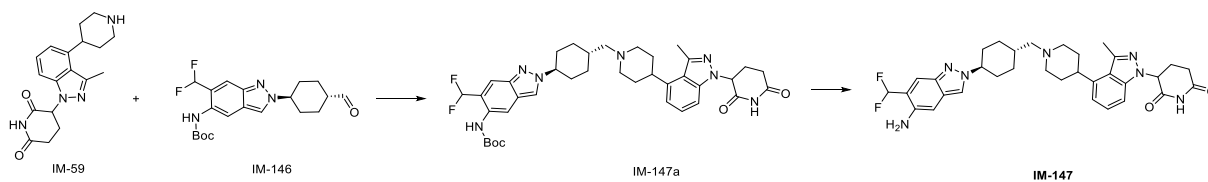
Paso 3: Síntesis del intermediario IM-146d

Se añadieron 20 mL de metanol, trietilamina (629 mg) y (Boc)₂O (2,72 g) al compuesto IM-146c (1,35 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadieron 0,05 eq de paladio carbónico. Después de tres sustituciones de hidrógeno, la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche para que se produjera la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró y se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna, lo que dio como resultado 1,64 g del producto diana. LCMS (ESI-MS): 396,2 [M+H]⁺

Paso 4: Síntesis del intermediario IM-146

El compuesto IM-146d (100 mg) se disolvió en 3 mL de DCM, se añadió DMP (135 mg) en un baño de agua con hielo y la mezcla se agitó durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se ajustó con bicarbonato sódico saturado hasta un pH de 7, se filtró, se separó en capas, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se pasó a través de una columna cromatográfica para obtener el compuesto IM-146 (78 mg). LCMS (ESI) m/z: [M+1]=394,2.

Síntesis del intermediario IM-147



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-147a

Se disolvió el IM-59 (500 mg) en DMF/THF (1,0 mL/10,0 mL), se enfrió la mezcla de reacción a -10°C , se añadieron el IM-146 (600 mg) y el TEA (300 mg) y se agitó la mezcla bajo protección de argón durante 0,5 h. Después, se añadieron HOAc (262 mg) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (928 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y, después, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se separaron a través de una columna de gel de sílice ($\text{DCM}/\text{MeOH}=100/1$ a $20/1$), lo que dio como resultado 568 mg del compuesto objetivo. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+1]=704,3$.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-144

Se disolvió el IM-147a (500 mg) en 8 mL de diclorometano, se añadió TFA (2 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Una vez completada la reacción, se concentró la mezcla de reacción para obtener el producto diana, el cual se usó directamente para la reacción del paso siguiente sin purificar. LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+1]=604,4$.

Síntesis de los intermediarios IM-148 a IM-160: los métodos de preparación de los intermediarios IM-148 a IM-160 son similares a los de preparación del intermediario IM-147, tal y como se muestra en la Tabla 15.

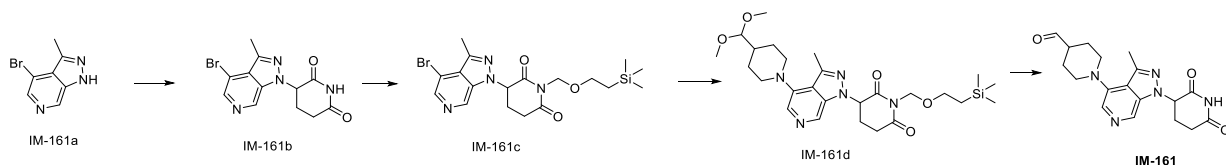
Tabla 15

Número y estructura del compuesto

No. de compuesto	Estructura	No. de compuesto	Estructura
IM-148		IM-155	
IM-149		IM-155	

IM-150		IM-156	
IM-151		IM-157	
IM-152		IM-158	
IM-153		IM-159	
IM-154		IM-160	

Síntesis del intermediario IM-161



Paso 1: Síntesis del intermediario IM-161b

Se disolvió IM-161a (1 g) en THF/DMSO=1:1 (10 mL), se añadió NaH (0,94 g) a 0-10°C, se agitó la mezcla durante media hora y, después, se añadieron KI (0,63 g, 3,773 mmol) y una solución de 3-bromopiperidina-2,6-diona (1,81 g) en THF/DMSO=1:1 (10 mL).

Después de que la detección LCMS mostrara que la reacción del IM-161a se había completado, la mezcla de reacción se enfrió con una solución saturada de NH₄Cl (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). Se recogió la capa orgánica, se lavó dos veces con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se pesó, con lo cual se obtuvo 1,45 g del producto. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=322,9.

Paso 2: Síntesis del intermediario IM-161c

Se disolvió el IM-161b (1,45 g) en DMF (15 mL) y se añadieron DBU (1,006 ml, 6,731 mmol) y SEMCl (0,953 ml, 5,384 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 h. El LCMS mostró que las materias primas se habían consumido. La mezcla se diluyó con 5 veces su volumen de agua y se extrajo tres veces

con acetato de etilo. Se recogió la fase orgánica, se lavó dos veces con agua, se lavó dos veces más con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna (PE/EA=1:1) para obtener 845 mg del producto. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=452,70.

Paso 3: Síntesis del intermediario IM-161d

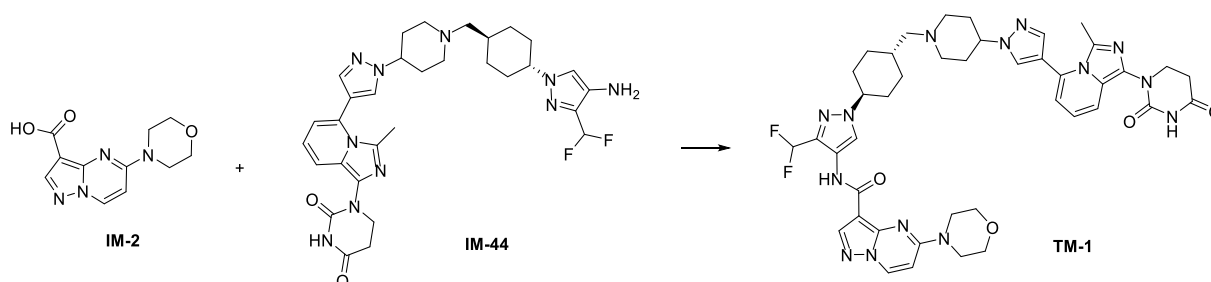
El IM-161c (470 mg), la 4-(dimetoximetil)-piperidina (248,13 mg), el Cs_2CO_3 (846,20 mg) y el RuPhos (96,96 mg) se disolvieron en 1,4-dioxano anhidro (10 mL). Después de tres sustituciones de nitrógeno, se añadió finalmente $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (95,13 mg, 0,104 mmol) bajo protección de nitrógeno. Después de tres sustituciones, la mezcla se calentó bajo reflujo a 100°C, se agitó durante 4 h, se extrajo con EA, se lavó con NaCl, se concentró y se sometió a cromatografía en columna (PE/EA=1/1-EA), lo cual dio 100 mg del producto en forma de aceite. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=532,66.

Paso 3: Síntesis del intermediario IM-161

Se añadió el reactivo IM-161d (100 mg, 0,188 mmol) a un matraz en forma de berenjena de 25 mL y se disolvió en DCM (1,5 mL). Se añadieron 0,5 mL de TFA a 0°C. La mezcla se agitó durante la noche y se concentró. Se añadieron diclorometano y agua y la mezcla se separó en capas. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución de NaCl, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener el producto. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=356,2.

A continuación se describe la síntesis de los compuestos de la presente invención.

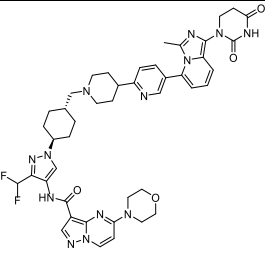
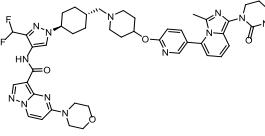
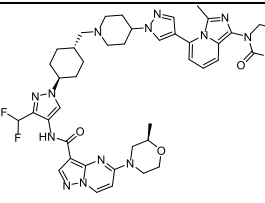
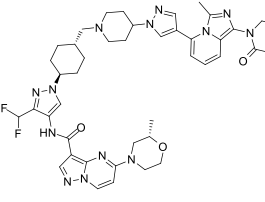
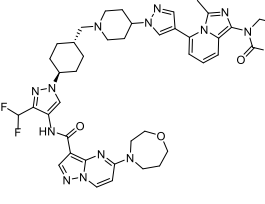
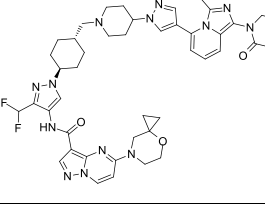
Ejemplo 1: Síntesis de TM-1

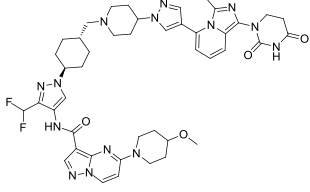
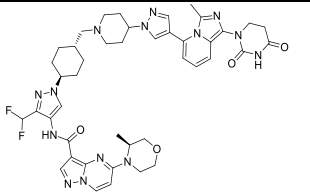
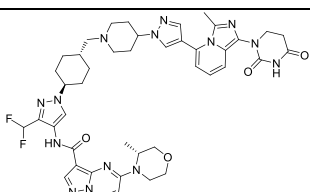
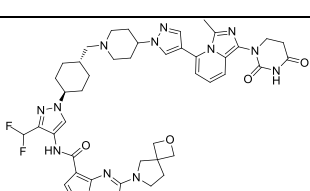
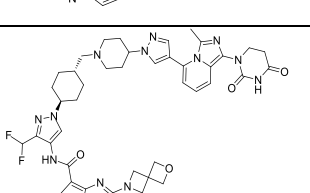
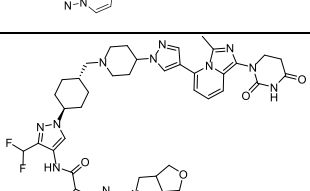
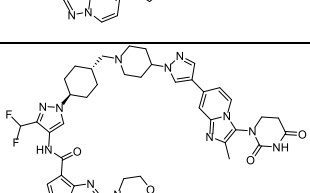
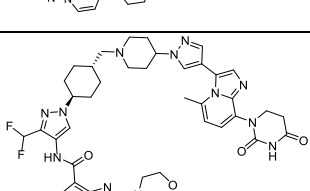


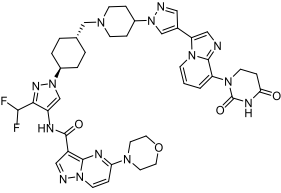
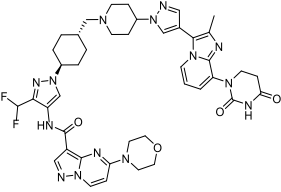
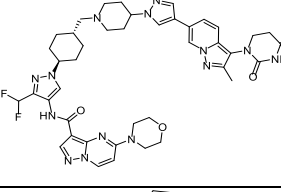
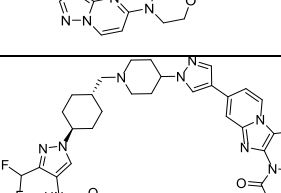
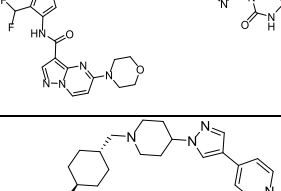
Se añadió el compuesto IM-2 (80 mg) al acetonitrilo (2 mL), se añadieron NMI (82 mg) y TCFH (115 mg), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y, después, se añadió el compuesto 5 (160 mg) disuelto en DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, hubo supervisión por medio de LCMS, se concentró, se diluyó con agua para precipitar un sólido y se filtró. El sólido se sometió a HPLC preparativa de fase inversa para obtener el compuesto TM-1 (32,9 mg). LCMS (ESI) m/z: [M+1]=851,4.

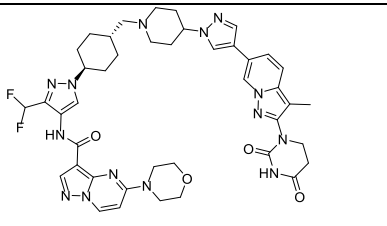
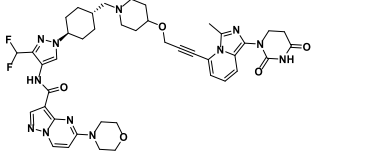
Síntesis en los ejemplos 2 a 24: los métodos de preparación de TM-2 a TM-24 en los ejemplos son similares a la preparación del intermediario TM-1, tal y como se muestra en la Tabla 16.

Tabla 16
Número y estructura del compuesto

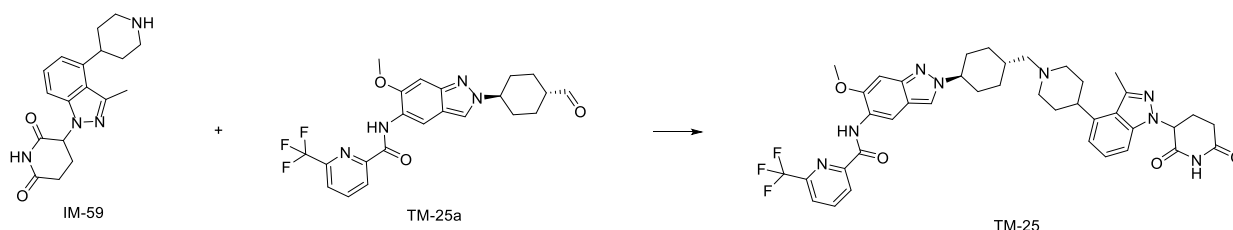
Ejemplo No.	No. de compuesto	Estructura	Caracterización
Ejemplo 2	TM-2		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=862,4.
Ejemplo 3	TM-3		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=878,3.
Ejemplo 4	TM-4		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=865,4.
Ejemplo 5	TM-5		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=865,4.
Ejemplo 6	TM-6		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=865,4.
Ejemplo 7	TM-7		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=877,4.

Ejemplo 8	TM-8		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=879,5.
Ejemplo 9	TM-09		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=865,4.
Ejemplo 10	TM-10		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=865,4.
Ejemplo 11	TM-11		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=877,4.
Ejemplo 12	TM-12		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=863,3.
Ejemplo 13	TM-13		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=877,4.
Ejemplo 14	TM-14		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=851,4.
Ejemplo 15	TM-15		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=851,3.

Ejemplo 16	TM-16		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=837,3.
Ejemplo 17	TM-17		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=851,4. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,46 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,81 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,55-8,18 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 7,12-6,78 (m, 3H), 4,33-4,14 (m, 2H), 3,86 (t, <i>J</i> =6,7 Hz, 2H), 3,78 (br, 4H), 3,72 (br, 4H), 2,98 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 2,78 (t, <i>J</i> =6,6 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30-1,54 (m, 11H), 1,16-1,00 (m, 2H).
Ejemplo 18	TM-18		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=851,4.
Ejemplo 19	TM-19		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=851,3.
Ejemplo 20	TM-20		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=851,4.
Ejemplo 21	TM-21		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=851,4.
Ejemplo 22	TM-22		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=851,4.

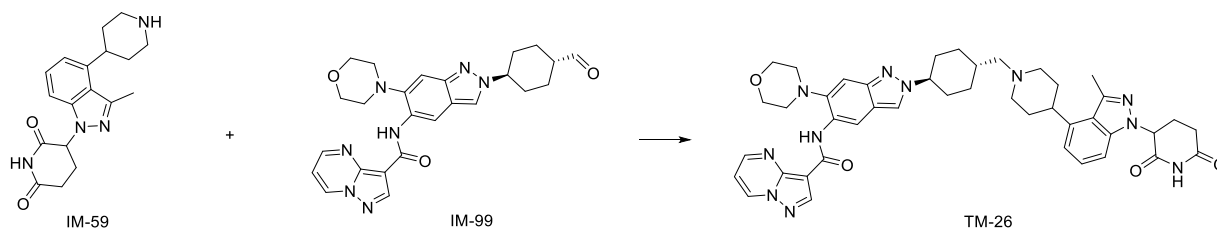
Ejemplo 23	TM-23		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=851,5.
Ejemplo 24	TM-24		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4.

Ejemplo 25: Síntesis de TM-25



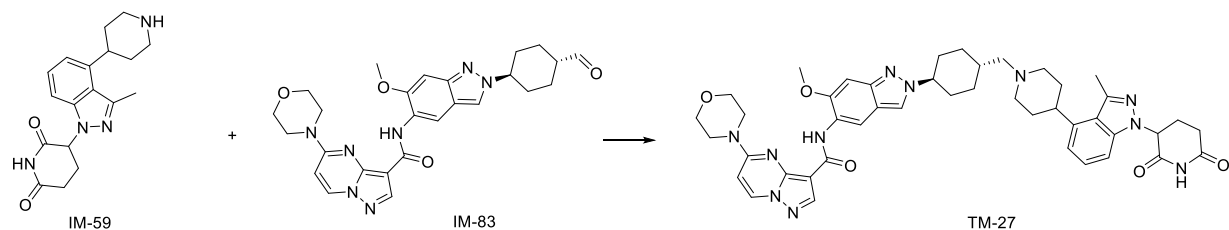
El IM-59 (23 mg) se disolvió en DMF/THF (0,25 mL/1 mL), la mezcla de reacción se enfrió a -10°C, se añadieron TM-24a (30 mg, método derivado de WO2020/264499) y TEA (10 mg) y la mezcla se agitó bajo protección de argón durante 0,5 h. Después, se añadió NaBH(OAc)₃ (21 mg) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, se enfrió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron y se sometieron a HPLC preparativa de fase inversa, lo que dio 15 mg del compuesto diana. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=757,34. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,77 (s, 1H), 8,47 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 8,31 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,46-7,33 (d, *J*=9,9 Hz, 2H), 7,13-7,03 (m, 2H), 5,65 (dd, *J*=11,2, 4,8 Hz, 1H), 4,51-4,37 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,84-3,61 (m, 3H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,98-2,69 (m, 7H), 2,41-1,98 (m, 10H), 1,67-1,04 (m, 4H).

Ejemplo 26: Síntesis de TM-26



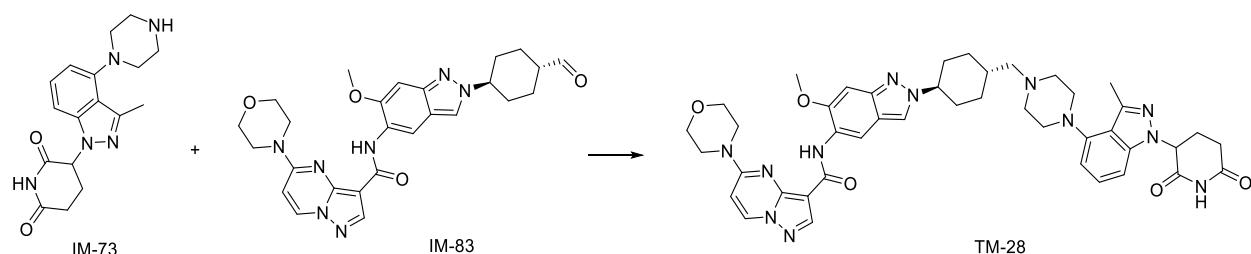
El método de preparación del TM-26 es similar al del TM-25. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=784,5.

Ejemplo 27: Síntesis de TM-27



El método de preparación del TM-27 es similar al del TM-25. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=814,6.

Ejemplo 28: Síntesis de TM-28



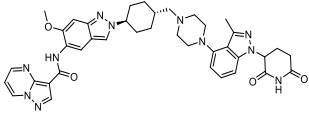
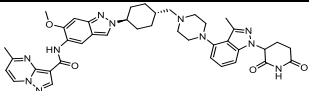
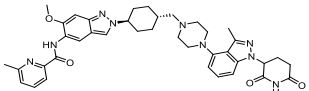
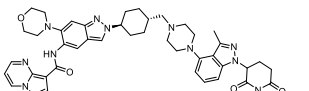
El método de preparación del TM-28 es similar al del TM-25. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=815,5.

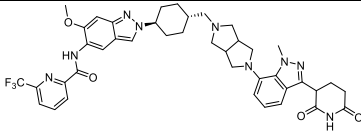
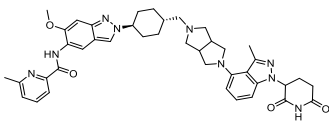
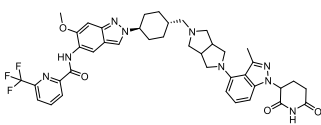
Síntesis en los ejemplos 29 a 114: los métodos de preparación para TM-29 a TM-114 en los ejemplos son similares a la preparación para TM-25, tal como se muestra en la Tabla 17.

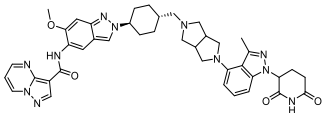
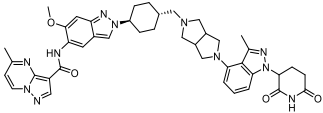
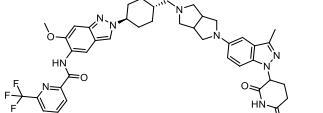
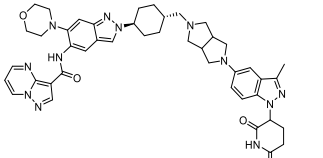
Tabla 17

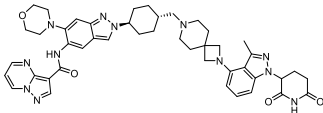
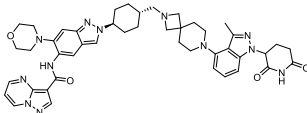
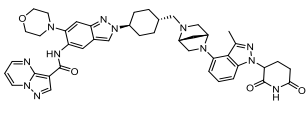
Número y estructura del compuesto

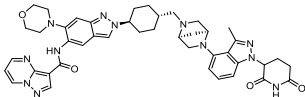
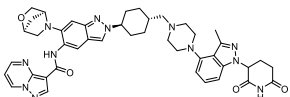
No. de ejemplo	No. de compuesto	Estructura	Caracterización
Ejemplo 29	TM-29		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=758,4. ¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,76 (s, 1H), 8,46 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,30 (t, J=7,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,62 (dd, J=11,9, 5,1 Hz, 1H), 4,51-4,36 (m,

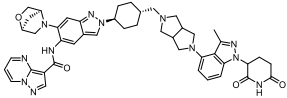
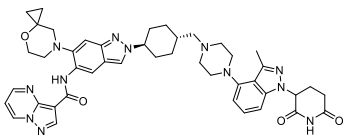
			1H), 4,05 (s, 3H), 2,97-2,67 (m, 8H), 2,40-2,22 (m, 3H), 2,19-1,86 (m, 5H), 1,44-1,24 (m, 3H).
Ejemplo 30	TM-30		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=730,3. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,37 (dd, <i>J</i> =7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,96 (dd, <i>J</i> =4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> =7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i> =12,0, 5,3 Hz, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,03 (br, 4H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,78-2,57 (m, 6H), 2,30-2,11 (m, 5H), 2,04-1,84 (m, 5H), 1,68 (br, 2H), 1,20-1,09 (m, 3H).
Ejemplo 31	TM-31		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=744,4.
Ejemplo 32	TM-32		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=704,4. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14-7,81 (m, 2H), 7,55 (dd, <i>J</i> =7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i> =11,8, 5,0 Hz, 1H), 4,56-4,12 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,03 (br, 4H), 2,93-2,76 (m, 1H), 2,78-2,55 (m, 9H), 2,34-2,09 (m, 5H), 2,06-1,82 (m, 4H), 1,75-1,62 (br, 1H), 1,21-1,07 (m, 2H).
Ejemplo 33	TM-33		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=785,4. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,03 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,38 (dd, <i>J</i> =7,0, 1,5 Hz, 1H), 8,97 (dd, <i>J</i> =4,1, 1,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H),

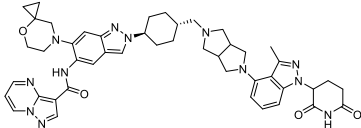
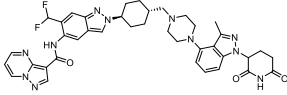
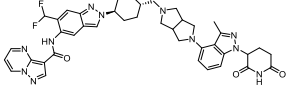
			7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, $J=7,0$, 4,2 Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J=11,8$, 5,0 Hz, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,98-3,82 (m, 4H), 3,13-2,96 (s, 4H), 2,95-2,88 (m, 4H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 8H), 2,36-2,10 (m, 5H), 2,04-1,85 (m, 4H), 1,76-1,62 (m, 1H), 1,21-1,06 (m, 3H).
Ejemplo 34	TM-34		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=784,3$.
Ejemplo 35	TM-35		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=730,4$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,55 (dd, $J=6,9$, 1,5 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,59 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J=11,8$, 5,0 Hz, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,07-2,78 (m, 6H), 2,77-2,53 (m, 10H), 2,32 (br, 2H), 2,30-2,08 (m, 3H), 2,04-1,81 (m, 4H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,21-1,03 (m, 3H).
Ejemplo 36	TM-36		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=784,3$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,46 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,40 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,31-7,05 (m, 3H), 6,70-6,53 (m, 1H), 5,67 (dd, $J=11,7$, 4,9 Hz, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,10-2,78 (m, 8H), 2,79-2,54 (m, 7H), 2,41-2,27 (m, 2H), 2,25-2,08 (m, 3H), 2,03-1,82 (m, 4H), 1,67-1,51 (m, 1H), 1,30-1,08 (m, 3H).

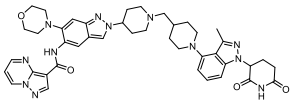
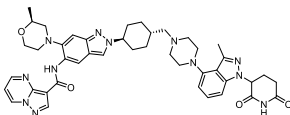
Ejemplo 37	TM-37		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=756,3. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (br, 1H), 10,53 (s, 1H), 9,37 (dd, $J=7,0$, 1,6 Hz, 1H), 8,95 (dd, $J=4,2$, 1,6 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,34 (dd, $J=7,0$, 4,2 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,12 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,58 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 5,66 (dd, $J=11,9$, 5,0 Hz, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,31-3,21 (m, 2H), 3,00-2,78 (m, 5H), 2,77-2,61 (m, 5H), 2,57-2,52 (m, 3H), 2,28 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,24-2,08 (m, 3H), 2,04-1,82 (m, 5H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,19-1,05 (m, 2H).
Ejemplo 38	TM-38		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=770,4.
Ejemplo 39	TM-39		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=784,4.
Ejemplo 40	TM-40		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=811,41. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,00 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=7,0$, 1,6 Hz, 1H), 8,97 (dd, $J=4,2$, 1,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,03 (dd, $J=9,2$, 2,1 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,62 (dd, $J=11,7$, 5,1 Hz, 1H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 4H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,97-2,79 (m, 7H), 2,73-2,57 (m, 5H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,24-2,07 (m, 3H), 2,04-1,82 (m, 5H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,19-0,99 (m, 2H).

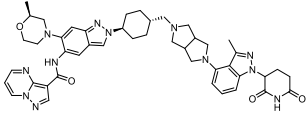
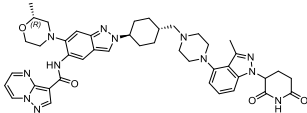
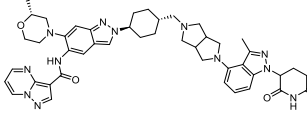
Ejemplo 41	TM-41		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=825,53. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,39 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,98 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J=7,90 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,09 (d, J=7,7 Hz, 1H), 5,62 (dd, J=12,1, 5,0 Hz, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,98-3,83 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,96-2,78 (m, 5H), 2,75-2,63 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,43-2,31 (m, 3H), 2,22-2,08 (m, 5H), 2,02-1,86 (m, 5H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,18-1,00 (m, 2H).
Ejemplo 42	TM-42		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=825,53. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,39 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,97 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,67 (dd, J=12,0, 5,2 Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,13-3,02 (m, 4H), 3,00-2,77 (m, 9H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,24-2,08 (m, 4H), 1,99-1,83 (m, 7H), 1,49-1,36 (m, 1H), 1,21-0,98 (m, 2H).
Ejemplo 43	TM-43		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=797,17. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,97 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,17 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,98 (dd,

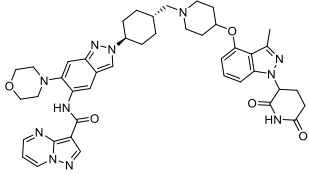
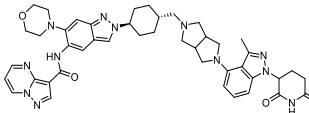
			$J=8,4$, 2,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, $J=7,4$, 4,7 Hz, 1H), 5,64 (dd, $J=11,7$, 5,1 Hz, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 4,18-4,11 (br, 1H), 3,94-3,82 (m, 4H), 3,58-3,46 (m, 2H), 2,96-2,87 (m, 4H), 2,86-2,65 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,25-2,06 (m, 4H), 2,06-1,74 (m, 6H), 1,54-1,41 (br, 2H), 1,21-1,04 (m, 3H).
Ejemplo 44	TM-44		LCMS (ESI) m/z: $[M+1]=797,82$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,03 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=7,0$, 1,6 Hz, 1H), 8,97 (dd, $J=4,2$, 1,6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, $J=7,0$, 4,2 Hz, 1H), 7,17 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,60-6,43 (m, 1H), 5,64 (dd, $J=11,6$, 5,2 Hz, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 4,18-4,11 (br, 1H), 3,94-3,84 (m, 4H), 3,57-3,46 (m, 2H), 2,98-2,84 (m, 4H), 2,87-2,64 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,25-2,06 (m, 4H), 2,06-1,74 (m, 6H), 1,54-1,41 (br, 2H), 1,21-1,04 (m, 3H).
Ejemplo 45	TM-45		LCMS (ESI) m/z: $[M+1]=797,70$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,04 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=7,0$, 1,6 Hz, 1H), 8,87 (dd, $J=4,2$, 1,6 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,35 (dd, $J=7,0$, 4,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J=11,8$, 5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,05 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 3,12-2,96 (m, 4H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,75-2,56

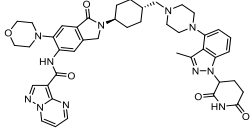
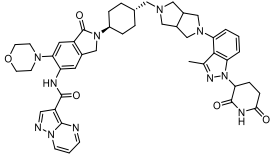
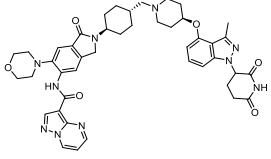
			(m, 7H), 2,33-2,12 (m, 5H), 2,06-1,81 (m, 5H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,22-1,05 (m, 3H).
Ejemplo 46	TM-46		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=823,59. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,04 (br, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,38 (dd, <i>J</i>=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,87 (dd, <i>J</i>=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i>=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 7,13 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, <i>J</i>=7,3 Hz, 1H), 5,67 (dd, <i>J</i>=11,9, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,05 (d, <i>J</i>=7,3 Hz, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,54 (d, <i>J</i>=9,6 Hz, 1H), 3,02 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 2,98-2,78 (m, 6H), 2,77-2,60 (m, 5H), 2,59-2,52 (m, 4H), 2,35-2,10 (m, 6H), 2,04-1,80 (m, 6H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,18-1,02 (m, 3H).
Ejemplo 47	TM-47		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=811,58. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,38 (dd, <i>J</i>=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,99 (dd, <i>J</i>=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i>=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,17 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i>=7,1 Hz, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i>=11,7, 4,9 Hz, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,12-2,87 (m, 9H), 2,77-2,59 (m, 8H), 2,30-2,10 (m, 4H), 2,03-1,87 (m, 4H), 1,76-1,60 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 1H), 1,32-1,11 (m, 2H), 0,88-0,82 (m, 1H), 0,78-0,72 (m, 2H), 0,53-0,46 (m, 2H).

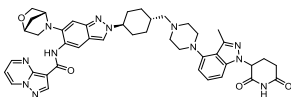
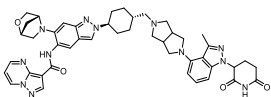
Ejemplo 48	TM-48		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=837,41. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,99 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,67 (dd, J=11,9, 5,1 Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,05-2,80 (m, 9H), 2,73-2,54 (m, 8H), 2,34-2,08 (m, 5H), 2,02-1,85 (m, 5H), 1,68-1,40 (m, 2H), 1,20-1,07 (m, 2H), 0,89-0,83 (m, 1H), 0,78-0,71 (m, 2H), 0,53-0,46 (m, 2H).
Ejemplo 49	TM-49		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=750,35. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,88 (dd, J=4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,33 (dt, J=7,0, 3,6 Hz, 1H), 7,28-7,06 (m, 3H), 6,63 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, J=11,7, 5,1 Hz, 1H), 4,76-4,29 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,03 (br, 3H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,77-2,57 (m, 7H), 2,39-2,13 (m, 5H), 2,11-1,90 (m, 4H), 1,85-1,56 (m, 1H), 1,31-1,10 (m, 3H).
Ejemplo 50	TM-50		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=776,36. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,88 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,33 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,25-7,04 (m, 3H), 6,59 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,67 (dd, J=11,8, 5,0 Hz, 1H),

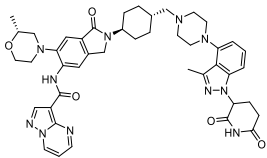
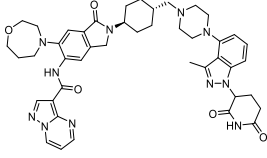
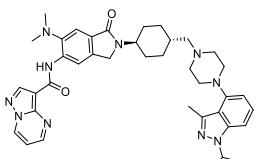
			4,56-4,44 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,99-2,76 (m, 5H), 2,78-2,62 (m, 5H), 2,61-2,52 (m, 4H), 2,29 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,27-2,13 (m, 3H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 1H), 1,20-1,08 (m, 2H).
Ejemplo 51	TM-51		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=785,30$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,39 (dd, $J=6,9$, 1,3 Hz, 1H), 8,97 (dd, $J=4,0$, 1,3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (dd, $J=6,9$, 4,2 Hz, 1H), 7,23 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J=11,9$, 5,1 Hz, 1H), 4,43 (br, 1H), 4,12-3,68 (m, 4H), 3,37-3,28 (m, 3H), 3,02 (br, 2H), 3,00-2,82 (m, 4H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 5H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 2H).
Ejemplo 52	TM-52		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=799,80$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=7,0$, 1,6 Hz, 1H), 8,93 (dd, $J=4,2$, 1,6 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (dd, $J=7,0$, 4,2 Hz, 1H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J=11,8$, 5,0 Hz, 2H), 4,46-4,32 (m, 1H), 4,14-3,74 (m, 3H), 3,12-2,78 (m, 8H), 2,76-2,55 (m, 8H), 2,37-2,12 (m, 6H), 2,05-1,82 (m, 4H), 1,77-1,60 (m, 1H), 1,36-1,04 (m, 5H).

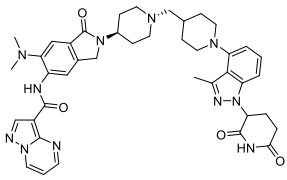
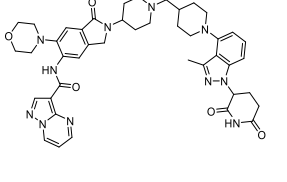
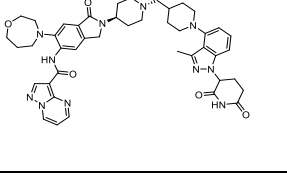
Ejemplo 53	TM-53		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=825,30. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,3 Hz, 1H), 8,93 (dd, J=4,1, 1,3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (dd, J=6,9, 4,2 Hz, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,67 (dd, J=11,8, 5,1 Hz, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,06-3,84 (m, 3H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,02-2,76 (m, 8H), 2,74-2,61 (m, 5H), 2,61-2,52 (m, 4H), 2,35-2,08 (m, 5H), 2,05-1,84 (m, 4H), 1,68-1,49 (m, 1H), 1,36-1,07 (m, 5H).
Ejemplo 54	TM-54		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=799,30. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,93 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J=11,8, 5,0 Hz, 1H), 4,53-4,30 (m, 1H), 4,12-3,74 (m, 3H), 3,12-2,95 (m, 5H), 2,95-2,79 (m, 3H), 2,76-2,53 (m, 9H), 2,31-2,09 (m, 6H), 2,04-1,83 (m, 4H), 1,76-1,58 (m, 1H), 1,26-1,07 (m, 5H).
Ejemplo 55	TM-55		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=825,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,3 Hz, 1H), 8,93 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (dd, J=6,9, 4,2 Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,67 (dd,

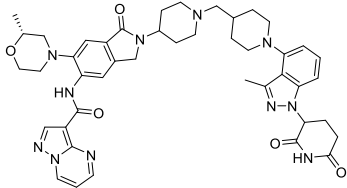
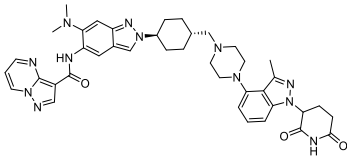
			$J=11,8, 5,0 \text{ Hz, 1H}$), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,19-3,78 (m, 3H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,06-2,77 (m, 7H), 2,78-2,62 (m, 5H), 2,59-2,49 (m, 4H), 2,32-2,07 (m, 5H), 2,04-1,82 (m, 4H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,19-1,04 (m, 5H).
Ejemplo 56	TM-56		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=800,39$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=7,0, 1,6 \text{ Hz, 1H}$), 8,97 (dd, $J=4,2, 1,6 \text{ Hz, 1H}$), 8,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, $J=7,0, 4,2 \text{ Hz, 1H}$), 7,23 (t, $J=8,0 \text{ Hz, 1H}$), 7,02 (d, $J=8,5 \text{ Hz, 1H}$), 6,57 (d, $J=7,8 \text{ Hz, 1H}$), 5,65 (dd, $J=11,9, 5,1 \text{ Hz, 1H}$), 4,64 (br, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 4H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,26-2,08 (m, 4H), 2,10-1,56 (m, 9H), 1,35-1,04 (m, 4H).
Ejemplo 57	TM-57		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=811,41$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=7,0, 1,4 \text{ Hz, 1H}$), 9,12-8,87 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, $J=7,0, 4,2 \text{ Hz, 1H}$), 7,27-7,16 (m, 1H), 7,12 (d, $J=8,4 \text{ Hz, 1H}$), 6,59 (d, $J=7,4 \text{ Hz, 1H}$), 5,66 (dd, $J=11,9, 5,0 \text{ Hz, 1H}$), 4,46-4,33 (m, 1H), 3,88 (d, $J=4,7 \text{ Hz, 4H}$), 3,02-2,78 (m, 9H), 2,80-2,60 (m, 5H), 2,58-2,50 (m, 4H), 2,36-2,09 (m, 5H), 2,08-1,80 (m, 5H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,20-1,05 (m, 3H).

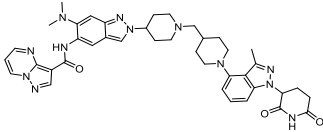
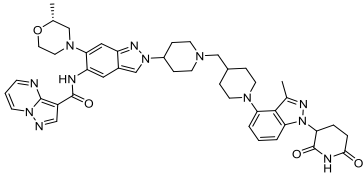
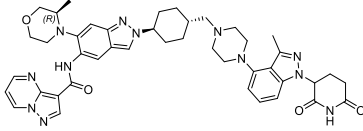
Ejemplo 58	TM-58		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=800,40. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,04(s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,39 (dd, <i>J</i>=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,99 (dd, <i>J</i>=4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i>=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,24 (t, <i>J</i>=7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i>=8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i>=7,1 Hz, 1H), 5,68 (dd, <i>J</i>=11,8, 5,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,00 (t, <i>J</i>=11,8 Hz, 1H), 3,94-3,82 (m, 4H), 3,15-2,80 (m, 10H), 2,77-2,55 (m, 8H), 2,28-2,16 (m, 3H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,73-1,48 (m, 3H), 1,16-0,98 (m, 2H).
Ejemplo 59	TM-59		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=826,30. ¹H RMN (400 MHz, <i>cloroformo-d</i>) δ 10,91 (s, 1H), 9,13-8,64 (m, 4H), 8,20 (br, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,11 (dd, <i>J</i>=7,0, 4,2 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, <i>J</i>=7,5 Hz, 1H), 5,23 (dd, <i>J</i>=10,1, 5,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 4H), 3,33-2,91 (m, 11 H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,67-2,34 (m, 5H), 2,15-1,83 (m, 6H), 1,70-1,52 (m, 4H), 0,92-0,78 (m, 2H).
Ejemplo 60	TM-60		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=815,41. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,39 (dd, <i>J</i>=7,0, 1,2 Hz, 1H), 8,98 (dd, <i>J</i>=4,2, 1,4 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i>=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,23 (t, <i>J</i>=8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i>=8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i>=7,8 Hz, 1H), 5,65 (dd, <i>J</i>=11,9, 5,0 Hz, 1H), 4,63 (br, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,99 (t, <i>J</i>=11,8 Hz, 1H), 3,93-

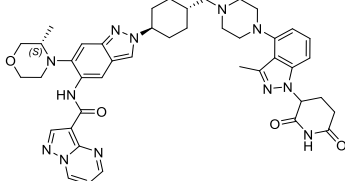
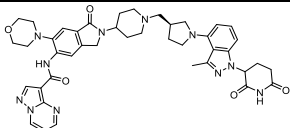
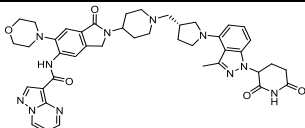
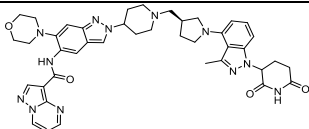
			3,84 (m, 4H), 3,03-2,78 (m, 5H), 2,78-2,55 (m, 8H), 2,45-2,27 (m, 2H), 2,26-2,08 (m, 3H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,84-1,69 (m, 4H), 1,69-1,47 (m, 3H), 1,03 (q, $J=11,5, 10,6$ Hz, 2H).
Ejemplo 61	TM-61		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=797,40$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=7,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,87 (dd, $J=4,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=7,0, 4,2$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (dd, $J=8,4, 7,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J=11,8, 5,1$ Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,05 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 3,10-2,97 (m, 5H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,79-2,59 (m, 8H), 2,37-2,12 (m, 6H), 2,04-1,84 (m, 6H), 1,76-1,60 (m, 1H), 1,20-1,06 (m, 2H).
Ejemplo 62	TM-62		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=823,41$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=7,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,87 (dd, $J=4,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,27 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=7,0, 4,2$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (dd, $J=8,4, 7,3$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J=11,9, 5,1$ Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,43-4,31 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,05 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,54 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 2,95-2,79 (m, 5H), 2,78-2,60 (m, 5H), 2,59-2,52 (m,

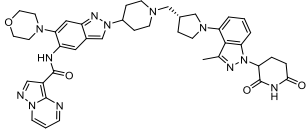
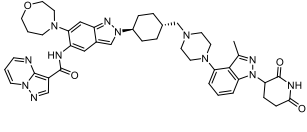
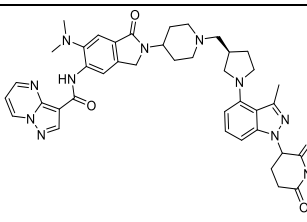
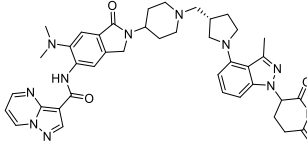
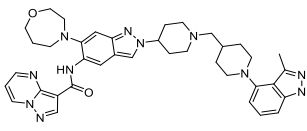
			4H), 2,29 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,24-2,08 (m, 4H), 2,04-1,83 (m, 6H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,21-1,00 (m, 2H).
Ejemplo 63	TM-63		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=814,2$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,39 (dt, $J=7,0$, 1,8 Hz, 1H), 8,95 (dt, $J=4,3$, 1,5 Hz, 1H), 8,86-8,65 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,62 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J=11,8$, 5,1 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,06-3,80 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,91 (d, $J=10,6$ Hz, 1H), 2,88-2,80 (m, 3H), 2,76-2,57 (m, 10H), 2,27-2,17 (m, 3H), 1,92 (d, $J=12,4$ Hz, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 3H), 1,15-1,00 (m, 5H).
Ejemplo 64	TM-64		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=814,3$.
Ejemplo 65	TM-65		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=758,4$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 2H), 9,40-9,36 (m, 1H), 8,98-8,95 (m, 1H), 8,76-8,70 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,69-6,55 (m, 1H), 5,72-5,65 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,02 (s, 4H), 2,94-2,78 (m, 3H), 2,76 (s, 6H), 2,74-2,65 (m, 3H), 2,63-2,59 (m, 4H), 2,26-2,17 (m, 3H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 3H), 1,14-1,03 (m, 2H).

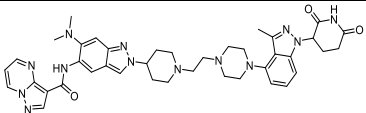
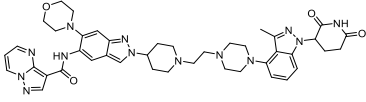
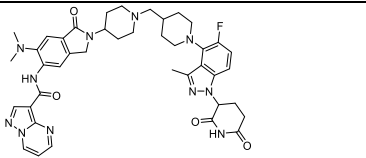
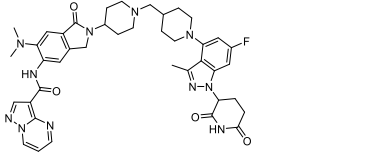
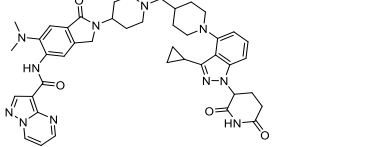
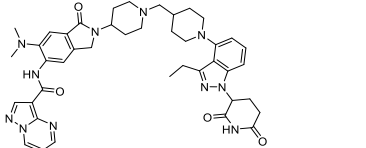
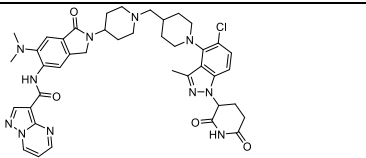
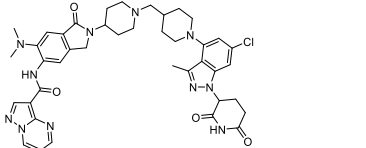
Ejemplo 66	TM-66		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=758,3. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,98 (dd, J=4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,73 (d, J=5,8 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,67 (dd, J=11,8, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,98 (d, J=10,9 Hz, 2H), 2,86 (td, J=12,9, 6,4 Hz, 1H), 2,76 (s, 6H), 2,74-2,65 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,27 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 4H), 1,70 (d, J=11,6 Hz, 3H), 1,38 (q, J=10,7, 9,6 Hz, 2H).
Ejemplo 67	TM-67		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=800,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 9,40 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 9,00 (dd, J=4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, J=11,9, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,90 (t, J=4,5 Hz, 4H), 2,98 (s, 2H), 2,91 (t, J=4,5 Hz, 4H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,34-2,17 (m, 3H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,86 (dd, J=24,3, 11,8 Hz, 4H), 1,76–1,65 (m, 3H), 1,45-1,33 (m, 2H), 1,23 (d, J=3,3 Hz, 2H).
Ejemplo 68	TM-68		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=814,4. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,02 (d, J=18,6 Hz, 2H), 9,40 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,97 (dd, J=4,2, 1,7 Hz, 1H),

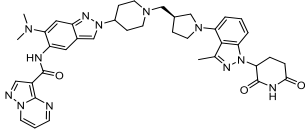
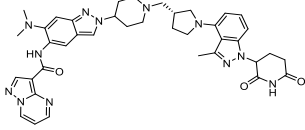
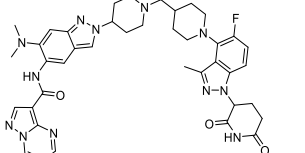
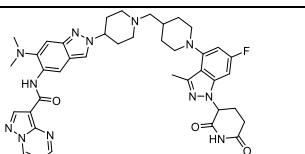
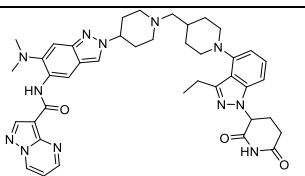
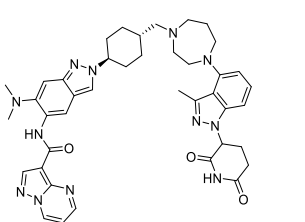
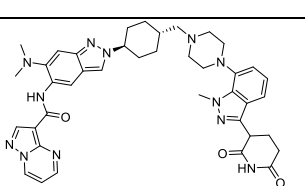
			8,74 (d, J=4,9 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,38 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, J=11,8, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,07-3,81 (m, 5H), 3,21-3,02 (m, 4H), 3,02-2,77 (m, 4H), 2,76-2,64 (m, 4H), 2,61-2,55 (m, 4H), 2,30-2,12 (m, 3H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,45-1,30 m, 2H).
Ejemplo 69	TM-69		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=814,4. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,40 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,96 (dd, J=4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,76 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, J=11,7, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,10-3,85 (m, 4H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,03-2,78 (m, 6H), 2,76-2,56 (m, 8H), 2,30-2,15 (m, 3H), 2,03 (t, J=11,4 Hz, 2H), 1,93-1,79 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 3H), 1,42-1,30(m, 2H), 1,13 (d, J=6,2 Hz, 3H).
Ejemplo 70	TM-70		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=743,30. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,07 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,47-9,28 (m, 1H), 8,95 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (dd, J=6,9, 4,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,69 (dd, J=11,7, 4,9 Hz, 1H), 4,49-4,33 (m, 1H), 4,01-3,80 (m, 3H), 3,56 (t, J=10,2 Hz, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 3,12-2,78

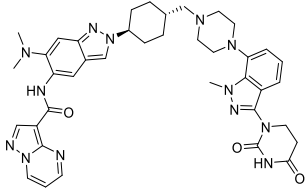
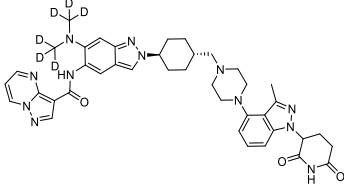
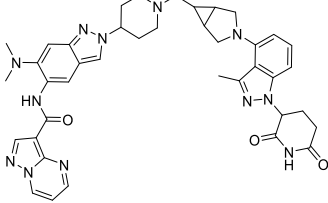
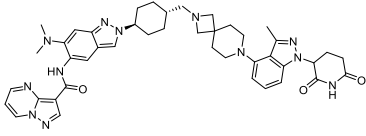
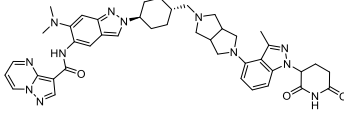
			(m, 6H), 2,76-2,56 (m, 7H), 2,40-2,11 (m, 4H), 2,08-1,86 (m, 4H), 1,78-1,59 (m, 1H), 1,25-1,09 (m, 2H), 0,75 (d, $J=6,0$ Hz, 2H).
Ejemplo 71	TM-71		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=743,3$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,37 (dd, $J=7,0$, 1,7 Hz, 1H), 8,95 (dd, $J=4,2$, 1,7 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (dd, $J=7,0$, 4,2 Hz, 1H), 7,23 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J=11,8$, 5,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,84-2,60 (m, 15H), 2,37-1,99 (m, 10H), 1,95-1,65 (m, 3H), 1,47-1,32 (m, 2H), 0,90-0,83 (m, 1H).
Ejemplo 72	TM-72		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=799,4$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=7,0$, 1,6 Hz, 1H), 8,93 (dd, $J=4,2$, 1,7 Hz, 1H), 8,75 (d, $J=19,8$ Hz, 2H), 8,36 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (dd, $J=7,0$, 4,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, $J=8,4$, 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J=11,8$, 5,1 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,06-3,81 (m, 3H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,06-2,91 (m, 3H), 2,91-2,75 (m, 3H), 2,75-2,52 (m, 8H), 2,29 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 6H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,12 (d, $J=6,2$ Hz, 3H).
Ejemplo 73	TM-73		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=799,40$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,38 (dd, $J=7,0$, 1,5 Hz, 1H), 8,95 (dd, $J=4,1$, 1,5 Hz, 2H),

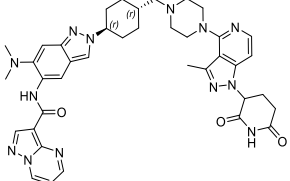
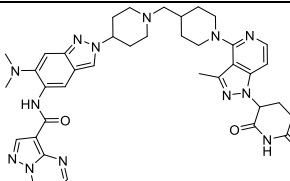
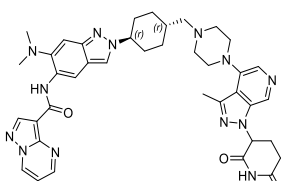
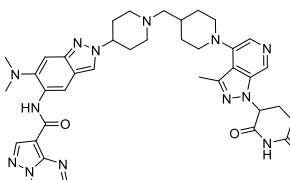
			8,84 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (dd, $J=6,9$, $4,2$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J=11,9$, $5,1$ Hz, 1H), 4,56-4,30 (m, 1H), 3,98-3,79 (m, 3H), 3,56 (t, $J=10,3$ Hz, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,03 (br, 4H), 2,97-2,79 (m, 3H), 2,76-2,57 (m, 7H), 2,37-2,13 (m, 5H), 2,09-1,83 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 2H), 0,75 (d, $J=6,1$ Hz, 3H).
Ejemplo 74	TM-74		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=799,40$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,43-9,28 (m, 1H), 8,95 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (dd, $J=6,9$, $4,2$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,69 (dd, $J=11,7$, $4,9$ Hz, 1H), 4,48-4,35 (m, 1H), 4,01-3,79 (m, 3H), 3,56 (t, $J=10,2$ Hz, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 3,14-2,78 (m, 7H), 2,79-2,56 (m, 7H), 2,39-2,09 (m, 6H), 2,09-1,84 (m, 4H), 1,78-1,61 (m, 1H), 1,28-1,05 (m, 2H), 0,75 (d, $J=6,0$ Hz, 3H).
Ejemplo 75	TM-75		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=785,40$.
Ejemplo 76	TM-76		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=785,40$.
Ejemplo 77	TM-77		LCMS (ESI) m/z : $[M+1]=771,40$.

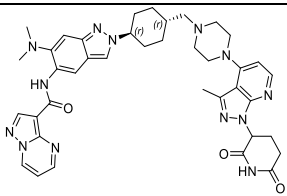
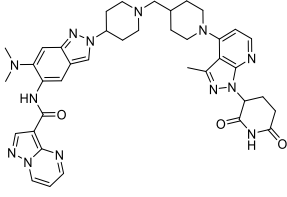
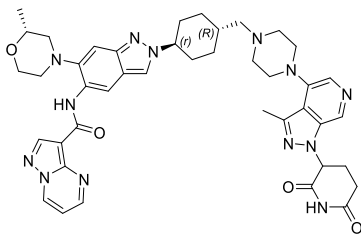
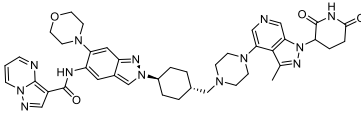
Ejemplo 78	TM-78		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=771,40.
Ejemplo 79	TM-79		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=799,40. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,37 (dd, J=7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,95 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, J=11,8, 5,1 Hz, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,00-3,80 (m, 4H), 3,23-2,95 (m, 9H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 8H), 2,29-2,08 (m, 7H), 2,04-1,83 (m, 4H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,20-1,07 (m, 2H).
Ejemplo 80	TM-80		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=744,40.
Ejemplo 81	TM-81		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=744,40.
Ejemplo 82	TM-82		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=799,40. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,95 (dd, J=4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,73 (d, J=5,1 Hz, 2H), 8,36 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,49 (t, J=0,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,68 (dd, J=11,8, 5,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,92 (t, J=6,1 Hz, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H),

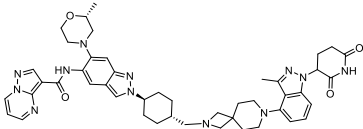
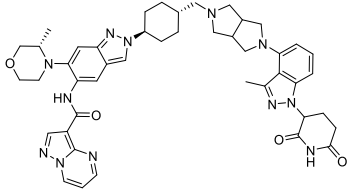
			3,19-3,13 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,85 (ddd, J=18,2, 13,5, 5,2 Hz, 1H), 2,77-2,66 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,20 (dd, J=9,8, 5,3 Hz, 1H), 2,10 (q, J=10,0, 7,9 Hz, 7H), 1,91 (d, J=12,6 Hz, 2H), 1,74 (d, J=11,6 Hz, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,48-1,32 (m, 4H).
Ejemplo 83	TM-83		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=758,30.
Ejemplo 84	TM-84		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=800,40.
Ejemplo 85	TM-85		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=776,4.
Ejemplo 86	TM-86		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=776,4.
Ejemplo 87	TM-87		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=784,4.
Ejemplo 88	TM-88		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=772,4.
Ejemplo 89	TM-89		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=792,3.
Ejemplo 90	TM-90		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=792,3.

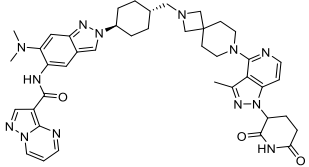
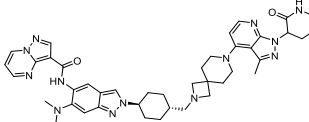
Ejemplo 91	TM-91		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=728,4.
Ejemplo 92	TM-92		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=728,4.
Ejemplo 93	TM-93		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=761,4.
Ejemplo 94	TM-94		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=761,4.
Ejemplo 95	TM-95		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=757,4.
Ejemplo 96	TM-96		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=757,4. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,36 (dd, J=7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,95 (dd, J=4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,29 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,4, 7,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,66 (dd, J=11,9, 5,1 Hz, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,88-2,65 (m, 14H), 2,62 (s, 3H), 2,37 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,24-2,11 (m, 3H), 2,03-1,82 (m, 6H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,19-1,07 (m, 2H).
Ejemplo 97	TM-97		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=743,3.

Ejemplo 98	TM-98		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=743,3.
Ejemplo 99	TM-99		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=749,4.
Ejemplo 100	TM-100		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=741,3.
Ejemplo 101	TM-101		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=783,4. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,36 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,95 (dd, J=4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,67 (dd, J=11,8, 5,1 Hz, 1H), 4,41-4,28 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,01 (br, 4H), 2,97-2,80 (m, 5H), 2,76 (s, 6H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,38-2,28 (m, 2H), 2,23-2,06 (m, 4H), 1,96-1,78 (m, 8H), 1,45-1,36 (m, 1H), 1,19-1,06 (m, 2H).
Ejemplo 102	TM-102		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=769,3. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,05 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,37 (dd, J=7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,95 (dd, J=4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,18-7,07 (m, 1H), 6,64 (d, J=20,8 Hz, 1H), 5,68

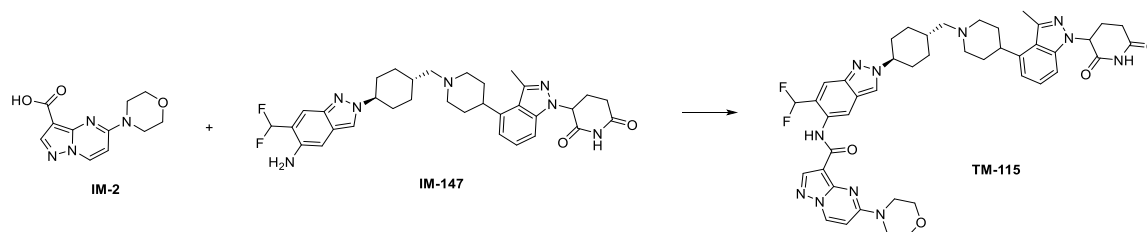
			(dd, J=12,0, 5,0 Hz, 1H), 4,38 (t, J=10,7 Hz, 1H), 3,31-3,16 (m, 5H), 2,71 (d, J=43,2 Hz, 17H), 2,25-1,82 (m, 8H), 1,62 (s, 1H), 1,17 (s, 3H).
Ejemplo 103	TM-103		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=744,7.
Ejemplo 104	TM-104		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=744,4.
Ejemplo 105	TM-105		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=744,4. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,11 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,36 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,95 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,73-8,67 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 5,87 (dd, J=11,6, 5,0 Hz, 1H), 4,39 (t, J=10,5 Hz, 1H), 3,13 (br, 4H), 2,89-2,55 (m, 15H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,04-1,81 (m, 4H), 1,76-1,60 (m, 1H), 1,20-1,08 (m, 2H).
Ejemplo 106	TM-106		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=744,4. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,12 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 9,36 (dd, J=7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,95 (dd, J=4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 5,86 (dd, J=11,6, 5,0 Hz, 1H), 4,58 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,51 (s, 8H), 3,49-3,39 (m, 3H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 8H), 2,63 (s, 3H), 2,35-2,24

			(m, 2H), 2,21-2,05 (m, 5H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 1H), 1,47-1,33 (m, 2H).
Ejemplo 107	TM-107		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=744,4.
Ejemplo 108	TM-108		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=744,4.
Ejemplo 109	TM-109		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=800,8. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,12 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,93 (dd, J=4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 5,87 (dd, J=11,7, 5,0 Hz, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 4,09-3,71 (m, 3H), 3,13 (br, 4H), 3,04-2,53 (m, 14H), 2,34-2,23 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,06-1,86 (m, 4H), 1,72 (br, 1H), 1,12 (d, J=6,3 Hz, 5H).
Ejemplo 110	TM-110		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=786,80. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,11 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,97 (dd, J=4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74-7,63 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 5,87 (dd, J=11,6, 5,0 Hz, 1H), 4,41 (t, J=11,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=5,8, 3,4 Hz, 1H), 3,89 (t, J=4,5 Hz, 4H), 3,13 (s, 4H), 2,92 (t, J=4,5 Hz, 4H), 2,86-2,59 (m, 8H), 2,34-2,25 (m, 3H), 2,20-

			2,08 (m, 2H), 2,06-1,84 (m, 5H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,25-1,08 (m, 2H).
Ejemplo 111	TM-111		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,94. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,7 Hz, 1H), 8,93 (dd, J=4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,67 (dd, J=11,8, 5,1 Hz, 1H), 4,41 (br, 1H), 4,09-3,78 (m, 4H), 3,20-2,77 (m, 11H), 2,78-2,54 (m, 8H), 2,28-2,13 (m, 3H), 2,12-1,81 (m, 8H), 1,70-1,40 (m, 2H), 1,11 (d, J=6,3 Hz, 3H).
Ejemplo 112	TM-112		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=825,7. ¹H RMN (600 MHz, DMSO) δ 11,07 (s, 2H), 9,38 (dd, J=7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,95 (dd, J=4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (dd, J=7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J=7,4 Hz, 1H), 5,64 (dd, J=11,8, 4,5 Hz, 1H), 4,46-4,34 (m, 1H), 3,95 (dd, J=11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,56 (t, J=10,7, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,97-2,51 (m, 17H), 2,29 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,14 (d, J=11,8 Hz, 2H), 1,99 (d, J=13,3 Hz, 2H), 1,91 (dd, J=17,6, 7,9 Hz, 2H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,13 (dd, J=25,1, 12,2 Hz, 2H), 0,75 (d, J=6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 113	TM-113		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=784,89. ¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,36 (dd, <i>J</i> =7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,94 (dd, <i>J</i> =4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 7,89 (d, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> =7,0, 4,2 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 1H), 5,69 (dd, <i>J</i> =12,0, 5,0 Hz, 1H), 4,41-4,29 (m, 1H), 3,21 (s, 5H), 3,09 (s, 4H), 2,92-2,66 (m, 8H), 2,56 (s, 3H), 2,40 (d, <i>J</i> =6,3 Hz, 2H), 2,27-2,05 (m, 3H), 1,96-1,78 (m, 7H), 1,49-1,37 (m, 1H), 1,20-1,07 (m, 2H).
Ejemplo 114	TM-114		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=784,36.

Ejemplo 115: Síntesis de TM-115



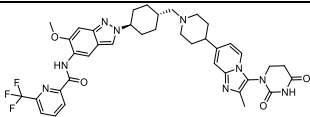
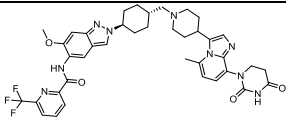
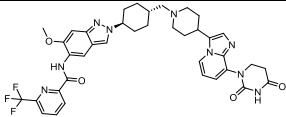
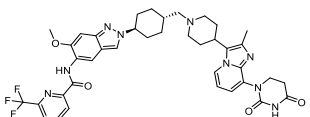
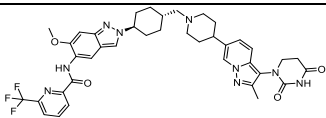
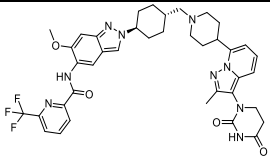
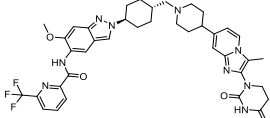
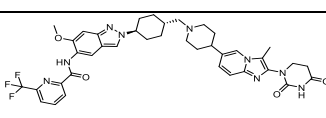
El método de preparación del TM-115 es similar al del TM-1. LCMS (ESI) m/z: [M+1]=834,4.

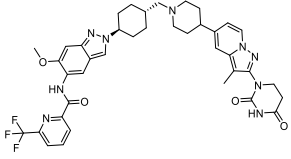
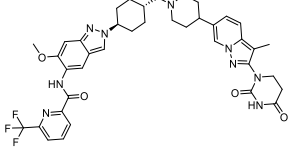
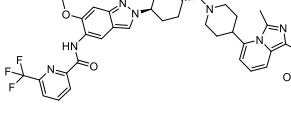
Síntesis en los ejemplos 116 a 126: los métodos de preparación del TM-116 al TM-126 en los ejemplos son similares a la preparación del TM-25, tal como se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18

Número y estructura del compuesto

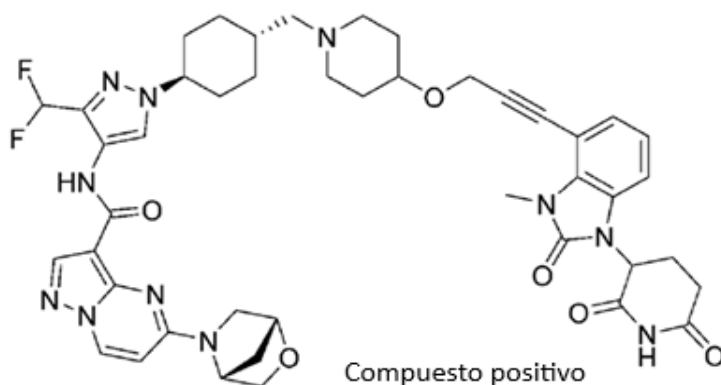
No. de ejemplo	No. de compuesto	Estructura	Caracterización
----------------	------------------	------------	-----------------

Ejemplo 116	TM-116		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4.
Ejemplo 117	TM-117		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4.
Ejemplo 118	TM-118		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4.
Ejemplo 119	TM-119		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4. ¹ HRMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,76 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> =7,0, 1,1 Hz, 1H), 8,30 (t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> =0,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, <i>J</i> =7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> =7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 3H), 4,47-4,34 (m, 1H), 3,87 (t, <i>J</i> =6,8 Hz, 2H), 3,23-3,11 (m, 3H), 2,93 (t, <i>J</i> =6,8 Hz, 2H), 2,39 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 2H), 2,31-2,22 (m, 6H), 2,16-1,95 (m, 5H), 1,85 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 3H), 0,91-0,80 (m, 3H).
Ejemplo 120	TM-120		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4.
Ejemplo 121	TM-121		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4.
Ejemplo 122	TM-122		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4.
Ejemplo 123	TM-123		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4.

Ejemplo 124	TM-124		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4.
Ejemplo 125	TM-125		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4.
Ejemplo 126	TM-126		LCMS (ESI) m/z: [M+1]=839,4.

Los siguientes ejemplos de ensayo se utilizan para ilustrar los efectos beneficiosos de los compuestos de la presente invención.

El compuesto positivo utilizado en la invención se deriva de la patente WO2020113233 de Kymera Therapeutics, Inc., es sintetizado por el mismo solicitante, y posee la siguiente estructura:



Ejemplo de Ensayo 1: Efectos Inhibidores de los compuestos de la presente invención contra los niveles de secreción de TNF α en células THP-1 humanas

Este experimento se llevó a cabo en medio RPMI 1640 que contiene 10% de FBS/1% de penicilina/estreptomicina, con una concentración inicial de cada uno de los compuestos de 1 μ M.

El compuesto DMSO se disolvió para formar una solución madre, que se diluyó con el medio de cultivo a una concentración de trabajo 3x. La solución diluida se agregó a una placa de 96 pocillos con 100 μ L por pocillo. Se contaron las células THP1 en una fase de crecimiento logarítmica, y se diluyeron a una concentración de 2×10^6 /mL. Se agregaron las células diluidas a la placa de 96 pocillos anterior que contiene el compuesto, con 100 μ L

por pocillo, completamente mezcladas, e incubadas en un incubador con 5% de CO₂ a 37°C por 1 hora. Luego, adicionalmente se agregó LPS hasta una concentración final de 1 ng/mL, y las células se incubaron posteriormente en la incubadora con 5% de CO₂ a 37°C por 5 horas más. Luego, después de la centrifugación a 1.000 rpm por 1 minutos, se detectó 16 µL del sobrenadante respectivamente, utilizando un kit de ELISA para TNFα. Se leyó un valor de DO450, y se convirtió a una concentración de TNFα basado en una curva estándar, para calcular un valor de EC₅₀ ajustando a una curva de dosis-efecto utilizando GraphPad 5.0.

Ejemplo de Ensayo 2: Efectos Inhibidores de los Compuestos de la presente invención contra los niveles de secreción de IL-6 en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) en respuesta a la estimulación con R848

(1) Método experimental:

Este experimento se llevó a cabo en medio RPMI 1640 que contiene 10% de FBS/1% de penicilina/estreptomicina, con cada uno de los compuestos a una concentración de ensayo inicial de 1 µM. El compuesto DMSO se disolvió para formar una solución madre, la que se diluyó gradualmente 4 veces con el medio de cultivo a una solución madre con una concentración 4×. La solución diluida se agregó a una placa de 96 pocillos con 50 µL por pocillo. Se contaron las células PBMC (lote No.: HPP20062307, Sichuan Hope Bio-tech Co., Ltd.), y se diluyeron a una concentración de 2×10⁶/mL. Se agregaron las células diluidas a la placa de 96 pocillos anterior que contiene el compuesto con 150 µL por pocillo, se mezclaron completamente, y se incubaron en un incubador con 5% de CO₂ a 37°C por 20 horas. Luego, además se agregó R848 hasta una concentración final de 2,5 µg/mL, y las células se incubaron posteriormente en la incubadora con 5% de CO₂ a 37°C por otras 24 horas. Luego, después de la centrifugación a 2.000 rpm por 4 minutos, se diluyó el sobrenadante 110 veces (110x), y se detectó usando un kit de ELISA para IL-6. Se leyó un valor de DO450, y se convirtió en una concentración de IL-6 en base a una curva estándar, para calcular un valor IC₅₀ mediante ajuste en una curva de dosis - efecto usando GraphPad 5.0.

(2) Resultados experimentales

Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 19 a continuación.

Tabla 19

Efectos Inhibidores de los compuestos contra los niveles de secreción de IL-6 inducidos por R848 en células PBMC

Compuesto No.	IC ₅₀ (nM)
Compuesto positivo	38,45 (resultado medio de dos ensayos)
TM-25	27,99
TM-27	46,79
TM-28	23,31
TM-29	56,27
TM-33	13,04
TM-46	46,79
TM-54	4,26
TM-55	5,09
TM-57	3,43
TM-58	3,57
TM-59	2,21
TM-61	3,01
TM-66	261,6

Una concentración inhibitoria media, también conocida como tasa inhibitoria media, es decir, IC₅₀, es un dato muy importante en una curva estándar de ELISA competitivo indirecto. En general, cuanto menor es el valor IC₅₀, mayor es la especificidad del anticuerpo.

Los resultados en la Tabla 19 muestran que: los compuestos de la presente invención tienen ventajas evidentes en los efectos inhibidores contra los niveles de secreción de IL-6 inducidos por R848 en células PBMC.

Ejemplo de Ensayo 3: Efectos Inhibidores de los Compuestos de la presente invención contra los niveles de secreción de IL-6 en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) en respuesta a la estimulación con LPS+IL-1 β .

Este experimento se llevó a cabo en medio RPMI 1640 que contiene 10% de FBS/1% de penicilina/estreptomicina, con cada uno de los compuestos a una concentración de ensayo inicial de 1 μ M. El compuesto DMSO se disolvió para formar una solución madre, la que se diluyó gradualmente 5 veces con el medio de cultivo a una solución madre con una concentración 4 $\times$. La solución diluida se agregó a una placa de 96

pocillos con 50 μ L por pocillo. Se contaron las células PBMC (lote No.: HPP20062307, Sichuan Hope Bio-tech Co., Ltd.), y se diluyeron a una concentración de 2×10^6 /mL. Se agregaron las células diluidas a la placa de 96 pocillos anterior que contiene el compuesto con 150 μ L por pocillo, se mezclaron completamente, y se incubaron en un incubador con 5% de CO₂ a 37°C por 24 horas. Luego, además se agregaron LPS e IL-1 β a concentraciones finales de 10 ng/mL y 20 ng/mL, respectivamente, y las células se incubaron posteriormente en la incubadora con 5% de CO₂ a 37°C por 20 horas. Luego, después de la centrifugación a 2.000 rpm por 4 minutos, se diluyó el sobrenadante 110 $\times$, y se detectó usando un kit de ELISA para IL-6. Se leyó un valor de DO450, y se convirtió en una concentración de IL-6 en base a una curva estándar, para calcular un valor IC₅₀ mediante ajuste en una curva de dosis - efecto usando GraphPad 5.0. Los resultados se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20

Efectos Inhibidores de los Compuestos contra los niveles de secreción de IL-6 inducidos por LPS + IL-1 β en células PBMC

Compuesto No.	IC ₅₀ (nM)
Compuesto positivo	38,44 (resultado medio de dos ensayos)
TM-26	12,22
TM-27	9,53
TM-30	3,69
TM-32	22,24
TM-33	10,23
TM-35	29,54
TM-36	4,987
TM-37	4,99
TM-39	115,2
TM-40	138,2
TM-45	5,48
TM-47	45,8
TM-48	47,79
TM-49	16,53
TM-50	3,81
TM-51	9,15

TM-52	10,46
TM-53	38,45
TM-54	6,29
TM-55	7,63
TM-56	5,49
TM-57	8,67
TM-58	3,53
TM-59	3,57
TM-60	4,40
TM-61	7,06
TM-62	11,93
TM-63	0,90
TM-65	7,15
TM-66	19,35
TM-67	52,77
TM-68	3,23
TM-69	22,85
TM-70	1,18
TM-71	24,93
TM-72	6,82
TM-73	43,78
TM-74	29,41
TM-79	39,02
TM-82	36,46
TM-96	7,18
TM-101	1,17
TM-102	5,94
TM-103	0,72
TM-105	34,25
TM-106	54,93
TM-109	39,21
TM-113	0,62
TM-114	4,79

Una concentración inhibitoria media, también conocida como tasa inhibitoria media, es decir, IC_{50} , es un dato muy importante en una curva estándar de ELISA competitivo indirecto. En general, cuanto menor es el valor IC_{50} , mayor es la especificidad del anticuerpo.

Los resultados en la Tabla 20 muestran que los compuestos de la presente invención tienen ventajas evidentes en los efectos inhibidores contra los niveles de secreción de IL-6 inducidos por LPS + IL-1 β en células PBMC.

Ejemplo de Ensayo 4: Estudio sobre el nivel de degradación de IRAK4 en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) por los compuestos de la presente invención

Este experimento se llevó a cabo en medio RPMI 1640 que contiene 10% de FBS/1% de penicilina/estreptomicina, con una concentración inicial de cada uno de los compuestos de 1 μ M.

Las células PBMC humanas congeladas se descongelaron en el medio de cultivo. Las células se cultivaron a un mínimo de $2,5 \times 10^6$ c/mL. Las células PBMC se incubaron a 37°C/5% de CO₂ y se les dejó permanecer en reposo durante la noche. Luego de una recuperación nocturna, se evaluó el recuento y la viabilidad celular por exclusión con azul de tripano. Se ajustó la densidad de las células a $2,5 \times 10^6$ /mL, y luego se agregaron a una placa de 96 pocillos, con 90 μ L por pocillo. Se disolvieron cada uno de los compuestos en DMSO para formar una solución madre, que se diluyó con el medio de cultivo a una concentración de trabajo 3x. La solución diluida se agregó a la placa de 96 pocillos anterior, con 10 μ L por pocillo. Se incubaron las células en un incubador con 5% de CO₂ a 37°C por 20 horas. Al final del tratamiento, se recolectaron las células, se centrifugaron a 1.800 rpm por 5 minutos, se lavaron con 1 $\times$ PBS, y se centrifugaron a 1.800 rpm por 5 minutos. Los pellets de células se congelaron, se almacenaron a -80°C hasta su posterior procesamiento, y se resuspendieron en un tampón de lisis para generar un lisado. La cuantificación de proteínas se realizó utilizando un kit para BCA en un gel PAGE de 26 pocillos con 4 a 12% de Bis-Tris SDS con una carga de 20 μ g de proteína por carril. Se transfirió una membrana de PVDF utilizando el programa BioRad Mixed MW turbo por 7 minutos, y se bloqueó en un agitador a temperatura ambiente durante una hora. Se incubó un anticuerpo primario en un agitador a 4 °C durante toda la noche. La membrana se lavó con 3 $\times$ TBST durante 5 minutos cada vez. Se añadió un anticuerpo secundario y se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante una hora. Se lavó la membrana con 3 $\times$ TBST durante 5 minutos cada vez y se enjuagó completamente con H₂O desionizada.

Se escaneó la membrana con LI-COR Odyssey CLx y se cuantificaron las bandas de frecuencia u onda (waveband) con el software Image Studio Lite versión 5.2.

Ejemplo de Ensayo 5: Efectos de los compuestos sobre la degradación de la proteína IRAK4 en células THP1

Se inocularon células THP-1 en una placa de cultivo celular de 96 pocillos, con 5×10^4 células y 100 μ L de medio de cultivo por pocillo. La placa de cultivo celular se cultivó en un incubador con 5% de CO₂ a 37°C durante la noche. Se agregaron por pocillo 100 nl de una solución madre de compuesto bien preparada y una solución madre de DMSO sin compuesto a las células, respectivamente. La placa de cultivo celular se incubó en un incubador con 5% de CO₂ a 37°C por 24 horas. Se agregaron una tableta de inhibidor de proteasa y una tableta de inhibidor de fosfatasa a 20 ml de un tampón de lisis celular, y se mezclaron suavemente hasta su completa disolución. Se agregó DTT a una concentración final de 200 mM a un tampón de preparación de muestras 4x para preparar una solución de trabajo de preparación de muestras 4x. Se diluyó el tampón de electroforesis 20x a 1x con agua ultrapura. Se diluyó el tampón de transferencia 20x a 1x con agua ultrapura y se agregó metanol al 20 %. Se diluyó el tampón de electroforesis 10x a 1x con agua ultrapura. Solución de trabajo del anticuerpo primario contra la proteína IRAK4: se añadieron 20 μ L de anticuerpo IRAK4 a 20 ml de una solución de bloqueo; solución de trabajo del anticuerpo primario β -actina: se añadieron 2 μ L de anticuerpo mAb de conejo contra β -actina (13E5) a 20 ml de una solución de bloqueo. Solución de trabajo del anticuerpo secundario contra la proteína IRAK4: Se diluyó 1/5000 IgG H&L (HRP) de burro anti-cabra en una solución de bloqueo; solución de trabajo de anticuerpo secundario contra β -actina: Anticuerpo IgG anti-conejo, unido a HRP diluido 1/10.000 en una solución de bloqueo. La placa de cultivo celular se centrifugó a 3.000 rpm por 3 minutos, y se pipeteó cuidadosamente la mayor parte del medio de cultivo. La placa celular se invirtió y se centrifugó a 300 rpm por 30 segundos. Se agregaron 45 μ L de tampón de lisis a cada pocillo. La mezcla se agitó a 300 rpm por 30 segundos, se dejó reposar en hielo durante 30 minutos y se pipeteó 30 veces a los 20 minutos. Se agregaron 6 μ L de solución de trabajo 4x para la preparación de muestras a 18 μ L de sobrenadante proteico para la preparación de las muestras, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 10 minutos. Las restantes muestras de proteína se almacenaron a -80°C. En el gel preparado previamente, se cargaron 8 μ L de muestra en cada pocillo para la electroforesis a un voltaje constante de 120 V durante alrededor de 60 minutos, se transfirió utilizando una membrana de PVDF a una corriente constante de 300 mA por 1 hora, luego se bloqueó con una solución de bloqueo a temperatura ambiente por 1 hora, y se incubó en una solución de trabajo de anticuerpo primario a 4 °C durante toda

la noche. La membrana se lavó con tampón 1×TBST tres veces por 10 minutos. La solución de trabajo de anticuerpo secundario se incubó a temperatura ambiente por 1 hora. La membrana se lavó con tampón 1×TBST tres veces por 10 minutos, y se utilizó una solución cromogénica para la exposición y el revelado del color. El valor de gris de cada franja se calculó utilizando el software ImagJ para el análisis semicuantitativo, y se calculó la DC_{50} utilizando GraphPad Prism8.0, con los resultados que se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21

Efectos de los compuestos sobre la degradación de la proteína IRAK4 en células THP1

Compuesto No.	DC_{50} (nM)
Compuesto positivo	3,46
TM-55	4,81
TM-57	3,12
TM-66	0,57
TM-96	0,58
TM-101	<0,1
TM-102	0,9
TM-105	<0,1
TM-106	0,044
TM-109	4,67
TM-113	1,06

La DC_{50} (nM) es un indicador que mide la actividad de degradación de un compuesto, y cuanto menor es su valor, mayor es la actividad de degradación.

Los resultados anteriores muestran que: los compuestos de la presente invención tienen mejores efectos de degradación en las células THP1.

Ejemplo de Ensayo 6: A continuación se proporciona un experimento farmacodinámico en un modelo de artritis en ratas Lewis inducida por adyuvante completo de Freund (CFA).

Método experimental:

(1) Configuración del modelo animal: Se agruparon ratas Lewis macho (de aproximadamente 100-125 g), con 8 ratas por grupo. Las ratas se dividieron al azar en 6 grupos: un grupo de control normal, un grupo de control modelo y 3 grupos de dosis (baja,

moderada y alta) del compuesto de ensayo (10 mg/kg, 30 mg/kg, y 100 mg/kg), y un grupo control positivo (PF06650883, 30 mg/kg). Excepto en el grupo normal, se estableció un modelo AA en ratas en cada grupo experimental el día 0 mediante la inyección de 0,08 ml del adyuvante completo de Freund que contenía *Mycobacterium tuberculosis* inactivado (H37RA, 10 mg/ml) en las patas traseras izquierdas de las ratas para establecer el modelo de artritis adyuvante en ratas. Las ratas fueron tratadas con diferentes dosis de la sustancia de ensayo por vía oral desde el día 10 del modelo durante 10 días consecutivos. Las articulaciones de las ratas se valoraron respectivamente los días 8, 11, 14, 17, 20, 23, y 26 después del modelo, y se detectaron los diámetros de sus patas traseras izquierda y derecha, respectivamente, para observar el efecto del fármaco sobre la artritis por adyuvante en las ratas.

Los indicadores de evaluación de la artritis son los siguientes:

A. Valoración de la articulación

Extremidades: escala de cinco puntos de 0 a 4: sin eritema ni enrojecimiento (0); eritema leve o hinchazón con eritema o hinchazón en una de las articulaciones delanteras/traseras de los dedos (1); eritema o hinchazón en más de un dedo (2); hinchazón de la pata por debajo de la articulación del tobillo o la muñeca (3); e hinchazón de toda la pata, incluida la articulación del tobillo (4). Se valoraron las cuatro patas de las ratas, con una puntuación máxima de 16. Se valoraron sus articulaciones los días 8, 11, 17, 14, 17, 20, 23 y 26 después del modelado, y se registraron los resultados.

B. Medición del diámetro del tobillo

Se midieron los diámetros desde el lado interno al lado externo de los tobillos izquierdo y derecho y el grosor de las extremidades de las ratas con un calibrador Vernier antes del modelado y en los días 8, 11, 17, 14, 17, 20, 23 y 26 después del modelado, y se registraron los resultados. Los datos de medición de los resultados de los ensayos se expresaron como una media matemática más o menos una desviación estándar (media $\pm$ DE), y se utilizó el software SPSS11.0 para comprobar la diferencia entre cada grupo de dosificación y el grupo control.

Ejemplo de Ensayo 7: Ensayo de estabilidad metabólica

Las placas de incubación en blanco T60 y NCF60 se precalentaron durante 10 minutos; el microsoma hepático se diluyó a 0,56 mg/ml en tampón fosfato 100 mM, se transfirieron 445 μ l de la solución de trabajo de microsomas (0,56 mg/ml) a las placas de "incubación" T60 y NCF60 precalentadas, y a continuación las placas de incubación T60 y NCF60 se preincubaron con agitación continua a 37 °C durante 10 minutos. Se transfirieron 54 μ l de microsomas hepáticos a una placa en blanco, luego se añadieron 6 μ l de un

cofactor NADPH a la placa en blanco y, a continuación, se añadieron 180 µl de una solución de apagado a la placa en blanco; se añadieron 5 µl de una solución de trabajo compuesta (100 µM) a cada una de las placas de incubación que contenían microsomas (T60 y NCF60), y la mezcla se agitó intensamente tres veces; se añadieron 50 µl de tampón a la placa NCF60 y la mezcla se agitó intensamente tres veces. Se inició el cronometraje; las placas se incubaron con agitación a 37 °C durante 60 minutos; y se agregaron 180 µL de una solución de apagado y 6 µL del cofactor NADPH a una placa de apagado T0. Se aseguró que las placas se enfriaran para evitar la evaporación. Para la placa T60, la mezcla se mezcló bien tres veces y se transfirieron inmediatamente 54 µl de la mezcla a la placa de enfriamiento en el intervalo de tiempo de 0 minutos. A continuación, se agregaron 44 µL del cofactor NADPH a la placa de incubación (T60). Se inició el cronometraje y la placa se incubó con agitación a 37 °C durante 60 minutos. A los 5, 15, 30, 45 y 60 minutos, se agregaron 180 µL de la solución de apagado a la placa de apagado, se mezcló una vez y, a continuación, se transfirieron continuamente 60 µL de muestra de la placa T60 a la placa de apagado en cada punto de tiempo.

Para NCF60, la mezcla se mezcló una vez y, en el momento de los 60 minutos, se transfirieron 60 µL de muestra desde la incubadora NCF60 a la placa de enfriamiento que contenía la solución de enfriamiento. Todas las placas de muestreo se agitaron durante 10 minutos y, a continuación, se centrifugaron a 4000 rpm a 4 °C durante 20 minutos. Se transfirieron 80 µl del sobrenadante a 240 µl de agua HPLC y se mezclaron con un agitador de placas durante 10 minutos. Cada placa bioanalítica se selló y se agitó durante 10 minutos antes del análisis LC-MS/MS, con los resultados que se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22

Estabilidad metabólica de las sustancias de ensayo en microsoma de hígado

Compuesto	Especies	
	Microsoma de hígado de humano ($t_{1/2}$, min)	Microsoma de hígado de ratón ($t_{1/2}$, min)
Compuesto positivo	39,4	29,4
TM-25	117,1	128,7
TM-33	77,9	46,9
TM-56	80,8	70,1

Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención tienen una mayor estabilidad en el microsoma hepático que el compuesto positivo (fármaco positivo).

Ejemplo de Ensayo 8: Efectos terapéuticos de los compuestos de la presente invención en el modelo de psoriasis

Se agruparon aleatoriamente ratones BALB/c machos de una edad entre 6 y 8 semanas de edad en 15 grupos o 6 grupos después de una semana de alimentación de adaptación: grupo control, grupo modelo imiquimod (es decir, grupo Modelo), grupo propionato de clobetasol (es decir, grupo CLO), los compuestos de la presente invención: TM-57 ICL-004192 (3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg), TM-109 ICL-004240 (3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg), TM-101 ICL-004250 (3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg), con 5 ratones por grupo, y el grupo Control, el grupo modelo imiquimod (es decir, el grupo Modelo) y el grupo propionato de clobetasol (es decir, el grupo CLO). El día 0, se depiló la espalda de cada uno de los ratones con una crema depilatoria, en un área de 2,5 cm × 1,5 cm. El primer día, se utilizó la crema IMQ para el modelado y se administró el fármaco correspondiente por sonda gástrica para el tratamiento. Los compuestos de la presente invención se administraron por sonda gástrica en las dosis correspondientes dos veces al día, por la mañana y por la noche, con un intervalo de 8 horas entre ambas administraciones. Dos horas después de la primera sonda gástrica del mismo día, se aplicó la crema IMQ en la zona que se iba a depilar de la espalda y la oreja izquierda de cada uno de los ratones, con dosis de la crema IMQ administradas en la zona a depilar de la espalda y de la oreja izquierda de 62,5 mg y 7,5 mg, respectivamente. Transcurridas 5 horas desde la aplicación de la crema IMQ en la zona a depilar de la espalda y la oreja izquierda de cada uno de los ratones del grupo CLO, se aplicó una vez al día crema de propionato de clobetasol. Se administró al grupo blanco o placebo y al grupo IMQ un vehículo dos veces al día, por la mañana y por la noche, con un intervalo de 8 horas entre ambas administraciones. Después de un intervalo de 2 horas posteriores a la primera administración en el mismo día, se aplicó vaselina y la crema IMQ en la zona a depilar de la espalda y de las orejas de cada uno de los ratones, respectivamente, en el mismo día, para su administración sucesiva durante 5 días.

Según los criterios de puntuación del Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (PASI), la psoriasis, el eritema y el grosor de las lesiones cutáneas en la espalda se puntuaron de 0 a 4 cada mañana desde el primer día del modelo, con los criterios de puntuación que se muestran en la Tabla 1. Las 3 puntuaciones se sumaron para obtener una puntuación total, es decir, una puntuación PASI total. El grosor de la oreja izquierda

del ratón se midió con un calibrador digital Vernier tres veces cada mañana desde el día 1, para obtener un valor medio.

Tabla 23

Criterios de puntaje de área de psoriasis e índice de gravedad (PASI)

	0 punto	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Psoriasis	Sin psoriasis en la superficie.	Superficie de algunas lesiones cutáneas cubiertas de psoriasis.	Superficie de la mayoría de las lesiones cutáneas cubiertas de psoriasis	Lesiones cutáneas casi completamente cubiertas de psoriasis.	Lesiones cutáneas completamente cubiertas de psoriasis.
Eritema	Sin eritema	Rojo claro	Rojo	Rojo oscuro	Rojo púrpura
Grosor	Lesión cutánea al nivel de la piel normal.	Lesión cutánea ligeramente por encima de la superficie normal de la piel	Lesión cutánea moderadamente elevada	Lesiones cutáneas engrosadas y claramente elevadas	Lesiones cutáneas muy gruesas y claramente elevadas

La Figura1 muestra un efecto terapéutico de un compuesto de la presente invención sobre el engrosamiento cutáneo psoriásico inducido por IMQ; y la Figura 2 muestra un efecto terapéutico de un compuesto de la presente invención sobre el engrosamiento psoriásico de la oreja inducido por IMQ.

Los resultados muestran que: el compuesto de la presente invención tiene un efecto terapéutico significativo sobre el engrosamiento cutáneo psoriásico y el engrosamiento de las orejas, inducido por IMQ.

En el efecto terapéutico del compuesto sobre el engrosamiento cutáneo psoriásico inducido por IMQ que se muestra en la Figura 1, en comparación con el grupo modelo, el TM-57 (30 mg/kg, BID (dos veces al día)) tiene un valor $P < 0,01$.

En el efecto terapéutico del compuesto sobre el engrosamiento psoriásico del oído inducido por IMQ, tal y como se muestra en la Figura 2, en comparación con el grupo modelo, el TM-57 (10 mg/kg, dos veces al día) tiene un valor $P < 0,05$, el TM-57 (30 mg/kg,

dos veces al día) tiene un valor $P < 0,0001$, el TM-109 (60 mg/kg, dos veces al día) tiene un valor $P < 0,01$ y el TM-101 (60 mg/kg, dos veces al día) tiene un valor $P < 0,05$.

Ejemplo de Ensayo 9: Ensayo *in vivo* del metabolismo de los fármacos de la presente invención

Experimento farmacocinético en ratones ICR: en este experimento, se seleccionaron dos modos de administración: administración intragástrica oral e inyección en la vena de la cola. Cada uno de los compuestos de la presente invención patentada se administró en una dosis oral de 5 mg/kg con un volumen de administración de 10 ml/kg. Justo antes de su uso, se pesó con precisión el compuesto, se pesó con precisión una cantidad adecuada de fármaco y se disolvieron primero en dimetilsulfóxido (DMSO), para preparar un volumen final de 5 % de DMSO, 10 % de Solutol y 85 % de H₂O. Se agregaron proporcionalmente cantidades adecuadas de Solutol y H₂O de manera secuencial, y se mezclaron completamente mediante ultrasonido con un vórtex, para preparar una solución farmacológica transparente a 0,5 mg/ml. El profármaco ICL004 se administró por inyección intravenosa a una dosis de 1 mg/kg con un volumen de administración de 10 ml/kg. Justo antes de su uso, se pesó con precisión una cantidad adecuada del fármaco, para preparar un volumen final de 20 % de PEG 400 y 80 % de solución salina. Se añadieron secuencialmente cantidades adecuadas de PEG 400 y solución salina de forma proporcional y se mezclaron completamente mediante ultrasonido con un vórtex, para preparar una solución farmacológica transparente a 0,1 mg/ml.

Se agruparon aleatoriamente 12 ratones ICR, cada uno con un peso corporal entre 28 y 32 g, en dos grupos. Después de ayunar, pero con libre acceso al agua durante la noche, se le administró a cada ratón del primer grupo una sonda gástrica. Se extrajeron 100 µL de sangre desde la órbita ocular y se colocaron en un tubo anticoagulante, respectivamente, en cada punto de tiempo de 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, y 24 horas después de la administración (en el que se utilizaron 3 ratones del mismo lote a los 15 minutos, 1 hora, 4 horas, y 8 horas; y se utilizaron 3 ratones del mismo lote a los 30 minutos, 2 hora, 6 hora, y 24 horas). Cada una de las muestras de sangre se centrifugó por 20 minutos a 10.000 rpm a 4°C, en el lapso de la primera hora (la muestra de sangre se almacenó en una caja de hielo, o caja criogénica, antes de la centrifugación), y el sobrenadante (es decir, el plasma) se almacenó en un refrigerador a -20 °C para el análisis por LC-MS/MS. Se extrajeron muestras de 100 µL de sangre desde la órbita ocular de cada ratón del segundo grupo y se introdujeron en un tubo anticoagulante, respectivamente, en cada punto de tiempo de 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, y 24 horas después de la administración por

inyección intravenosa (en la que se utilizaron 3 ratones del mismo lote a los 5 minutos, 30 minutos, 2 hora, y 8 horas; y se utilizaron 3 ratones del mismo lote a los 15 minutos, 1 hora, 4 hora, y a las 24 horas). Dentro de la primera hora, cada una de las muestras de sangre se centrifugó a 10.000 rpm a 4°C por 20 minutos (la muestra se almacenó en una caja de hielo antes de la centrifugación), y el sobrenadante, es decir, el plasma, se almacenó en un refrigerador a -20 °C para el análisis por LC-MS/MS.

Experimento farmacocinético en ratas SD: en este experimento, se seleccionaron dos modos de administración: administración intragástrica oral e inyección en la vena de la cola. Cada uno de los compuestos de la presente invención patentada se administró en una dosis oral de 5 mg/kg con un volumen de administración de 10 ml/kg. Justo antes de su uso, el compuesto se pesó con precisión. Una cantidad adecuada de un fármaco se pesó con precisión y se disolvió primero en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar un volumen final de 5 % de DMSO, 10 % de Solutol y 85 % de H₂O. Se agregaron proporcionalmente cantidades adecuadas de Solutol y H₂O de manera secuencial, y se mezclaron completamente mediante ultrasonido con un vórtex, para preparar una solución farmacológica transparente a 0,5 mg/ml. El profármaco ICL004 se administró por inyección intravenosa en una dosis de 1 mg/kg con un volumen de administración de 10 ml/kg. Justo antes de su uso, se pesó con precisión la cantidad adecuada del fármaco para preparar un volumen final de 20 % de PEG 400 y 80 % de solución salina. Se agregaron de manera proporcional cantidades adecuadas de PEG 400 y de solución salina, en forma secuencial, y se mezclaron completamente mediante ultrasonido con un vórtex, para preparar una solución farmacológica transparente a 0,1 mg/ml.

Se agruparon aleatoriamente 6 ratas SD, en 2 grupos, cada rata con un peso corporal de 180 a 220 g. Después de ayunar, pero con libre acceso al agua durante la noche, se les administró por sonda gástrica a cada ratón del primer grupo. Se extrajeron 200 µL de sangre desde su órbita ocular en un tubo anticoagulante, respectivamente, en cada punto de tiempo de 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 hora, 4 hora, 6 hora, 8 hora, y 24 horas, después de la administración. Dentro de la primera hora, cada una de las muestras de sangre se centrifugó a 10.000 rpm a 4°C por 20 minutos (la muestra se almacenó en una caja de hielo antes de la centrifugación), y el sobrenadante (es decir, el plasma) se almacenó en un refrigerador a -20°C para el análisis por LC-MS/MS. Se extrajeron 200 µL de sangre desde la órbita ocular de cada ratón del segundo grupo en un tubo anticoagulante, respectivamente, en cada punto de tiempo de 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, y 24 horas después de la administración por inyección intravenosa. En el curso de una hora, cada una de las muestras de sangre se centrifugó a 10.000 rpm a 4°C por 20 minutos (la muestra de sangre se almacenó en una

caja de hielo antes de la centrifugación), y el sobrenadante, es decir, el plasma, se almacenó en un refrigerador a -20 °C para el análisis por LC-MS/MS. Los resultados se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24

Datos farmacocinéticos de los compuestos de la presente invención

Compuesto	Parámetros		Dosis (mg/kg)	AUC _{all} (ng*h/mL)	AUC _{inf} (ng*h/mL)	Máxima concentración en plasma C _{max} (ng/ml)	Biodisponibilidad oral F _{obs} (%)
TM-33	Ratones BALB/c	iv	1,00	63.065,60±11 425,58	104.470,75±3 9.342,92	6.800,67±641,88	
		ig	3,00	135.385,09±5 7153,54	288.780,52±1 28.650,93	12.411,33±3.040,99	92,14
	Ratas SD	iv	1,00	2.248,59±547 ,02	2.302,65±576, 45	530,33±66,67	
		ig	5,00	13.829,46±77 48,72	10.578,22±53 79,09	1.101,67±573,70	91,88
TM-56	Ratones ICR	iv	1,00	523,76±51,47	613,27±124,8 9	81±8,66	
		ig	5,00	2.507,33±627 ,92	2.819,01±514, 60	219,67±90,47	91,93
	SD	iv	1,00	1.901,21±225 ,92	1.984,24±242, 35	477,00±137,18	
		ig	5,00	1.064,13±8,8 4	1.120,19	96,00±1,14	10,73
TM-57	Ratones BALB/c	iv	1,00	789,91±206,6 4	795,40±206,3 2	276,00±92,41	
		ig	5,00	1768,21±717, 84	1.923,78±767, 12	342,33±39,25	48,37
	Ratas SD	iv	1,00	498,93±75,21	525,73±56,33	225,00±57,82	
		ig	5,00	579,63±231,8 0	1.225,02±780, 91	79,67±20,74	46,60
TM-109	Ratones BALB/c	iv	1,00	3218,10±469, 68	3.221,69±168, 57	605,33±57,42	
		ig	5,00	10.074,42±33 28,16	10.145,03±33 31,52	1.300,33±186,94	62,98
	Ratas SD	iv	1,00	537,15±60,78	776,30±365,2 2	101,33±25,15	
		ig	5,00	268,13±74,60	305,51±118,3 3	23,00±4,24	7,87

TM-101	Ratones BALB/c	iv	1,00	3.389,06±267,86	3.524,46±264,82	579,67±73,12	
		ig	5,00	3.371,54±1045,96	3.552,65±1054,87	356,00±65,18	20,06
	Ratas SD	iv	1,00	625,23±120,37	673,55±110,46	151,00±27,84	
		ig	5,00	373,63±115,53	435,21±136,94	23,00±7,55	11,09

Los resultados son los siguientes: los compuestos de la presente invención tienen una excelente biodisponibilidad oral en ratones y en ratas.

En resumen, la presente invención describe un compuesto de fórmula I, que puede degradar eficazmente a IRAK4 o inhibir la actividad de IRAK4 de otras maneras, y que tiene muy buenas perspectivas de aplicación en el tratamiento de enfermedades mediadas por IRAK4, lo que incluye, por ejemplo, enfermedades inmunitarias (como psoriasis, hidradenitis supurativa, dermatitis atópica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad hepática alcohólica, enfermedad hepática autoinmune o acné), tumores (como el mieloma múltiple, la leucemia linfocítica y el linfoma), la enfermedad de Alzheimer y la fibrosis, lo que proporciona una nueva opción para la selección clínica y/o la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la actividad de IRAK4.