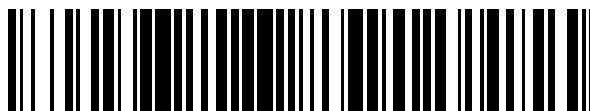


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 031**

51 Int. Cl.:
C07D 223/16 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06801705 .2**
96 Fecha de presentación: **17.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1940797**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **Benzoacepinas 8-sustituidas como moduladores de receptor de tipo Toll**

30 Prioridad:
19.08.2005 US 710004 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.11.2012

73 Titular/es:
ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US

72 Inventor/es:
DOHERTY, GEORGE, A.;
EARY, TODD, C.;
GRONEBERG, ROBERT, D. y
JONES, ZACHARY

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 391 031 T3

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

DESCRIPCIÓN

Benzoacepinas 8-sustituídas como moduladores de receptor de tipo Toll.

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a composiciones para modular la función inmunológica. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8.

Descripción del estado de la técnica

15 La estimulación del sistema inmunitario, que incluye la estimulación de tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa, o de ambas, es un fenómeno complejo que puede resultar en efectos fisiológicos tanto protectores como adversos para el huésped. En los últimos años se ha producido un interés creciente en los mecanismos subyacentes a la inmunidad innata, que se cree que inicia y proporciona soporte a la inmunidad adaptativa. Este interés ha estado alimentado en parte por el reciente descubrimiento de una familia de proteínas receptoras de reconocimiento de patrones muy conservadas que se conocen como receptores de tipo Toll (TLR) que se cree que participan en la

20 inmunidad innata como receptores para patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Por lo tanto, las composiciones y métodos que resultan útiles para modular la inmunidad innata resultan de gran interés, ya que pueden afectar a los enfoques terapéuticos a las confecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo del injerto, enfermedad del injerto contra el huésped (GvHD), infección, cáncer e inmunodeficiencia.

25 Los receptores de tipo Toll (TLR) son proteínas transmembranales de tipo I que permitan a los organismos (incluyendo los mamíferos) detectar microbios e iniciar una respuesta inmunitaria innata (Beutler B., Nature 430:257-263, 2004). Contienen dominios citoplasmáticos homólogos y dominios extracelulares ricos en leucina y típicamente forman homodímeros que perciben señales extracelulares (o internalizadas) e inician a continuación una cascada de transducción de señales mediante moléculas adaptadoras tales como MyD88 (factor 88 de diferenciación mieloide).

30 La homología en los dominios citoplasmáticos de los TLR es tan elevada que inicialmente se ha sugerido que existen rutas de señalización similares para todos los TLR (Re F., Strominger J.L., Immunobiology 209:191-198, 2004). En efecto, todos los TLR pueden activar el NF- κ B y las MAP cinasas; sin embargo, los perfiles de liberación de citocina/quimiocinas derivados de la activación del TLR aparentemente son únicos de cada TLR. Además, la ruta de señalización que estimulan las TLR es muy similar a la ruta que induce el receptor de citocina IL-1R. Ello puede deberse a la homología compartida por estos receptores, es decir, los dominios TIR (homología Toll/IL-R). Tras la activación del dominio TIR en los TLR y el reclutamiento de MyD88, resulta la activación de la familia IRAK de serina/treonina cinasas, lo que finalmente induce la degradación de I κ -B y la activación del NF- κ B (Means T.K. et al., Life Sci. 68:241-258, 2000). Aunque aparentemente esta cascada está diseñada para permitir que los estímulos extracelulares induzcan sucesos intracelulares, existe evidencia de que algunos TLR migran a endosomas, en los

40 que también puede iniciarse la señalización. Este proceso puede permitir el contacto íntimo con microbios endocitados y concuerda con la función desempeñada por estos receptores en la respuesta inmunitaria innata (Underhill D.M. et al., Nature 401:811-815, 1999). Este proceso también podría permitir que los ácidos nucleicos del huésped, liberados por tejidos dañados (por ejemplo en la enfermedad inflamatoria) o por la apoptosis, desencadenen una respuesta mediante presentación endosómica. En los mamíferos existen 11 TLR que coordinan esta respuesta rápida. Una hipótesis propuesta hace años (Janeway C.A. Jr., Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 54:1-13, 1989) de que la respuesta inmunitaria innata inicia la respuesta inmunitaria adaptativa a través del patrón de activación de TLR causado por microbios ahora ha podido ser sustentada con datos. De esta manera, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) presentados por un grupo diverso de organismos infecciosos resulta en una respuesta inmunitaria innata que implica determinadas citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, seguido de una respuesta inmunitaria adaptativa precisa ajustada al patógeno infeccioso mediante la presentación de antígenos, resultando en la producción de anticuerpos y en la generación de células T citotóxicas.

Desde hace mucho tiempo que se aprecia el lipopolisacárido bacteriano Gram-negativo (LPS) como adyuvante e inmunoestimulador, así como herramienta farmacológica para la inducción de una reacción inflamatoria en mamíferos similar al choque séptico. Utilizando un enfoque genético, TLR4 ha sido identificado como el receptor del LPS. El descubrimiento de que el LPS es un agonista de TLR4 ilustra la utilidad de la modulación de los TLR para las vacunas y la terapia de enfermedades en el ser humano (Aderem A., Ulevitch R.J., Nature 406:782-787, 2000). Ahora se aprecia que diversos agonistas de TLR pueden activar células B, neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, células endoteliales y varios tipos de epitelio, además de regular la proliferación y apoptosis de determinados tipos celulares.

Hasta el momento, TLR7 y TLR8, que en cierto modo son similares, han sido caracterizados como receptores del ARN de cadena sencilla presente en compartimientos endosómicos y, de esta manera, se cree que resultan importantes para la respuesta inmunitaria frente al reto vírico. El imiquimod, un fármaco antivírico/anticáncer tópico que ha sido aprobado, ha sido descrito recientemente como agonista de TLR7 con eficacia clínica demostrada en determinados trastornos de la piel (Miller R.L. et al., Int. J. Immunopharm. 21:1-14, 1999). Este fármaco de molécula

pequeña ha sido descrito como un mimético estructural del ARNm. El TLR8 fue descrito por primera vez en 2000 (Du X. et al., European Cytokine Network 2000 (sept.) 11(3):362-371) y rápidamente se le ha atribuido su participación en la respuesta inmunitaria innata a la infección vírica (Miettinen M. et al., Genes and Immunity 2(6):349-355, octubre de 2001).

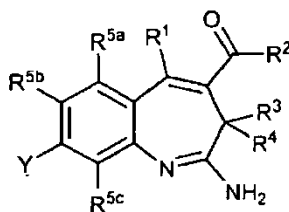
5 Recientemente se ha informado de que determinados compuestos imidazoquinolina que presentan actividad antivírica son ligandos de TLR7 y TLR8 (Hemmi H. et al., Nat. Immunol. 3:196-200, 2002; Jurk M. et al., Nat. Immunol. 3:499, 2002). Las imidazoquinolinas son potentes activadores sintéticos de las células inmunológicas con propiedades antivíricas y antitumorales. Mediante la utilización de macrófagos de ratones de tipo salvaje y deficientes en MyD88, Hemmi et al. recientemente han informado de que dos imidazoquinolinas, imiquimod y resiquimod (R848), inducen el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina-12 (IL-12) y activan el NF-κB únicamente en las células de tipo salvaje, lo que resulta consistente con la activación a través de un TLR (Hemmi H. et al., Nat. Immunol. 3:196-200, 2002). Los macrófagos procedentes de ratones deficientes en TLR7 pero no en otros TLR no produjeron niveles detectables de citocinas en respuesta a dichas imidazoquinolinas. Además, la imidazoquinolinas indujeron la proliferación dependiente de la dosis de células B esplénicas y la activación de cascadas intracelulares de señalización en células de ratones de tipo salvaje pero no TLR7^{-/-}. El análisis de la luciferasa estableció que la expresión del TLR7 humano, pero no de TLR2 ó de TLR4, en células renales embrionarias humanas resulta en la activación del NF-κB en respuesta al resiquimod. De esta manera, los resultados de Hemmi et al. sugieren que estos compuestos imidazoquinolina son ligandos no naturales de TLR7 que pueden inducir la señalización mediante TLR7. Recientemente se ha informado de que R848 también es un ligando para el TLR8 humano (Jurk M. et al., Nat. Immunol. 3:499, 2002).

La solicitud de patente europea, número de publicación EP 0825186 divulga determinados derivados 2-aminobenzazapina que resultan útiles para el tratamiento de la inmunosupresión.

25 Sumario de la invención

Las composiciones indicadas en la presente memoria resultan útiles para modular respuestas inmunitarias *in vitro* e *in vivo*. Dichas composiciones resultan útiles en varias aplicaciones clínicas, tales como en métodos para tratar afecciones que implican una actividad inmunológica no deseada, entre ellas los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios.

Más específicamente, un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



35 **I**
y solvatos, tautómeros y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que Y, R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} son tal como se define a continuación en la presente memoria.

40 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o un solvato, profármaco farmacéuticamente aceptable o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Los compuestos inventivos pueden utilizarse ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o sus solvato, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con un segundo agente terapéutico.

50 Los compuestos de fórmula I resultan útiles en métodos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprenden poner en contacto una célula que expresa TLR7 y/o TLR8 con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o sus solvato, profármaco farmacéuticamente aceptable o sal farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, el método inhibe la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR7 y/o TLR8.

55 Los compuestos de fórmula I resultan útiles además en métodos para modular la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto, que comprenden administrar en un paciente que presenta inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8, o en riesgo de presentarla, un compuesto de fórmula I, o un solvato, profármaco farmacéuticamente aceptable o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad efectiva para inhibir o inducir la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en el sujeto.

5 Los compuestos de fórmula I resultan útiles además en métodos de tratamiento de una afección o trastorno tratable mediante la modulación de las actividades celulares mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende administrar en un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano, que presenta dicha afección o trastorno, o que presenta el riesgo de desarrollarlo, un compuesto de fórmula I, o un solvato, profármaco farmacéuticamente aceptable o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad efectiva para tratar dicha afección o trastorno.

10 Los compuestos de fórmula I resultan útiles además en métodos para modular el sistema inmunitario de un mamífero, comprendiendo la administración en un mamífero de un compuesto de fórmula I, o un solvato, profármaco farmacéuticamente aceptable o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad efectiva para modular dicho sistema inmunitario.

15 Se proporciona además un compuesto de fórmula I, o un solvato, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la utilización como medicamento en el tratamiento de las enfermedades o afecciones indicadas en la presente memoria, en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que sufre dicha enfermedad o afección. También se proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I, o sus solvato, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable de, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades y afecciones indicadas en la presente memoria, en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que sufre dicho trastorno.

20 La invención proporciona además kits que comprenden uno o más compuestos de fórmula I, o sus solvato, profármaco farmacéuticamente aceptable, o sal farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico.

25 Se proporcionan ventajas adicionales y nuevas características de la presente invención, en parte en la descripción, posteriormente, y en parte resultarán evidentes para el experto en la materia a partir de la memoria siguiente, o podrán aprenderse mediante la puesta en práctica de la invención. Las ventajas de la invención podrán realizarse y alcanzarse mediante los instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos particularmente indicados en las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de las figuras

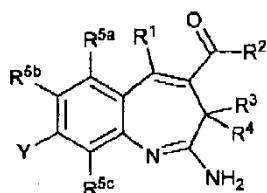
35 Los dibujos adjuntos, que se incorporan la presente memoria y forman parte de la misma, ilustran formas de realización de la presente invención, y conjuntamente con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

En las figuras:

40 la figura 1 muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto 24.

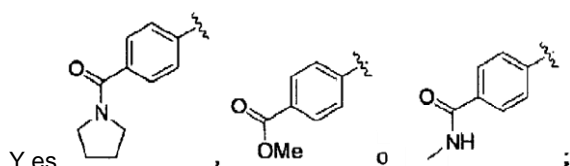
Descripción detallada de la invención

45 En determinados aspectos, la invención proporciona composiciones que resultan útiles para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. Más específicamente, un aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



I

50 y sus solvatos, tautómeros y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables, en el que:



R¹, R³ y R⁴ son, cada uno, hidrógeno,

R² se selecciona de entre H, OR⁶, NR⁶R⁷, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos anulares, en los que un átomo se selecciona de entre nitrógeno, oxígeno y azufre; arilo, que se selecciona de entre el grupo que consiste de fenilo, bifenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y naftilo y heteroarilo de 5 a 7 elementos, en el que dicho alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, NR⁶R⁷, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, alquilamino C₁-C₆, CH₃OCH₂O-, R⁶OC(=O)CH=CH₂-, NR⁶SO₂R⁷, SR⁶ y SO₂R⁶,

R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} son, cada uno, hidrógeno, y

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalqueno C₃-C₆, heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos anulares, en los que un átomo se selecciona de entre nitrógeno, oxígeno y azufre; arilo, que se selecciona de entre el grupo que consiste de fenilo, bifenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y naftilo, y heteroarilo de 5 a 7 elementos, en los que dicho alquilo, alqueno, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, NR⁶R⁷, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, alquilamino C₁-C₆, CH₃OCH₂O-, R⁶OC(=O)CH=CH₂-, NR⁶SO₂R⁷, SR⁶ y SO₂R⁶,

o R⁶ y R⁷ conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, NR⁶R⁷, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, alquilamino C₁-C₆, CH₃OCH₂O-, R⁶OC(=O)CH=CH₂-, NR⁶SO₂R⁷, SR⁶ y SO₂R⁶.

En determinadas formas de realización de dicho compuesto de fórmula I, R² es OR⁶. En determinadas formas de realización, R⁶ es alquilo (C₁₋₄). En formas de realización particulares, R⁶ es etilo.

En determinadas formas de realización de dicho compuesto de fórmula I, R² es OR⁶. En determinadas formas de realización, R⁶ es alquilo C₁₋₄. En formas de realización particulares, R⁶ es etilo

En determinadas formas de realización de dicho compuesto de fórmula I, R² es NR⁶R⁷. En determinadas formas de realización, R⁶ y R⁷ son, independientemente, H, alquilo C₁-C₆ o heteroalquilo C₁-C₆, tal como alcoxi(C₁₋₄)alquilo(C₂₋₄). En formas de realización particulares, R⁶ y R⁷ son, independientemente, H, etilo, propilo o CH₂CH₂OCH₃.

En determinadas formas de realización, R⁶ y R⁷ son, independientemente, H o alquilo C₁₋₆.

El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o de cadena ramificada saturado que presenta uno a doce, incluyendo uno a diez, átomos de carbono, uno a seis átomos de carbono y uno a cuatro átomos de carbono, en el que el radical alquilo opcionalmente puede sustituirse independientemente con uno o más de los sustituyentes indicados posteriormente. Entre los ejemplos de radical alquilo se incluyen fracciones hidrocarburo C₁-C₁₂, tales como, aunque sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo y 1-octilo.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que presenta entre dos y 10 átomos de carbono, incluyendo dos a seis átomos de carbono y dos a cuatro átomos de carbono, y por lo menos un doble enlace, e incluye, aunque sin limitación, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares, en los que el radical alqueno opcionalmente puede sustituirse independientemente con uno o más sustituyentes indicados en la presente memoria, e incluye radicales que presentan orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". El término "alqueno" incluye alilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono, incluyendo dos a 10 átomos de carbono, dos a seis átomos de carbono y dos a cuatro átomos de carbono, que contiene por lo menos un triple enlace. Los ejemplos comprenden de manera no limitativa etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares, en los que el radical alquinilo opcionalmente puede sustituirse independientemente con uno o más sustituyentes indicados en la presente memoria.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo" o "cicloalquilo" se utilizan intercambiamente en la presente memoria y se refieren a un radical hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que presenta entre tres y doce átomos de carbono, incluyendo entre tres y diez átomos de carbono y entre tres y seis átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye las estructuras cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo bicíclicas y tricíclicas), en el que las estructuras policíclicas opcionalmente incluyen un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o con un anillo arilo o heteroarilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo comprenden de manera no limitativa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los carbociclos bicíclicos presentan 7 a 12 átomos anulares, por ejemplo organizados en forma de sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], ó 9 ó 10 átomos anulares dispuestos en forma de sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas puenteados, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo opcionalmente puede sustituirse independientemente en una o más posiciones sustituibles con uno o más de los sustituyentes indicados en la presente memoria. Dichos grupos cicloalquilo opcionalmente pueden sustituirse con, por ejemplo, uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, aminoalquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ y dialquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado que presenta entre tres y diez átomos de carbono, incluyendo entre tres y seis átomos de carbono, y que presenta por lo menos un doble enlace en el carbociclo.

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o de cadena ramificada saturado con uno a doce átomos de carbono, incluyendo entre uno y seis átomos de carbono y entre uno y cuatro átomos de carbono, en el que por lo menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado de entre N, O o S, y en el que el radical puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en la parte intermedia o al final del radical). El radical heteroalquilo opcionalmente puede sustituirse independientemente con uno o más de los sustituyentes indicados en la presente memoria. El término "heteroalquilo" comprende los radicales alcoxi y heteroalcoxi.

Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" y "heterociclilo" en la presente memoria se utilizan intercambiamente y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado con 3 a 8 átomos anulares, en el que por lo menos un átomo anular es un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los restantes átomos anulares de C, en el que uno o más átomos anulares opcionalmente puede sustituirse independientemente con uno o más de los sustituyentes indicados posteriormente. El radical puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. El término incluye además sistemas de anillos fusionados, incluyendo un heterociclo fusionado con un grupo aromático. El término "heterocicloalquilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo se fusionan con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Entre los ejemplos de anillos heterocicloalquilo se incluyen, aunque sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil-quinolizino y N-piridil-ureas. Las fracciones espiro también se encuentran comprendidas dentro del alcance de la presente definición. Los grupos anteriormente indicados, tal como se derivan de los grupos indicados anteriormente, pueden unirse a C o a N, en el caso de que ello resulte posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a C) o imidazol-3-ilo (unido a C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que se sustituyen 2 átomos de carbono anular con fracciones oxo (=O) es el 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en la presente memoria se encuentran no sustituidos o, tal como se especifica, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, dichos grupos heterociclo pueden sustituirse opcionalmente con, por ejemplo, uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino(alquilo C₁-C₆), monoalquilamino C₁-C₆-alquilo(C₁-C₆) o dialquilo C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆.

El término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente que presenta un único anillo (por ejemplo fenilo), múltiples anillos (por ejemplo bifenilo), o múltiples anillos condensados en los que por lo menos uno es aromático (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, etc.), que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos con 5, 6 ó 7 elementos e incluye sistemas de anillos fusionados (por lo menos uno de los cuales es aromático) con 5 a 10 átomos que contiene por lo

menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Las fracciones espiro también se encuentran comprendidas dentro del alcance de la presente definición. Los grupos heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.

El término "halógeno" representa flúor, bromo, cloro y yodo.

El término "oxo" representa =O.

En general, las diversas fracciones o grupos funcionales de los compuestos de fórmula I pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. Entre los ejemplos de sustituyentes que resultan adecuados para los fines de la presente invención se incluyen, aunque sin limitación, oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹SO₂R', -SO₂NR¹R', -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -NR¹C(O)OR', -NR¹C(O)R', -C(O)NR¹R', -NR¹R', -NR¹C(O)N¹R', -NR¹C(NCN)NR¹R', -OR', arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocíclico y heterocíclicolalquilo, en los que R', R¹ y R¹ son, independientemente, H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alqueno, alquino, arilo o heteroarilo.

Debe apreciarse que, en los casos en los que se utilizan dos o más radicales sucesivamente para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera terminal y el último radical nombrado se considera unido a la estructura en cuestión. De esta manera, por ejemplo un radical arilalquilo se une a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar uno o más centros asimétricos; por lo tanto, dichos compuestos pueden producirse en forma de (R)-estereoisómeros o (S)-estereoisómeros individuales o en forma de mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o nombre de un compuesto particular en la memoria y reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas de diastereómeros, racémicas o de otro tipo, de los mismos. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la presente invención incluye además la totalidad de dichos isómeros, incluyendo las mezclas diastereoméricas, los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de fórmula I. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicoquímicas mediante métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse mediante conversión de la mezcla de enantiómeros en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo alcohol), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo hidrólisis) de los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse mediante la utilización de una columna de HPLC quiral. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (ver comentario en el capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4a edición, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

En las estructuras mostradas en la presente memoria, en las que no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral particular, se encuentran contemplados e incluidos todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. En los casos en los que la estereoquímica se especifica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, el estereoisómero queda representado y definido de esta manera.

Puede obtenerse un solo estereoisómero, por ejemplo un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero mediante resolución de la mezcla racémica utilizando un método tal como la formación de diastereómeros utilizando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel E. y Wilen S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller C.H., J. Chromatogr. 113(3):283-302, 1975). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) la formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y la separación mediante cristalización fraccionada u otros métodos, (2) la formación de compuestos diastereoméricos con reactivos derivatizantes quirales de los diastereómeros, y la conversión en estereoisómeros puros, y (3) la separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente bajo afecciones quirales. Ver Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, editor, Marcel Dekker, Inc., New York, 1993.

Bajo el método (1), pueden formarse sales diastereoméricas mediante reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α-metil-β-feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que portan una funcionalidad ácido, tal como el ácido carboxílico y el ácido sulfónico. Puede inducirse la separación de las sales diastereoméricas mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos

carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico pueden resultar en la formación de las sales diastereoméricas.

Alternativamente, mediante el método (2), el sustrato que debe resolverse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar una pareja diastereomérica (E. y Wilen S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, página 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse mediante reacción de compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes quirales enantioméricamente puros, tales como derivados mentilo, seguido de la separación de los diastereómeros y la hidrólisis, rindiendo el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, por ejemplo un éster de mentilo, tal como clorofornato de (-)-mentilo, en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III, J. Org. Chem. 47:4165, 1982) de la mezcla racémica y análisis del espectro de RMN para la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables de los compuestos atropisoméricos pueden separarse y aislarse mediante cromatografía normal y de fase inversa siguiendo métodos de separación de naftilisoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Mediante el método (3), puede separarse una mezcla racémica de dos enantiómeros mediante cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography, W.J. Lough, editor, Chapman and Hall, New York, 1989; Okamoto, J. of Chromatogr. 513:375-378, 1990). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse mediante métodos utilizados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétrico, tales como la rotación óptica y el dicroísmo circular.

Además de los compuestos de fórmula I, la invención también incluye solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

El término "solvato" se refiere a un agregado de una molécula con una o más moléculas de solvente.

Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un compuesto que puede convertirse bajo afecciones fisiológicas o mediante solvolisis en el compuesto específico o en una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Entre los profármacos se incluyen compuestos en los que un residuo aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo dos, tres o cuatro) residuos aminoácidos se une covalentemente mediante un enlace amida o éster a un grupo amino libre, hidroxilo o ácido carboxílico de compuestos de la presente invención. Entre los residuos aminoácidos se incluyen, aunque sin limitación, los 20 aminoácidos naturales denominados comúnmente mediante símbolos de tres letras y también incluye fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, γ -carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, β -alanina, ácido γ -aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, parabenzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y terc-butilglicina. Entre los ejemplos particulares de profármacos de la presente invención se incluyen un compuesto de fórmula I unido covalentemente a un residuo fosfato o a un residuo valina.

También se encuentran comprendidos tipos adicionales de profármaco. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden derivatizarse en forma de amidas o ésteres de alquilo. A título de ejemplo adicional, los compuestos de la presente invención que comprenden grupos hidroxilo libres pueden derivatizarse formando profármacos mediante conversión del grupo hidroxilo en grupos tales como, aunque sin limitación, los grupos éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o fosforiloximetiloxicarbonilo, tal como se indica de manera general en Advanced Drug Delivery Reviews 19:115, 1996. Los profármacos carbamato de grupos hidroxilo y amino también se encuentran incluidos, al igual que los profármacos carbonato, los ésteres de sulfonato y los ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. La derivatización de grupos hidroxilo formando éteres (aciloxi)metílicos y (aciloxi)etilílicos, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con grupos, incluyendo, aunque sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido tal como se ha indicado anteriormente, también se encuentran comprendidos. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med. Chem. 39:10, 1996. Entre los ejemplos más específicos se incluyen la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiloximetilo C_1-C_6 , 1-(alcanoiloxi C_1-C_6)etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi C_1-C_6)etilo, alcoxi (C_1-C_6)carboniloximetilo, N-alcoxicarbonilaminometilo C_1-C_6 , succinoilo, alcanoil (C_1-C_6), α -aminoalcanoil C_1-C_4 , arilacilo y α -aminoacilo o α -aminoacil- α -aminoacilo, en los que cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de entre los L-aminoácidos naturales, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O\text{-alquilo } C_1-C_6)_2$ o glucosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Las aminas libres también pueden derivatizarse formando amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos dichas fracciones profármaco pueden incorporar grupos, incluyendo, aunque sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico. Por ejemplo, puede formarse un profármaco mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, en los que R y R' son, cada uno independientemente, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , bencilo o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacil-natural α -aminoacilo, $-C(OH)C(O)OY$, en el que Y es H, alquilo C_1-C_6 o bencilo, $-C(OY_0)Y_1$, en el que Y_0 es alquilo C_1-C_4 e Y es alquilo C_1-C_6 , carboxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_4 o mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_6)aminoalquilo, $-C(Y_2)Y_3$, en el que Y_2 es H o metilo y Y_3 es mono-N-alquil(C_1-C_6)amino o di-N,N-alquil(C_1-C_6)amino, morfolino, piperidín-1-ilo o pirrolidín-1-ilo.

Para ejemplos adicionales de derivados profármacos ver, por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology 42:309-396, editado por K. Widder et al. (Academic Press, 1985), b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, capítulo 5 "Design and Application of Prodrugs", de H. Bundgaard, páginas 113 a 191, 1991; c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews 8:1-38, 1992; d) H. Bundgaard et al., Journal of Pharmaceutical Sciences 77:285, 1988, y e) N. Kakeya et al., Chem. Pharm. Bull. 32:692, 1984, cada uno de los cuales se incorpora específicamente como referencia en la presente memoria.

10 Los profármacos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas rutinarias conocidas de la técnica.

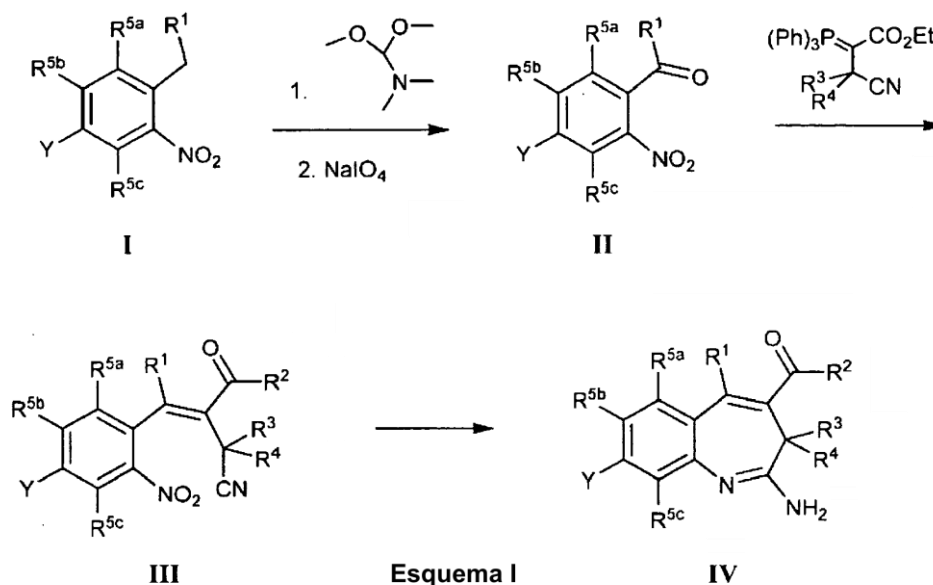
Una "sal farmacéuticamente aceptable", a menos que se indique lo contrario, incluye sales que conservan la efectividad biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son no deseables biológicamente o de otro modo. Un compuesto de la invención puede presentar un grupo funcional suficientemente ácido, un grupo funcional suficientemente básico o ambos grupos funcionales, y por consiguiente reaccionar con cualesquiera de entre varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se incluyen aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, incluyendo dichas sales, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butín-1,4-dioatos, hexín-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalén-1-sulfonatos, naftalén-2-sulfonatos y mandelatos. Debido a que un compuesto individual de la presente invención puede incluir más de una fracción ácida o básica, los compuestos de la presente invención pueden incluir monosales, disales o trisales en un compuesto individual.

En el caso de que el compuesto inventivo sea una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo mediante tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, particularmente un ácido inorgánico, tal como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico; un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galactourónico; un α -hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico; un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico; un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico; un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

En el caso de que el compuesto inventivo sea un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica. Entre los ejemplos de sales inorgánicas adecuadas se incluyen aquellas formadas con metales alcalinos y alcalino-térreos, tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Entre los ejemplos de sales de base orgánica adecuadas se incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxi-etilamonio, bis(2-hidroxi-etil)amonio, feniletilbencilamina, dibencil-etilendiamina y sales similares. Entre otras sales de fracciones ácido pueden incluirse, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos básicos, tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

La presente invención proporciona además sales de compuestos de fórmula I que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, pero que pueden resultar útiles como productos intermedios para la preparación y/o purificación de compuestos de fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de fórmula I.

Los compuestos inventivos pueden prepararse mediante la utilización de las rutas de reacción y esquemas de síntesis indicados en el Esquema I, utilizando métodos disponibles en la técnica a partir de materias primas que se encuentran fácilmente disponibles o que pueden sintetizarse según los métodos descritos en los Ejemplos y en la figura 1 ó utilizando métodos conocidos en la técnica.



En el Esquema I, los compuestos de fórmula II pueden prepararse a partir de un alquilareno de fórmula I mediante tratamiento con dimetilformamida dimetilacetal con o sin la utilización de pirrolidina (J. Org. Chem. 51(26):5106-5110, 1986) en DMF a una temperatura de entre 70°C y 90°C. El producto intermedio crudo (no representado) puede cortarse formando el aldehído de fórmula II con NaIO₄ en tampón fosfato-THF/pH 7,2 a la temperatura ambiente o aproximadamente la temperatura ambiente. El aldehído de fórmula II puede olefinarse con iluro de fosfonio en tolueno a temperaturas de entre 70°C y 110°C (1 a 16 horas), proporcionando compuestos de fórmula III. Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula III utilizando hierro en polvo en ácido acético. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas de aproximadamente 90°C durante aproximadamente 3 a 14 horas.

Se indica que algunas de las preparaciones de compuestos de fórmula I indicadas en la presente memoria puede requerir la protección de funcionalidades alejadas. La necesidad de dicha protección varía dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad y de las afecciones utilizadas en los métodos de preparación, y podrán ser fácilmente determinadas por el experto en la materia. Dichos métodos de protección/desprotección son bien conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de la invención encontrarán utilidad en una diversidad de aplicaciones. Por ejemplo, en determinados aspectos la invención proporciona un compuesto de fórmula I para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. Los compuestos de la invención resultan útiles, por ejemplo, en el caso de que se desee alterar la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un ligando de TLR7 y/o TLR8 adecuado o un agonista de señalización de TLR7 y/o TLR8.

Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones "ligando de TLR7 y/o TLR8", "ligando de TLR7 y/o TLR8" y "agonista de señalización de TLR7 y/o TLR8" se refieren a una molécula, diferente de un compuesto de fórmula I, que interactúa directa o indirectamente con TLR7 y/o TLR8 a través de un dominio de TLR7 y/o TLR8 diferente de un dominio TIR8, e induce la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. En determinadas formas de realización, un ligando de TLR7 y/o TLR8 se refiere a una molécula diferente de un ligando natural de TLR7 y/o TLR8, por ejemplo una molécula preparada por el ser humano.

El término "modular" tal como se utiliza en la presente memoria en referencia a los receptores de TLR7 y/o TLR8 se refiere a la mediación de una respuesta farmacodinámica en un sujeto mediante: (i) la inhibición o la activación del receptor, o (ii) un efecto directo o indirecto sobre la regulación normal de la actividad del receptor. Entre los compuestos que modulan la actividad del receptor se incluyen agonistas, antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos y compuestos que directa o indirectamente afectan a la regulación de la actividad del receptor.

El término "agonista" se refiere a un compuesto que, en combinación con un receptor (por ejemplo un TLR), puede producir una respuesta celular. Un agonista puede ser un ligando que se une directamente al receptor. Alternativamente, un agonista puede combinarse con un receptor indirectamente mediante, por ejemplo, (a) la formación de un complejo con otra molécula que se une directamente al receptor, o (b) de manera que resulta en la modificación de otro compuesto de manera que el otro compuesto se une directamente al receptor. Puede hacerse referencia a un agonista como agonista de un TLR particular (por ejemplo un agonista de TLR7 y/o de TLR8).

- 5 El término "antagonista" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un compuesto que compite con un agonista o agonista inverso para la unión a un receptor, bloqueando de esta manera la acción de un agonista o agonista inverso sobre el receptor. Sin embargo, un antagonista no presenta ningún efecto sobre la actividad constitutiva del receptor. Más específicamente, un antagonista es un compuesto que inhibe la actividad de TLR7 ó TLR8 en el receptor de TLR7 o de TLR8, respectivamente.
- 10 El término "inhibir" se refiere a cualquier reducción medible de la actividad biológica. De esta manera, tal como se utiliza en la presente memoria, "inhibe" o "inhibición" puede referirse a un porcentaje del nivel normal de actividad.
- 15 Los compuestos de la invención resultan útiles en un método para tratar una afección o trastorno tratable mediante modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto, que comprende administrar en dicho sujeto una composición de fórmula I en una cantidad efectiva para tratar la afección o trastorno. La expresión "mediado por TLR7 y/o TLR8" se refiere a una actividad biológica o bioquímica que resulta de la función de TLR7 y/o TLR8.
- 20 Entre las afecciones y trastornos que pueden tratarse mediante los métodos se incluyen, aunque sin limitación, cáncer, enfermedades asociadas a complejo inmunológico, trastornos inflamatorios, inmunodeficiencia, rechazo del injerto, enfermedad del injerto contra el huésped, alergias, asma, infección y sepsis. Más específicamente, los métodos que resultan útiles en el tratamiento de afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo del injerto y GvHD generalmente utilizan compuestos de fórmula I que inhiben la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un ligando o agonista de señalización adecuado de TLR7 y/o TLR8. Alternativamente, los métodos que resultan útiles en el tratamiento de afecciones que implican infección, cáncer e inmunodeficiencia generalmente utilizan compuestos de fórmula I que incrementan la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un ligando de TLR7 y/o TLR8 adecuado. En algunos casos, las composiciones pueden utilizarse para inhibir o estimular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un ligando o agonista de señalización de TLR7 y/o TLR8. En otros casos, las composiciones pueden utilizarse para inhibir o estimular la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto.
- 25 El término "tratar" tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere a por lo menos mitigar una afección patológica en un mamífero, tal como un ser humano, e incluye, aunque sin limitación, modular y/o inhibir la afección patológica, y/o aliviar la afección patológica a la que se refiere dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar tal como se ha definido "tratar" anteriormente.
- 30 Tal como se utilizan en la presente memoria, las expresiones "enfermedad autoinmunitaria", "trastorno autoinmunitario" y "autoinmunidad" se refieren a la lesión aguda o crónica mediada inmunológicamente de un tejido u órgano derivado del huésped. Las expresiones comprenden fenómenos autonmunológicos mediados tanto celularmente como por anticuerpos, así como la autoinmunidad específica de órgano y no específica de órgano. Entre las enfermedades autoinmunitarias se incluyen la diabetes mellitus insulino dependiente, la artritis reumatoide, el lupus sistémico eritematoso, la esclerosis múltiple, la aterosclerosis y la enfermedad intestinal inflamatoria. Entre las enfermedades autoinmunitarias se incluyen además, aunque sin limitación, la espondilitis anquilosante, la anemia hemolítica autoinmunitaria, el síndrome de Behget, el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Grave, el síndrome de Guillain-Barre, la tiroiditis de Hashimoto, la trombocitopenia idiopática, la miastenia grave, la anemia perniciosa, la poliarteritis nodosa, la polimiositis/dermatomiositis, la esclerosis biliar primaria, la soriasis, la sarcoidosis, la colangitis esclerosante, el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica (escleroderma y síndrome CREST), la arteritis de Takayasu, la arteritis temporal y la granulomatosis de Wegener. Entre las enfermedades autoinmunitarias se incluyen además determinadas enfermedades asociadas al complejo inmunológico.
- 35 Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos "cáncer" y "tumor" se refieren a una afección en la que células de replicación anormal originadas en el huésped se encuentran presentes en una cantidad detectable en un sujeto. El cáncer puede ser un cáncer maligno o no maligno. Entre los cánceres o tumores se incluyen, aunque sin limitación, el cáncer del tracto biliar, el cáncer cerebral, el cáncer de mama, el cáncer cervical, el coriocarcinoma, el cáncer de colon, el cáncer endometrial, el cáncer esofágico, el cáncer gástrico (de estómago), los neoplasmas intraepiteliales, las leucemias, los linfomas, el cáncer de hígado, el cáncer de pulmón (por ejemplo de células pequeñas y de células no pequeñas), el melanoma, los neuroblastomas, el cáncer oral, el cáncer ovárico, el cáncer pancreático, el cáncer prostático, el cáncer rectal, el cáncer renal (de riñón), los sarcomas, el cáncer de piel, el cáncer testicular, el cáncer de tiroides, así como otros carcinomas y sarcomas. Los cánceres pueden ser primarios o metastásicos.
- 40 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "enfermedad asociada al complejo inmunológico" se refiere a cualquier enfermedad caracterizada por la producción y/o deposición en el tejido de complejos inmunológicos (es decir, cualquier conjugado, incluyendo un anticuerpo y un antígeno al que se une específicamente el anticuerpo), incluyendo, aunque sin limitación, el lupus eritematoso sistémico (SLE) y las enfermedades del tejido conectivo relacionadas, la artritis reumatoide, la enfermedad del complejo inmunológico relacionada con la hepatitis C y con la hepatitis B (por ejemplo la crioglobulinemia), el síndrome de Behget, la glomerulonefritis autoinmunitaria y la vasculopatía asociada a la presencia de LDL/complejos inmunológicos anti-LDL.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

- 5 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "inmunodeficiencia" se refiere a una enfermedad o trastorno en el que el sistema inmunitario del sujeto no funciona de modo normal o en el que resultaría útil reforzar la respuesta inmunitaria del sujeto, por ejemplo para eliminar un tumor o cáncer (por ejemplo tumores cerebrales, pulmonares (por ejemplo de células pequeñas y de células no pequeñas), ovárico, mamario, prostático, de colon, así como otros carcinomas y sarcomas) o una infección en un sujeto. La inmunodeficiencia puede ser adquirida o puede ser congénita.
- 10 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "rechazo del injerto" se refiere a una lesión hiperaguda, aguda o crónica mediada inmunológicamente en un tejido u órgano derivado de una fuente diferente del huésped. De esta manera, la expresión comprende rechazos tanto celulares como mediados por anticuerpos, así como el rechazo de tanto aloinjertos como xenoinjertos.
- 15 La "enfermedad del injerto contra el huésped" (GvHD) es una reacción de la médula ósea donada contra el propio tejido del paciente. La GVHD se observa con más frecuencia en casos en los que el donante de médula ósea no está emparentado con el paciente o en el caso de que el donante esté emparentado con el paciente pero no exista una correspondencia perfecta.
- 20 Existen dos formas de GVHD: una forma temprana denominada GVHD aguda, que se produce poco después del trasplante, cuando los glóbulos blancos se están incrementando, y una forma tardía denominada GVHD crónica.
- Entre las enfermedades atópicas mediadas por TH₂ se incluyen, aunque sin limitación, la dermatitis atópica o el eccema, la eosinofilia, el asma, la alergia, la rinitis alérgica y el síndrome de Ommen.
- 25 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alergia" se refiere a hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgeno). Entre las afecciones alérgicas se incluyen el eccema, la rinitis alérgica o coriza, la fiebre del heno, el asma, la urticaria (prurito) y las alergias alimentarias, y otras afecciones atópicas.
- 30 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías respiratorias y reactividad incrementada de las vías respiratorias a agentes inhalados. El asma se asocia frecuentemente, aunque no exclusivamente, a síntomas atópicos o alérgicos. Por ejemplo el asma puede verse precipitado por la exposición a un alérgeno, la exposición a aire frío, la infección respiratoria y el ejercicio.
- 35 Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos "infección" y, equivalentemente, "enfermedad infecciosa", se refieren a una afección en la que un organismo o agente infeccioso se encuentra presente en una cantidad detectable en la sangre o en un tejido normalmente estéril o compartimento normalmente estéril de un sujeto. Entre los organismos y agentes infecciosos se incluyen virus, bacterias, hongos y parásitos. Los términos comprenden las infecciones tanto agudas como crónicas, así como la sepsis.
- 40 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "sepsis" se refiere a la presencia de bacterias (bacteremia) u otros organismos infecciosos o sus toxinas en la sangre (septicemia) o en otro tejido del cuerpo.
- 45 Se proporciona además un compuesto de fórmula I, o un solvato, tautómero o profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la utilización como medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades o afecciones indicadas anteriormente en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que sufre dicha enfermedad o afección. También se proporciona la utilización de un compuesto de fórmula I, o sus solvato, tautómero o profármaco o sal farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de las enfermedades y afecciones indicadas anteriormente en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que sufre dicho trastorno.
- 50 La presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I y métodos de tratamiento de afecciones y trastornos tratables mediante modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8 mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un solvato, tautómero o profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un paciente que necesita del mismo.
- 55 Con el fin de utilizar un compuesto de fórmula I o un solvato, tautómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo el ser humano, normalmente se formula según la práctica farmacéutica estándar como composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un solvato, tautómero o profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria, asociado a un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 60 Con el fin de preparar las composiciones farmacéuticas según la presente invención, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o un solvato, tautómero o profármaco o sal
- 65

farmacéuticamente aceptable del mismo (solo o conjuntamente con un agente terapéutico adicional tal como se da a conocer en la presente memoria) se mezcla íntimamente, por ejemplo, con un portador farmacéuticamente aceptable según las técnicas convencionales de preparación de compuestos farmacéuticos con el fin de producir una dosis. Un portador puede adoptar una amplia diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo oral o parenteral. Entre los ejemplos de portadores adecuados se incluyen todas y cada una de los solventes, medios de dispersión, adyuvantes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, edulcorantes, estabilizadores (para permitir el almacenamiento a largo plazo), emulsionantes, agentes de unión, agentes espesantes, sales, conservantes, solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, agentes saborizantes y materiales mixtos, tales como tampones y absorbentes que pueden resultar necesarios para preparar una composición terapéutica particular. La utilización de dichos medios y agentes con sustancias farmacéuticamente activas es bien conocida de la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con un compuesto de fórmula I, su utilización en las composiciones y preparaciones terapéuticas se encuentra contemplada. También pueden incorporarse principios activos suplementarios en las composiciones y preparaciones indicadas en la presente memoria.

Las composiciones de la invención pueden encontrarse en una forma adecuada para la utilización oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para la utilización tópica (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), para la administración mediante inhalación (por ejemplo en forma de polvos finamente divididos o de aerosol líquido), para la administración mediante insuflado (por ejemplo en forma de polvos finamente divididos) o para la administración parenteral (por ejemplo en forma de una solución acuosa o aceitosa estéril para la administración intravenosa, subcutánea o intramuscular o en forma de supositorio para la administración rectal). Por ejemplo, las composiciones destinadas a la utilización oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Entre los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido se incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como lactosa, carbonato sódico, fosfato cálcico o carbonato cálcico, agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes de unión, tales como almidón; agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimido pueden ser no recubiertas o recubiertas, para modificar su desintegración y la posterior absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso utilizando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos de la técnica.

Las composiciones para la utilización oral puede encontrarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvos finos conjuntamente con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes humectantes, tales como lecitina o producto de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxitileno) o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxitileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilén-sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de propilo, antioxidantes (tales como el ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Pueden formularse suspensiones aceitosas mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones aceitosas también pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los indicados anteriormente, y agentes saborizantes, para proporcionar una preparación oral comestible. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo conjuntamente con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados se encuentran ejemplificados por los ya indicados anteriormente. También pueden encontrarse presentes excipientes adicionales, tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida o una mezcla de cualquiera de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales, tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, tales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilén-sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden encontrarse en forma de una suspensión acuosa o aceitosa inyectable estéril, que puede formularse siguiendo procedimientos conocidos utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados que se han indicado anteriormente. Para las formulaciones parenterales, el portador habitualmente comprende agua estéril, solución acuosa de cloruro sódico, 1,3-butanodiol, o cualquier otro diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico adecuado. Pueden incluirse otros ingredientes, entre ellos los que ayudan a la dispersión. Evidentemente en el caso de que deba utilizarse agua estéril y mantenerse estéril, las composiciones y portadores también deben esterilizarse. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden utilizarse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares.

Pueden prepararse formulaciones de supositorio mediante la mezcla del principio activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias, aunque líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto, liberando el fármaco. Entre los excipientes adecuados se incluyen, por ejemplo, la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

Pueden obtenerse de manera general formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas, mediante la formulación de un principio activo con un vehículo o diluyente convencional tópicamente aceptable utilizando procedimientos convencionales bien conocidos de la técnica.

Las composiciones para la administración mediante insuflado pueden encontrarse en forma de unos polvos finamente divididos que contengan partículas de un diámetro medio de, por ejemplo, 30 μm o inferior, comprendiendo los polvos mismos principio activo solo o diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables, tales como lactosa. Los polvos para el insuflado seguidamente se retienen convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, 1 a 50 mg de principio activo para la utilización con un dispositivo turbo-inhalador, tal como el utilizado para el insuflado del agente conocido cromoglicato sódico.

Las composiciones para la administración mediante inhalación puede encontrarse en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo como aerosol que contiene sólido finamente dividido o gotas de líquido. Pueden utilizarse propelentes de aerosol convencionales, tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos, y el dispositivo de aerosol convenientemente se dispone para dispensar un cantidad medida de principio activo.

Las composiciones para la administración transdérmica pueden encontrarse en forma de los parches transdérmicos en la piel, que resultarán bien conocidos por el experto ordinario en la materia.

Entre otros sistemas de administración pueden incluirse sistemas de administración de liberación prolongada, de liberación retardada o de liberación sostenida. Estos sistemas pueden evitar las administraciones repetidas de los compuestos, incrementando la comodidad para el sujeto y el médico. Se encuentran disponibles y son conocidos por el experto ordinario en la materia muchos tipos de sistemas de administración prolongada. Entre ellos se incluyen los sistemas basados en polímeros, tales como poli(láctido-glicólido), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, poliortoésteres, ácido polihidroxi-butírico y polianhídridos. Se describen microcápsulas de los polímeros anteriormente indicados que contienen fármacos en, por ejemplo, la patente US nº 5.075.109. Entre los sistemas de administración pueden incluirse sistemas no poliméricos que son: lípidos que incluyen esteroides, tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasa neutras, tales como monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos cerosos; comprimidos comprimidos utilizando ligantes y excipientes convencionales; implantes parcialmente fusionados, y similares. Entre los ejemplos específicos se incluyen, aunque sin limitación, (a) sistemas de erosión en los que se encuentra contenido un agente de la invención en una forma dentro de una matriz, tal como las descritas en las patentes US nº 4.452.775, nº 4.675.189 y nº 5.736.152, y (b) sistemas de difusión en los que un componente activo permea a una tasa controlada a partir de un polímero, tal como se describe en las patentes US nº 3.854.480, nº 5.133.974 y nº 5.407.686. Además, pueden utilizarse sistemas de hardware de administración basados en bombas, algunos de los cuales se han adaptado para la implantación.

Para más información sobre las formulaciones ver el capítulo 25.2 en el volumen 5 de la obra *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch, presidente del Comité Editorial), Pergamon Press, 1990, que se incorpora específicamente en la presente memoria como referencia.

5 La cantidad de un compuesto de la presente invención que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente dependiendo del sujeto tratado, de la severidad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la disposición del compuesto y del criterio del médico responsable. Sin embargo, una dosis efectiva se encuentra comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, por ejemplo entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 35 mg/kg/día, en una única dosis o en dosis divididas. Para un ser humano de 70 kg, lo anterior representaría entre aproximadamente 0,0035 y 2,5 g/día, tal como entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosis inferiores al límite inferior del intervalo anteriormente indicado pueden resultar más que adecuados, mientras que en otros casos pueden utilizarse dosis incluso mayores sin provocar ningún efecto secundario negativo, con la afección de que dichas dosis más altas en primer lugar se dividan en varias dosis reducidas para la administración durante todo el día. Para más información sobre las vías de administración y los regímenes de dosificación, ver el capítulo 25.3 en el volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch, presidente del Comité Editorial), Pergamon Press, 1990, que se incorpora específicamente como referencia en la presente memoria.

20 El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y la severidad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, según principios médicos bien conocidos. Se entenderá que el nivel específico de dosis y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede modificarse y dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico de fórmula I, la especie, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica y la severidad de la afección particular, aunque sin embargo puede ser determinada rutinariamente por un experto en la materia.

30 En algunas formas de realización se administra un compuesto de fórmula I en un individuo en combinación (por ejemplo en la misma formulación o en formulaciones separadas) con otro agente terapéutico ("terapia de combinación"). El compuesto de fórmula I puede administrarse mezclado con otro agente terapéutico o puede administrarse en una formulación separada. En el caso de que se administre en formulaciones separadas, un compuesto de fórmula I y otro agente terapéutico pueden administrarse de modo sustancialmente simultáneo o secuencial.

35 Dicho tratamiento de combinación puede incluir, además de los compuestos de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las categorías siguientes de agentes antitumorales: (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, (ii) agentes citostáticos, (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas, (iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento, (v) agentes antiangiogénicos, (vi) agentes de daño vascular, (vii) terapias antisentido, (viii) enfoques de terapia génica, (ix) interferón y (x) enfoques inmunoterapéuticos.

45 Entre los agentes terapéuticos para tratar enfermedades respiratorias que pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula I en un método de la invención se incluyen, aunque sin limitación, β -adrenérgicos, incluyendo broncodilatadores, incluyendo albuterol, sulfato de isoproterenol, sulfato de metaproterenol, sulfato de terbutalina, acetato de pirbuterol y salmeterol formotorol; esteroides, incluyendo dipropionato de beclometasona, flunisolido, fluticasona, budesónido y acetónido de triamcinolona. Entre los fármacos antiinflamatorios utilizados con el tratamiento de las enfermedades respiratorias se incluyen esteroides, tales como el dipropionato de beclometasona, el acetónido de triamcinolona, el flunisolido y la fluticasona. Entre otros fármacos antiinflamatorios se incluyen cromoglicatos, tales como cromolín sódico. Entre otros fármacos respiratorios que podrían utilizarse como broncodilatadores se incluyen anticolinérgicos, incluyendo el bromuro de ipratropio. Entre los antihistamínicos se incluyen, aunque sin limitación, difenhidramina, carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato, pirilamina, tripelenamina, clorfeniramina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, clorciclizina, prometazina, doxilamina, loratadina y terfenadina. Entre los antihistamínicos particulares se incluyen rhinolast (Astelin[®]), claritín (Claritin[®]), claritín D (Claritin D[®]), telfast (Allegra[®]), Zyrtec[®] y beconasa.

55 En algunas formas de realización se administra un compuesto de fórmula I como terapia de combinación con interferón- γ (IFN- γ), un corticoesteroide, tal como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, dexametasona, betametasona, etc., o una combinación de los mismos, para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial, por ejemplo la fibrosis pulmonar idiopática.

60 En algunas formas de realización se administra un compuesto de fórmula I en una terapia de combinación con un agente terapéutico conocido utilizado en el tratamiento de la CF. Entre los agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de la CF se incluyen, aunque sin limitación, antibióticos, agentes antiinflamatorios, ADNasa (por ejemplo ADNasa humana recombinante, pulmozima, dornasa- α), agentes mucolíticos (por ejemplo, N-acetilcisteína;

Mucomyst™, Mucosil™), descongestionantes, broncodilatadores (por ejemplo teofilina, bromuro de ipatropio) y similares.

5 En otra forma de realización de la invención, se proporciona un artículo fabricado o "kit" que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos indicados anteriormente. En una forma de realización, el kit comprende un recipiente que comprende una composición de fórmula I, o un solvato, tautómero o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, la invención proporciona un kit para tratar un trastorno mediado por TLR7 y/o TLR8. En otra forma de realización, la invención proporciona un kit para una afección o trastorno tratable mediante modulación selectiva del sistema inmunitario en un sujeto. El kit puede comprender además una etiqueta o impreso sobre el recipiente o asociado al mismo. Entre los recipientes adecuados se incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, paquete de blísteres, etc. El recipiente puede formarse a partir de una diversidad de materiales, tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene un compuesto de fórmula I ó una formulación farmacéutica del mismo en una cantidad efectiva para tratar la afección y puede presentar una abertura de acceso estéril (por ejemplo el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que presenta un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). La etiqueta o impreso en el paquete indica que la composición se utiliza para tratar la afección seleccionada. En una forma de realización, la etiqueta o impresos en el paquete indican que la composición que comprende un compuesto de fórmula I puede utilizarse, por ejemplo, para tratar un trastorno tratable mediante modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8. La etiqueta o impreso en el paquete indica que la composición se utiliza para tratar la afección seleccionada. En una forma de realización, la etiqueta o impresos en el paquete indican que la composición que comprende un compuesto de fórmula I pueden utilizarse para, por ejemplo, tratar un trastorno tratable mediante modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8. La etiqueta o impreso en el paquete también puede indicar que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

10 El kit puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de fórmula I y, en caso de encontrarse presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, en el caso de que el kit comprenda una primera composición que comprenda un compuesto de fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas en un paciente que necesita de las mismas.

15 En otra forma de realización, los kits resultan adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye, por ejemplo, varias dosis unitarias. Este tipo de kits puede incluir una tarjeta que presente las dosis dispuestas en el orden de su utilización pretendida. Un ejemplo de este tipo de kit es un "paquete blíster". Los paquetes blíster son bien conocidos en la industria del envasado y son muy utilizados para empaquetar formas de dosificación unitaria farmacéuticas. Si se desea, puede proporcionarse una ayuda a la memoria en forma de números, letras u otras marcas o con un impreso de calendario, referida a los días en el programa de tratamiento en el que pueden administrarse las dosis.

20 Según una forma de realización, el kit puede comprender: (a) un primer recipiente con un compuesto de fórmula I contenido en el mismo, y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto que puede resultar efectivo para tratar una afección o trastorno tratable mediante modulación selectiva de las actividades celulares de TLR7 y/o TLR8. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

25 En otras formas de realización determinadas, en las que el kit comprende una formulación farmacéutica de un compuesto de fórmula I y una segunda formulación que comprende un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las formulaciones separadas, tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido; sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes individuales. La forma de kit resulta particularmente ventajosa en el caso de que los componentes individuales se administren en formas de dosificación diferentes (por ejemplo orales y parenterales), se administre en diferentes intervalos de dosis o en el caso de que el médico que realiza la prescripción desee la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Ejemplos

Con el fin de ilustrar la invención se incluyen los ejemplos siguientes.

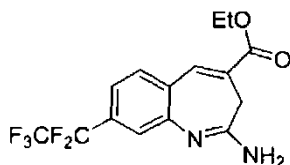
En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se proporcionan en grados Celsius. Los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI, o Maybridge, y se utilizaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones indicadas a continuación se llevaron a cabo generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en solventes anhidros, y los matraces de reacción típicamente se dotaron de septos de goma para la introducción de los sustratos y reactivos con una jeringa. El instrumental de vidrio se secó en un horno y/o se secó con calor.

La cromatografía de columna se llevó a cabo en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que presentaba una columna con gel de sílice o en un cartucho de sílice SepPak (Waters). Los espectros de RMN ¹H se registraron en un instrumento Varian operando a 400 MHz. Los espectros de RMN-¹H se obtuvieron en forma de soluciones de CDCl₃ (expresadas en ppm) utilizando cloroformo como el estándar de referencia (7,25 ppm). Al indicar las multiplicidades de pico, se utilizaron las abreviaturas siguientes: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (señal ancha), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, en el caso de que se proporcionen, se expresan en Hertz (Hz).

Ejemplo de referencia 1

Síntesis de 2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (7)



Etapa A: preparación de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de potasio:

se añadió lentamente ácido pentafluoropropiónico (20,5 g, 183 moles) a una solución de KOtBu (29,9 g, 183 mmoles) en éter (400 ml) a 0°C. Tras 30 minutos, se retiró el baño de hielo. Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró la suspensión y la torta se lavó con éter (200 ml). El sólido blanco fino se sometió a un vacío durante 16 horas previamente a la utilización.

Etapa B: preparación de 1-metil-4-(perfluoroetil)benceno (2):

procedimiento adaptado de Syn. Comm. 18(9):965-972, 1988. Se disolvió en DMF (500 ml) una mezcla de yoduro de cobre (129 g, 679 mmoles), 1-yodo-4-metilbenceno (1) (74 g, 339 mmoles) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de potasio (120 g, 594 mmoles) y se calentó a 120°C durante 30 minutos y después se calentó a 160°C durante 4 horas, después de lo cual se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua (200 ml) y éter (200 ml) y tras agitar durante 30 minutos, se filtraron los sólidos y se lavaron con éter. Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina/agua (3x250 ml). La capa orgánica se secó y se concentró, rindiendo 1-metil-4-(perfluoroetil)benceno (66 g, 92%) en forma de aceite oscuro.

Etapa C: preparación de 1-metil-2-nitro-4-(perfluoroetil)benceno (3):

preparado a partir de 1-metil-4-(perfluoroetil)benceno (1,95 g, 9,28 mmoles) con ácidos sulfúrico y nítrico, tal como se describe en la patente EP nº 0418175 (1,45 g, 61%).

Etapa D: preparación de (E)-N,N-dimetil-2-(2-nitro-4-(perfluoroetil)fenil)etenamina (4): a una solución de 1-metil-2-nitro-4-(perfluoroetil)benceno (10,0 g, 39,2 mmoles) y pirolidina (2,79 g, 39,2 mmoles) en tolueno (250 ml) se añadió dimetilformamida dimetilacetal (4,96 g, 39,2 mmoles). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 16 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo vacío y el aceite resultante se utilizó inmediatamente en la reacción siguiente.

Etapa E: preparación de 2-nitro-4-(perfluoroetil)benzaldehído (5):

a una solución de (E)-N,N-dimetil-2-(2-nitro-4-(perfluoroetil)fenil)etenamina cruda (12,2 g, 39,2 mmoles) en THF (300 ml) y tampón fosfato a pH 7,2 (300 ml) se añadió NaIO₄ (29,3 g, 137,2 mmoles). Tras 2,5 horas se extrajo una alícuota (~0,3 ml), se filtró y se secó. La RMN de protones de esta muestra indicó que la reacción se había completado. Se extrajeron los sólidos y la torta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con solución hipersalina (2x100 ml), se secó y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (hexano al 100% a EtOAc al 5%), proporcionando 2-nitro-4-(perfluoroetil)benzaldehído (5,4 g, 52%).

Etapa F: preparación de 2-(cianometil)-3-(2-nitro-4-(perfluoroetil)fenil)acrilato de (E)-etilo (6):

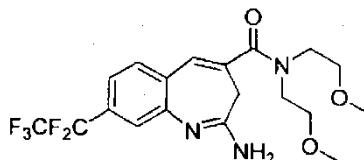
a una solución de 2-nitro-4-(perfluoroetil)benzaldehído (5,4 g, 20,1 mmoles) en tolueno (150 ml) se añadió trifetilfosforano de α -cianometilcarboetoxietilideno (8,55 g, 22,1 mmoles). La mezcla se calentó a 75°C durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar y se eliminó el solvente bajo vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (hexanos al 100% hasta EtOAc al 20%), proporcionando (E)-etil-2-(cianometil)-3-(2-nitro-4-(perfluoroetil)fenil)acrilato (6,00 g, 79%).

Etapa G: preparación de 2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (7):

a una solución de 2-(cianometil)-3-(2-nitro-4-(perfluoroetil)fenil)acrilato de (E)-etilo (2,60 g, 6,87 mmoles) se añadió hierro en polvo (2,30 g, 41,2 mmoles). La mezcla se calentó a 90°C durante 5 horas. Tras enfriar, se eliminó el ácido acético bajo vacío y el semisólido resultante se disolvió en K_2CO_3 al 50% (100 ml) y EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró para eliminar el material insoluble y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánica agrupadas se secaron y se concentraron. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2 al 100% hasta MeOH al 2%), rindiendo 2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)etilo (1,8 g, 74%). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 1,39 (t, 3H), 2,95 (s, 2H), 4,32 (q, 2H), 5,12 (br s, 1-2H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 2

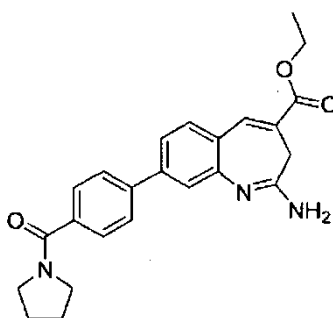
Síntesis de (1E,4E)-2-amino-N,N-bis(2-metoxietil)-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxamida (9)



Se añadió trimetil-aluminio (0,34 ml de una solución 2,0 M en tolueno) a bis(2-metoxietil)amina (92 mg, 0,69 mmoles) en DCE (3 ml). Tras 10 minutos, se añadió 2-amino-8-(perfluoroetil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo sólido (80 mg, 0,23 mmoles) y el recipiente se selló y se calentó a 75°C durante 16 a 20 horas. Tras el enfriamiento, la reacción se desactivó con sal de Rochelle saturada (2 ml) y tras 20 minutos, la mezcla se dividió entre CH_2Cl_2 (50 ml) y solución hipersalina (50 ml). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante TLC preparativa (2 placas de 0,5 mm, elución con MeOH al 5-10%/ CH_2Cl_2 con 4 a 6 gotas de NH_4OH). RMN 1H ($CDCl_3$) δ 2,81 (s, 2H), 3,36 (s, 6H), 3,55-3,74 (m, 8H), 6,98 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,39 (s, 1H).

Ejemplo 1

Síntesis de 2-amino-8-(4-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (24)



El esquema de reacción para la síntesis de compuesto (24) se muestra en la figura 1.

Etapa A: preparación de (E)-2-(4-bromo-2-nitrofenil)-N,N-dimetiletanamina (18):

a una solución de 1-metil-2-nitro-4-bromobenceno (17) (29,86 g, 138,2 mmoles) en tolueno (200 ml) se añadió dimetilformamida dimetilacetil (17,52 g, 138,2 mmoles). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 14 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente la mezcla se concentró bajo vacío y el aceite resultante se utilizó inmediatamente en la reacción siguiente.

Etapa B: preparación de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (19): a una solución de (E)-2-(4-bromo-2-nitrofenil)-N,N-dimetiletanamina cruda (35,5 g, 131 mmoles) en THF (300 ml) y tampón fosfato pH 7,2 (300 ml) se añadió $NaIO_4$ (56,0 g, 262 mmoles). Se separaron los sólidos y la torta de filtración se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se lavó con solución hipersalina (2x100 ml), se secó y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc al 5%/hexanos hasta EtOAc al 10%/hexanos), proporcionando 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (8,41 g, rendimiento de 28%).

Etapa C: preparación de 3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de (E)-etilo (20):

a una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (3,45 g, 15,0 mmoles) en tolueno (15 ml) se añadió trifenilfosforano de α -cianometilcarboetoxietilideno (6,10 g, 15,7 mmoles). La mezcla se calentó a 75°C durante 16 horas. Se dejó que la reacción se enfriase y el solvente se eliminó bajo vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (hexanos al 100% a EtOAc al 20%), rindiendo 3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de (E)-etilo (2,25 g, rendimiento de 44%) en forma de sólido blanquecino.

Etapa D: preparación de 2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (21):

a una solución de 3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)-acrilato de (E)-etilo (1,00 g, 2,9 mmoles) en ácido acético (25 ml) se añadió hierro en polvo (1,10 g, 19,0 mmoles). La mezcla se calentó a 90°C durante 5 horas. Tras el enfriamiento, el ácido acético se eliminó bajo vacío y el semisólido resultante se disolvió en K_2CO_3 al 50% (100 ml) y EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró para eliminar el material insoluble y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron y se concentraron. El concentrado se purificó mediante cromatografía flash (Biotage 40m, MeOH al 5%/CH₂Cl₂), rindiendo 2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (0,52 g, 57%).

Etapa E: preparación de (1E,4E)-etil-8-bromo-2-(terc-butoxicarbonil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato (22):

a una solución de CH₂Cl₂ (5 ml) que contenía 2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (198 mg, 0,640 mmoles) se añadió anhídrido de Boc (140 mg, 0,640 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía de columna (Biotage 12m, hexanos:EtOAc 4:1), proporcionando (1E,4E)-etil-8-bromo-2-(terc-butoxicarbonil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato (245 mg, rendimiento de 94%) en forma de sólido blanco.

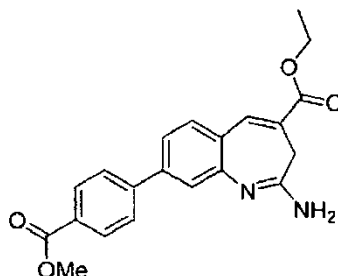
Etapa F: preparación de (1E,4E)-etil-2-(terc-butoxicarbonil)-8-(4-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato (23):

a una solución en etanol (15 ml) que contenía K_3PO_4 (938 mg, 4,42 mmoles), ácido 4-(pirrolidín-1-carbonil)fenilborónico (785 mg, 3,58 mmoles) y (1E,4E)-etil-8-bromo-2-(terc-butoxicarbonil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato (489 mg, 1,19 mmoles) se añadió acetato de paladio (80,5 mg, 0,358 mmoles). La reacción se calentó a 60°C durante 2 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El aceite marrón se purificó con una placa de LC preparativa (EtOAc al 100%), proporcionando (1E,4E)-etil-2-(terc-butoxicarbonil)-8-(4-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato (277 mg, rendimiento de 46%) en forma de un aceite pardo.

Etapa G: preparación de 2-amino-8-(4-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (24):

(1E,4E)-etil-2-(terc-butoxicarbonil)-8-(4-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato (110 mg, 0,218 mmoles) se diluyó con una solución de TFA:CH₂Cl₂ 1:4 (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con K_2CO_3 al 10% y solución hipersalina (30 ml). La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando 2-amino-8-(4-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (88 mg, rendimiento de 81%) en forma de sólido amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,39 (t, 3H), 1,88-1,99 (m, 4H), 2,98 (s, 2H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,66-3,69 (m, 2H), 4,30-4,35 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,84 (s, 1H).

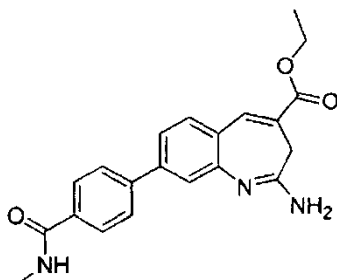
Ejemplo 2Síntesis de 2-amino-8-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (25)

Se preparó el compuesto (25) siguiendo los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 1, mediante la sustitución del ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(pirrolidín-1-carbonil)fenilborónico, proporcionando 2-amino-8-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (17 mg, 0,031 mmoles, rendimiento de 54%) en forma de sólido amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,39 (t, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,71 (dd, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

Ejemplo 3

Síntesis de 2-amino-8-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (26)



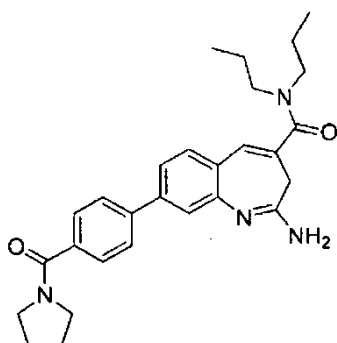
5

Se preparó el compuesto (26) siguiendo los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 1, sustituyendo el ácido 4-(metilcarbamoil)fenilborónico por el ácido 4-(pirrolidín-1-carbonil)fenilborónico, proporcionando 2-amino-8-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (1 mg, 0,031 mmoles, rendimiento de 21%) en forma de sólido amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,39 (t, 3H), 2,98 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,31-4,36 (q, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,83-7,85 (m, 3H).

10

Ejemplo 4

Síntesis de (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxamida (27)



15

Se preparó el compuesto (27) a partir del compuesto (24) mediante un método similar al descrito en el Ejemplo de referencia 2, proporcionando 49 mg (43%) del compuesto deseado.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,93 (t, 6H), 1,63-1,71 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 3,40-3,51 (m, 6H), 3,67 (t, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (q, 4H).

20

La actividad de los compuestos de la presente invención pueden determinarse mediante los ensayos siguientes.

Ejemplo 11

Ensayos de HEK/TLR

25

Las células renales embrionarias humanas (HEK) expresan establemente diversos genes de TLR humano, incluyendo TLR7 y TLR8, y se incubó un gen de informador de luciferasa-NFκB con diversas concentraciones de compuesto durante la noche. Se midió la cantidad de luciferasa inducida, mediante la lectura de la absorbancia a 650 nm. Los compuestos de la presente invención presentaban una MC₅₀ de 100 μM o inferior, en donde MC₅₀ se define como la concentración a la que se observa 50% de la inducción máxima.

30

Ejemplo 12

Ensayos de PBMC para TLR7 y TLR8

35

Se aislaron células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMC) de sangre humana utilizando tubos BD Vacutainer de preparación celular con citrato sódico. Las células se incubaron con compuesto durante la noche. Se sometió a ensayo la actividad de TLR8 mediante la medición de la cantidad de TNFα en los sobrenadantes mediante ELISA. La actividad de TLR7 se sometió a ensayo mediante la medición de la cantidad de IFNα en los sobrenadantes mediante ELISA (R&D Systems). Los compuestos de la presente invención presentaban una MC₅₀ de 100 μM o inferior, en la que la MC₅₀ es la concentración a la que se observa 50% de la inducción máxima.

40

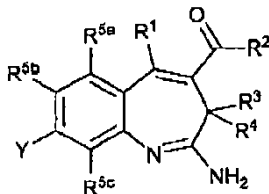
Los términos "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye" e "incluyendo", utilizadas en la presente memoria y en las reivindicaciones siguientes, pretenden especificar la presencia de las características, números

enteros, componentes o etapas indicadas, aunque sin excluir la presencia o adición de otra u otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos.

REIVINDICACIONES

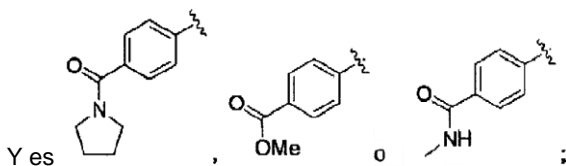
1. Compuesto de fórmula:

5



y sus solvatos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

10



R^1 , R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno;

15

R^2 se selecciona de entre H, OR^6 , NR^6R^7 , alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos anulares, en el que un átomo se selecciona de entre nitrógeno, oxígeno y azufre; arilo, que se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, bifenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y naftilo y heteroarilo de 5 a 7 elementos, en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, alquilamino C_1-C_6 , CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH-$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 ;

20

R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son, cada uno, hidrógeno; y

25

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquenilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo con 3 a 8 átomos anulares, en el que un átomo se selecciona de entre nitrógeno, oxígeno y azufre; arilo, que se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, bifenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y naftilo, y heteroarilo de 5 a 7 elementos, en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, alquilamino C_1-C_6 , CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH-$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 ,

35

o R^6 y R^7 conjuntamente con el átomo al que se encuentran unidos átomos anulares en el que forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado con 3 a 8, en el que dicho anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de entre alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , F, Cl, Br, I, CN, OR^6 , NR^6R^7 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, alquilamino C_1-C_6 , CH_3OCH_2O- , $R^6OC(=O)CH=CH-$, $NR^6SO_2R^7$, SR^6 y SO_2R^6 .

40

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es OR^6 .

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^6 es alquilo C_1-C_6 .

45

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R^6 es etilo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es NR^6R^7 .

50

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R^6 y R^7 son, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 o heteroalquilo C_1-C_6 .

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R^6 y R^7 son, independientemente, H, etilo, propilo o $CH_2CH_2OCH_3$.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁-C₆.
- 5 9. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:
- 10 2-amino-8-(4-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo;
2-amino-8-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo;
2-amino-8-(4-(metilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo;
(1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidín-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepín-4-carboxamida; y
sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Kit para la utilización en una afección mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende:
- 15 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y
b) opcionalmente instrucciones de utilización.
- 20 11. Composición farmacéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, conjuntamente con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su utilización como medicamento.
- 25 13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su utilización en el tratamiento de una afección de crecimiento celular anormal.
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su utilización en el tratamiento de una afección mediada por TLR7 y/o TLR8.
- 30 15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su utilización en la modulación del sistema inmunitario de un paciente.

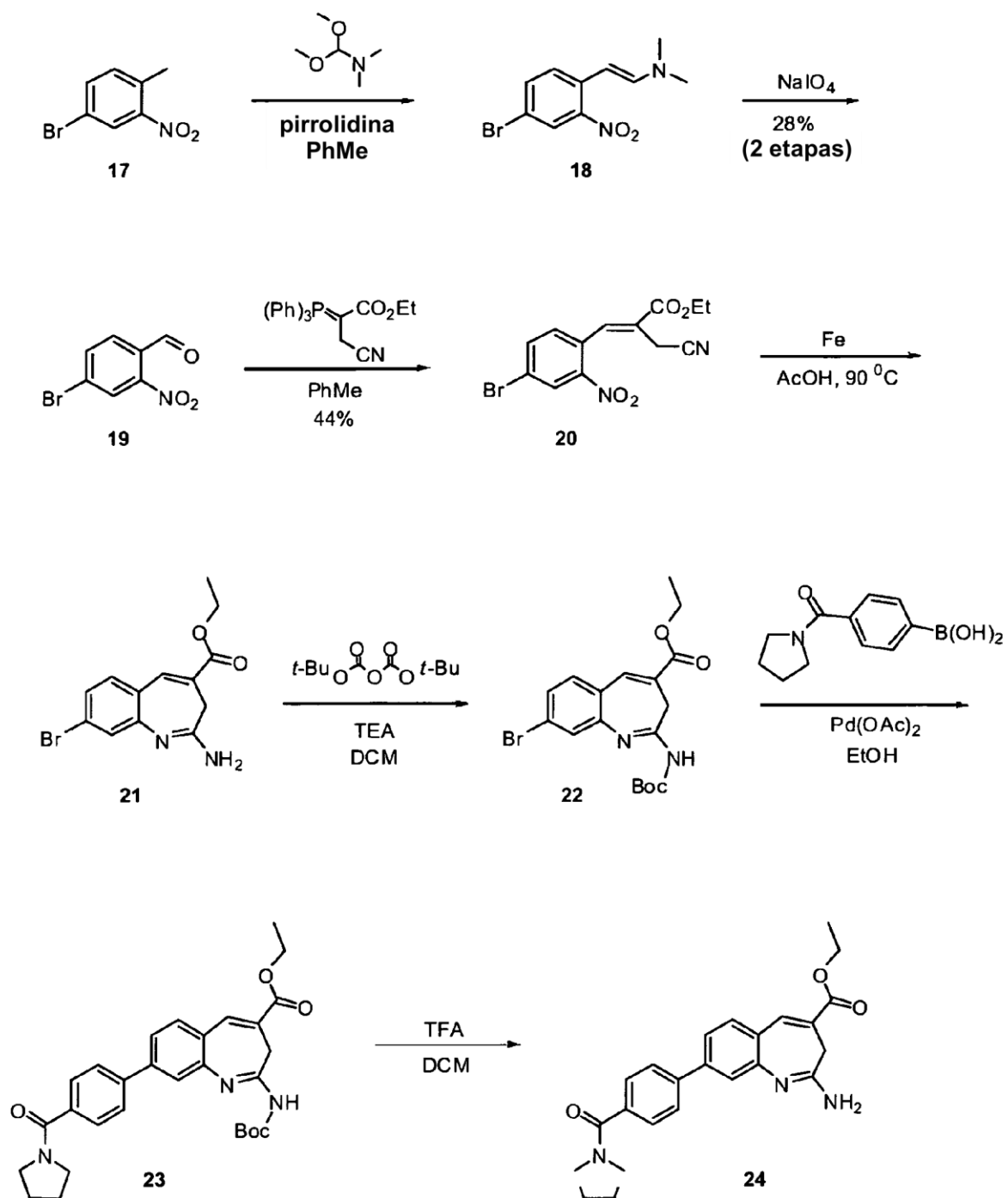


FIG.1