

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 676**

51 Int. Cl.:

C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 223/14 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2010 PCT/US2010/045935**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.02.2011 WO2011022509**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2010 E 10810564 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2467380**

54 Título: **Benzodiazepinas sustituidas como moduladores de receptores de tipo toll**

30 Prioridad:

18.08.2009 US 234971 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

73 Titular/es:

VENTIRX PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
12651 High Bluff Drive Suite 200
San Diego, CA 92130, US y
ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

HOWBERT, JAMES, JEFFRY;
DIETSCH, GREGORY;
HERSHBERG, ROBERT;
BURGESS, LAURENCE, E.;
DOHERTY, GEORGE, A.;
EARY, C. TODD;
GRONEBERG, ROBERT, D. y
JONES, ZACHARY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 617 676 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

Benzodiazepinas sustituidas como moduladores de receptores de tipo toll

5 Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos n.º 61/234,971, presentada el 18 de agosto de 2009.

10 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

15 La presente solicitud se refiere a compuestos, composiciones, kits y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento del cáncer o de una enfermedad alérgica, y para modular el sistema inmunitario de un paciente.

Descripción del estado de la técnica

20 La estimulación del sistema inmunitario, que incluye la estimulación de una de o de ambas de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, es un fenómeno complejo que puede dar como resultado resultados fisiológicos protectores o adversos para el hospedador. En los últimos años, ha habido un interés creciente en los mecanismos subyacentes a la inmunidad innata, que se considera que sirve de inicio y soporte para la inmunidad adaptativa. Este interés se ha visto alimentado, en parte, por el reciente descubrimiento de una familia de proteínas receptoras de patrones de reconocimiento altamente conservados conocidas como los receptores de tipo Toll (TLR) que se cree que están implicadas en la inmunidad innata como receptores para patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Por lo tanto, son de gran interés composiciones y métodos útiles para modular la inmunidad innata, ya que pueden afectar a las estrategias terapéuticas para afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador (EICH), infección, cáncer, e inmunodeficiencia.

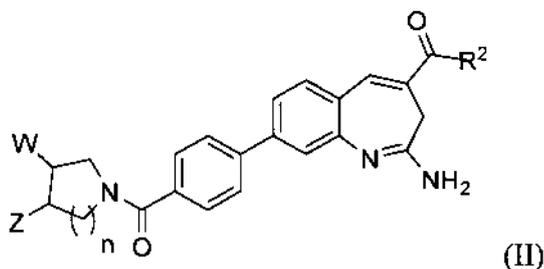
30 Los receptores de tipo Toll (TLR) son proteínas transmembrana de tipo I que permiten a los organismos (incluyendo a los mamíferos) detectar microbios e iniciar una respuesta inmunitaria innata (Beutler, B., Nature 2004, 430:257-263). Contienen dominios citoplasmáticos homólogos y dominios extracelulares ricos en leucina y forman típicamente homodímeros que perciben señales extracelulares (o internalizadas) y posteriormente inician una cascada de transducción de señales mediante moléculas adaptadoras, tales como MyD88 (factor de diferenciación mielóide 88). Existe esta homología en los dominios citoplasmáticos de los TLR por lo que, inicialmente, se sugirió que existen rutas de señalización similares para todos los TLR (Re, F., Strominger, J. L., Immunobiology 2004, 209:191-198). De hecho, todos los TLR pueden activar a NF-κB y a las MAP cinasas; sin embargo, los perfiles de liberación de citocinas/quimiocinas derivados de la activación de los TLR parecen ser únicos para cada TLR. Además, la ruta de señalización que estimula los TLR es muy similar a la ruta que induce el receptor de citocinas IL-1R. Esto puede deberse a la homología que comparten estos receptores, es decir, los dominios TIR (homología de Toll/IL-1 R). Una vez se ha activado el dominio TIR en los TLR y se recluta a MyD88, se produce la activación de la familia IRAK de serina/treonina cinasas que en última instancia promueve la degradación de IκB y la activación de NF-κB (Means T. K., et al. Life Sci. 2000, 68:241-258). Aunque parece que esta cascada está diseñada para permitir que los estímulos extracelulares promuevan los eventos intracelulares, existen pruebas acerca de que algunos TLR migran a endosomas, donde también puede iniciarse la señalización. Este proceso puede posibilitar un contacto íntimo con microbios atrapados y se ajusta al papel de que estos receptores desempeñan un papel en la respuesta inmunitaria innata (Underhill, D. M., et al., Nature 1999, 401:811-815). Este proceso también podría posibilitar que los ácidos nucleicos, liberados por tejidos dañados (por ejemplo, en una enfermedad inflamatoria) o por la apoptosis, desencadenen una respuesta mediante presentación endosómica. Entre los mamíferos, existen 11 TLR que coordinan esta rápida respuesta. Una hipótesis que se planteó hace años (Janeway, C. A., Jr., Cold Spring Harb. Syrup. Quant. Biol. 1989, 54:1-13) acerca de que la respuesta inmunitaria innata inicia la respuesta inmunitaria adaptativa mediante el patrón de activación de TLR causado por los microbios, se ha confirmado recientemente. Por lo tanto, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) presentados por un grupo diverso de organismos infecciosos, da como resultado una respuesta inmunitaria innata que implica determinadas citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento seguido de una respuesta inmunitaria adaptativa a medida del patógeno infeccioso mediante presentación de antígenos, dando como resultado la producción de anticuerpos y la generación de células T citotóxicas.

60 Durante mucho tiempo se ha apreciado el lipopolisacárido bacteriano gramnegativo (LPS) como adyuvante e inmunoestimulante y como herramienta farmacológica para inducir una reacción inflamatoria en mamíferos similar al choque septicémico. Usando una estrategia genética, se identificó el TLR4 como receptor para el LPS. El descubrimiento de que el LPS es un agonista de TLR4 ilustra la utilidad de la modulación de TLR para vacunas y el tratamiento de enfermedades humanas (Aderem, A.; Ulevitch, R. J., Nature 2000, 406:782-787). Recientemente se ha observado que diversos agonistas de TLR pueden activar a células B, neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, células endoteliales y varios tipos de epitelios, además de regular la proliferación y la apoptosis de determinados tipos celulares.

- Hasta la fecha, TLR7 y TLR8, que son hasta cierto punto similares, se han caracterizado como receptores para ARN monocatenario encontrado en los compartimentos endosómicos y por lo tanto, se cree que son importantes para la respuesta inmunitaria frente a la exposición vírica. El Imiquimod, un fármaco antivírico/anticáncer tópico aprobado, se ha descrito recientemente como un agonista de TLR7 que ha demostrado eficacia clínica en determinados trastornos de la piel (Miler R. L., et al., Int. J. Immunopharm. 1999, 21:1-14). Este fármaco de molécula pequeña se ha descrito como un mimético estructural del ARNss. El TLR8 se describió por primera vez en el año 2000 (Du, X., et al., European Cytokine Network 2000 (Sept.), 11(3):362-371) y rápidamente se adscribió como implicado en la respuesta inmunitaria innata a la infección vírica (Miettinen, M., et al., Genes and Immunity 2001 (Oct.), 2(6):349-355).
- Recientemente, se ha comunicado que determinados compuestos de imidazoquinolina que tienen actividad antivírica son ligandos de TLR7 y TLR8 (Hemmi H., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:196-200; Jurk M., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:499). Las imidazoquinolinas son potentes activadores sintéticos de las células inmunitarias con propiedades antivíricas y antitumorales. Usando macrófagos de ratones de tipo silvestre y deficientes para MyD88, Hemmi et al. comunicaron recientemente que dos imidazoquinolinas, imiquimod y resiquimod (R848), inducen al factor de necrosis tumoral (TNF) y a la interleucina-12 (IL-12) y activan al NF- κ B únicamente en células de tipo silvestre, lo que es coherente con la activación a través de un TLR (Hemmi H., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:196-200). Los macrófagos de ratones deficientes para TLR7 pero no para otros TLR no produjeron citocinas detectables en respuesta a estas imidazoquinolinas. Además, las imidazoquinolinas indujeron la proliferación dependiente de la dosis de células B esplénicas y la activación de cascadas de señalización intracelulares en células de ratones de tipo silvestre pero no TLR7-/- . Los análisis de luciferasa determinaron que la expresión de TLR7 humano, pero no de TLR2 o TLR4, en células de riñón embrionario humano da como resultado la activación de NF- κ B en respuesta al resiquimod. Por lo tanto, los hallazgos de Hemmi et al. sugieren que estos compuestos de imidazoquinolina son ligandos no naturales de TLR7 que pueden inducir la señalización a través de TLR7. Recientemente, se ha comunicado que R848 es también un ligando para TLR8 humano (Jurk M., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:499). Además, el documento US 2008/0234251 A1 divulga benzodiazepinas 8-sustituidas como moduladores de receptores de tipo Toll y su uso para el tratamiento de la autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, infección, septicemia, cáncer e inmunodeficiencia. Las benzodiazepinas 8-sustituidas divulgadas en el documento US 2008/0234251 A1 son estructuralmente diferentes respecto de aquellas de la presente invención.
- A la vista del gran potencial terapéutico para los compuestos que modulan los receptores de tipo toll, y a pesar de los estudios que ya se han realizado, existe una necesidad sustancial y continua de expandir su uso y beneficios terapéuticos.

Sumario de la invención

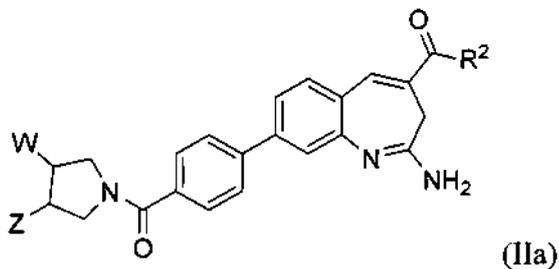
- Las composiciones descritas en el presente documento son útiles para modular las respuestas inmunes *in vitro* e *in vivo*. Tales composiciones encontrarán uso en una diversidad de aplicaciones clínicas, tales como en métodos para tratar o prevenir afecciones que implican actividad inmune indeseada, incluyendo trastornos inflamatorios y autoinmunes.
- Específicamente, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula II:



- o un tautómero, enantiómero o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- W es H u -OH; Z es H u -OH; y cuando W es H, Z es OH y cuando W es OH, Z es H u OH; n es 1 o 2;
 R^2 se selecciona entre OR^{14} y NR^6R^7 ;
 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o bencilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, o bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -F, - OR^8 , - $NR^{12}SO_2R^{13}$, - $C(=O)NR^{12}R^{13}$ o R^6 y R^7 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, adicionalmente en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;
 R^8 se selecciona entre nitrógeno y alquilo, y
 R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con -OH.

La invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula IIa:



5 o un tautómero, enantiómero o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W, Z y R² son como se han definido en la fórmula II.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por consiguiente, la presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico.

La presente divulgación muestra además 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 eficaz de un compuesto de la invención, o una sal del mismo. En un aspecto, el método inhibe la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR7 y/o TLR8.

La presente divulgación muestra además métodos para modular la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto, que comprenden administrar a un paciente que tiene o que está en riesgo de desarrollar inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 un compuesto de invención, o una sal del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en el sujeto.

La presente divulgación muestra además métodos para modular la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto, que comprenden administrar a un paciente que tiene o que está en riesgo de desarrollar inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 un compuesto de invención, o una sal del mismo, en una cantidad eficaz para promover la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en el sujeto.

Además, la presente divulgación presenta métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediante la modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8, que comprenden administrar a un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano, que tiene o está en riesgo de desarrollar dicha enfermedad o afección, un compuesto de la invención, o una sal del mismo.

La presente divulgación muestra además métodos para modular el sistema inmunitario de un mamífero, que comprenden administrar a un mamífero un compuesto de la invención, o una sal del mismo, en una cantidad eficaz para modular dicho sistema inmunitario.

Además, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal del mismo para su uso como medicamento en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento (por ejemplo, cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto, y enfermedad de injerto contra hospedador) en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece dicha enfermedad o afección. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento (por ejemplo, cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto, y enfermedad de injerto contra hospedador) en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que padece dicha enfermedad o afección.

Además, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal del mismo para su uso como medicamento en la prevención de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento (por ejemplo, cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto, y enfermedad de injerto contra hospedador) en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, expuesto a o con predisposición a la enfermedad o afección, pero el mamífero aún no experimenta o muestra síntomas de dicha enfermedad o afección. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento (por ejemplo, cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto, y enfermedad de injerto contra hospedador) en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que padece dicha enfermedad o afección.

La enfermedad o trastorno se selecciona entre, por ejemplo, cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto, y enfermedad de injerto contra hospedador.

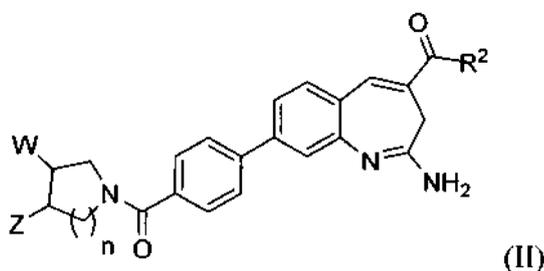
La presente invención proporciona además kits que comprenden uno o más compuestos de la invención, o una sal del mismo. El kit puede comprender además un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico.

- 5 Otro aspecto muestra intermedios para preparar compuestos de fórmula I. Pueden usarse determinados compuestos de fórmula I como intermedios para otros compuestos de fórmula I.

Las ventajas adicionales y las características novedosas de la presente invención se expondrán en parte de la descripción que sigue, y en parte, serán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de la siguiente memoria descriptiva o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden realizarse y obtenerse mediante las instrumentalidades, combinaciones, composiciones, y métodos indicados de manera particular en las reivindicaciones adjuntas.

15 Descripción detallada de la invención

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



20 o un tautómero, enantiómero o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

W es H u -OH; Z es H u -OH; y cuando W es H, Z es OH y cuando W es OH, Z es H u OH;

n es 1 o 2;

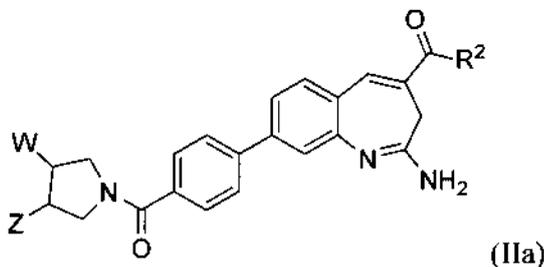
25 R^2 se selecciona entre OR^{14} y NR^6R^7 ;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o bencilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -F, - OR^8 , - $NR^{12}SO_2R^{13}$, - $C(=O)NR^{12}R^{13}$ o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, adicionalmente en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

30 R^8 se selecciona entre nitrógeno y alquilo, y

R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con -OH. En una realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula IIa:

35

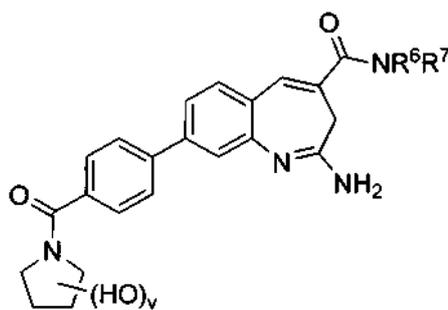


40 o un tautómero, enantiómero, o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W, Z y R^2 son como se han definido para la fórmula II.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, que tiene la fórmula II o IIa, en la que la estereoquímica del centro estereogénico adyacente a Z es la configuración R. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en la que la estereoquímica del centro estereogénico adyacente a Z es la configuración S. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en la que la estereoquímica del centro estereogénico adyacente a W es la configuración R. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en la que la estereoquímica del centro estereogénico adyacente a W es la configuración S. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en la que la estereoquímica del centro estereogénico adyacente a Z es la configuración R y el estereocentro adyacente a W es la

configuración S. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en la que la estereoquímica del centro estereogénico adyacente a Z es la configuración R y el estereocentro adyacente a W es la configuración R. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en la que la estereoquímica del centro estereogénico adyacente a Z es la configuración S y el estereocentro adyacente a W es la configuración R. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en la que la estereoquímica del centro estereogénico adyacente a Z es la configuración S y el estereocentro adyacente a W es la configuración S.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula VIIa:



(VIIa)

o un tautómero, enantiómero o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

v es 0, 1 o 2;

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente propilo opcionalmente sustituido con uno o más -OH, en el que uno de R⁶ o R⁷ está sustituido con uno o más -OH y el otro está sin sustituir.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, que tiene la fórmula II o IIa, en la que R² es -OR¹⁴. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en la que R¹⁴ es alquilo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en la que el alquilo es etilo.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto o una sal del mismo, que tiene la fórmula II o IIa, en la que R² es -NR⁶R⁷. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que uno de R⁶ o R⁷ es H y el otro es alquilo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que ambos R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente alquilo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que cada alquilo se selecciona independientemente entre isopropilo, propilo, isobutilo, y secbutilo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -OH. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que el alquilo está sustituido con un -OH. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que el estereocentro adyacente al grupo -OH es la configuración S.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que el estereocentro adyacente al grupo OH es la configuración R. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que el alquilo está sustituido con dos -OH. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más -O(alquilo). En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que el alquilo está sustituido con un -O(alquilo). En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que el alquilo está sustituido con dos -O(alquilo).

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto o una sal del mismo, que tiene la fórmula II o IIa, en la que R² es -NR⁶R⁷. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que uno de R⁶ o R⁷ es alquilo, y el otro es bencilo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que el bencilo está sustituido con -OH.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, que tiene la fórmula II o IIa, en la que R² es -NR⁶R⁷. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que uno de R⁶ o R⁷ es alquilo y el otro es H. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que un alquilo está sustituido con -NR¹²SO₂R¹³. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que R¹² es H. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que R¹³ es metilo.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto o una sal del mismo, que tiene la fórmula II o IIa, en la que R² es -NR⁶R⁷. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que uno de R⁶ o R⁷ es alquilo y el otro es H. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que un alquilo está sustituido con -C(=O)NR¹²R¹³. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que R¹² y R¹³ con ambos H.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto o una sal del mismo, que tiene la fórmula II o IIa, en la que R² es -NR⁶R⁷. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que R⁶ y R⁷ son ambos propilo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que, en el que uno de R⁶ o R⁷ es cicloalquilo y el otro es heterocicloalquilo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que cicloalquilo es ciclopropilo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que heterocicloalquilo es piperidina.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto o una sal del mismo, que tiene la fórmula II o IIa, en la que R² es -NR⁶R⁷. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o sal del mismo, en el que R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico. En una realización, la invención se refiere a un compuesto, en el que el anillo heterocíclico se selecciona entre pirrolidina y piperidina.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto o una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre un compuesto de la Tabla 1 (fórmula I). En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el Compuesto 104, 105, 106, 109, 110, 127, 128, 129, 130 y 182 (fórmula II). En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el Compuesto 104, 105, 106, 109, 110, 127, 128, 129, 130 y 182 (fórmula IIa). En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el Compuesto 104, 105, 106, 109, 110, 127, 128, 129, 130, 182, 227, 228, 230, 232, 233, 234 y 235 (fórmula VIIa).

Un aspecto de la invención se refiere a una sal de un compuesto de la invención, en el que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la invención se refiere a un kit para tratar el cáncer o una enfermedad alérgica, que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal del mismo; y
- b) opcionalmente, instrucciones para su uso.

En una realización, la invención que se refiere al kit puede comprender además (c) una segunda composición farmacéutica, en el que la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8. En una realización, la invención que se refiere al kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas composiciones farmacéuticas primera y segunda a un paciente que lo necesite.

Un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la invención o una sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.

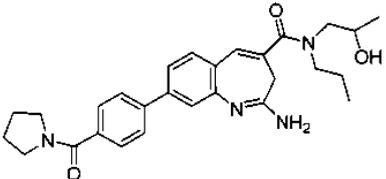
Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer o para modular el sistema inmunitario del paciente.

En el presente documento se divulga también un método para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal del mismo.

Además, en el presente documento se divulga un método para modular el sistema inmunitario de un paciente, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal del mismo.

La invención incluye un compuesto seleccionado entre los compuestos listados en la Tabla 1.

Tabla 1.

n.º	Estructura Química	n.º	Estructura Química
		104	

n.º	Estructura Química	n.º	Estructura Química
105		106	
109		110	
127		128	
129		130	
		182	
227		228	
		230	
		232	

n.º	Estructura Química	n.º	Estructura Química
233		234	
235			

En un aspecto, la invención incluye un compuesto, o una sal del mismo, con un valor de $CM_{50} \leq 25,000$ nM para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o una sal del mismo, con un valor de $CM_{50} \leq 10,000$ nM para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o una sal del mismo, con un valor de $CM_{50} \leq 1,000$ nM para TLR8.

5 En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o una sal del mismo, con un valor de $CM_{50} \leq 100$ nM para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o una sal del mismo, con un valor de $CM_{50} \leq 25$ nM para TLR8.

En un aspecto, la invención incluye un compuesto o una sal del mismo, con un valor de $CM_{50} \leq 25,000$ nM para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o una sal del mismo, con un valor de $CM_{50} \leq 10,000$ nM para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o una sal del mismo, con un valor de $CM_{50} \leq 1,000$ nM para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o una sal del mismo, con un valor de $CM_{50} \leq 100$ nM para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o una sal del mismo, con un valor de $CM_{50} \leq 25$ nM para TLR7.

10

En un aspecto, la invención no incluye un compuesto o una sal del mismo, con una $CM_{50} > 25,000$ para TLR7. En un aspecto, la invención no incluye un compuesto o una sal del mismo, con una $CM_{50} > 25,000$ para TLR8. En un aspecto, la invención no incluye un compuesto o una sal del mismo, con valores de $CM_{50} > 25,000$ para TLR7 y para TLR8.

15

Otro aspecto de la invención se refiere a fármacos blandos (también conocidos como "antefármacos"). Los "fármacos blandos" pueden definirse como compuestos químicos biológicamente activos (fármacos) que se desactivan metabólicamente después de que logren su papel terapéutico en su sitio de acción previsto. El uso de fármacos blandos, en lugar de sus análogos no desactivables, puede evitar efectos secundarios no deseados. En un aspecto, la eliminación metabólica de los fármacos blandos se produce a una velocidad controlable de un modo predecible. Una realización de la invención se refiere a compuestos que son fármacos blandos. Específicamente, la invención se refiere a compuestos que se diseñan para su escisión *in vivo*, después de lograr su efecto terapéutico, en un resto menos activo. La invención se refiere a compuestos que están diseñados para escindirse *in vivo*, después de lograr su efecto terapéutico, en un resto no tóxico. Los fármacos blandos de la invención incluyen compuestos, tales como el compuesto 139, 220, 211, 187, 190, 203, 204, 206, 207, 208, 212 y 210.

20

25

La expresión "compuesto de la invención" se refiere a compuestos ilustrados y compuestos cubiertos bajo las fórmulas descritas en el presente documento.

30

El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces 2 hidrógenos en el átomo están reemplazados. Enlaces dobles de anillo, tal como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

35

Una estructura química que muestra una representación de línea discontinua para un enlace químico indica que el enlace está presente opcionalmente. Por ejemplo, una línea discontinua dibujada junto a un enlace sencillo sólido indica que el enlace puede ser tanto un enlace sencillo como un doble enlace.

40

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo en el anillo.

45

El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a doce, incluyendo de uno a diez átomos de carbono (C_1 - C_{10}), de uno a seis átomos de carbono (C_1 - C_6) y de uno a cuatro átomos de carbono (C_1 - C_4). Los ejemplos de radicales alquilo incluyen restos de hidrocarburo, tales como, pero sin limitarse a: metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$),

50

2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$),
 5 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, y 1-octilo.

10 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene de dos a 10 átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$), incluyendo de dos a seis átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y de dos a cuatro átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_4$), y al menos un doble enlace, e incluye, pero sin limitación, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares, en el que el radical alquenilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o, de forma alternativa, orientaciones "E" y "Z". El término "alquenilo" incluye alilo.

15 El término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$), incluyendo de dos a 10 átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$), de dos a seis átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_6$) y de dos a cuatro átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_4$), que contiene al menos un triple enlace. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares, en el que el radical alquinilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes que se describen en el presente documento.

20 Los términos "carbociclo" y "carbociclilo" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_{12}$), incluyendo de tres a diez átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) y de tres a seis átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_6$). El término "cicloalquilo" se refiere a estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero son Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo como un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema bicíclico [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.

35 El término "cicloalquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado que tiene de tres a diez átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), incluyendo de tres a seis átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_6$) y que tiene al menos un doble enlace dentro del carbociclo.

40 El término "heteroalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado, de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$), incluyendo de uno a seis átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y de uno a cuatro átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_4$), en el que al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre N, O, o S, y en el que el radical puede ser un radical de carbono o un radical heteroaromático (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el centro o en el extremo del radical). El radical heteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. El término "heteroalquilo" abarca radicales alcoxi y heteroalcoxi.

45 Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" y "heterociclilo" se usan de un modo intercambiable en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos de anillo, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de los átomos C, donde uno o más átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes que se describen más adelante. El radical puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. El término incluye además sistemas de anillo condensados que incluyen un heterociclo condensado a un grupo aromático. "Heterocicloalquilo" también incluye radicales donde los radicales de heterociclo están condensados con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 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-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, azabicyclo[2,2,2]hexanilo, 3H-indolil quinolizilil y N-piridil ureas. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Los grupos anteriores, como se derivan de los grupos listados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N donde sea posible. Por ejemplo, un grupo obtenido a partir de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Adicionalmente, un grupo obtenido a partir de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están sin sustituir o, según se especifique, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

dialquilamino (C₁-C₆), alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo (C₁-C₆), monoalquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆) o dialquilamino (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆).

5 El término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo), o múltiples anillos condensados en los que al menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, etc.), que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo. En una realización, el arilo es un arilo de 6 miembros. Por ejemplo, arilo es fenilo.

10 El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de 5, 6, o 7 miembros de anillo e incluye sistemas de anillo condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo: 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, isobenzofuran-1(3H)-ona, y furopiridinilo. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo.

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

25 El término "oxo" representa =O.

Un grupo "(alquil)arilo", tal como se usa en el presente documento, es un sustituyente de arilo que está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de uno a doce átomos de carbono. En un aspecto, el sustituyente de arilo está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 1-6 átomos de carbono. El resto alquilo del grupo (alquil)arilo está opcionalmente sustituido. En una realización, el arilo es un arilo de 6 miembros. Por ejemplo, arilo es fenilo.

Un grupo "(alquil)heterocicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, es un sustituyente de heterociclo que está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de uno a doce átomos de carbono. En un aspecto, el sustituyente de heterociclo está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 1-6 átomos de carbono. El resto alquilo del grupo (alquil)heterociclo está opcionalmente sustituido.

Un grupo "(alquil)cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, es un sustituyente de cicloalquilo que está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de uno a doce átomos de carbono. En un aspecto, el sustituyente de cicloalquilo está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 1-6 átomos de carbono. El resto alquilo del grupo (alquil)cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

Un grupo "(alquil)cicloalqueno", tal como se usa en el presente documento, es un sustituyente de cicloalqueno que está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de uno a doce átomos de carbono. En un aspecto, el sustituyente de cicloalqueno está unido a un compuesto mediante un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 1-6 átomos de carbono. El resto alquilo del grupo (alquil)cicloalqueno está opcionalmente sustituido.

50 Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden por tanto producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o nombrado de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en la reivindicaciones está destinado a incluir enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros, racémicas u otras, de los mismos. Por consiguiente, esta invención también incluye todos estos isómeros, incluyendo mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

60 Pueden separarse mezclas diastereoméricas en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas por métodos conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Pueden separarse enantiómeros convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. También pueden separarse enantiómeros mediante el uso de una columna de HPLC quiral. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase una discusión en el capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

En las estructuras que se muestran en el presente documento, cuando no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan e incluyen todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña sólida o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define de esa misma manera.

5 Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método, tal como formación de diastereómeros, usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3):283-302). Pueden separarse mezclas
10 racémicas de compuestos quirales de la invención y aislarse por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: *Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology*, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

Bajo el método (1), pueden formarse sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, *a*-metil-13-feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Puede
20 inducirse la separación de las sales diastereoméricas por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido alcanfor sulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico puede resultar en la formación de sales diastereoméricas.

25 Como alternativa, por el método (2), el sustrato que debe resolverse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. *"Stereochemistry of Organic Compounds"*, John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Pueden formarse compuestos diastereoméricos haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos derivatizantes enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para
30 determinar la pureza óptica implica hacer ésteres quirales, por ejemplo, un éster mentílico, tal como cloroformiato de (-) mentilo, en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de *a*-metoxi-*a*-(trifluorometil)fenilo (Jacob III, (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro de NMR para determinar la presencia de dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Pueden separarse y aislarse diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos por cromatografía de fase normal y de fase inversa, siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Por el método (3), una mezcla
35 racémica de dos enantiómeros puede separarse por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (*Chiral Liquid Chromatography* (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, (1990) *J. of Chromatogr.* 513:375-378). Pueden distinguirse enantiómeros enriquecidos o purificados por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

40 "Tautómero" se refiere a un tautómeros cuyas estructuras se diferencian notablemente en la disposición de átomos, pero que existen con un equilibrio fácil y rápido. Debe entenderse que los compuestos de la invención pueden representarse como diferentes tautómeros. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas están destinadas a estar dentro del alcance de la invención, y el nombrado de los compuestos no excluye ninguna forma tautomérica.
45

La presente invención está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los
50 isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Además de los compuestos de la invención, la invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

55 Una "sal farmacéuticamente aceptable", a menos que se indique lo contrario, incluye sales que conservan la eficacia biológica de los ácidos libres y bases del compuesto especificado y que no son biológicamente ni de ningún otro modo indeseables. Un compuesto de la invención puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico o ambos grupos funcionales, y en consecuencia reacciona con cualquiera de una diversidad de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los
60 ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, incluyendo tales sales sulfatos, piro sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos,
65

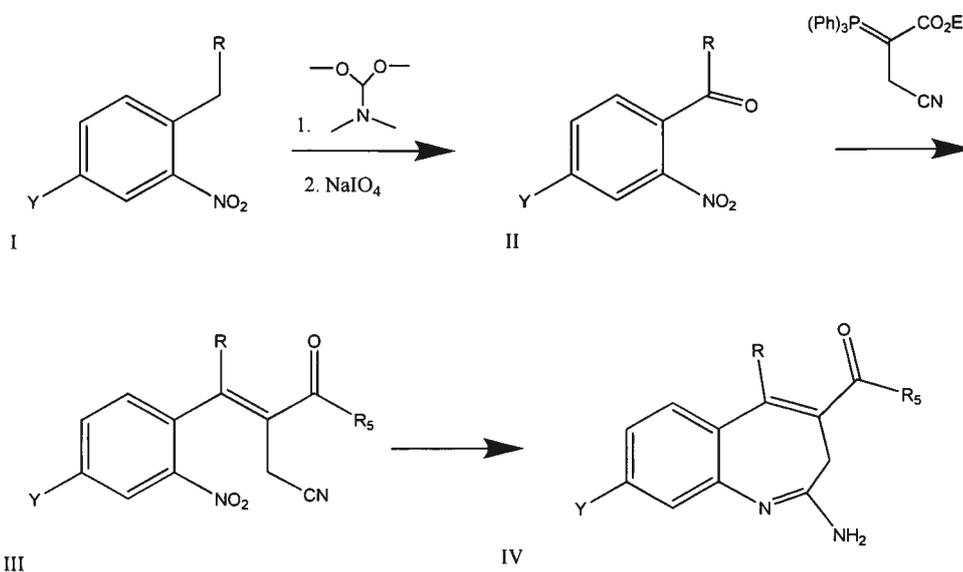
fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos. Puesto que un solo compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un solo compuesto.

5 Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, particularmente un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tales como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídico, tal como como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxí ácido, 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.

15 Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica. Los ejemplos de sales inorgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Los ejemplos de sales de bases orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, bis(2-hidroxiethyl)amonio, feniletilbencilamina, dibenciletildiamina, y sales similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas formadas con procaína, quinina y N,metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

25 La presente invención también proporciona sales de compuestos de la invención que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, pero que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de la invención y/o para separar enantiómeros de la invención.

30 Los compuestos de la invención pueden prepararse usando las rutas de reacción y esquemas de síntesis como se describen en el Esquema I, empleando las técnicas disponibles en la materia usando materiales de partida que están fácilmente disponibles.



Esquema I

35 En el Esquema I, pueden prepararse compuestos de Fórmula II a partir de un alquil areno de Fórmula I mediante tratamiento con dimetilformamida dimetil acetal con o sin el uso de pirrolidina (J. Org. Chem., (1986), 51(26), 5106-5110) en DMF a 70-90 °C. El intermedio en bruto (no mostrado) puede escindirse para dar el aldehído de Fórmula II con NaIO₄ en THF/tampón fosfato de pH 7,2 a, o aproximadamente, a temperatura ambiente. El aldehído de Fórmula II puede olefinarse con iluro de fosfonio en tolueno a temperaturas que varían de 70 a 110 °C (1 - 16 horas) para dar compuestos de Fórmula III. Los compuestos de Fórmula IV pueden prepararse a partir de un compuesto de Fórmula III usando polvo de hierro en ácido acético. La reacción puede realizarse a temperaturas de aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 3 - 14 horas.

Nótese que algunas de las preparaciones de compuestos de la invención descritas en el presente documento pueden requerir la protección de funcionalidades remotas. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad y las condiciones usadas en los métodos de preparación y pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Tales métodos de protección/desprotección son bien conocidos para los expertos en la materia.

Los compuestos de la invención encuentran uso en una diversidad de aplicaciones. Por ejemplo, en determinados aspectos, la divulgación muestra métodos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. Los métodos son útiles, por ejemplo, cuando es deseable alterar la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un ligando de TLR7 y/o TLR8 adecuado o un agonista de la señalización de TLR7 y/o TLR8.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "ligando de TLR7 y/o TLR8", "ligando para TLR7 y/o TLR8" y "agonista de la señalización de TLR7 y/o TLR8" se refieren a una molécula, distinta de un compuesto de la invención, que interacciona directamente o indirectamente con TLR7 y/o TLR8 e incluye señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. En determinadas realizaciones, un ligando de TLR7 y/o TLR8 es un ligando natural, es decir, un ligando de TLR7 y/o TLR8 que se encuentra en la naturaleza. En determinadas realizaciones, un ligando de TLR7 y/o TLR8 se refiere a una molécula distinta de TLR7 y/o TLR8, por ejemplo, una molécula preparada por la actividad humana.

El término "modular" como se usa en el presente documento con respecto a los receptores de TLR7 y/o TLR8 significa la mediación de una respuesta farmacodinámica en un sujeto (i) inhibiendo o activando el receptor, o (ii) afectando directamente o indirectamente la regulación normal de la actividad del receptor. Los compuestos que modulan la actividad del receptor incluyen agonistas, antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos y compuestos que afectan directa o indirectamente 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. Como alternativa, un agonista puede combinarse de manera indirecta con un receptor, por ejemplo, (a) formando un complejo con otra molécula que se une directamente al receptor, o (b) dando como resultado de otro modo la modificación de otro compuesto, de tal forma que el otro compuesto se una directamente al receptor. Un agonista puede citarse como un agonista de un TLR particular (por ejemplo, un agonista de TLR7 y/o de TLR8). La expresión "agonista parcial" se refiere a un compuesto que produce una respuesta celular parcial pero no una completa. Se conocen en la técnica ensayos relacionados con TLR7 y TLR8 (por ejemplo, Gorden et al., Journal of Immunology 177, págs. 8164-8170 (2006) y Zhu et al., Molecular Immunology, vol. 45 (11), págs. 3238-3242 (2008)).

El término "antagonista", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que compite con un agonista o un agonista parcial por la unión a un receptor, bloqueando de este modo la acción de un agonista o agonista parcial en el receptor. Más específicamente, un antagonista es un compuesto que inhibe la actividad de TLR7 o TLR8 en el receptor TLR7 o TLR8, respectivamente. "Inhibir" se refiere a cualquier reducción medida de la actividad biológica. Por lo tanto, tal como se usa en el presente documento, "inhibir" o "inhibición" puede citarse como un porcentaje de un nivel de actividad normal.

Tal como se describe en el presente documento, un método para tratar o prevenir una afección o trastorno tratable mediante la modulación de la actividad celular mediada por TLR7 y/o TLR8 comprende administrar a dicho sujeto una composición que comprende un compuesto de la invención en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la afección o trastorno. La expresión "mediado por TLR7 y/o TLR8" se refiere a una actividad biológica o bioquímica que es el resultado de la función de TLR7 y/o TLR8.

Las afecciones y trastornos que pueden tratarse mediante los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, cáncer, enfermedades asociadas con el complejo inmune, enfermedades o trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, inmunodeficiencia, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, alergias, enfermedad cardiovascular, enfermedad fibrótica, asma, infección, y septicemia.

Más específicamente, los métodos útiles en el tratamiento de afecciones que incluyen el cáncer (vacuna terapéutica o para el cáncer), enfermedades alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma), enfermedades infecciosas (profilaxis con vacuna y antivírico), e inmunodeficiencia emplearán compuestos de la invención que inhiben la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8.

Como alternativa, los métodos útiles en el tratamiento de afecciones que implican enfermedades autoinmunes, CF, septicemia, rechazo de injerto, y EICH emplearán generalmente los compuestos de la invención que aumentan la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8.

En algunos casos, pueden usarse las composiciones para inhibir o promover la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un ligando o agonista de la señalización de TLR7 y/o TLR8. En otros casos, pueden usarse las composiciones para inhibir o promover la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto.

El término "tratar", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo otra cosa, significa al menos

mitigar una enfermedad o afección e incluye, pero sin limitación, modular y/o inhibir una enfermedad o afección existente, y/o aliviar la enfermedad o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicha enfermedad o afección. El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo otra cosa, se refiere al acto de tratar, del modo que se define "tratar" inmediatamente antes. El tratamiento terapéutico se refiere al tratamiento iniciado después de la observación de síntomas y/o ante la sospecha de exposición a un agente causante de la enfermedad o afección. En general, el tratamiento terapéutico puede reducir la gravedad y/o la duración de los síntomas asociados con la enfermedad o afección.

Tal como se usa en el presente documento, "prevenir" significa hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de una enfermedad o afección, es decir, inhibir la aparición de una enfermedad o afección en un sujeto que puede estar expuesto a o con predisposición a la enfermedad o afección, pero que aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad o afección. Tratamiento profiláctico significa que se administra un compuesto de la invención a un sujeto antes de que se observen síntomas y/o de que se sospeche la exposición a un agente causante de la afección (por ejemplo, un patógeno o carcinógeno). En general, el tratamiento profiláctico puede reducir (a) la probabilidad que un sujeto que recibe el tratamiento desarrolle la afección y/o (b) la duración y/o gravedad de los síntomas en caso de que el sujeto desarrolle la afección.

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "enfermedad autoinmune", "trastorno autoinmune" y "autoinmunidad" se refieren a una lesión aguda o crónica de causa inmunológica en un tejido u órgano procedente del hospedador. El término abarca los fenómenos de autoinmunidad tanto celulares como mediados por anticuerpos, así como autoinmunidad específica de un órgano o no específica de un órgano. Las enfermedades autoinmunes incluyen diabetes mellitus insulino dependiente, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, aterosclerosis, y enfermedad inflamatoria del intestino. Las enfermedades autoinmunes también incluyen, sin limitación, espondilitis anquilosante, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Bechet, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain Barre, tiroiditis de Hashimoto, trombocitopenia idiopática, miastenia grave, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis biliar primaria, psoriasis, sarcoidosis, colangitis esclerosante, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica (esclerodermia y síndrome de CREST), arteritis de Takayasu, arteritis temporal, y granulomatosis de Wegener. Las enfermedades autoinmunes también incluyen determinadas enfermedades asociadas con el complejo inmune.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad fibrótica" se refiere a enfermedades o trastornos que implican una formación excesiva y persistente de tejido cicatrizal asociada con el fallo orgánico en una diversidad de enfermedades crónicas que afectan a los pulmones, riñones, ojos, corazón, hígado, y la piel. Aunque el remodelado y la cicatrización de tejidos forman parte del proceso normal de curación de heridas, las lesiones o daños repetidos pueden ocasionar una cicatrización persistente y excesiva y, en última instancia, insuficiencia orgánica.

Las afecciones fibróticas incluyen enfermedad pulmonar fibrótica difusa, enfermedad renal crónica, incluyendo enfermedad renal diabética; fibrosis hepática (por ejemplo, enfermedad hepática crónica (EHC) causada por lesiones continuas y repetidas en el hígado debidas a causas tales como las hepatitis B y C víricas, la cirrosis alcohólica o la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), o colangitis esclerosante primaria (PSC), o enfermedades raras caracterizadas por una destrucción inflamatoria fibrosante de los conductos biliares dentro y fuera del hígado, que dan lugar a estasis biliar, fibrosis hepática, y en última instancia a cirrosis, y enfermedad hepática en fase terminal); fibrosis pulmonar (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (FPI)); y esclerosis sistémica (un trastorno degenerativo en el que se produce una fibrosis excesiva en múltiples sistemas orgánicos, incluyendo la piel, vasos sanguíneos, corazón, pulmones, y riñones).

Otros ejemplos incluyen fibrosis quística del páncreas y los pulmones; fibrosis por inyección, que puede producirse como una complicación de las inyecciones intramusculares, especialmente en niños; fibrosis endomiocárdica; fibrosis de mediastino, mielofibrosis; fibrosis retroperitoneal; fibrosis masiva progresiva, una complicación de la neumoconiosis de los trabajadores del carbón; fibrosis sistémica nefrogénica; y complicaciones por determinados tipos de implantes quirúrgicos (por ejemplo, de aparición en intentos de crear un páncreas artificial para el tratamiento de la diabetes mellitus).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad cardiovascular" se refiere a enfermedades o trastornos del sistema cardiovascular que implican un componente inflamatorio, y/o la acumulación de placa, incluyendo, sin limitación, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, aterosclerosis, y arteroesclerosis.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "cáncer" y "tumor" se refieren a una afección en la que están presentes células originarias del hospedador que se replican de manera anómala en una cantidad detectable en un sujeto. El cáncer puede ser un cáncer maligno o no maligno. Los cánceres o tumores incluyen, pero sin limitación, cáncer del tracto biliar; cáncer de cerebro; cáncer de mama; cáncer de cuello de útero; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer de endometrio; cáncer de esófago; cáncer gástrico (de estómago); neoplasias intraepiteliales; leucemias; linfomas; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (por ejemplo, microcítico y no microcítico); melanoma; neuroblastomas; cáncer oral; cáncer de ovario; cáncer de páncreas; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer renal (de riñón); sarcomas; cáncer de piel; cáncer testicular; cáncer de tiroides; así como otros carcinomas y sarcomas. Los

cánceres pueden ser primarios o metastásicos.

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "enfermedad inflamatoria" y "trastorno inflamatorio" se refieren a una afección caracterizada por inflamación, por ejemplo, una reacción protectora localizada del tejido a la irritación, lesión, o infección, caracterizada por dolor, enrojecimiento, inflamación, y en algunos casos pérdida de función. Las enfermedades o trastornos inflamatorios incluyen, por ejemplo, alergia, asma, y erupción alérgica.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad asociada con el complejo inmune" se refiere a cualquier enfermedad caracterizada por la producción y/o deposición en tejido de complejos inmunes (es decir, cualquier conjugado que incluya un anticuerpo y un antígeno unido específicamente al anticuerpo), incluyendo, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedades del tejido conectivo relacionadas, artritis reumatoide, enfermedad de complejo inmune relacionada con la hepatitis C y la hepatitis B (por ejemplo, crioglobulinemia), síndrome de Bechet, glomerulonefritis autoinmunitarias, y vasculopatía asociada con la presencia de complejos inmunes de LDL/anti-LDL.

Tal como se usa en el presente documento, "inmunodeficiencia" se refiere a una enfermedad o trastorno en el que el sistema inmunitario del sujeto no está funcionando con su capacidad normal o en el que podría ser útil reforzar la respuesta inmune de un sujeto, por ejemplo, para eliminar un tumor o un cáncer (por ejemplo, tumores del cerebro, pulmón (por ejemplo, microcítico y no microcítico), ovario, mama, próstata, colon, así como otros carcinomas y sarcomas) o una infección en un sujeto. La inmunodeficiencia puede ser adquirida o congénita.

Tal como se usa en el presente documento, "rechazo de injerto" se refiere a una lesión hiperaguda, aguda o crónica a un tejido u órgano procedente de una fuente distinta del hospedador. Por lo tanto, el término abarca el rechazo tanto celular como mediado por anticuerpos, así como el rechazo tanto de aloinjertos como de xenoinjertos.

La "enfermedad de injerto contra hospedador" (EICH) es una reacción de la médula ósea donada contra los tejidos del propio paciente. En la mayoría de los casos, la EICH se observa cuando el donante de médula ósea no está emparentado con el paciente o cuando el donante está relacionado con el paciente pero no tiene una coincidencia perfecta. Existen dos formas de EICH: una forma temprana denominada EICH aguda que se produce poco después del trasplante, cuando los glóbulos blancos están en aumento y una forma tardía, denominada EICH crónica.

Las enfermedades atópicas mediadas por T_{H2} incluyen, pero sin limitación, dermatitis atópica o eccema, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica, y síndrome de Ommen.

Tal como se usa en el presente documento, "alergia" se refiere a una hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgeno). Las afecciones alérgicas incluyen eccema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma, urticarias (habones) y alergias alimentarias, y otras afecciones atópicas.

Tal como se usa en el presente documento, "asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías respiratorias y una reactividad aumentada de las vías respiratorias frente a agentes inhalados. Con frecuencia, el asma está asociada, aunque no exclusivamente, con síntomas de atopía o alérgicos. Por ejemplo, el asma puede sobrevenir por exposición a un alérgeno, exposición a aire frío, infección respiratoria, y la práctica de ejercicio.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "infección" y, de manera equivalente, "enfermedad infecciosa" se refieren a una afección en la que está presente un organismo o agente infeccioso en una cantidad detectable en la sangre o en un tejido normalmente estéril o un compartimento normalmente estéril de un sujeto. Los organismos y agentes infecciosos incluyen virus, bacterias, hongos, y parásitos. Los términos abarcan infecciones tanto agudas como crónicas, así como septicemia.

Tal como se usa en el presente documento, el término "septicemia" se refiere a la presencia de bacterias (bacteriemia) u otro organismo infeccioso u otras toxinas en la sangre (septicemia) o en otro tejido del organismo.

Además, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal del mismo, para su uso en un medicamento en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas anteriormente en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece dicha enfermedad o afección. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas anteriormente en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que padece dicho trastorno.

La presente invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención y métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos mediante la modulación de actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8 mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal del mismo, a un paciente humano que lo necesita.

Para usar un compuesto de la invención o una sal del mismo para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos, incluyendo seres humanos, normalmente se formula según la práctica farmacéutica

convencional en forma de una composición farmacéutica.

De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal del mismo, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, se mezclan íntimamente una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal del mismo (solo o en combinación con un agente terapéutico adicional tal como se ha divulgado en el presente documento), por ejemplo, con un portador farmacéuticamente aceptable según las técnicas para formación de compuestos farmacéuticos convencionales para producir una dosis. Un portador puede adoptar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral. Los ejemplos de portadores adecuados incluyen cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, adyuvantes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, edulcorantes, estabilizantes (para promover el almacenamiento a largo plazo), emulsionantes, agentes aglutinantes, agentes espesantes, sales, conservantes, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, agentes aromatizantes, y materiales misceláneos, tales como tampones y absorbentes que pueden ser necesarios para preparar una composición farmacéutica particular. El uso de dichos medios y agentes con sustancias farmacéuticamente activas es de sobra conocido en la técnica. Excepto en los casos donde cualquier medio o agente convencional sea incompatible con un compuesto de la invención, se contempla su uso en las composiciones y preparaciones terapéuticas. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones y preparaciones tal como se han descrito en el presente documento.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, en forma de cremas, pomadas, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, en forma de polvo finamente dividido o en forma de un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, en forma de una solución estéril acuosa u oleosa para dosificación intravenosa, subcutánea, o intramuscular o en forma de un supositorio para dosificación rectal). Por ejemplo, las composiciones previstas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón; agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimido pueden estar recubiertas o no recubiertas ya sea para modificar su disgregación y posterior absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, usando agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales de sobra conocidos en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio 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 contienen generalmente el principio activo en forma de polvo finamente dividido junto con uno o más agentes de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), 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 hexitol, tales como monooleato de polioxietileno y sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno y sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes, y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo al 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 oleosas también pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como aquellos expuestos anteriormente y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua contienen generalmente el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión se ilustran por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa 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 estas. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas de origen natural, tales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, 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 polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes.

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

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, que se han mencionado anteriormente. Para formulaciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, solución de cloruro de sodio acuosa, 1,3-butanodiol, o cualquier otro diluyente o disolvente adecuado no tóxico parenteralmente aceptable. Pueden incluirse otros ingredientes, incluyendo aquellos que ayuden a la dispersión. Por supuesto, en los casos donde se vaya a usar agua estéril y se quiera mantener estéril, las composiciones y los portadores también deben esterilizarse. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión adecuados y similares.

Pueden prepararse formulaciones en supositorio mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas convencionales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se derrita en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, pueden obtenerse generalmente formulando un principio activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, usando procedimientos convencionales de sobra conocidos en la técnica.

Las composiciones para su administración por insuflación pueden estar en forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de un diámetro medio de, por ejemplo, 30 micrómetros o mucho menor, comprendiendo el polvo en sí el principio activo solo o diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables, tales como lactosa. Posteriormente, el polvo para insuflación se almacena convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, de 1 a 50 mg de principio activo para su uso con un dispositivo turbo-inhalador, tal como el que se usa para la insuflación del conocido agente, cromoglicato de sodio.

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol a presión convencional preparado para dispensar el principio activo en forma de un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o microgotas líquidas. Pueden usarse propulsores para aerosol convencionales, tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos y se configura el dispositivo de aerosol para dispensar una cantidad medida del principio activo.

Las composiciones para administración transdérmica pueden estar en forma de parches transdérmicos, que son de sobra conocidas para un experto habitual en la materia. Otros sistemas de suministro pueden incluir sistemas de suministro de liberación programada, de liberación retardada o de liberación sostenida. Dichos sistemas pueden evitar administraciones repetidas de los compuestos, aumentando la comodidad para el sujeto y el médico. Hay disponibles muchos tipos de sistemas de suministro por liberación y son conocidos para los expertos habituales en la materia. Estos incluyen sistemas a base de polímero, tales como poli(lactida-glicólido), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, poliortoésteres, poliortoésteres, y polianhídridos. Las microcápsulas de los polímeros anteriores que contienen fármacos se describen en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 5,075,109. Los sistemas de suministro también incluyen sistemas no poliméricos que son: lípidos, incluyendo esteroides, tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras, tales como mono, di y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas a base de péptidos; recubrimientos de cera; comprimidos que san aglutinantes y excipientes convencionales; implantes fusionados parcialmente; y similares. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: (a) sistemas de erosión, en los que un agente de la invención está contenido en una forma dentro de una matriz, tales como aquellas descritas en las Patentes de los Estados Unidos n.º 4,452,775, 4,675,189, y 5,736,152, y (b) sistemas de difusión en los que un componente activo permea a una velocidad controlada desde un polímero, tal como se describe en las Patentes de los Estados Unidos n.º 3,854,480, 5,133,974 y 5,407,686. Además, pueden

usarse sistemas de suministro físicos a base de bombas, algunos de los cuales están adaptados para su implante.

Las composiciones pueden administrarse en forma de una solución, por ejemplo, agua o suero salino isotónico, tamponado o sin tamponar, o en forma de una suspensión, para administración intranasal en forma de gotas o como un pulverizador. Preferentemente, dichas soluciones o suspensiones son isotónicas en relación con las secreciones nasales y tienen aproximadamente el mismo pH, que oscila, por ejemplo, entre aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,4 o, de pH 6,0 a pH 7,0. Los tampones han de ser fisiológicamente compatibles e incluyen, solo a modo de ejemplo, tampones de fosfato. Por ejemplo, se describe un descongestivo nasal representativo como tamponado a un pH de aproximadamente 6,2 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Ed. por Arthur Osol, p. 1445 (1980)). Por supuesto, el experto habitual puede determinar fácilmente un contenido de suero salino y un pH adecuados para un portador acuoso inocuo para administración oral.

Otros ejemplos no limitantes de formas de dosificación intranasales que contienen la composición incluyen geles nasales, cremas, pastas o pomadas con una viscosidad de, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 3000 cps, o de aproximadamente 2500 a aproximadamente 6500 cps, o mayor, que pueden proporcionar un contacto más sostenido con las superficies de la mucosa nasal. Dichas formulaciones viscosas portadoras pueden estar basadas en, solo a modo de ejemplo, portadores poliméricos, tales como alquilcelulosas y/u otros portadores biocompatibles de elevada viscosidad de sobra conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's, citado anteriormente). El portador que contiene la composición también puede empaparse en un material textil, tal como gamuza, que puede aplicarse a las superficies de la mucosa nasal para permitir que las sustancias activas en la fracción aislada penetren en la mucosa.

También pueden incluirse otros ingredientes, tales como conservantes, colorantes, aceites minerales o vegetales lubricantes o viscosos, perfumes, extractos vegetales naturales o sintéticos, tales como aceites aromáticos y humectantes y mejoradores de la viscosidad, tales como, por ejemplo, glicerol, para proporcionar una viscosidad adicional, retención de la humedad y una textura y olor agradable para la formulación.

Además, para la administración nasal de soluciones o suspensiones de la composición, hay disponibles en la técnica varios dispositivos para la generación de gotas, microgotas y pulverizaciones. Por ejemplo, pueden administrarse soluciones que comprenden la fracción aislada en el interior de los conductos nasales mediante un simple gotero (o pipeta) que incluye un tubo de dispensación de vidrio, plástico o metal a partir del cual se expelen los contenidos gota a gota mediante aire a presión suministrado por una bomba accionada manualmente, por ejemplo, una pera de goma flexible, unida a un extremo. Las finas microgotas y pulverizaciones pueden proporcionarse mediante un dispensador de bomba intranasal manual o eléctrica o una botella exprimida, tal como se conoce en la técnica, por ejemplo, que está diseñado insuflar una mezcla de aire y finas gotas en los conductos nasales.

La cantidad de un compuesto de la presente invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación individual variará necesariamente dependiendo del sujeto tratado, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico prescriptor. Sin embargo, una dosis eficaz está en un intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis unitarias o divididas. Por ejemplo, una dosificación es de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 2,5 g/día. Por ejemplo, una dosificación es de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 1 g/día en una sola dosis o en dosis divididas. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del anteriormente reseñado, mientras que, en otros casos, se pueden utilizar dosis aún mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, siempre que dichas dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

Para más información acerca de vías de administración y regímenes de dosificación, véase el capítulo 25,3 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Presidente del comité editorial), Pergamon Press 1990.

Naturalmente, el tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos variará dependiendo de la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y de la ruta de administración, de acuerdo con los principios bien conocidos de la medicina. Se entenderá que pueden variarse el nivel de dosificación y la frecuencia de dosificación específicos para un sujeto particular y esto dependerá de una serie de factores, incluyendo la actividad del compuesto de la invención específico, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular, pero en cualquier caso se puede determinar de manera rutinaria por una persona experta en la materia.

En algunos aspectos, se administra a un sujeto un compuesto de la invención o una sal del mismo en combinación (por ejemplo, en la misma formulación o en formulaciones separadas) con otro agente terapéutico ("terapia combinada"). El compuesto de la invención se administra en una mezcla con otro agente terapéutico o se administra en una formulación separada. Cuando se administran en formulaciones separadas, se administra un compuesto de la invención y otro agente terapéutico de manera sustancialmente simultánea o secuencial. En un aspecto, se administra

un compuesto de la invención a un sujeto en combinación con otro agente terapéutico para tratar una afección o enfermedad. En un aspecto, se administra un compuesto de la invención a un sujeto en combinación con otro agente terapéutico para prevenir una afección o enfermedad. En un aspecto, se administra un compuesto de la invención a un sujeto en combinación con una vacuna para prevenir una afección o enfermedad. En un aspecto, se administra un compuesto de la invención a un sujeto en combinación con una vacuna para una enfermedad infecciosa. En un aspecto, se administra un compuesto de la invención a un sujeto en combinación con una vacuna para el cáncer.

Un compuesto de la invención pueden ser útil como adyuvante para vacunas para su uso conjuntamente con cualquier material que aumenta la respuesta inmunitaria humoral y/o mediada por células, tal como, por ejemplo, inmunógenos víricos, bacterianos o parasíticos vivos; inmunógenos víricos, de origen tumoral, de protozoos, procedente de un organismo, fúngico o bacteriano inactivados, toxoides, toxinas; autoantígenos; polisacáridos; proteínas; glucoproteínas; péptidos; vacunas celulares; vacunas de ADN; proteínas recombinantes; glucoproteínas; péptidos; y similares, para su uso en relación con, por ejemplo, vacunas para el BCG, el cólera, la peste, el tifus, la hepatitis A, la hepatitis B, la hepatitis C, la gripe A, la gripe B, parainfluenza, la poliomielitis, la rabia, el sarampión, las paperas, la rubéola, la fiebre amarilla, el tétano, la difteria, *Hemophilus influenza b*, la tuberculosis, meningocócicas y neumocócicas, adenovirus, VIH, varicela, citomegalovirus, dengue, leucemia felina, peste aviar, VHS-1 y VHS-2, cólera porcina, encefalitis japonesa, virus respiratorio sincitial, rotavirus, papilomavirus, fiebre amarilla, y enfermedad de Alzheimer.

Un compuesto de la invención también puede ser útil en individuos que tienen una función inmunitaria comprometida. Por ejemplo, puede usarse un compuesto de la invención para tratar o prevenir las infecciones oportunistas y los tumores que se producen después de la supresión de la inmunidad mediada por células en, por ejemplo, pacientes trasplantados, pacientes con cáncer y pacientes de VIH.

Dicho tratamiento combinado puede implicar, además de un compuesto de la invención, cirugía, radioterapia o quimioterapia convencionales. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías 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 que causan daño vascular; (vii) terapias antisentido; (viii) estrategias de terapia génica; (ix) interferón; y (x) estrategias de inmunoterapia.

Los agentes terapéuticos para tratar o prevenir enfermedades respiratorias que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención en un método incluyen, pero sin limitación, beta adrenérgicos, que incluyen broncodilatadores, incluyendo albuterol, sulfato de isoproterenol, sulfato de metaproterenol, sulfato de terbutalina, acetato de pirbuterol y sahneterol formotorol; esteroides, incluyendo dipropionato de beclometasona, flunisolida, fluticasona, budesónida y acetónido de triamcinolona. Los fármacos antiinflamatorios usados en conexión con el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias incluyen esteroides, tales como dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, flunisolida y fluticasona. Otros fármacos antiinflamatorios incluyen cromoglicatos, tales como cromolin sódico. Otros fármacos respiratorios que podrían considerarse como broncodilatadores incluyen anticolinérgicos, incluyendo bromuro de ipratropio. Los antihistamínicos incluyen, pero sin limitación, difenhidramina, carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato, prilamina, tripelenamina, clorfeniramina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, clorciclizina, prometazina, doxilamina, loratadina, y terfenadina. Los antihistamínicos particulares incluyen rinolast (Astelín®), claritina (Claritin®), claritina D (Claritin D®), telfast (Allegra®), Zyrtec® y beconase.

En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención en forma de una terapia combinada con interferón gamma (IFN-gamma), un corticosteroide, tal como prednisona, prednisolona, metil prednisolona, hidrocortisona, cortisona, dexametasona, betametasona, etc., o una combinación de los mismos, para el tratamiento o prevención de una enfermedad pulmonar intersticial, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática.

En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención en terapia combinada con un agente terapéutico conocido usado en el tratamiento de la fibrosis quística ("FQ"). Los agentes terapéuticos usados en el tratamiento de la FQ incluyen, pero sin limitación, antibióticos; agentes antiinflamatorios; DNasa (por ejemplo, DNasa humana recombinante; pulmozima; dornasa alfa); agentes mucolíticos (por ejemplo, N-acetilcisteína; Mucomyst™; Mucosil™); descongestivos; broncodilatadores (por ejemplo, teofilina; bromuro de ipratropio); y similares.

En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención de manera profiláctica para prevenir enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, aterosclerosis.

En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento o la prevención de las enfermedades descritas anteriormente.

En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende una composición de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención proporciona un kit para tratar o prevenir un trastorno mediado por TLR7 y/o TLR8, tal como cáncer o una enfermedad alérgica. En otra realización, la invención proporciona un kit para una afección o trastorno tratable mediante la modulación selectiva del sistema inmunitario en

un sujeto. EL kit puede comprender una etiqueta o prospecto sobre o asociado al envase. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, paquetes blíster, etc. El recipiente puede estar hecho de una diversidad de materiales, tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene un compuesto de la invención o una formulación farmacéutica del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la afección, y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un detenedor perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica). La etiqueta o prospecto indica que la composición se usa para tratar o prevenir la afección seleccionada. En una realización, la etiqueta o prospecto indica que la composición que comprende un compuesto de la invención puede usarse, por ejemplo, para tratar o prevenir un trastorno tratable mediante la modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8. La etiqueta o prospecto también puede indicar que la composición pueda usarse para tratar o prevenir otros trastornos. Como alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), suero salino tamponado con fosfato, disolución de Ringer y disolución 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.

El kit puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de la invención y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, en caso de que el kit comprenda una primera composición que comprende un compuesto de la invención 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 a un paciente que lo necesita.

En otra realización, los kits son adecuados para el suministro de formas orales sólidas de un compuesto de la invención, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye, por ejemplo, una serie de dosis unitarias. Dichos kits pueden incluir una ficha que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de dicho kit es un "envase de tipo blíster". Los envases de tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias. Si se desea, se puede proporcionar un recordatorio, por ejemplo, en la forma de números, letras, u otras marcas o con un calendario, que designa los días en el calendario de tratamiento en los que se han de administrar las dosis.

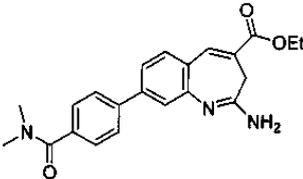
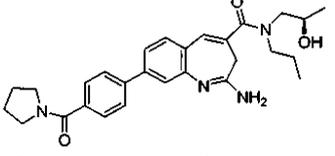
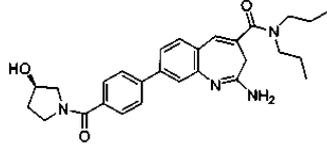
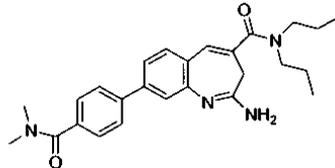
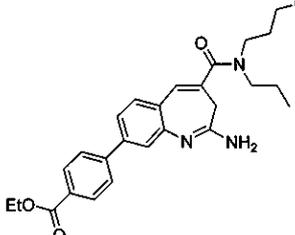
De acuerdo con una realización, el kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de la invención contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda composición farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto que puede ser eficaz para tratar o prevenir una afección o trastorno mediante la modulación selectiva de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8. Como alternativa, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), suero salino tamponado con fosfato, disolución de Ringer y disolución 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.

En otras realizaciones específicas en las que el kit comprende una formulación farmacéutica de un compuesto de la invención y una segunda formulación que comprende un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para almacenar las formulaciones separadas, tal como una botella dividida o un paquete de película dividido; sin embargo, las composiciones separadas pueden estar contenidas en un único, recipiente sin dividir. Típicamente, El kit comprende instrucciones para administrar los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando se administran los componentes separados en formas farmacéuticas diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico a cargo del tratamiento.

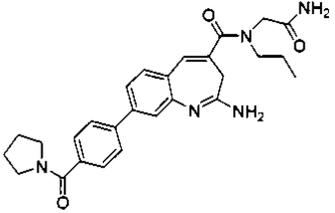
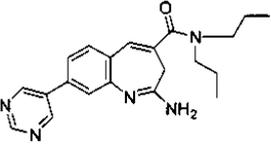
La actividad de los compuestos puede evaluarse de acuerdo con los procedimientos descritos en, *por ejemplo*, Gorden et al., Journal of Immunology 177, págs. 8164-8170 (2006) y Zhu et al., Molecular Immunology, vol. 45 (11), págs. 3238-3242 (2008).

Los valores de CM₅₀ para la actividad de TLR8 son, por ejemplo, como se muestra a continuación:

Compuesto	Estructura	TLR8 (CM ₅₀)
143		45 nM

Compuesto	Estructura	TLR8 (CM ₅₀)
154		116 nM
106	 *Estereoquímica arbitraria	10 nM
127		4 nM
124		104 nM
190		196 nM

Los valores de CM₅₀ para la actividad de TLR7 son, por ejemplo, como se muestra a continuación:

Compuesto	Estructura	TLR7 (CM ₅₀)
178		767 nM
135		744 nM

5 Ejemplos

Para ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y solo pretenden sugerir un método de práctica de la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar una diversidad de otros compuestos de la invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención puede realizarse satisfactoriamente con modificaciones evidentes para el experto en la materia, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes de los descritos, y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Como alternativa, otras reacciones descritas en el presente documento o conocidas en la técnica se reconocerán como de utilidad para

preparar otros compuestos de la invención.

En los ejemplos descritos más adelante, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, Acros, TCI, Alfa Aesar o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario.

En los ejemplos descritos más adelante, la expresión "Ejemplo ####" se refiere a "Compuesto ####". Por ejemplo, el ejemplo 101 está dirigido al Compuesto 101 y/o procedimientos sintéticos que se refieren al Compuesto 113.

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno y/o por calor.

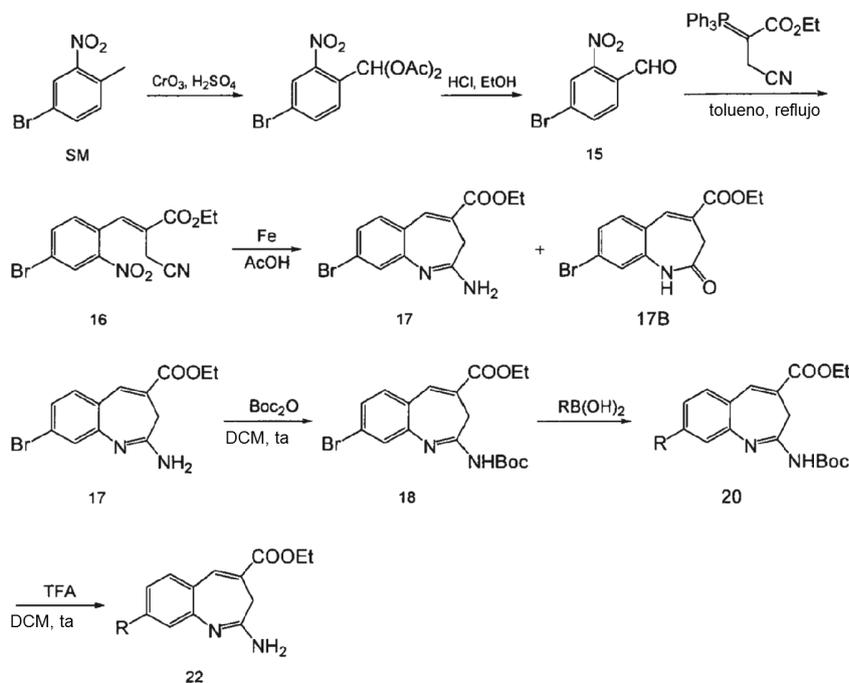
Se realizaron reacciones de microondas en el sistema Biotage Initiator.

Se realizó cromatografía en columna en un sistema Biotage o una columna Isolute Flash Si SPE (fabricante: Biotage AB) que tenía una columna de gel de sílice o en un cartucho SepPak de sílice (Waters). Se registraron espectros de RMN ^1H y ^{19}F en un instrumento Varian funcionando a 400 MHz y 376 MHz, respectivamente. Se obtuvieron espectros de RMN ^1H como soluciones de CDCl_3 o $\text{d}_6\text{-DMSO}$ (indicados en ppm), usando cloroformo (7,26 ppm) o tetrametilsilano (0 ppm) como los patrones de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadruplete), a (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), m (multiplete).

Ejemplo 1

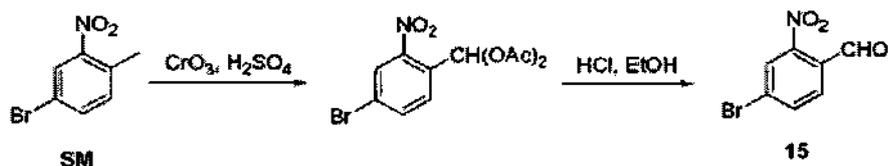
Procedimientos sintéticos

Esquema II. Ruta sintética general



30

1. Síntesis del Compuesto 15

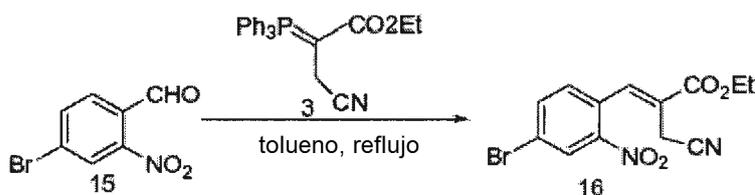


5 En un matraz de tres bocas provisto de un agitador mecánico, un embudo de goteo, y un termómetro, rodeado por un baño de hielo-sal, se pusieron 400 ml de anhídrido acético y 50 g (0,23 moles) de 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno. A esta solución se le añadieron lentamente con agitación 54 ml de ácido sulfúrico concentrado. Cuando la mezcla se había enfriado a 0 °C, se añadió lentamente con agitación una solución de 64 g de trióxido de cromo en 360 ml de anhídrido acético; a una velocidad tal, que la temperatura no excedió 10 y se continuó agitando durante 2 horas a 5-10 °C en un baño de hielo-agua después de completarse la adición. Los contenidos del matraz se vertieron en la mezcla de hielo y agua. El sólido se filtró y se lavó con agua hasta que los lavados fueron incoloros. El producto se suspendió en 300 ml de una solución acuosa al 2 % de carbonato sódico y se agitó. Después de mezclar concienzudamente, el sólido se filtró y se lavó con agua y se secó.

15 Una suspensión del diacetato en una mezcla de 272 ml de ácido clorhídrico concentrado, 250 ml de agua, y 80 ml de etanol se agitó y se sometió a reflujo durante 45 minutos. Después, la mezcla se enfrió a TA y el sólido se filtró y se lavó con agua. El producto en bruto se purificó mediante columna (22 g, 42 %).

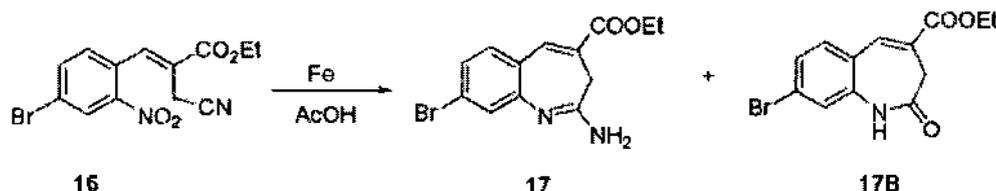
2. Síntesis del Compuesto 16

20



25 Una mezcla del aldehído (0,73 g, 3,17 mmol) y el iluro (1,42 g, 3,65 mmol) en tolueno (8 ml) se sometió suavemente a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se usó directamente sin purificación adicional.

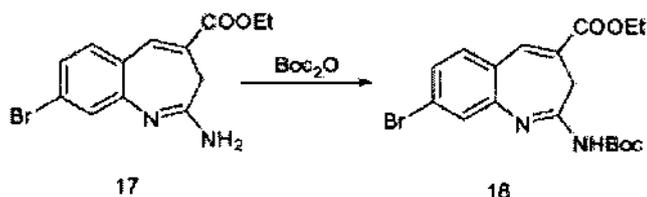
3. Síntesis de Compuestos 17 y 17B



30 A una solución del nitrilo en bruto en AcOH (25 ml) se le añadió hierro (1,15 g, 20,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (8 ml). La mezcla resultante se filtró, los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite viscoso. Al material en bruto se le añadió CH₂Cl₂ (8 ml). Se añadió lentamente Na₂CO₃ seguido de agua con agitación hasta que su pH = 9-10. La mezcla se retiró por filtración y se lavó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, a mezcla se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice para proporcionar 0,329 g (33 % para dos etapas) del producto deseado que se obtuvieron basándose en RMN ¹H.

40

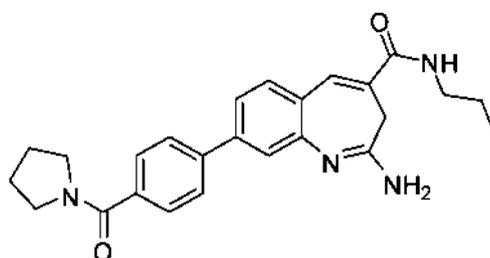
4. Síntesis del Compuesto 18



A la benzazepina (2,34 g, 7,57 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió Boc_2O (2,06 g, 9,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción agitó durante 20 h. La mezcla resultante se lavó consecutivamente con NaHCO_3 ac. saturado y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (EtOAc al 10 % en hexanos) para proporcionar 1,64 g (52,9 %) del producto deseado.

5. Síntesis de especies

Ejemplo 101



(1E,4E)-2-amino-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

Etapa A: Preparación de (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina: Una solución de 4-bromo-2-nitrotolueno (100 g, 463 mmol), pirrolidina (46,2 ml, 565 mmol), y N,N-dimetilformamida dimetilacetil (75,6 ml, 565 mmol) se sometió a reflujo durante 4 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar la (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina en bruto que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa B: Preparación de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído: A una solución de peryodato sódico (298 g, 1,40 mol) en THF- H_2O (4 l. 1:1) a 0 °C se le añadió (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina (138 g, 464 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h y después se filtró para retirar los precipitados sólidos. La capa acuosa del filtrado se separó y se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 5 % en hexanos) para proporcionar 91 g (86 %) de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído.

Etapa C: Preparación de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído: A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (20,2 g, 87,9 mmol), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (21,2 g, 96,7 mmol), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (508 mg, 0,440 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió EtOH (40 ml) seguido de Na_2CO_3 (70,0 ml, 140 mmol, solución ac. 2 M) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto que se combinó con otro lote del material en bruto obtenido de un ciclo adicional en la misma escala de reacción. El material en bruto combinado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 a MeOH al 1 % en CH_2Cl_2) para proporcionar 51 g (90 %) de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído.

Etapa D: Preparación de 2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)acrilato de (E)-etilo: Una mezcla de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído (20,0 g, 61,7 mmol) y α -cianometilcarboetoxietilideno trifenilfosforano (26,3 g, 67,8 mmol) en tolueno (200 ml) se sometió suavemente a reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el 2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)acrilato de (E)-etilo en bruto que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa E: Preparación de 2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo: A una solución del 2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)acrilato de (E)-etilo en bruto en AcOH (650 ml) se le añadió hierro (29,1 g, 521 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 (250 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con CH_2Cl_2 (200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se diluyó de nuevo con CH_2Cl_2 (250 ml). A esta mezcla se le añadió lentamente Na_2CO_3 (-330 ml) con

agitación vigorosa hasta que se volvió básica (pH ~9-10). La mezcla resultante se retiró por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (-250 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron para dar el material en bruto que se diluyó con EtOAc (70 ml). La mezcla se mantuvo durante 16 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró. Los sólidos retirados por filtración se lavaron con EtOAc (100 ml) para dar el producto en bruto que se lavó con una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ para proporcionar 20 g (62 % basado en una pureza del 95 %) de 2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo.

Etapa F: Preparación de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo: A una mezcla de 2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (9,60 g, 23,8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió BoC₂O (5,97 mg, 27,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla resultante se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 12,7 g del 2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo en bruto que se usó directamente sin purificación adicional. EM APCI(+) m/z 504 (M+1) detectado.

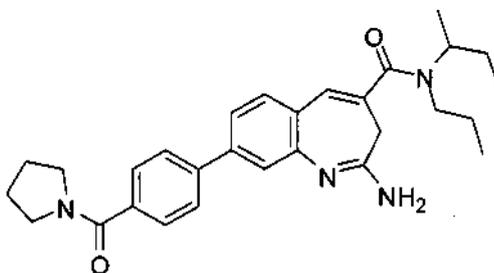
Etapa G: Preparación de ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico: A una solución de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (12,0 g, 23,8 mmol) en THF-EtOH (60 ml/60 ml) se le añadió LiOH ac. 4 N (23,8 ml, 95,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 21 h. Se añadieron 6 ml más de LiOH ac. 4 N dos veces después de 21 h y 24 h. Después de agitar durante 6 h más, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó a un pH de ~3,5 con ácido fosfórico ac. 1 N (~450 ml). Se añadieron ~250 ml de CH₂Cl₂ durante la acidificación para extraer el producto en bruto de la suspensión pegajosa. Los sólidos formados durante la acidificación se retiraron por filtración usando un filtro de vidrio empaquetado con Celite. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presiones reducida para dar 10,2 g (90 %) del ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico en bruto, que se usó directamente sin purificación adicional. EM APCI(+) m/z 476 (M+1) detectado.

Etapa H: Preparación de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: Una mezcla de ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol), HOBt (114 mg, 0,84 mmol), y EDCI (161 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió trietilamina (0,12 ml, 0,84 mmol) y propan-1-amina (0,043 ml, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con NH₄Cl ac. sat. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), NaHCO₃ ac. sat. (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo en bruto, que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa I: Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: A una solución de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (450 mg, 0,87 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,36 ml, 17,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y de nuevo con NaHCO₃ ac. sat. (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto de nuevo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 1 al 5 % en CH₂Cl₂, gradiente) para producir 27 mg (7 %) de (1E,4E)-2-amino-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida. EM APCI(+) m/z 417 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,27 (t, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 3,43-3,51 (m, 4H), 3,18 (c, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,81-1,90 (m, 4H), 1,48-1,58 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Los siguientes ejemplos 102 y 103 se prepararon mediante los procedimientos como se han descrito en el Ejemplo 101 (Etapa H e I) usando ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y N-propilbutan-2-amina o diisobutilamina.

Ejemplo 102

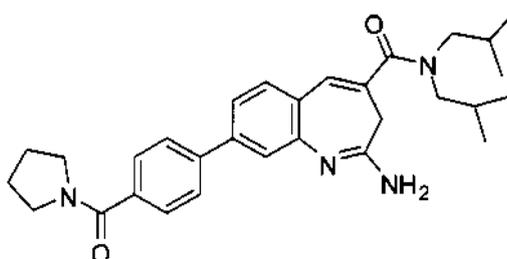


5 (1E,4E)-2-amino-N-sec-butyl-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

EM APCI(+) m/z 473 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,21-4,26 (m, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,37-3,44 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,79 (d, 1H), 1,88-2,00 (m, 4H), 1,50-1,77 (m, 4H), 1,29 (d, 3H), 0,94 (t, 3H), 0,86 (s a, 3H).

10

Ejemplo 103

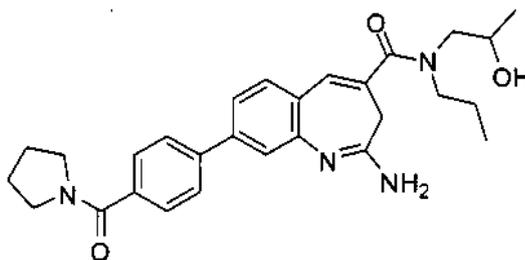


15 (1E,4E)-2-amino-N,N-diisobutyl-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

EM APCI(+) m/z 487 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,22-3,52 (s a, 4H), 2,81 (s, 2H), 1,88-2,14 (m, 6H), 0,90 (s a, 12H).

20

Ejemplo 104



25 (1E,4E)-2-amino-N-(2-hidroxiopropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

Etapa A: Preparación de 2-(terc-butildimetilsililoxi)-N-propilpropan-1-amina: A una solución de 1-(propilamino)propan-2-ol (8,00 g, 68,3 mmol), terc-butilclorodimetilsilano (10,9 g, 72,4 mmol), y una cantidad catalítica de DMAP en CH₂Cl₂ (68 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota TEA (9,61 ml, 68,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Se añadió 1 ml adicional de TEA y se agitó durante 20 h más. Se añadió agua (60 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto que se filtró de nuevo para proporcionar cuantitativamente 2-(terc-butildimetilsililoxi)-N-propilpropan-1-amina que se usó directamente sin purificación adicional.

35

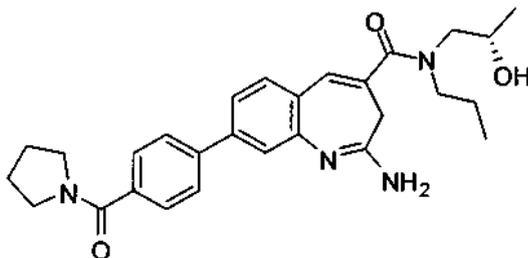
Etapa B: Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(2-hidroxiopropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: El compuesto del título se preparó por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 101 (Etapas H e I) usando ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y 2-(terc-butildimetilsililoxi)-N-propilpropan-1-amina. EM APCI (+) m/z 475 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 6,87 (s,

40

1H), 4,11 (s a, 1H), 3,48-3,71 (m, 7H), 3,29 (dd, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 1,86-2,01 (m, 4H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,22 (d, 3H), 0,91 (t, 3H).

5 Los siguientes ejemplos 105 y 106 se prepararon mediante separación quiral del ejemplo 104 (columna: columna semipreparativa Chiral Tech IA (10 mm x 250 mm); caudal: 4,8 ml/min; UV: 220 nm, disolventes: EtOH-isooctano (50:50)). Su configuración absoluta se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 105



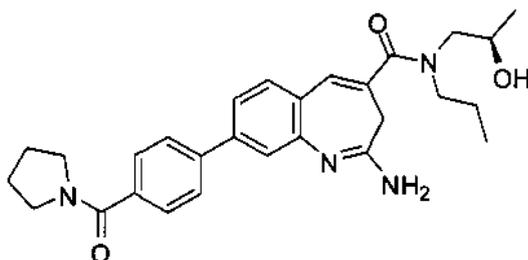
10

(1E,4E)-2-amino-N-((S)-2-hidroxiopropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

Tiempo de retención 10,08 min.

15

Ejemplo 106

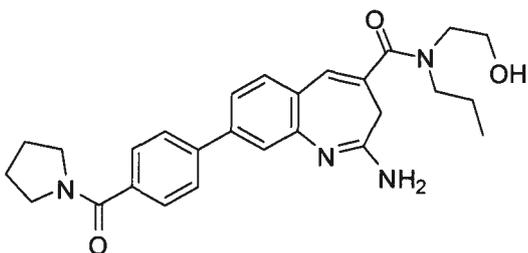


20

(1E,4E)-2-amino-N-((R)-2-hidroxiopropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

Tiempo de retención 9,09 min.

Ejemplo 107



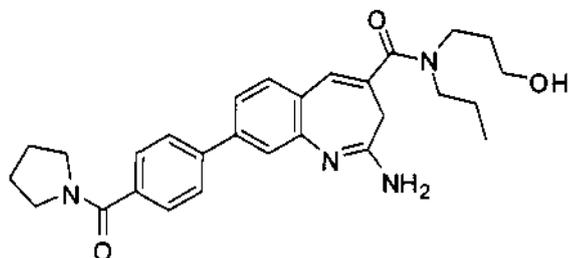
25

(1E,4E)-2-amino-N-(2-hidroxi)etil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 104 usando ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y N-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)propan-1-amina que se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 104 (Etapa A) usando 2-(propilamino)etanol. EM APCI (+) m/z 461 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,67 (t, 4H), 3,50 (t, 4H), 2,84 (s, 2H), 1,88-2,00 (m, 4H), 1,66-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

35

Ejemplo 109



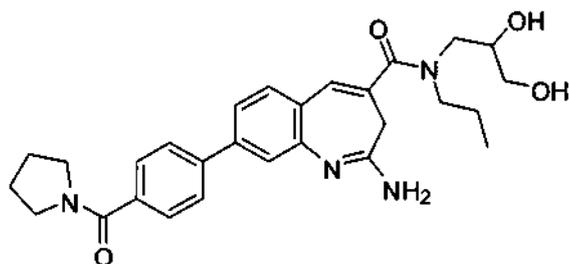
5 (1E,4E)-2-amino-N-(3-hidroxiopropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

Etapa A: Preparación de 3-(terc-butildimetilsililoxi)-N-propilpropan-1-amina: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 104 (Etapa A) usando 3-(propilamino)propan-1-ol.

10 Etapa B: Preparación de (1E,4E)-4-((3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa H) usando ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y 3-(terc-butildimetilsililoxi)-N-propilpropan-1-amina. EM APCI(+) m/z 689 detectado.

15 Etapa C: Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(3-hidroxiopropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: A una mezcla de (1E,4E)-4-((3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (459 mg, 0,37 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0 °C se le añadió TFA (1,00 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno-EtOH (3 ml/1 ml). El material en bruto se secó a presión reducida durante 30 min. El material en bruto se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (~3 ml) y se trató con NH₃ en MeOH (0,30 ml, 2,1 mmol, solución 7 N en MeOH) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH del 3 al 7 % en CH₂Cl₂, gradiente) para proporcionar 105 mg (59 %) de (1E,4E)-2-amino-N-(3-hidroxiopropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida. EM APCI (+) m/z 475 detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,51 (s a, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,60-3,69 (m, 6H), 3,48-3,52 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 1,82-2,00 (m, 6H), 1,68-1,74 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

30 Ejemplo 110



35 (1E,4E)-2-amino-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

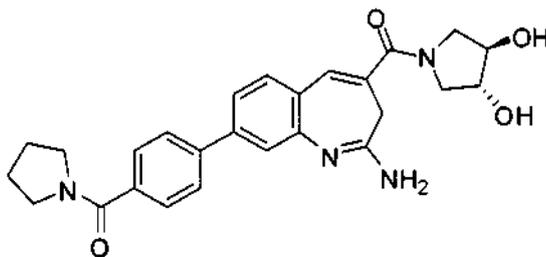
Etapa A: Preparación de 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído: Una solución de DMSO anhidro (3,41 ml, 48 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de cloruro de oxalilo (1,92 ml, 22 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a -60 °C. A esta mezcla se le añadió una solución de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metanol (2,48 ml, 20 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a -60 °C. Se añadió gota a gota TEA (13,9 ml, 100 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron agua (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído en bruto que se usó directamente sin purificación adicional.

45 Etapa B: Preparación de N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)propan-1-amina: A una solución de propilamina (0,72 ml, 7,7 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (1,0 g, 7,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,28 g, 10,8 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtraron, y se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía

en columna de gel de sílice (de CH_2Cl_2 a MeOH al 10 % en CH_2Cl_2 , gradiente) para proporcionar 1,26 g (73 %) de N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)propan-1-amina.

5 Etapa C: Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: El compuesto del título se preparó por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 101 (Etapa H e I) usando ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)propan-1-amina.

10 Ejemplo 112



15 (4-((1E,4E)-2-amino-4-((3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

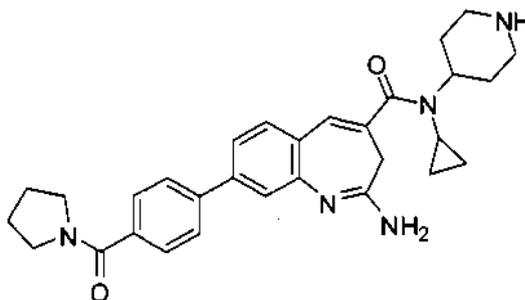
20 Etapa A: Preparación de (3R,4R)-1-bencil-3,4-bis(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina: A una solución de (3R,4R)-1-bencilpirrolidin-3,4-diol (7,00 g, 36,2 mmol) y 1H-imidazol (10,9 g, 159 mmol) en DMF (35 ml) a 0 °C se le añadió terc-butilclorodimetilsilano (12,0 g, 79,7 mmol). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H_2O (25 ml) y se extrajo con éter de pet. (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 20 ml) y NaHCO_3 3 ac. sat. (2 x 20 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto, que se filtró a través de un lecho de sílice (MeOH al 1 % en CH_2Cl_2) para proporcionar 13,4 g (88 %) de (3R,4R)-1-bencil-3,4-bis(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina.

25 Etapa B: Preparación de (3R,4R)-3,4-bis(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina: Una mezcla de (3R,4R)-1-bencil-3,4-bis(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina (13,4 g, 31,8 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (2,23 g, 3,18 mmol, 20 %) en MeOH (134 ml) se agitó durante 20 h en una atmósfera de H_2 (globo). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar 10,5 g (91 %) de la (3R,4R)-3,4-bis(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina en bruto, que se usó directamente sin purificación adicional.

30 Etapa C: Preparación de (4-((1E,4E)-2-amino-4-((3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona: El compuesto del título se preparó por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 101 (Etapas H e I) con HCl conc. en lugar de TFA usando ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y (3R,4R)-3,4-bis(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina.

35 Los siguientes ejemplos 115 y 117 se prepararon por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 101 (Etapas H e I) usando ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y las aminas adecuadas (se preparó 2-etil-1-(propilamino)propan-2-ol por el procedimiento indicado en J. Am. Chem. Soc. 1939, 61,3562) o la hidroxilamina.

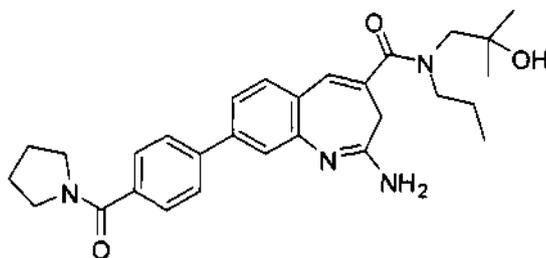
40 Ejemplo 115



45 (1E,4E)-2-amino-N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

m/z (APCI-pos) $M+1 = 481,2$.

Ejemplo 117



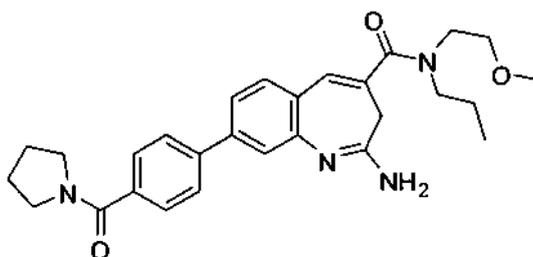
- 5 (1E,4E)-2-amino-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

m/z (APCI-pos) M+1 = 489,2.

- 10 Los siguientes ejemplos 119, 120, 121, y 122 se prepararon por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 101 (Etapa H e I) usando ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y las aminas adecuadas.

Ejemplo 119

15

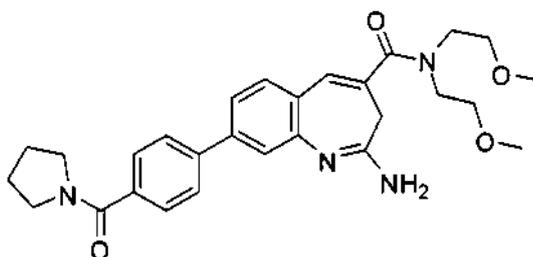


(1E,4E)-2-amino-N-(2-metoxietil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

- 20 EM APCI(+) m/z 475 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,68 (t, 4H), 3,58 (s a, 2H), 3,50 (t, 4H), 3,37 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 1,88-2,01 (m, 4H), 1,62-1,70 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

Ejemplo 120

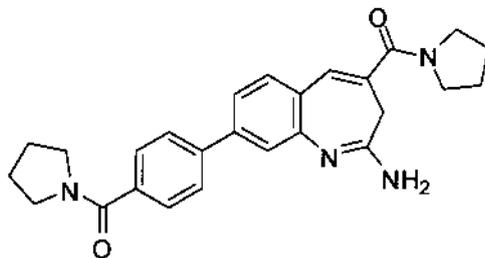
25



(1E,4E)-2-amino-N,N-bis(2-metoxietil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

- 30 EM APCI(+) m/z 491 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,76 (s a, 4H), 3,67 (t, 2H), 3,60 (s a, 4H), 3,50 (t, 2H), 3,37 (s, 6H), 2,83 (s, 2H), 1,88-2,00 (m, 4H).

Ejemplo 121

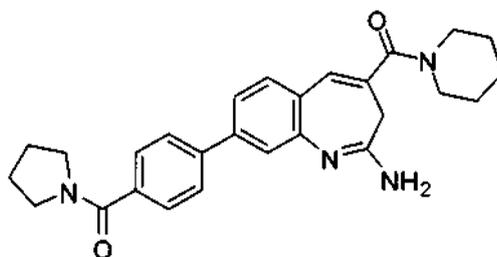


5 (4-((1E,4E)-2-amino-4-(pirrolidin-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

EM APCI (+) m/z 429 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,74 (s a, 2H), 3,67 (s a, 2H), 3,60 (s a, 2H), 3,50 (s a, 2H), 2,88 (s, 2H), 1,90-1,97 (m, 8H).

10

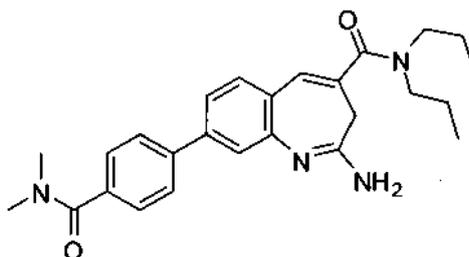
Ejemplo 122



15 (4-((1E,4E)-2-amino-4-(piperidin-1-carbonil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

EM APCI(+)/m/z 443 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 1H), 7,62-7,67 (m, 4H), 7,56 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,66-3,70 (m, 6H), 3,49 (t, 2H), 3,23 (s, 2H), 1,90-2,01 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,67 (m, 4H).

20 Ejemplo 124



25 (1E,4E)-2-amino-8-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

25

Etapa A: Preparación de 3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo: Una mezcla de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (30,0 g, 130,4 mmol) y α-cianometilcarboetoxietilideno trifenilfosforano (54,4 g, 140 mmol) en tolueno (480 ml) se calentó durante 3 h a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con tolueno (50 ml). El filtrado se concentró de nuevo a presión reducida para dar el material en bruto, que se trituró en heptano (100 ml). Los precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con heptano (20 ml). Después de secar a presión reducida, el producto en bruto se recogió en MeOH (250 ml) a temperatura ambiente y se sometió a un vórtice varias veces durante 30 min. La mezcla se mantuvo en el congelador durante 16 h, se filtró, y se enjuagó con MeOH preenfriado (2 x 20 ml) para proporcionar 36,6 g (83 %) de 3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de (E)-etilo.

35

Etapa B: Preparación de 2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo: Una mezcla de 3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de (E)-etilo (20,0 g, 59,0 mmol) en AcOH (380 ml) se calentó a 80 °C. A esta mezcla se le añadió en porciones hierro (19,8 g, 354 mmol) durante 1 h manteniendo la temperatura interna por debajo de 100 °C. Después de la finalización de la adición de hierro, la mezcla de reacción se calentó durante 2,5 h más a 80-85 °C hasta que el material de partida desapareció en la HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro GF/F empaquetado con Celite y enjuagando con AcOH. El filtrado

40

se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se diluyó con agua (150 ml). La mezcla acuosa se trató con NaHCO₃ sat. (200 ml) hasta que se volvió básica (pH >8). A la suspensión se le añadió más cantidad de EtOAc (350 ml). Toda la mezcla se filtró a través de un filtro empaquetado con Celite. Los sólidos retirados por filtración se diluyeron con EtOAc (300 ml), se agitaron durante 15 min, y se filtraron de nuevo. Este proceso con los sólidos retirados por filtración se repitió una vez más. Todas las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (300 ml), seguido de salmuera (300 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron mientras se enjuagaba con EtOAc, y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto que se trituró con éter (100 ml) para proporcionar 16,5 g (91 %) de 2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo.

10 Etapa C: Preparación de 8-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo: A una suspensión de 2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (16,5 g, 53,4 mmol) en CH₂Cl₂ (165 ml) a 0 °C se le añadió TEA (11,2 ml, 80,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. A esta mezcla se le añadió Boc₂O (17,5 g, 80,2 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Se añadieron 1,16 g más (5,32 mmol) de Boc₂O y 0,75 ml (5,35 mmol) de TEA. La mezcla resultante se agitó durante 24 h más. La mezcla de reacción se inactivó con agua (65 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (65 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 100 ml), seguido de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró enjuagando con CH₂Cl₂, y se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se trató con heptano (100 ml). La suspensión del material en bruto en heptano se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, se filtró, y se enjuagó con heptano para proporcionar 19,0 g (87 %) de 8-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo. EM APCL(+) m/z 409, 411 (M+1, patrón de Br) detectado.

25 Etapa D: Preparación de ácido (1E,4E)-8-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico: A una solución de 8-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (15,0 g, 36,7 mmol) en THF (195 ml) a -15 °C se le añadió lentamente NaOH ac. 1 N (55,0 ml, 55,0 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml). El pH de la mezcla se ajustó cuidadosamente a 5-6 con HCl ac. 0,5 N (~260 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron mientras se enjuagaba con EtOAc, y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto que se trituró con MeCN (20 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y se secaron a presión reducida para proporcionar 7,56 g (54 %) del producto deseado. El filtrado se concentró de nuevo a presión reducida para dar el segundo material en bruto que se trituró de nuevo con MeCN para proporcionar 1,33 g más (9,5 %) del producto. Se obtuvieron 8,89 g totales (64 %) de ácido (1E,4E)-8-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico. EM APCL(+) m/z 381,383 (M+1, patrón de Br) detectado.

40 Etapa E: Preparación de (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: A una solución de dipropilamina (2,16 ml, 15,7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 10 °C se le añadió TEA (3,02 ml, 15,7 mmol), seguido de diisopropiletilamina (2,97 ml, 17,1 mmol) durante 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 40 min a -15 °C. A la mezcla de reacción se le añadió ácido (1E,4E)-8-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (5,00 g, 13,1 mmol), seguido de HOBT (2,13 g, 15,7 mmol) durante 5 min manteniendo la temperatura de reacción entre -15 y -12 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 19 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (65 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl ac. sat. (75 ml). La fase orgánica se separó. La solución ac. sat. de NH₄Cl se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 75 ml), seguido de salmuera (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se recogió en éter (50 ml) y se mantuvo en el congelador a 16 h. Los precipitados se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4,64 g (76 %) de (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo. EM APCL(+) m/z 464, 466 (M+1, patrón de Br) detectado.

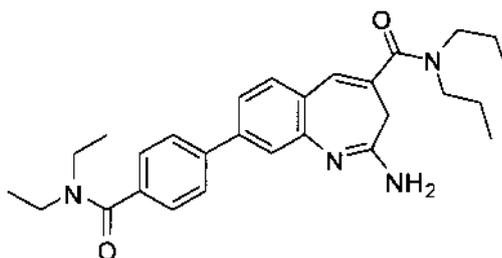
55 Etapa F: Preparación de (11E,4E)-8-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: A Na₂CO₃ (129 mg, 1,214 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió agua (3,7 ml), se burbujeó N₂ durante 10 min. A esta mezcla se le añadió (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (200 mg, 0,40 mmol) en EtOH (4,9 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se burbujeó con N₂ durante 10 min. Se añadieron Pd(OAc)₂ (9,3 mg, 0,040 mmol) e hidrato dipotásico del ácido 4,4'-(fenilfosfinideno)bisbencenosulfónico (45 mg, 0,081 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C con burbujeo de N₂. A esta mezcla se le añadió una solución de ácido 4-(dimetilcarbamoil)fenilborónico (97 mg, 0,49 mmol) en EtOH (0,6 ml). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se diluyó con agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). La mezcla se filtró a través de un filtro de GF/F. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (de CH₂Cl₂ a MeOH al 2 % en CH₂Cl₂) para proporcionar

178 mg (83 %) de (1E,4E)-8-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin- 2-ilcarbamato de terc-butilo. EM APCI(+) m/z 533 (M+1) detectado.

5 Etapa G: Preparación de (1E,4E)-2-amino-8-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa I). EM APCI(+) m/z 433 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 2H), 7,49-7,51 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,47 (s a, 4H), 3,13 (s a, 3H), 3,05 (s a, 3H), 2,81 (s, 2H), 1,62-1,72 (m, 4H), 0,93 (t, 6H).

10 Los siguientes ejemplos 125 y 126 se prepararon por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 124 (Etapas F y G) usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo y los ácidos borónicos adecuados.

Ejemplo 125

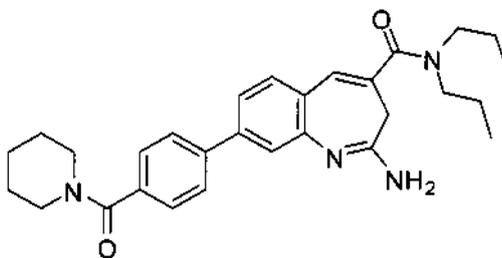


15

(1E,4E)-2-amino-8-(4-(diethylcarbamoyl)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

20 EM APCI(+) m/z 461 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,56 (s a, 2H), 3,47 (s a, 4H), 3,33 (s a, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,62-1,72 (m, 4H), 1,25 (s a, 3H), 1,17 (s a, 3H), 0,93 (t, 6H).

Ejemplo 126

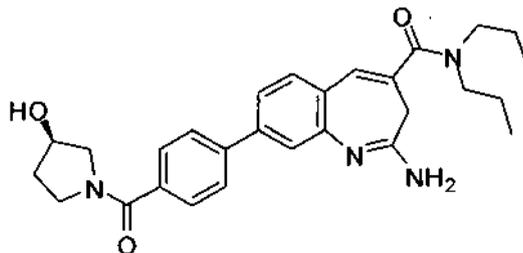


25

(1E,4E)-2-amino-8-(4-(piperidin-1-carbonil)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

30 EM APCI(+) m/z 473 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,73 (s a, 2H), 3,47 (s a, 6H), 2,81 (s, 2H), 1,62-1,70 (m, 10H), 0,93 (t, 6H).

Ejemplo 127



35

(1E,4E)-2-amino-8-(4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

40 Etapa A: Preparación de (R)-1-bencil-3-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 112 (Etapa A) usando (R)-1-bencilpirrolidin-3-ol.

Etapa B: Preparación de (R)-3-(terc-butildimetilsililoxi)pirrolidina: El compuesto del título se preparó por el

procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 112 (Etapa B) usando (R)-1-bencil-3-(terc-butildimetilsililo)pirrolidina.

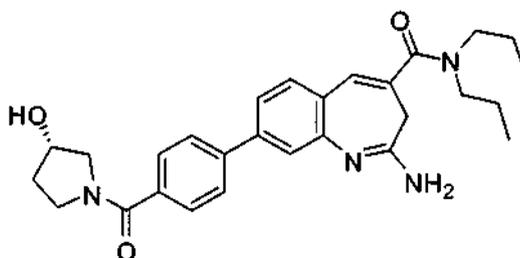
Etapa C: Preparación de (R)-3-(terc-butildimetilsililo)pirrolidin-1-il(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa H) usando ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico y (R)-3-(terc-butildimetilsililo)pirrolidina.

Etapa D: Preparación de (1E,4E)-8-(4-((R)-3-(terc-butildimetilsililo)pirrolidin-1-carbonil)fenil)-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124 (Etapa F) usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo y (R)-3-(terc-butildimetilsililo)pirrolidin-1-il(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)metanona. EM APCI (+) m/z 689 (M+1) detectado.

Etapa E: Preparación de (1E,4E)-4-(dipropilcarbamoil)-8-(4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: A una solución de (1E,4E)-8-(4-((R)-3-(terc-butildimetilsililo)pirrolidin-1-carbonil)fenil)-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoil de terc-butilo (225 mg, 0,327 mmol) en THF (4 ml) a 0 °C se le añadió una solución de TBAF (0,34 ml, 0,34 mmol, solución 1 M en THF). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (2x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el (1E,4E)-4-(dipropilcarbamoil)-8-(4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo en bruto que se usó directamente sin purificación adicional. EM APCI (+) m/z 575 (M+1) detectado.

Etapa F: Preparación de (1E,4E)-2-amino-8-(4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa I) usando (1E,4E)-4-(dipropilcarbamoil)-8-(4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo. EM APCI (+) m/z 475 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,65 (m, 5H), 7,33-7,38 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,60 (s a, 0,5H), 4,47 (s a, 0,5H), 3,45-3,83 (m, 8H), 2,92 (s, 2H), 1,99-2,12 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 4H), 0,93 (t, 6H).

Ejemplo 128

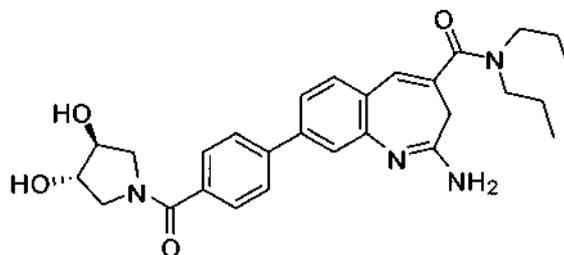


(1E,4E)-2-amino-8-(4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 127 usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo y (S)-1-bencilpirrolidin-3-ol. EM APCI (+) m/z 475 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,66 (m, 5H), 7,32-7,38 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,60 (s a, 0,5H), 4,47 (s a, 0,5H), 3,46-3,84 (m, 8H), 2,88 (s, 2H), 1,99-2,11 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 4H), 0,93 (t, 6H).

Los siguientes ejemplos 129 y 130 se prepararon por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 124 (Etapa F) y el Ejemplo 101 (Etapa I) usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo y ((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)metanona o ((3R,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)metanona.

Ejemplo 129



5 (1E,4E)-2-amino-8-(4-((3S,4S)-3,4-dihydroxipirrolidin-1-carbonil)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

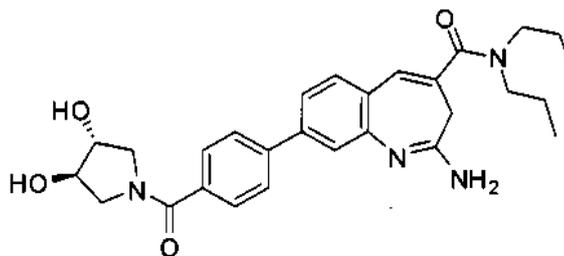
Etapa A: Preparación de (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 112 (Etapa B) usando (3S,4S)-1-bencilpirrolidin-3,4-diol.

10 Etapa B: Preparación de ((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa H) usando ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico y (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol.

15 Etapa C: Preparación de (1E,4E)-8-(4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124 (Etapa F) usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo y ((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona. EM APCI (+) m/z 591 (M+1) detectado.

20 Etapa D: Preparación de (1E,4E)-2-amino-8-(4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 109 (Etapa C) usando (1E,4E)-8-(4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: EM APCI (+) m/z 491 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,97-4,00 (m, 1H), 3,85-3,87 (m, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,46 (s a, 5H), 2,81 (s, 2H), 1,62-1,71 (m, 4H), 0,93 (t, 6H).

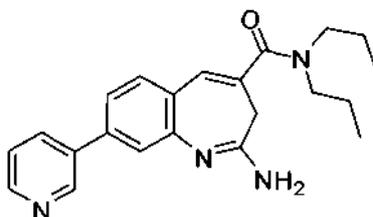
Ejemplo 130



30 (1E,4E)-2-amino-8-(4-((3R,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 129 usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo y (3R,4R)-1-bencilpirrolidin-3,4-diol. EM APCI (+) m/z 491 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,94-3,96 (m, 1H), 3,81-3,83 (m, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,44 (s a, 5H), 2,79 (s, 2H), 1,62-1,68 (m, 4H), 0,92 (t, 6H).

Ejemplo 133

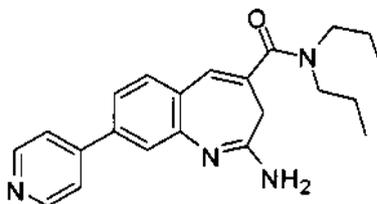


(1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(piridin-3-il)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

EM APCI(+) m/z 363 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (d, 1H), 8,59 (dd, 1H), 7,94 (dt, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,47 (s a, 4H), 2,81 (s, 2H), 1,63-1,72 (m, 4H), 0,94 (m, 6H).

5

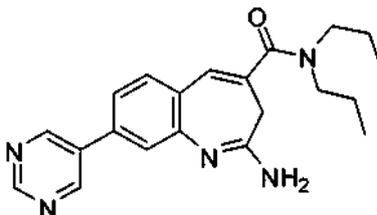
Ejemplo 134



10 (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(piridin-4-il)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

EM APCI (-) m/z 361 (M-1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, 2H), 7,55-7,57 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,47 (s a, 4H), 2,81 (s, 2H), 1,63-1,72 (m, 4H), 0,94 (m, 6H).

15 Ejemplo 135



20 (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(pirimidin-5-il)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

20

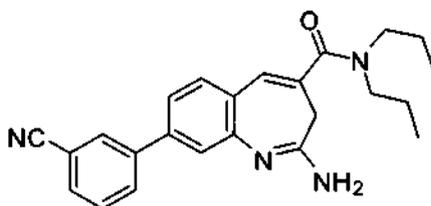
Etapa A: Preparación de (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: El compuesto del título se preparó por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 101 (Etapa I) usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo. EM APCI (+) m/z 364, 366 (M+1, patrón de Br) detectado.

25

Etapa B: Preparación de (1E,4E)-2-amino-N,N-dipropil-8-(pirimidin-5-il)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124 (Etapa F) usando (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida, ácido pirimidin-5-ilborónico, ay 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxibifenil-3-sulfonato sódico en H₂O-MeCN. EM APCI (+) m/z 364 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (d, 1H), 9,01 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,27-7,29 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,47 (s a, 4H), 2,84 (s, 2H), 1,63-1,72 (m, 4H), 0,94 (t, 6H).

30

Ejemplo 136



35

(1E,4E)-2-amino-8-(3-cianofenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

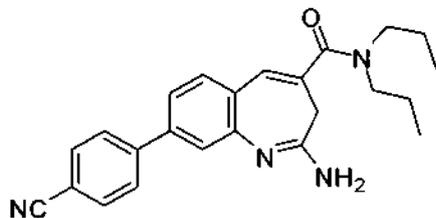
El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124 (Etapa F) usando (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y ácido 3-cianofenilborónico. EM APCI (+) m/z 387 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -7,65 (m, 1H), 7,87-7,89 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,46 (s a, 4H), 2,90 (s, 2H), 1,62-1,72 (m, 4H), 0,94 (t, 6H).

40

Los siguientes ejemplos 137 y 138 se prepararon por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 136 usando (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y ácido 4-cianofenilborónico o ácido 3-(dimetilcarbamoyl)fenilborónico.

45

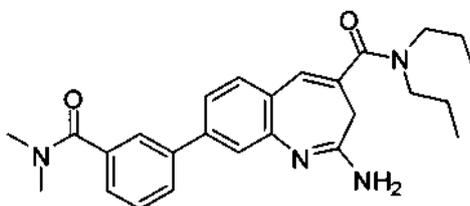
Ejemplo 137



5 (1E,4E)-2-amino-8-(4-cianofenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

EM APCI(+) m/z 387 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,76 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,46 (s a, 4H), 2,86 (s, 2H), 1,62-1,72 (m, 4H), 0,93 (t, 6H).

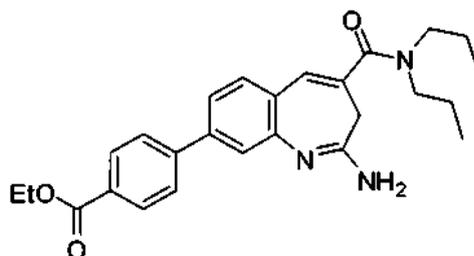
10 Ejemplo 138



15 (1E,4E)-2-amino-8-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

EM APCI(+) m/z 433 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,69 (m, 2H), 7,54 (s a, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,46 (s a, 4H), 3,14 (s a, 3H), 3,03 (s a, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,62-1,71 (m, 4H), 0,93 (t, 6H).

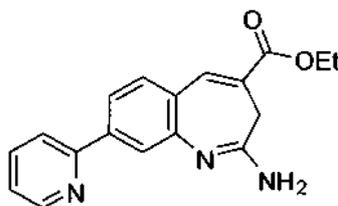
20 Ejemplo 139



25 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 124 (Etapa F) y el Ejemplo 101 (Etapa I) usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo y ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. EM APCI (+) m/z 434 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,40 (c, 2H), 3,47 (s a, 4H), 2,83 (s, 2H), 1,62-1,72 (m, 4H), 1,42 (t, 3H), 0,94 (t, 6H).

Ejemplo 141



35 2-amino-8-(piridin-2-il)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo

Etapa A: Preparación de 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído: El compuesto del título se

preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124 (Etapa F) usando 4-bromo-2-nitrobenzaldehído, bis(pinacolato)diboro, tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0), PCy₃, y KOAc en dioxano (reflujo).

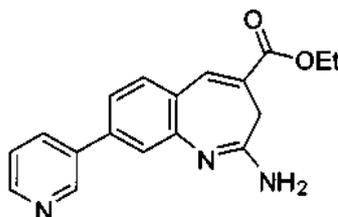
5 Etapa B: Preparación de 2-nitro-4-(piridin-2-il)benzaldehído: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa C) usando 2-nitro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído y 2-bromopiridina en dioxano (reflujo).

10 Etapa C: Preparación de 2-(cianometil)-3-(2-nitro-4-(piridin-2-il)fenil)acrilato de (E)-etilo: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa D) usando 2-nitro-4-(piridin-2-il)benzaldehído y a-cianometilcarboetoxietilideno trifenilfosforano.

15 Etapa D: Preparación de 2-amino-8-(piridin-2-il)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa E) usando 2-(cianometil)-3-(2-nitro-4-(piridin-2-il)fenil)acrilato de (E)-etilo. EM APCI (+) m/z 308 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73-7,81 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 4,32 (c, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,38 (t, 3H).

Los siguientes ejemplos 142 y 143 se prepararon por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 101 (Etapas C, D, y E) usando 4-bromo-2-nitrobenzaldehído y ácido piridin-3-ilborónico o ácido piridin-4-ilborónico.

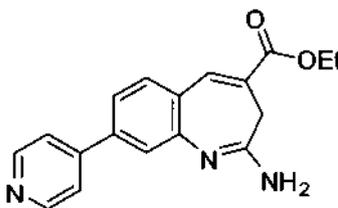
20 Ejemplo 142



25 2-amino-8-(piridin-3-il)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo

EM APCI(+) m/z 308 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (2, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,36-7,38 (m, 2H), 4,26 (c, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,32 (t, 3H).

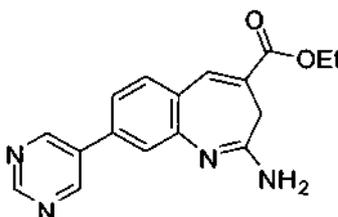
30 Ejemplo 143



35 2-amino-8-(piridin-4-il)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo

EM APCI(+) m/z 308 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66-8,68 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,49-7,57 (m, 4H), 7,36 (dd, 1H), 4,33 (c, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,39 (t, 3H).

40 Ejemplo 144



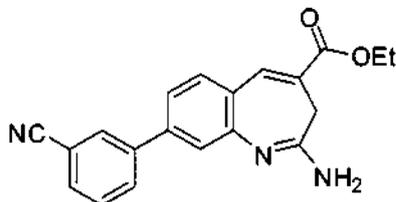
2-amino-8-(pirimidin-5-il)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo

45 El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124 (Etapa F) usando 2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo y ácido pirimidin-5-ilborónico. EM APCI (+) m/z

309 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,22 (d, 1H), 9,02 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,34 (c, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,40 (t, 3H).

Ejemplo 145

5



2-amino-8-(3-cianofenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo

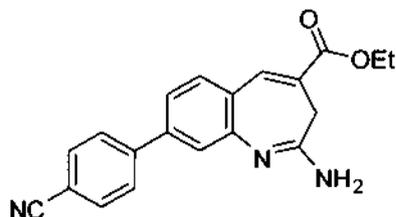
- 10 Etapa A: Preparación de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(3-cianofenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo: Una mezcla de 8-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(3-cianofenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (2,05 g, 5 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (1,47 g, 10 mmol), CsF (2,28 g, 15 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (0,345 g, 0,3 mmol) en THF anhidro (100 ml) se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre
- 15 Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice para proporcionar 1,12 g (52 %) de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(3-cianofenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo.

- 20 Etapa B: Preparación de 2-amino-8-(3-cianofenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa I) usando 2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(3-cianofenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo. EM APCI (+) m/z 332 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8,17 (s, 1H), 8,04-8,06 (m, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 4,25 (c, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,31 (t, 3H).

- 25 Los siguientes ejemplos 146 y 147 se prepararon por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 145. En el caso del ejemplo 146, se usó Cs₂CO₃ como base para el acoplamiento de Suzuki.

Ejemplo 146

30

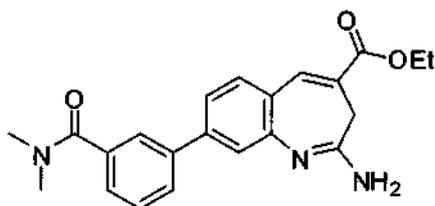


2-amino-8-(4-cianofenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo

- 35 EM APCI(+) m/z 332 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,72-7,77 (m, 4H), 7,49 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,33 (c, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,39 (t, 3H).

Ejemplo 147

40



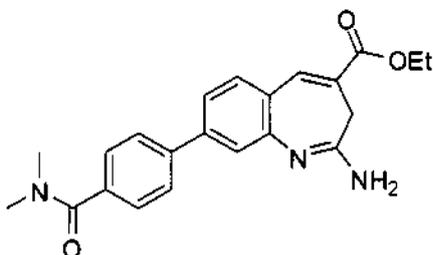
2-amino-8-(3-(dimetilcarbamoyl)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo

- 45 EM APCI(+) m/z 378 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 4,32 (c, 2H), 3,14 (s a, 3H), 3,02 (s a, 3H), 2,98 (s, 2H), 1,39 (t, 3H).

Los siguientes ejemplos 154, 155, y 156 se prepararon por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 101

(Etapas C, D, y E) usando 4-bromo-2-nitrobenzaldehído y los ácidos borónicos adecuados.

Ejemplo 154

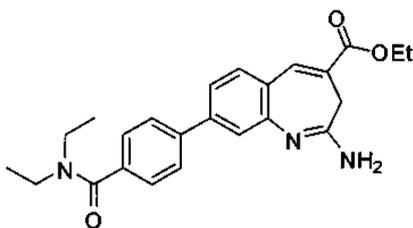


5

2-amino-8-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo

10 EM APCI(+) m/z 378 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,46-7,51 (m, 4H), 7,32 (dd, 1H), 4,32 (c, 2H), 3,14 (s a, 3H), 3,05 (s a, 3H), 2,98 (s, 2H), 1,39 (t, 3H).

Ejemplo 155



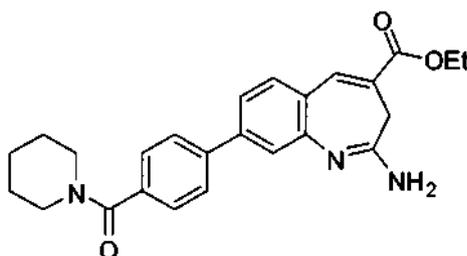
15

2-amino-8-(4-(diethylcarbamoil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo

20 EM APCI(+) m/z 406 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,32 (dd, 1H), 4,33 (c, 2H), 3,57 (s a, 2H), 3,33 (s a, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,39 (t, 3H), 1,25 (s a, 3H), 1,17 (s a, 3H).

20

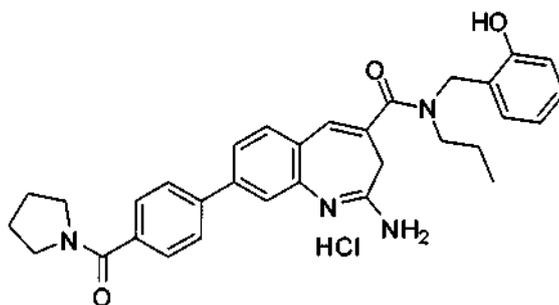
Ejemplo 156



25 2-amino-8-(4-(piperidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo

EM APCI(+) m/z 418 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,46-7,48 (m, 4H), 7,32 (dd, 1H), 4,33 (c, 2H), 3,73 (s a, 2H), 3,42 (s a, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,62-1,70 (m, 6H), 1,39 (t, 3H).

30 Ejemplo 174



Clorhidrato de (1E,4E)-2-amino-N-(2-hidroxi-bencil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

5 Etapa A: Preparación de 2-hidroxibenzoato de metilo: A una solución de ácido 2-hidroxibenzoico (110 g, 796 mmol) en MeOH (400 ml) se le burbujeó HCl (gas) durante 1 h. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el 2-hidroxibenzoato de metilo en bruto que se usó directamente sin purificación adicional.

10 Etapa B: Preparación de 2-hidroxi-N-propilbenzamida: El 2-hidroxibenzoato de metilo en bruto se disolvió en n-propilamina (400 ml). La mezcla de reacción en un reactor cerrado herméticamente se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice para proporcionar 120 g (84 %) de 2-hidroxi-N-propilbenzamida. CLEM IEN (+) m/z 180 (M+1) detectado.

15 Etapa C: Preparación de 2-hidroxibencil(propil)carbamato de terc-butilo: A una solución de LiAlH₄ (35 g, 0,92 mol) en THF (500 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota 2-hidroxi-N-propilbenzamida (66 g, 0,37 mol) en THF (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (300 ml) a 0 °C. Después, se añadió gota a gota Boc₂O (96,5 g, 0,44 mol) en THF (200 ml). Después de agitar durante 5 h, se añadió NaHCO₃ ac. sat. (200 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice para proporcionar 89 g (91 %) de 2-hidroxibencil(propil)carbamato de terc-butilo.

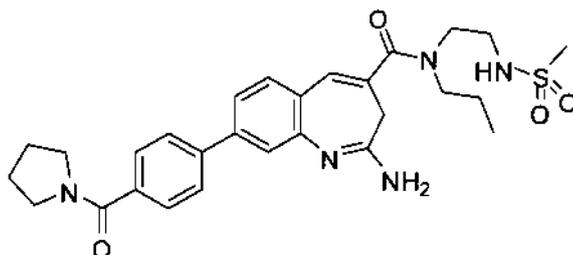
25 Etapa D: Preparación de clorhidrato de 2-((propilamino)metil)fenol: Una solución de 2-hidroxibencil(propil)carbamato de terc-butilo (89 g, 0,34 mol) en MeOH (400 ml) se burbujeó con gas de HCl. Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 61 g (90 %) de 2-((propilamino)metil)fenol en forma de una sal de HCl.

30 Etapa E: Preparación de (1E,4E)-4-((2-hidroxibencil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa H) usando ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y clorhidrato de 2-((propilamino)metil)fenol.

35 Etapa F: Preparación de clorhidrato de (1E,4E)-2-amino-N-(2-hidroxi-bencil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: Una solución del (1E,4E)-4-((2-hidroxibencil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo en bruto en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) se burbujeó con HCl (gas) durante 4 h a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc) para proporcionar (1E,4E)-2-amino-N-(2-hidroxi-bencil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida en forma de una sal de clorhidrato. EM APCI (+) m/z 523 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 9,68 (s a, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (s a, 3H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,03 (s a, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 4,62 (s a, 2H), 3,44-3,49 (m, 6H), 3,19 (s a, 2H), 1,83-1,89 (m, 4H), 1,56-1,57 (m, 2H), 0,77-0,83 (m, 3H).

45 El siguiente ejemplo, 176, se preparó por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 101 (Etapa H) y el Ejemplo 178 (Etapa C) usando ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y N-(2-(propilamino)etil)metanosulfonamida o 3-(propilamino)propano-1-sulfonamida.

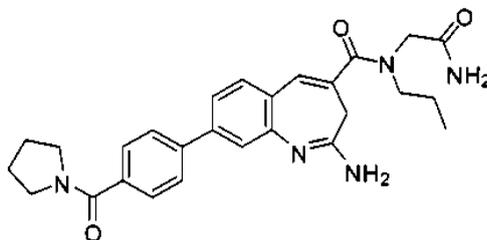
50 Ejemplo 176



55 (1E,4E)-2-amino-N-(2-(metilsulfonamido)etil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

EM APCI(+) m/z 538 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,66-3,69 (m, 4H), 3,51 (t, 2H), 3,42 (t, 4H), 2,90 (s, 5H), 1,89-2,00 (m, 4H), 1,60-1,68 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

5 Ejemplo 178



(1E,4E)-2-amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

10

Etapa A: Preparación de clorhidrato de 2-(propilamino)acetamida: A una solución de propan-1-amina (236 g, 3,99 mol) en acetonitrilo (100 ml) a 0 °C se le añadió una solución de 2-cloroacetamida (93,6 g, 1,00 mol) en acetonitrilo (1500 ml) durante 3 h. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material en bruto que se purificó mediante

15

recristalización (MeOH y CH₂Cl₂) para proporcionar 80 g (69 %) de 2-(propilamino)acetamida en forma de una sal de HCl. CLEM IEN (+) m/z 117 (M+1) detectado.

Etapa B: Preparación de (1E,4E)-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto del título se preparó por los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 101 (Etapa H) usando ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y clorhidrato de 2-(propilamino)acetamida.

20

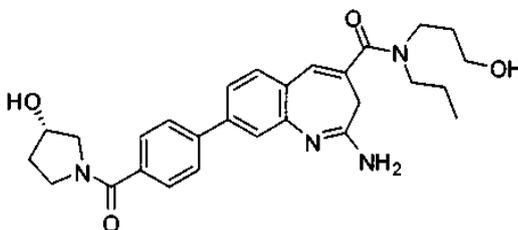
Etapa C: Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: Una solución del (1E,4E)-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo en bruto en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) se burbujó con HCl (gas) durante 4 h a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó la reacción. A esta mezcla se le añadió NaHCO₃ saturado a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto en bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:50) para proporcionar 225 mg (45 %) de (1E,4E)-2-amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida. EM APCI (+) m/z 474 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (s a, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,58 (s a, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,89-2,00 (m, 4H), 1,69-1,74 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

25

30

35

Ejemplo 182



40

(1E,4E)-2-amino-N-(3-hidroxipropil)-8-(4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)fenil)-N-propil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

Etapa A: Preparación de (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa H) usando ácido (1E,4E)-8-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y 3-(terc-butildimetilsililoxi)-N-propilpropan-1-amina. EM APCI (+) m/z 594, 596 (M+1, patrón de Br) detectado.

45

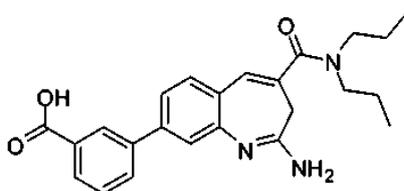
Etapa B: Preparación de (1E,4E)-4-((3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-8-(4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto del título se preparó

50

5 por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 124 (Etapa F) usando (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(terc-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de terc-butilo y (S)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona que se preparó mediante el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 101 (Etapa H) usando ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico y (S)-pirrolidin-3-ol. EM APCI (+) m/z 705 (M+1) detectado.

10 Etapa C: Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(3-hidroxi-propil)-8-(4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-N-propil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: El compuesto del título se preparó por el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 109 (Etapa C) usando (1E,4E)-4-((3-(terc-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-8-(4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de terc-butilo. EM APCI (+) m/z 491 (M+1) detectado; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,66 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,61 (s a, 0,5H), 4,48 (s a, 0,5H), 3,75-3,84 (m, 2H), 3,62-3,70 (m, 6H), 3,46-3,50 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,96-2,15 (m, 4H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

15 Ejemplo 186

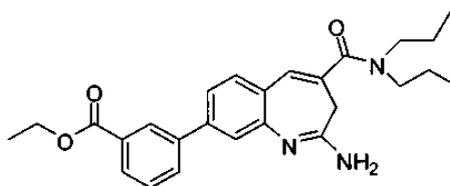


20 ácido 3-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoico

Etapa A: Se preparó 3-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo (52 %) de acuerdo con el Ejemplo 206, Etapa B, sustituyendo ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico por ácido 3-(benciloxicarbonil)fenilborónico. m/z (APCI-pos) M+1 = 496,2.

25 Etapa B: Se preparó ácido 3-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoico (61 %) de acuerdo con el Ejemplo 188, Etapa B, sustituyendo 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo por 3-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37-8,42 (m, 1H), 8,00-8,06 (m, 1H), 7,81-7,87 (m, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,51-7,63 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,15-3,41 (m, 4H, parcialmente oscurecido por un pico de agua), 1,53-1,68 (m, 4H), 0,75-0,94 (m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 406,2.

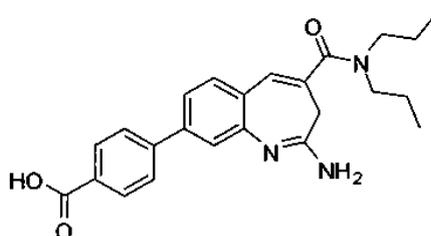
Ejemplo 187



35 3-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo

40 Etapa A: Se preparó 3-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (45 %) de acuerdo con el Ejemplo 206, Etapa B, sustituyendo ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico por ácido 3-(metoxicarbonil)fenilborónico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34-8,37 (m, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 7,82 - 7,86 (m, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,17 (s a, 1H), 4,37 - 4,45 (m, 2H), 3,36 - 3,55 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 1,62 - 1,72 (m, 4H), 1,38 - 1,45 (m, 3H), 0,89 - 0,98 (m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 434,3.

45 Ejemplo 188

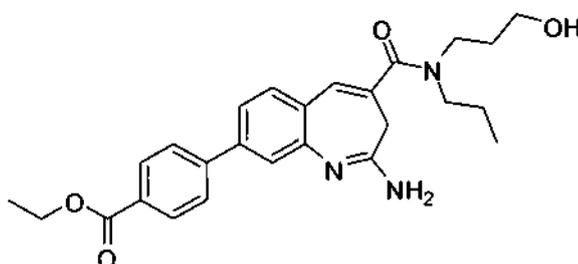


ácido 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoico

5 Etapa A: Se preparó 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo (31 %) de acuerdo con el Ejemplo 206, Etapa B, sustituyendo ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(benciloxicarbonil)fenilborónico. *m/z* (APCI-pos) $M+1 = 496,2$.

10 Etapa B: Se suspendió 4-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etoximetilo (0,025 g, 0,0504 mmol) en 1 ml de metanol, y se añadieron 25 mg de Pd al 10 %/C (tipo Degussa) y la mezcla se hidrogenó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante una hora. Después, esta mezcla se filtró a través de un
15 papel de filtro GF/F, y el filtrado se concentró a 16 mg de ácido 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoico (78 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98-8,03 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,28-3,36 (m, 4H, parcialmente oscurecido por un pico de agua), 2,74 (s, 2H), 1,51-1,62 (m, 4H), 0,71-0,97 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) $M+1 = 406,2$.

Ejemplo 190

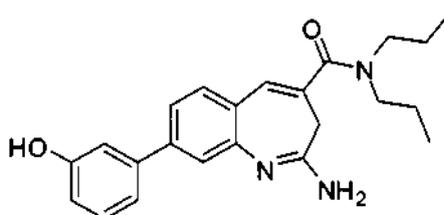


20 4-((1E,4E)-2-Amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo

25 Etapa A: Se preparó 4-((1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-((3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (44 %) de acuerdo con el Ejemplo 206, Etapa B, sustituyendo (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida por (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo y ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. *m/z* (APCI-pos) $M+1 = 664,0$

30 Etapa B: Se disolvió 4-((1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-((3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y después el residuo resultante se redisolvió en diclorometano y se añadió 1 ml de hidróxido de amonio concentrado y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Después, esta mezcla se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se
35 secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa de capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, MeOH al 10 %/DCM/NH₄OH al 0,5 %) proporcionó 0,012 g (35 %) de 4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08-8,14 (m, 2H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,35-4,44 (m, 2H), 3,58-3,71 (m, 5H), 3,45-3,53 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 2H), 1,36-1,44 (m, 3H), 0,90-0,97 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) $M+1 = 450,2$.

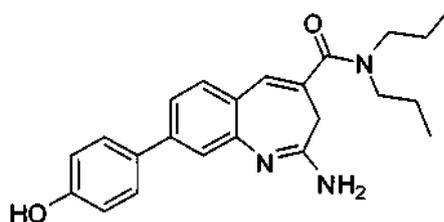
40 Ejemplo 194



45 (1E,4E)-2-amino-8-(3-hidroxi)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

50 Etapa A: Se preparó (1E,4E)-2-amino-8-(3-hidroxi)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (39 %) de acuerdo con el Ejemplo 206, Etapa B, sustituyendo ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico por ácido 3-hidroxi)fenilborónico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,64 (m, 1H), 7,24-7,38 (m, 4H), 7,08-7,14 (m, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,35-3,35 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 1,58-1,71 (m, 4H), 0,80-0,98 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) $M+1 = 378,2$.

Ejemplo 195

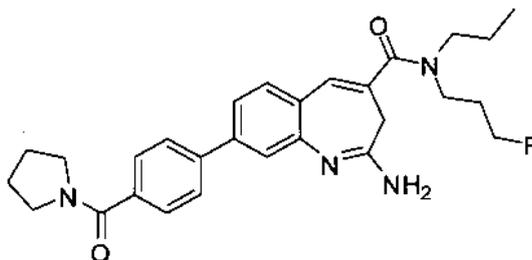


5 (1E,4E)-2-amino-8-(4-hidroxifenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

Etapa A: Se combinaron (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (0,095 g, 0,205 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (0,040 g, 0,286 mmol), Pd(OAc)₂ (0,0045 g, 0,020 mmol), 4,4'-(fenilfosfinideno)bisbencenosulfónico (0,022 g, 0,041 mmol), una solución 2 M de carbonato sódico (0,307 ml, 0,614 mmol) en 2 ml de etanol y esta mezcla se purgó con argón durante 5 minutos y después se calentó a 65 °C en una atmósfera de argón durante 1,5 horas. Después, la mezcla se diluyó con ácido cítrico, se extrajo con EtOAc (2 x), los extractos se lavaron con una solución saturada de carbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante Flash 40 Biotage (cartucho 40S, EtOAc al 30 %/Hexano) proporcionó 0,040 g de (1E,4E)-4-(dipropilcarbamoil)-8-(4-hidroxifenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (41 %). *m/z* (APCI-pos) M+1 = 478,0.

Etapa B: Se disolvió (1E,4E)-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (0,040 g, 0,084 mmol) en 1 ml de metanol. Después, se añadieron 0,5 ml de TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico y se agitó durante 15 minutos, después se extrajo dos veces con diclorometano, los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La cromatografía preparativa de capa fina (placa de 0,5 mm, MeOH al 7 %/DCM) proporcionó 6 mg (19 %) de (1E,4E)-2-amino-8-(4-hidroxifenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,53 (m, 2H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,83 (s, 2H), 3,42-3,54 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 1,61-1,72 (m, 4H), 0,89-0,97 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 378,2.

Ejemplo 202

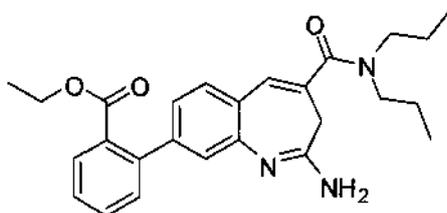


30 (1E,4E)-2-Amino-N-(3-fluoropropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

Etapa A: Se preparó (1E,4E)-4-((3-fluoropropil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (19 %) de acuerdo con el Ejemplo 208, Etapa D, sustituyendo ácido (1E,4E)-8-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico por ácido (1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico. *m/z* (APCI-pos) M+1 = 577,0.

Etapa B: Se preparó (1E,4E)-2-amino-N-(3-fluoropropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (45 %) de acuerdo con el Ejemplo 208, Etapa F, sustituyendo 4-((1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-((3-fluoropropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo por (1E,4E)-4-((3-fluoropropil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70-7,76 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,24-7,34 (m, 2H), 6,78-6,84 (m, 3H), 4,40-4,61 (m, 2H), 3,43-3,52 (m, 6H), 2,75 (s, 2H), 1,79-1,96 (m, 6H), 1,53-1,63 (m, 2H), 0,79-0,90 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 477,3.

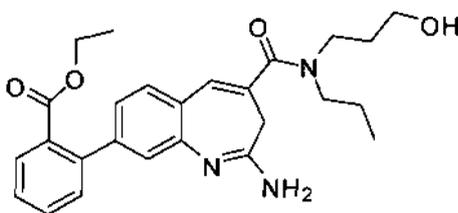
Ejemplo 203



5 2-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo

10 Etapa A: Se preparó 2-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (24 %) de acuerdo con el Ejemplo 206, Etapa B, sustituyendo ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico por ácido 2-(metoxicarbonil)fenilborónico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83-7,86 (m, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 2H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,08-4,16 (m, 2H), 3,41-3,51 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 1,61-1,72 (m, 4H), 1,00-1,05 (m, 3H), 0,90-0,97 (m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 434,2.

Ejemplo 204

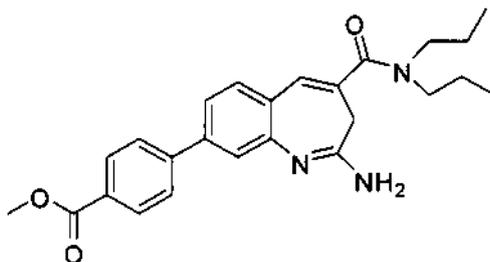


15

2-((1E,4E)-2-Amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo

20 Etapa A: Se preparó 2-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (30 %) de acuerdo con el Ejemplo 190, Etapas A y B, sustituyendo ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 2-(etoxicarbonil)fenilborónico. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57-7,76 (m, 2H), 7,43-7,56 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 1H), 6,74-7,01 (m, 5H), 4,43-4,55 (m, 1H), 3,98-4,14 (m, 2H), 3,26-3,55 (m, parcialmente obstruido por un pico de agua), 2,74 (s, 2H), 1,67-1,82 (m, 2H), 1,49-1,66 (m, 2H), 0,71-1,02 (m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 450,2.

25 Ejemplo 206



30

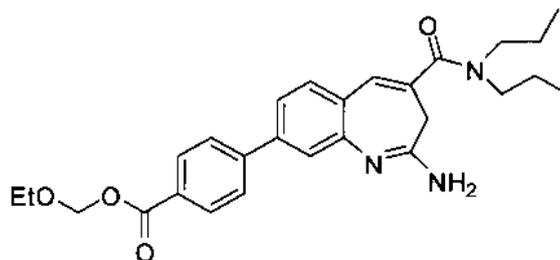
4-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de metilo

35 Etapa A: Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación y una entrada de nitrógeno se cargó con 15 ml de tolueno seco y dipropilamina (0,44 ml, 3,24 mmol). Este se enfrió a 0 °C y después se añadió AlMe₃ (4,04 ml, 8,09 mmol, 2 M en tolueno). Una vez que se completó la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente (~20-30 minutos). Después, se añadió en porciones 2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de (1E,4E)-etilo (0,5 g, 1,62 mmol) dando como resultado una solución oscura. Esta mezcla se calentó a 100 °C durante aproximadamente 16 horas, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, esta mezcla se vertió en 50 ml de una solución acuosa al 30 % de sal de la Rochelle y se agitó vigorosamente durante 20 minutos, después se extrajo con EtOAc (2x), los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante Flash 40 Biotage (cartucho 40 M, MeOH al 5%/DCM) proporcionó 201 mg (32 %) de 40 (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida. m/z (APCI-pos) M+1 = 364,2, 366,2.

Etapa B: Se combinaron (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato potásico acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción

para microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa de capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, MeOH al 7 %/DCM) proporcionó 20 mg (23 %) de 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08-8,13 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 2H), 3,37-3,51 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 1,60-1,72 (m, 4H), 0,88-0,98 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 420,2.

Ejemplo 207

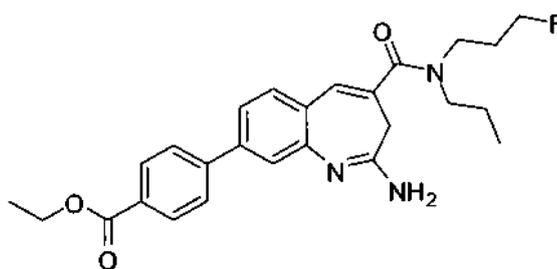


4-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etoximetilo

Etapa A: Se disolvió ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (0,50 g, 2,02 mmol) en 20 ml de acetonitrilo seco. A esta solución se le añadió carbonato potásico en polvo (0,42 g, 3,02 mmol), seguido de clorometil etil éter (0,24 ml, 2,42 mmol). Esta mezcla se calentó a 65 °C durante 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etoximetilo en forma de un sólido (84 %). Este material se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: Se preparó 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etoximetilo (17 %) de acuerdo con el Ejemplo 206, Etapa B, sustituyendo ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etoximetilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12-8,17 (m, 2H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 2H), 3,36-3,53 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 1,58-1,74 (m, 4H), 1,26-1,31 (m, 3H), 0,89-0,99 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 464,2.

Ejemplo 208



4-(1E,4E)-2-Amino-4-((3-fluoropropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo

Etapa A: Se disolvió clorhidrato de 3-fluoropropan-1-amina (1,00 g, 8,81 mmol) en 90 ml de diclorometano seco. A esto se le añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (2,11 g, 9,69 mmol) y trietilamina (2,70 ml, 19,37 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se lavó con HCl ac. 1 N (1x), una solución saturada de bicarbonato sódico (1x), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar 1,6 g (100 %) de 3-fluoropropilcarbamoato de terc-butilo en forma de un aceite transparente e incoloro.

Etapa B: Se disolvió 3-fluoropropilcarbamoato de terc-butilo (1,6 g, 9,03 mmol) en 90 ml de DMF seca. A esta solución se le añadió hidruro sódico (1,44 g, 36,12 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió yodopropano (3,17 ml, 27,09 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 10 horas, después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. Esto se extrajo con EtOAc (2x), los extractos se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a 2 g (100 %) de 3-fluoropropil(propil)carbamoato de terc-butilo en forma de un aceite transparente.

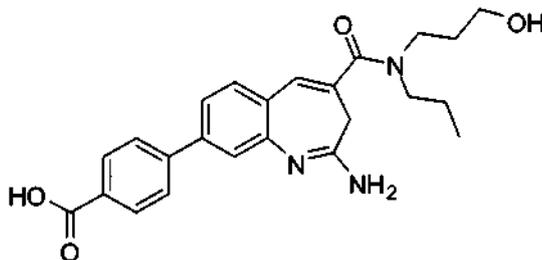
Etapa C: Se disolvió 3-fluoropropil(propil)carbamoato de terc-butilo (2,00 g, 9,12 mmol) en 90 ml de éter. Esta mezcla se enfrió a 0 °C y se burbujeó gas de HCl en la mezcla de reacción durante 15 minutos, el recipiente de reacción se cerró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 6 horas. Después, la mezcla se concentró a un sólido pegajoso, dando 1,6 g (99 %) de clorhidrato de 3-fluoro-N-propilpropan-1-amina.

Etapa D: Se disolvió ácido (1E,4E)-8-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (0,275 g, 0,721 mmol) en 7 ml de DMF seca. A esta solución se le añadió HOBT (0,107 g, 0,794 mmol) y EDCI (0,152 mmol, 0,794 mmol), y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadieron clorhidrato de 3-fluoro-N-propilpropan-1-amina (0,124 mmol, 0,794 mmol), seguido de trietilamina (0,211 ml, 1,515 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó varias veces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La purificación mediante Flash 40 Biotage (cartucho 40S, EtOAc al 25 %/Hexano) proporcionó 0,089 g (26 %) de (1E,4E)-8-bromo-4-((3-fluoropropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo. m/z (APCI-pos) $M+1 = 481,8$ y $483,8$.

Etapa E: Se preparó 4-((1E,4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-((3-fluoropropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo de acuerdo con el Ejemplo 206, Etapa B, sustituyendo (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida por (1E,4E)-8-bromo-4-((3-fluoropropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo y ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. m/z (APCI-pos) $M+1 = 551,9$.

Etapa F: Después, el producto en bruto de la Etapa E se recogió en 2 ml de diclorometano y 1 ml de TFA, y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se recogió en DCM (10 ml) e hidróxido de amonio concentrado (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa de capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, MeOH al 7 %/DCM/NH₄OH al 0,5 %) proporcionó 17 mg (36 %) de 4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-fluoropropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09-8,14 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,57-4,63 (m, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 4,37-4,45 (m, 2H), 3,57-3,73 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,99-2,15 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 2H), 1,38-1,45 (m, 3H), 0,89-0,98 (m, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 452,2$.

Ejemplo 209

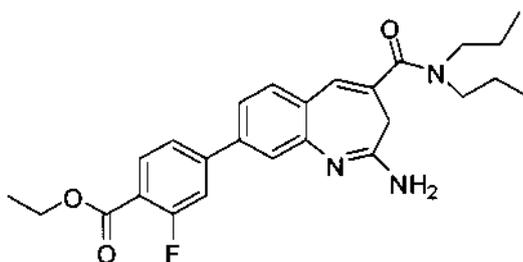


Ácido 4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxipropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoico

Etapa A: Se preparó 4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxipropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo (8 %) de acuerdo con el Ejemplo 190, Etapas A y B, sustituyendo ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(benciloxicarbonil)fenilborónico.

Etapa B: Se preparó ácido 4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxipropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoico (63 %) de acuerdo con el Ejemplo 188, Etapa B, sustituyendo 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo por 4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxipropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo. m/z (APCI-pos) $M+1 = 422,3$.

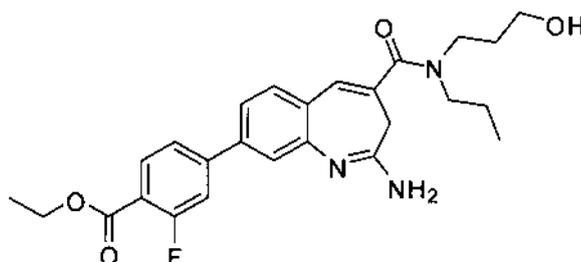
Ejemplo 210



4-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)-2-fluorobenzoato de etilo

5 Etapa A: Se preparó 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)-2-fluorobenzoato de etilo (32 %) de acuerdo con el Ejemplo 206, Etapa B, sustituyendo ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico por ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97-8,02 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,29-7,43 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 4,36-4,46 (m, 2H), 3,56-3,68 (m, 2H), 3,38-3,50 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 1,60-1,71 (m, 4H), 1,38-1,44 (m, 3H), 0,90-0,97 (m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 452,2.

Ejemplo 211

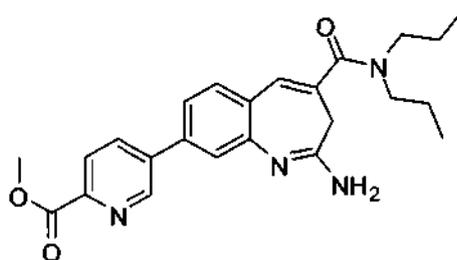


10

4-((1E,4E)-2-Amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)-2-fluorobenzoato de etilo

15 Etapa A: Se preparó 4-((1 E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)-2-fluorobenzoato de etilo (19 %) de acuerdo con el Ejemplo 190, Etapas A y B, sustituyendo ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenilborónico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97-8,04 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,36-7,45 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,19 (s a, 1H), 4,38-4,47 (m, 2H), 3,59-3,72 (m, 5H), 3,45-3,52 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,40-1,42 (m, 3H), 0,89-0,97 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 468,2.

20 Ejemplo 212

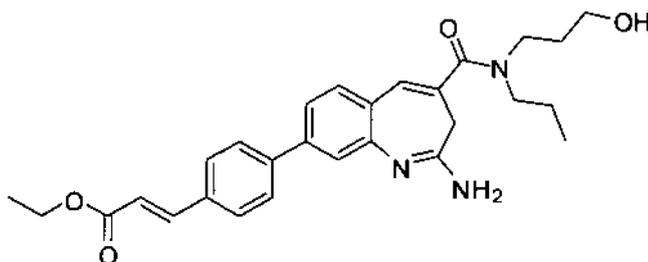


25

5-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)picolinato de metilo

30 Etapa A: Se preparó 5-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)picolinato de metilo (17 %) de acuerdo con el Ejemplo 206, Etapa B, sustituyendo ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico por 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,98-9,10 (s, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 7,71-7,89 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,23-3,40 (m, 4H), 1,53-1,63 (m, 4H), 0,75-0,97 (m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 421,2.

Ejemplo 220



35

3-(4-((1E,4E)-2-Amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acrilato de (E)-etilo

40 Etapa A: Se preparó 3-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acrilato de (E)-etilo (40 %) de acuerdo con el Ejemplo 190, Etapas A y B, sustituyendo ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido (E)-4-(3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)fenilborónico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,75 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 2H),

7,51-7,53 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,11 (s a, 1H), 4,24-4,32 (m, 2H), 3,58-3,70 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 3H), 0,89-0,99 (m, 3H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 476,2$.

Ejemplo 2

5

Ensayos de HEK/TLR

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

10 El transfectante de hTLR de HEK-293 emplea células HEK293 transfectadas de manera estable con diversos hTLR y se cotransfectan transitoriamente con un plásmido que contiene el gen indicador de fosfatasa alcalina secretada dirigida por NF- κ B (SEAP). La estimulación de los TLR activa sus rutas de señalización aguas abajo e induce la traslocación nuclear del factor de transcripción NF- κ B. Después se mide la actividad de gen indicador usando un ensayo espectrofotométrico.

15

Para medir la actividad agonista, se preparan células de riñón embrionario humano (HEK) que expresan de manera estable diversos genes de TLR humanos, incluyendo TLR7 y TLR8, y un gen indicador de NF κ B-luciferasa (por ejemplo, células 293XL-hTLR8 disponibles de InvivoGen, San Diego, CA) de acuerdo con las instrucciones del proveedor y se incuban con diversas concentraciones de compuesto de ensayo durante una noche. La cantidad de luciferasa inducida se mide leyendo la absorbancia a 650 nm. Los compuestos agonistas de la invención tienen una CM_{50} de 25 mM o menor, en los que la CM_{50} se define como la concentración a la que se observa un 50 % de la inducción máxima.

20

Ejemplo 3

25

Ensayos en PBMC para TLR7 y TLR8.

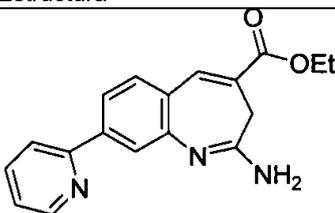
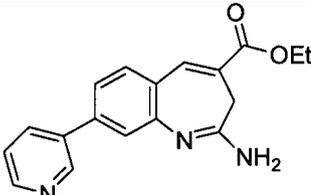
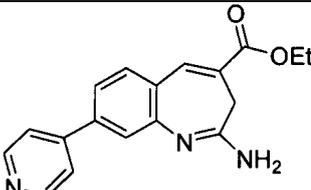
Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre humana usando tunos de preparación de células BD Vacutainer con citrato de sodio. Las células se incubaron con compuesto durante una noche. La actividad de TLR8 se ensayó midiendo la cantidad de TNF α en sobrenadantes mediante ELISA. La actividad de TLR7 se ensayó midiendo la cantidad de IFN α en sobrenadantes mediante ELISA (R&D Systems). Los compuestos de la invención tuvieron una CM_{50} de 100 o menor, en los que la MC_{50} es la concentración a la que se observa un 50 % de la inducción máxima. Los resultados de este ensayo se muestran a continuación en las tablas 2 y 3.

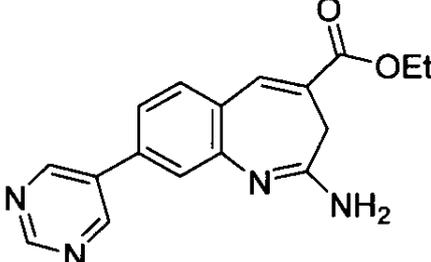
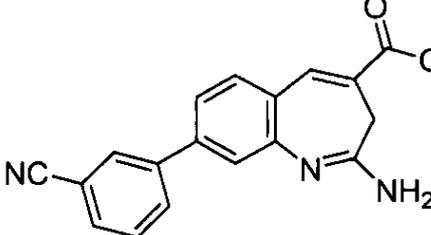
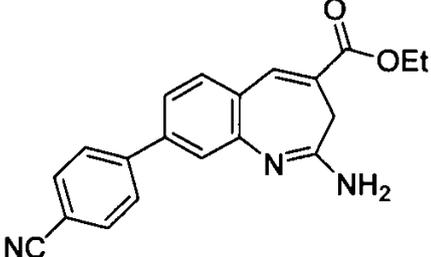
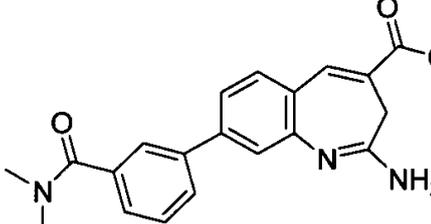
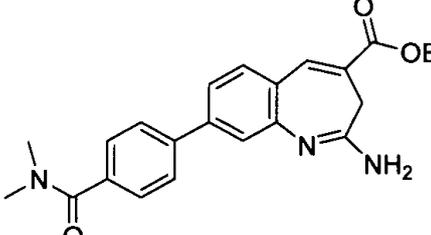
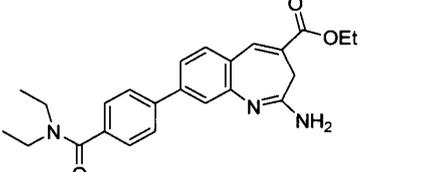
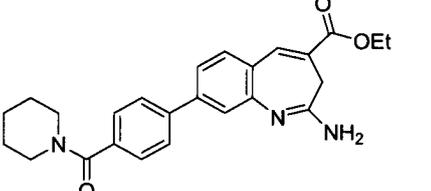
30

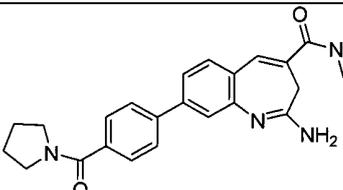
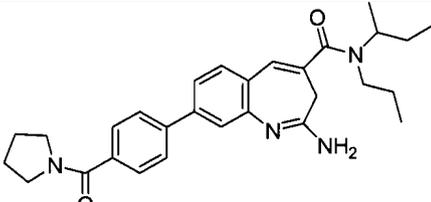
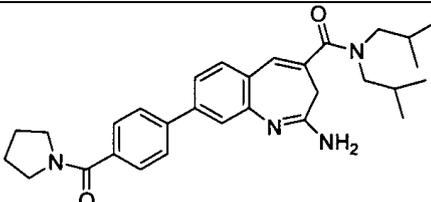
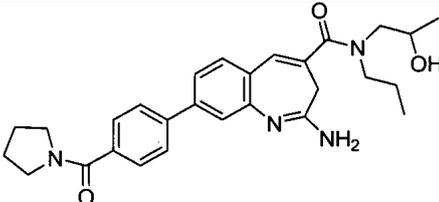
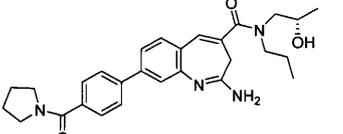
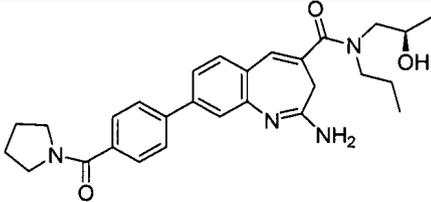
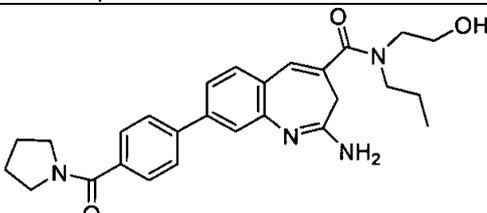
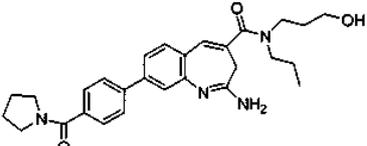
35 Los números de CM_{50} están representados como factores de diez, por ejemplo, + indica un valor de CM_{50} de $X 10^4$, o un valor en las decenas de millar de nanomolar (intervalo nM); ++ indica un valor de CM_{50} de $X 10^3$, o un valor en los millares; +++ indica un valor de CM_{50} de $X 10^2$, o un valor en las centenas; y ++++ indica un valor de CM_{50} de $X 10^1$ o 10^0 , o un valor en las decenas o las unidades.

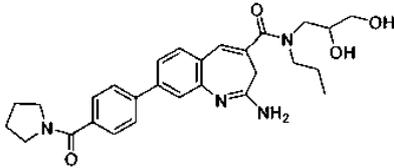
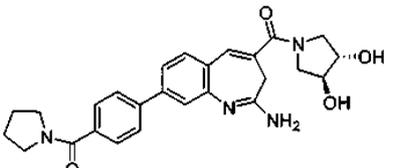
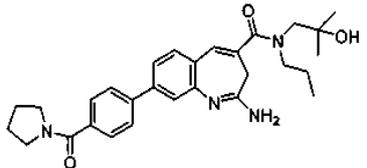
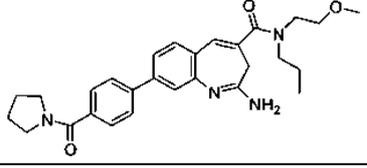
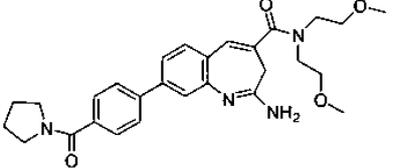
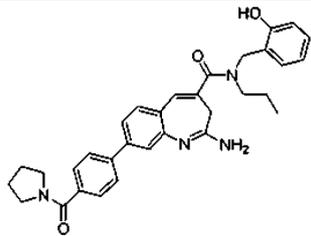
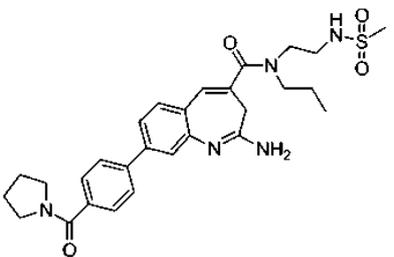
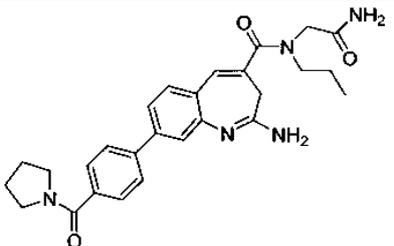
40

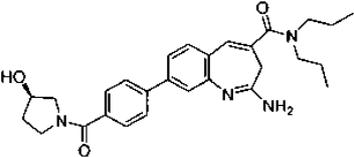
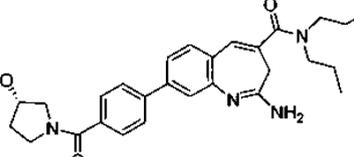
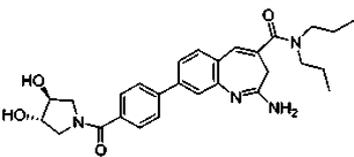
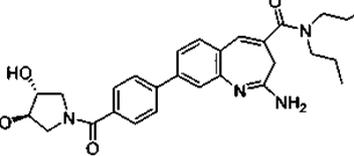
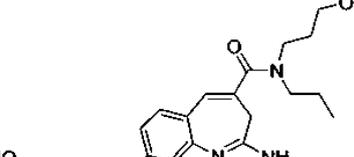
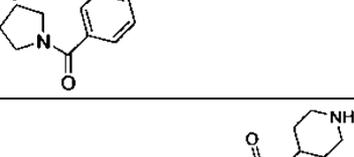
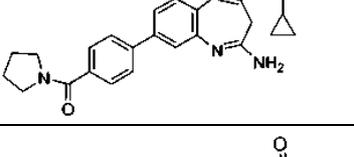
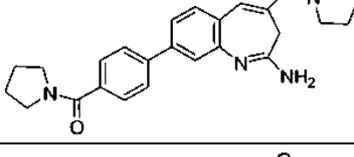
Tabla 2.

Comp. n.º	Estructura	CM_{50} de TLR8
141		+++
142		++++
143		++++

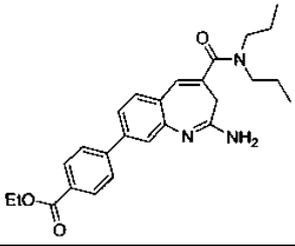
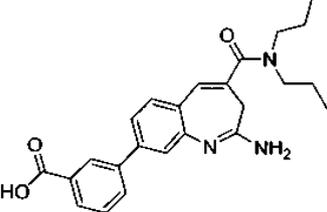
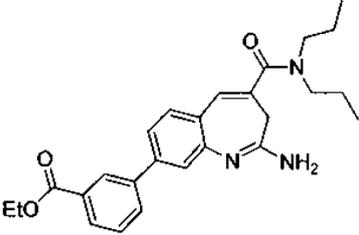
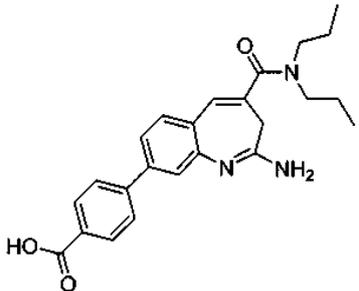
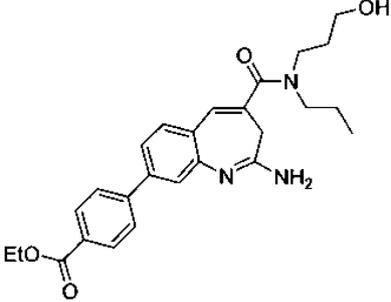
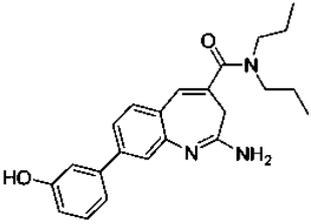
Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR8
144		++++
145		++++
146		+++
147		+++
154		+++
155		+++
156		+++

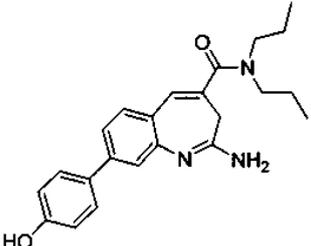
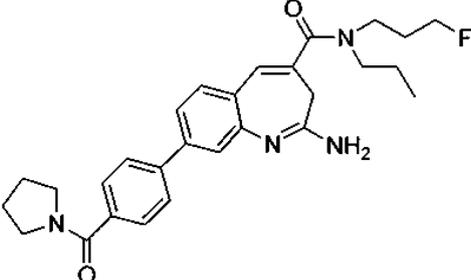
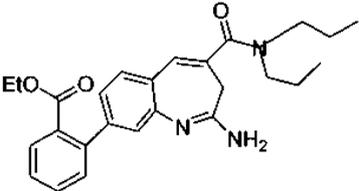
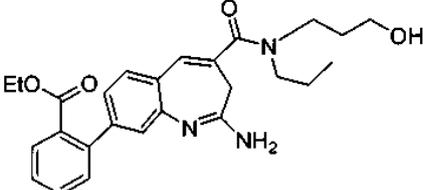
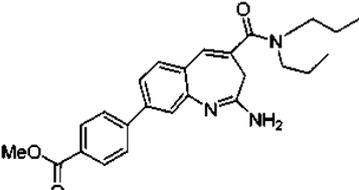
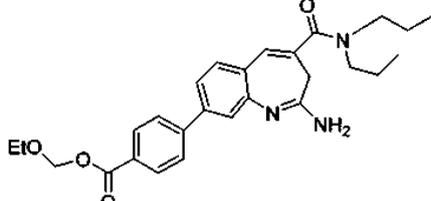
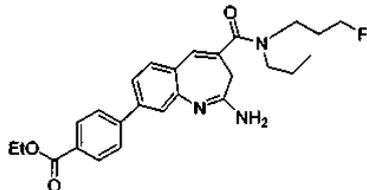
Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR8
101		+++
102		+++
103		++
104		++++
105	 *Estereoquímica arbitraria	++++
106	 *Estereoquímica arbitraria	++++
107		++++
109		++++

Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR8
110		++
112		++
117		+++
119		+++
120		++
174		+++
176		++
178		+++

Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR8
127		++++
128		++++
129		+++
130		+++
182		++++
115		++
121		+
122		++

Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR8
124		+++
125		+++
126		+++
133		++++
134		+++
135		++++
136		++++
137		++++
138		++++

Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR8
139	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1cnc(N)c2ccccc12C(=O)c3ccc(OCC)cc3</chem>	+++
186	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1cnc(N)c2ccccc12C(=O)c3ccc(O)cc3</chem>	+
187	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1cnc(N)c2ccccc12C(=O)c3cccc(OCC)c3</chem>	+++
188	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1cnc(N)c2ccccc12C(=O)c3cccc(O)cc3</chem>	++
190	 <chem>CCN(CC)C(OCC)C(=O)c1cnc(N)c2ccccc12C(=O)c3ccc(OCC)cc3</chem>	+++
194	 <chem>CCN(CC)C(=O)c1cnc(N)c2ccccc12C(=O)c3ccc(O)cc3</chem>	+++

Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR8
195		+++
202		+++
203		+++
204		+++
206		+++
207		++
208		++

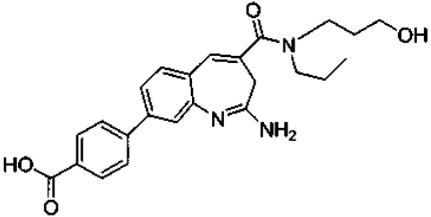
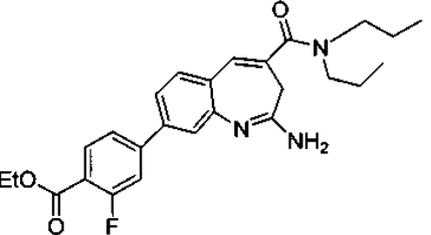
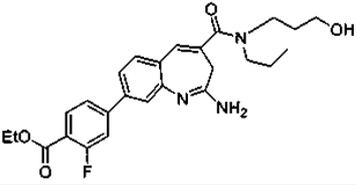
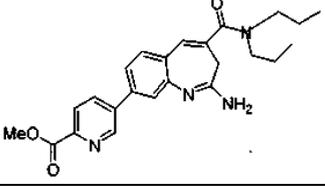
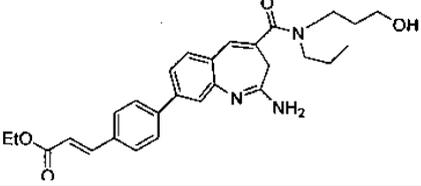
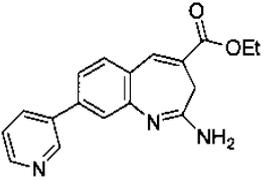
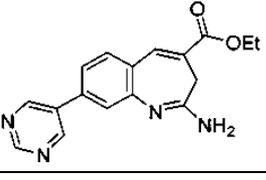
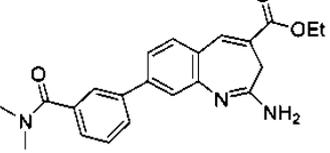
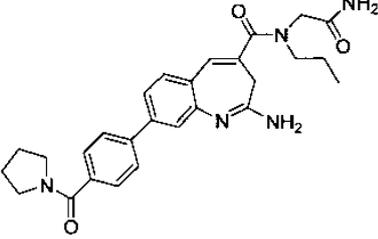
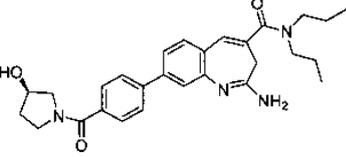
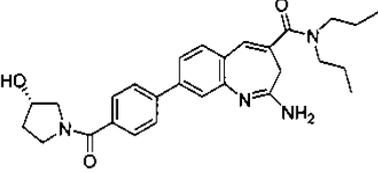
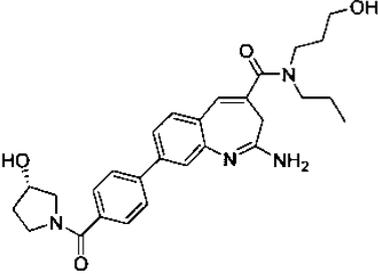
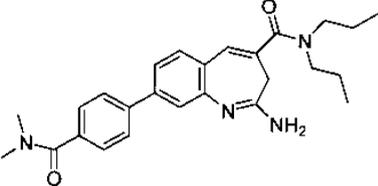
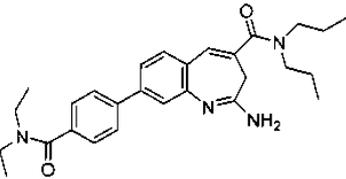
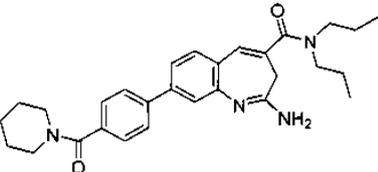
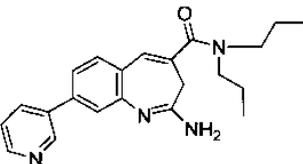
Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR8
209		+
210		+++
211		+++
212		+++
220		+++

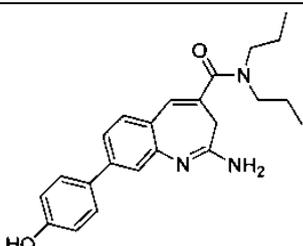
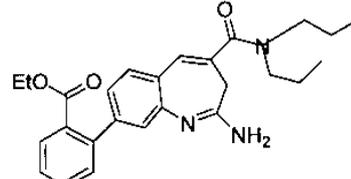
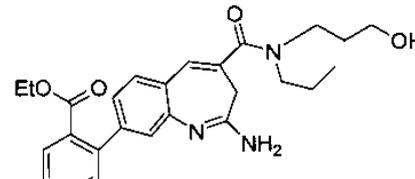
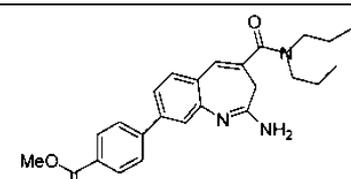
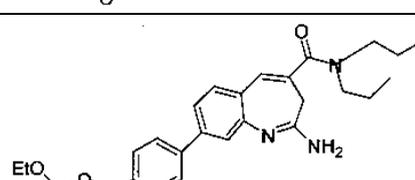
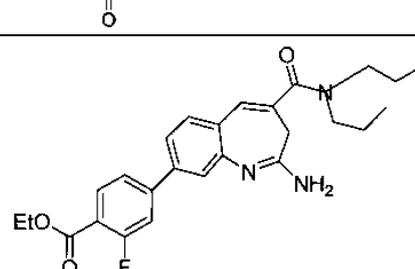
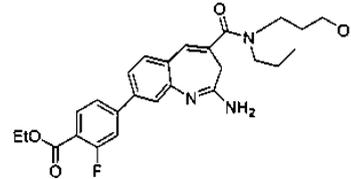
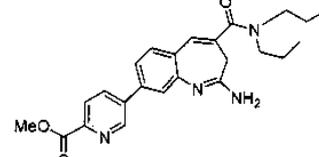
Tabla 3.

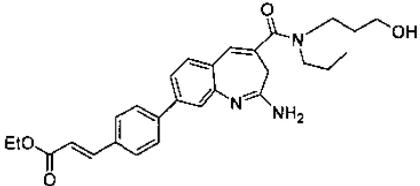
Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR7
142		++
144		++
147		++

Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR7
103		++
104		++
105		++
106		++
109		++
112		+
117		+
119		++
174		++

Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR7
178		+++
127		++
128		++
182		++
124		++
125		++
126		++
133		++

Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR7
134		++
135		+++
136		++
137		+
138		++
139		++
190		+
194		++

Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR7
195		+++
203		++
204		++
206		++
207		++
210		++
211		++
212		++

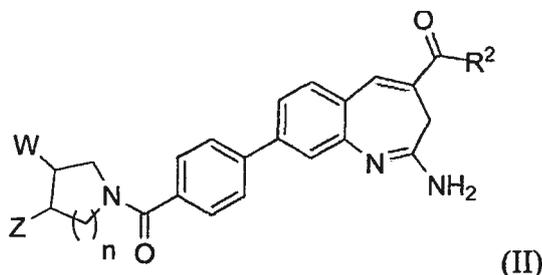
Comp. n.º	Estructura	CM ₅₀ de TLR7
220		+

La descripción anterior se considera únicamente ilustrativa de los principios de la invención. Además, ya que numerosas modificaciones y cambios serán evidentes para los expertos en la materia, no se desea limitar la invención a la construcción y proceso exactos mostrados tal como se ha descrito anteriormente. Por consiguiente, todas las modificaciones y equivalentes pueden considerarse dentro del alcance de la invención tal como se define por las reivindicaciones siguientes.

Las expresiones "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye" e "incluyen" cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones se pretende que especifiquen la presencia de las características indicadas, números enteros, componentes, o etapas, pero no impiden la presencia o la adición de uno o más características, números enteros, componentes, etapas, o grupos adicionales de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula II:



5

o un tautómero, enantiómero o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

W es H u -OH; Z es H u -OH; y cuando W es H, Z es -OH, y cuando W es -OH, Z es H u -OH;

10

n es 1 o 2;

R² se selecciona entre OR¹⁴ y +NR⁶R⁷;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, heterociclo o bencilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre -F, -OR⁸, -NR¹²SO₂R¹³, -C(=O)NR¹²R¹³ o R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, adicionalmente en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

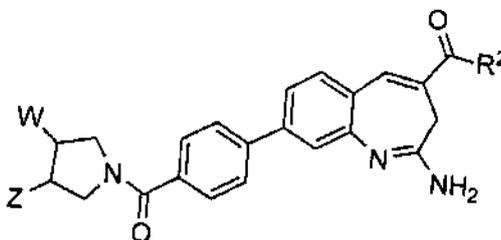
15

R⁸ se selecciona entre nitrógeno y alquilo, y

R¹², R¹³ y R¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con -OH.

20

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula IIa:



25 I (IIa) o un tautómero, enantiómero o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R² es NR⁶R⁷.

30

4. Los compuestos de la reivindicación 3, en los que uno de R⁶ o R⁷ es H y el otro es alquilo, o ambos R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente alquilo opcionalmente sustituido con uno o más -OH, preferentemente R⁶ y R⁷ son ambos propilo.

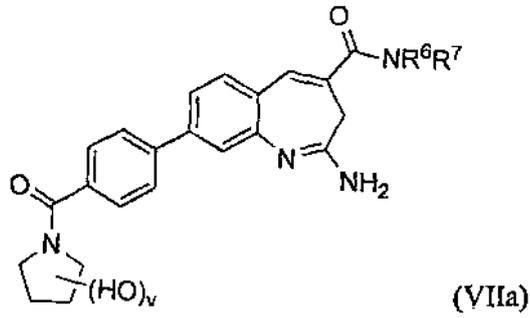
35

5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico, adicionalmente en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁷ es OR¹⁴, en la que R¹⁴ es alquilo.

40

7. Un compuesto que tiene la fórmula VIIa:



o un tautómero, enantiómero o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 v es 0, 1 o 2;
 R^6 y R^7 son cada uno independientemente propilo opcionalmente sustituido con uno o más -OH, en el que uno de R^6 o R^7 está sustituido con uno o más -OH y el otro está sin sustituir.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que v es 0.
- 10 9. Un compuesto de la reivindicación 1 o 7, que está seleccionado entre el grupo que consiste en:

		104	
105		106	
109		110	
127		128	
129		130	

		182	
227		228	
		230	
		232	
233		234	
235			

y tautómeros, enantiómeros y sales, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, seleccionado entre el grupo que consiste en:

5

		104	
105		106	

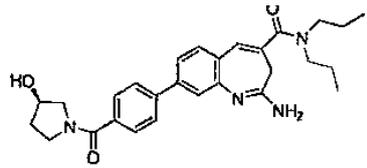
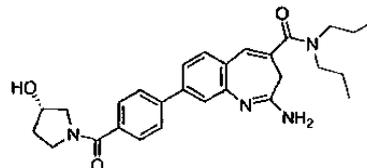
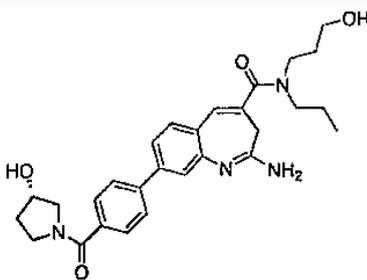
109		110	
127		128	
129		130	
182		227	

y tautómeros, enantiómeros y sales, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, seleccionado entre el grupo que consiste en:

5

		104	
105		106	
109			

127		128	
182			

y tautómeros, enantiómeros y sales, preferentemente sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 12. Un kit para tratar el cáncer o una enfermedad alérgica, que comprende:
- a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o un tautómero, enantiómero o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - b) opcionalmente, instrucciones para su uso.
- 10 13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o un tautómero, enantiómero o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 14. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o un tautómero, enantiómero o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer, en el que dicho cáncer se selecciona entre cáncer del conducto biliar, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, coriocarcinoma, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer gástrico, neoplasias intraepiteliales, leucemia, linfoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, melanoma, neuroblastomas, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer renal, sarcomas, cáncer de piel,
- 20 15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o un tautómero, enantiómero o sal, preferentemente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la modulación del sistema inmunitario de un paciente.