

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 605**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**C07D 223/16** (2006.01)  
**C07D 243/14** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2012 PCT/US2012/021116**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012 WO2012097177**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2012 E 12733896 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2663555**

54 Título: **Benzoazepinas sustituidas como moduladores de receptores tipo Toll**

30 Prioridad:

**12.01.2011 US 201161432070 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.06.2017**

73 Titular/es:

**VENTIRX PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)**  
**1301 Second Avenue, Suite 2800**  
**Seattle, WA 98101, US y**  
**ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HOWBERT, JAMES, JEFFRY;**  
**HERSHBERG, ROBERT;**  
**BURGESS, LAURENCE E.;**  
**DOHERTY, GEORGE A.;**  
**EARY, CHARLES TODD;**  
**GRONEBERG, ROBERT D.;**  
**JONES, ZACHARY;**  
**LYSSIKATOS, JOSEPH P. y**  
**YANG, HONG WOON**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 620 605 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

Benzoazepinas sustituidas como moduladores de receptores tipo Toll

**Campo de la invención**

Esta invención se refiere a métodos y composiciones para modular la función inmunitaria. Más específicamente, esta invención se refiere a composiciones y métodos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8.

**Antecedentes de la invención**

La estimulación del sistema inmunitario, que incluye la estimulación de la inmunidad innata o la inmunidad adaptativa o ambas, es un complejo fenómeno que puede dar lugar a resultados fisiológicos protectores o adversos para el huésped. En los últimos años, ha aumentado el interés por los mecanismos que subyacen a la inmunidad innata, que se cree que inicia y soporta la inmunidad adaptativa. Este interés ha sido impulsado en parte por el reciente descubrimiento de una familia de proteínas receptoras del reconocimiento del patrón altamente conservado conocidas como receptores tipo Toll (los TLR, por sus siglas en inglés) que se cree que están implicados en la inmunidad innata como receptores para patrones moleculares asociados a patógenos (los PAMP, por sus siglas en inglés). Las composiciones y los métodos útiles para modular la inmunidad innata son, por lo tanto, de gran interés ya que pueden afectar a propuestas terapéuticas para enfermedades que impliquen autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injertos, enfermedad del injerto contra el hospedador (GvHD, por sus siglas en inglés), infección, cáncer e inmunodeficiencia.

Los receptores tipo Toll (los TLR) son proteínas transmembrana de tipo I que permiten a los organismos (incluyendo los mamíferos) detectar microbios e iniciar una respuesta inmunitaria innata (Beutler, B., *Nature* 2.004, 430: 257-263). Contienen dominios citoplásmicos homólogos y dominios extracelulares ricos en leucina y forman típicamente homodímeros que detectan señales extracelulares (o internalizadas) e inician con posterioridad una cascada de transducción de señales vía moléculas adaptadoras tales como MyD88 (factor 88 de diferenciación mielóide). Hay tal alta homología en los dominios citoplásmicos de los TLR que, inicialmente, se sugirió que existían rutas de señalización similares para todos los TLR (Re, F., Strominger, J. L., *Immunobiology* 2.004, 209: 91-198). Por supuesto, todos los TLR pueden activar las cinasas NF- $\kappa$ B y MAP; sin embargo, los perfiles de liberación de citocina/quimiocina procedentes de la activación de TLR parecen únicos para cada TLR. Adicionalmente, la ruta de señalización que estimula los TLR es muy similar a la ruta que induce el receptor de citocina IL-1R. Esto puede ser debido a la homología que comparten estos receptores, es decir, los dominios TIR (homología Toll/1L-1R). Una vez que el dominio TIR se activa en los TLR y se consigue MyD88, resulta la activación de la familia IRAK de la serina/treonina cinasas, que fomenta finalmente la degradación de I $\kappa$ -B y la activación de NF- $\kappa$ B (Means T. K., et al. *Life Sci.* 2.000, 68: 241-258). Mientras parece que esta cascada se diseña para permitir que los estímulos extracelulares fomenten casos intracelulares, hay evidencia de que algunos TLR migran a endosomas donde también se puede iniciar señalización. Este procedimiento puede permitir el contacto íntimo con microbios fagocitados y encaja con la función que estos receptores desempeñan en la respuesta inmunitaria innata (Underhill, D. M., et al., *Nature* 1.999, 401: 811-815). Este procedimiento también podía permitir ácidos nucleicos huésped, liberados por tejidos dañados (por ejemplo, en enfermedad inflamatoria) o muerte celular programada para provocar una respuesta vía presentación endosomal. Entre los mamíferos, están los 11 TLR que coordinan esta respuesta rápida. Una hipótesis propuesta hace años (Janeway, C. A., Jr., *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1.989, 54:1-13) de que la respuesta inmunitaria innata inicia la respuesta inmunitaria adaptativa a través del patrón de activación de TLR producido por los microbios ahora ha sido corroborada. Así, los patrones moleculares asociados a patógenos (los PAMP) presentados por un grupo diverso de organismos infecciosos da como resultado una respuesta inmunitaria innata que implica ciertas citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento seguido por una respuesta inmunitaria adaptativa precisa adaptada al patógeno infeccioso vía presentación de antígeno dando como resultado producción de anticuerpos y generación de células T citotóxicas.

Hace mucho que se aprecia el lipopolisacárido bacteriano gram-negativo (LPS, por sus siglas en inglés) como un adyuvante e inmunoestimulador y como una herramienta farmacológica para inducir una reacción inflamatoria en mamíferos similar a choque séptico. Usando una propuesta genética, se identificó TLR4 como el receptor para LPS. El descubrimiento de que LPS es un agonista de TLR4 ilustra la utilidad de la modulación de TLR para vacuna y tratamiento de enfermedades humanas (Aderem, A.; Ulevitch, R. J., *Nature* 2.000, 406: 782-787). Ahora se aprecia que varios agonistas de TLR pueden activar células B, neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, células endoteliales y varios tipos de epitelios además de regular la proliferación y la muerte celular programada de ciertos tipos de células.

De momento, TLR7 y TLR8, que son bastante similares, se han caracterizado como receptores para ARN monocatenario encontrado en compartimentos endosomales y así se ha creído que son importantes para la respuesta inmunitaria para retos víricos. Imiquimod, un fármaco antivírico/contra el cáncer, tópico, homologado, se ha descrito recientemente como un agonista de TLR7 que ha demostrado eficacia clínica en ciertos trastornos cutáneos (Miller R. L., et al., *In. J. Immunopharm.* 1.999, 21: 1-14). Este fármaco de moléculas pequeñas se ha descrito como un mimético estructural de ARNmc. TLR8 fue descrito primero en 2.000 (Du, X., et al., *European Cytokine Network* 2.000 (Sept.), 11 (3): 362-371) y se atribuyó rápidamente que estaba implicado en la respuesta

inmunitaria innata a infección vírica (Miettinen, M., et al., Genes and Immunity 2.001 (Oct.), 2 (6): 349-355).

Recientemente, se ha indicado que algunos compuestos de imidazoquinolina que tienen actividad antivírica son ligandos de TLR7 y TLR8 (Hemmi H., et al. (2.002) *Nat. Immunol.* 3: 196-200; Jurk M., et al. (2.002) *Nat. Immunol.* 3: 499). Las imidazoquinolinas son potentes activadores sintéticos de células inmunitarias con propiedades antivíricas y antitumorales. Usando macrófagos de ratones naturales y deficientes en MyD88, Hemmi et al., indicaron recientemente que dos imidazoquinolinas, imiquimod y resiquimod (R848), inducen factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) e interleucina-12 (IL-12) y activan NF- $\kappa$ B sólo en células naturales, consistentes con la activación a través de un TLR (Hemmi H., et al. (2.002) *Nat. Immunol.* 3: 196-200). Los macrófagos de ratones deficientes en TLR7 pero no otros TLR no produjeron citocinas detectables como respuesta a estas imidazoquinolinas. Además, las imidazoquinolinas indujeron proliferación dependiente de la dosis de células B esplénicas y la activación de cascadas de señalización intracelular en células de ratones naturales, pero no de TLR7<sup>-/-</sup>. El análisis de luciferasa estableció que la expresión de TLR7 humano, pero no, TLR2 o TLR4, en células de riñón embrionario humano da como resultado activación de NF- $\kappa$ B como respuesta a resiquimod. Los hallazgos de Hemmi et al., sugieren así que estos compuestos de imidazoquinolina son ligandos no naturales de TLR7 que pueden inducir señalización a través de TLR7. Recientemente se ha indicado que R848 es también un ligando para TLR8 humano (Jurk M., et al. (2.002) *Nat. Immunol.* 3: 499).

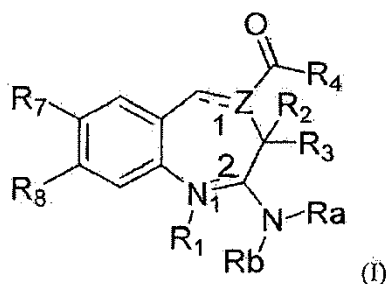
Los derivados de benzazepina como moduladores de TLR se describen en la patente de EE.UU. 2010216989 y la patente de EE.UU. 2008234251.

A la vista del gran potencial terapéutico para los compuestos que modulan receptores tipo toll y a pesar del trabajo que ya se ha realizado, continúa existiendo una necesidad sustancial de extender su uso y los beneficios terapéuticos.

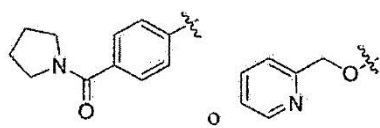
### Resumen de la invención

Las composiciones descritas en la presente memoria son útiles para modular las respuestas inmunitarias in vitro e in vivo. Tales composiciones encontrarán uso en una serie de aplicaciones clínicas, tal como en métodos para tratar y evitar enfermedades que impliquen actividad inmunitaria no deseada, incluyendo enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

Específicamente, la invención se refiere a un compuesto con la fórmula I:



o una sal del mismo, donde  $\equiv$  es un enlace doble o un enlace sencillo;  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan independientemente de H y alquilo  $C_1-C_6$  o  $R_2$  y  $R_3$  se unen para formar un carbociclo saturado con 3 a 7 miembros de anillo; uno de  $R_7$  y  $R_8$  es

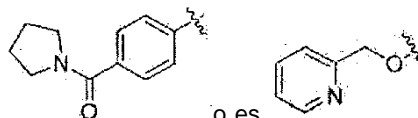


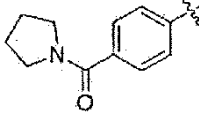
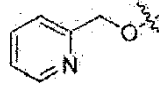
y el otro es hidrógeno;  $R_4$  es  $-NR_cR_d$  u  $-OR_{10}$ ;  $R_c$  y  $R_d$  son alquilo  $C_1-C_6$ , donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $-OH$ ;  $R_{10}$  es alquilo  $C_1-C_{12}$ , donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

$OH$ ;  $Z$  es  $C$  y  $\equiv$  es un enlace doble o  $Z$  es  $N$  y  $\equiv$  es un enlace sencillo;  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquenoilo  $C_2-C_{10}$ , alquinoilo  $C_2-C_{12}$  y  $R_e$ , en los que el alquilo  $C_1-C_{12}$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $-OR_{10}$  o  $R_e$ ,  $R_e$  se selecciona de  $-NH_2$ ,  $-NH$ (alquilo  $C_1-C_{12}$ ) y  $-N$ (alquilo  $C_1-$

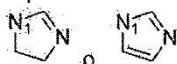
$C_{12}$ )<sub>2</sub>;  $R_1$  está ausente cuando  $\equiv$  es un doble enlace o cuando  $\equiv$  es un enlace sencillo,  $N_1-R_1$  y uno de  $R_a$  o  $R_b$  se unen para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado con 5-7 miembros del anillo y el otro de  $R_a$  o  $R_b$  puede ser hidrógeno o estar ausente como sea necesario para satisfacer la insaturación del anillo y al menos se aplica uno de los A-D siguientes: A)  $R_7$  no es hidrógeno B)  $R_8$  no es hidrógeno y al menos

uno de  $R_a$  y  $R_b$  no es hidrógeno; C) Z es N o D)  $N_1-R_1$  y uno de  $R_a$  o  $R_b$  se unen para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado con 5-7 miembros del anillo.




5 En una realización,  $R_7$  del compuesto de fórmula (I) es  o es . Adicionalmente, al menos uno de  $R_a$  y  $R_b$  no es hidrógeno en el compuesto de fórmula (I) o, por ejemplo, uno de  $R_a$  y  $R_b$  es alquilo  $C_1-C_6$  y el otro de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno. Además, el alquilo  $C_1-C_{12}$  de fórmula (I) está sustituido con  $R_e$ . En una realización diferente, tanto  $R_a$  como  $R_b$  son alquilo  $C_1-C_{12}$  o uno de  $R_a$  y  $R_b$  es  $R_e$  y el otro  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno. Por ejemplo,  $R_8$  de fórmula (I) no es hidrógeno.

10 En una realización alternativa,  $N_1$  y uno de  $R_a$  o  $R_b$  de fórmula (I) se unen para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado con 5-7 miembros del anillo y el otro de  $R_a$  o  $R_b$  es hidrógeno, o está ausente cuando sea necesario para satisfacer la insaturación del anillo, donde el anillo es un anillo de 5 miembros o, por

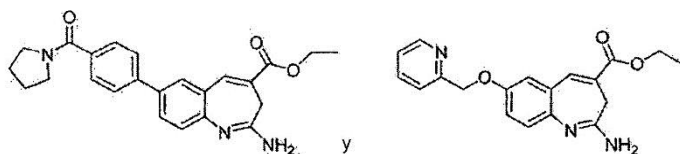


ejemplo, el anillo es:

En una cierta realización, al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  en el compuesto de fórmula (I) no es hidrógeno o, por ejemplo,  $R_2$  y  $R_3$  se unen para formar un carbociclo saturado, donde el carbociclo saturado es ciclopropilo. Alternativamente, Z es N en el compuesto de fórmula (I).

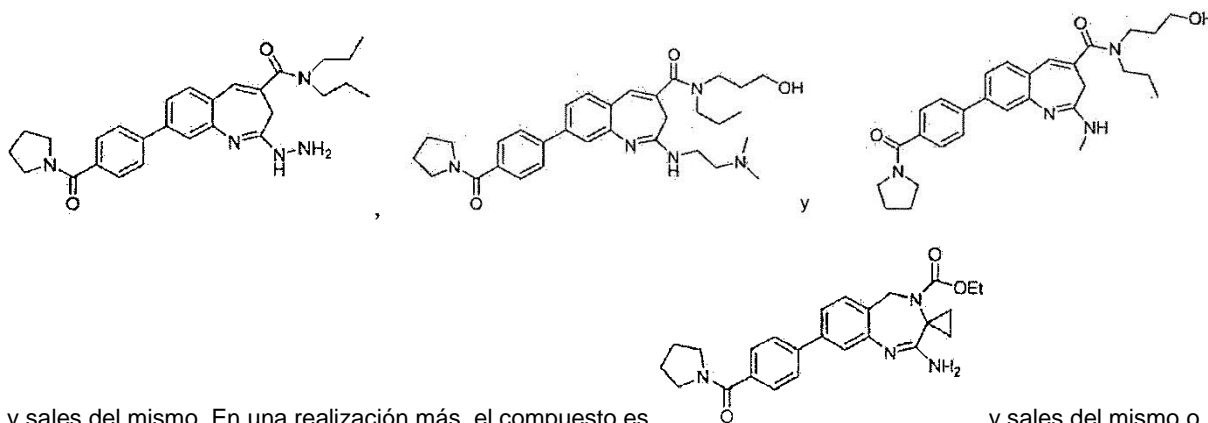
15 En una realización alternativa,  $R_4$  de fórmula (I) es  $-OR_{10}$ , donde  $R_{10}$  es alquilo o es etilo. En otra realización,  $R_4$  de fórmula (I) es  $-NR_cR_d$ , donde ambos son alquilo o ambos son propilo. Por otra parte, en ciertas realizaciones, al menos uno de  $R_c$  o  $R_d$  es alquilo sustituido con un  $-OH$  y al menos uno de  $R_c$  y  $R_d$  es  y el  $R_c$  o  $R_d$  restante es propilo.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de:

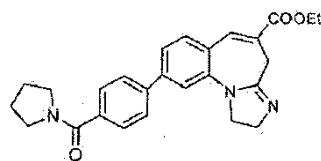


20 y sales del mismo.

Alternativamente, el compuesto se selecciona de



y sales del mismo. En una realización más, el compuesto es  y sales del mismo o



y sales del mismo.

25 En algunas realizaciones, la sal de los compuestos de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable. Además, el compuesto es un antagonista de TLR8.

También se describe un estuche para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 que comprende una primera

- composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención, describe *supra* e *infra* y opcionalmente instrucciones para uso. Adicionalmente, el estuche incluye una segunda composición farmacéutica, donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8. El estuche también comprende instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente con necesidad de las mismas.
- 5 La invención descrita en la presente memoria también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o sal del mismo como se describe *supra* e *infra* junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, el compuesto de la invención se usa como un medicamento para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 en un ser humano o animal, donde el método para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 incluye administrar a un paciente, con necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria. Por otra parte, en algunas realizaciones, el compuesto se usa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección autoinmunitaria en un ser humano o animal. Se describe en la presente memoria un método para modular el sistema inmunitario de un paciente que incluye administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto *supra* e *infra*.
- 10 Por ejemplo, un compuesto de la invención es un antagonista de TLR8. Un antagonista de TLR8 se caracteriza por la capacidad para inhibir la activación de un receptor de TLR8 con un IC<sub>50</sub> de 25 µM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR8 inhibe la activación de un receptor de TLR8 con un IC<sub>50</sub> de aproximadamente 25 µM, 15 µM, 10 µM, 7,5 µM, 5 µM, 2,5 µM, 1,5 µM, 1 µM, 0,5 µM, 0,25 µM, 0,1 µM, 0,01 µM o aproximadamente 0,001 µM.
- 15 Por ejemplo, un compuesto de la invención es un antagonista de TLR7. Un antagonista de TLR7 se caracteriza por la capacidad para inhibir la activación de un receptor de TLR7 con un IC<sub>50</sub> de 25 µM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR7 inhibe la activación de un receptor de TLR7 con un IC<sub>50</sub> de aproximadamente 25 µM, 15 µM, 10 µM, 7,5 µM, 5 µM, 2,5 µM, 1,5 µM, 1 µM, 0,5 µM, 0,25 µM, 0,1 µM, 0,01 µM o aproximadamente 0,001 µM.
- 20 Por ejemplo, un compuesto de la invención es un antagonista de TLR7/8. Un antagonista de TLR7/8 se caracteriza por la capacidad para inhibir, independientemente, la activación de los receptores tanto TLR7 como TLR8 con un IC<sub>50</sub> de 25 µM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR7/8 inhibe la activación de los receptores tanto TLR7 como TLR8, independientemente, con un IC<sub>50</sub> de aproximadamente 25 µM, 15 µM, 10 µM, 7,5 µM, 5 µM, 2,5 µM, 1,5 µM, 1 µM, 0,5 µM, 0,25 µM, 0,1 µM, 0,01 µM o aproximadamente 0,001 µM.
- 25 Los compuestos de la invención pueden usarse junto con otros agentes terapéuticos conocidos. De acuerdo con esto, esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal del mismo, junto con un segundo agente terapéutico.
- 30 Esta invención describe además compuestos para uso en métodos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprenden poner en contacto una célula que exprese 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.
- 35 Esta invención describe además compuestos para uso en métodos para modular inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un individuo, que comprende administrar a un paciente con, o con riesgo de desarrollar, inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8, un compuesto de la invención o una sal del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en el individuo.
- 40 Esta invención describe además compuestos para uso en métodos para tratar o evitar una enfermedad o afección por modulación de 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, con, o con riesgo de, desarrollar dicha enfermedad o afección, un compuesto de la invención o una sal del mismo.
- 45 Esta invención describe además compuestos para uso en métodos para modular el sistema inmunitario de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero un compuesto de la invención, o una sal del mismo, en una cantidad eficaz para modular dicho sistema inmunitario.
- 50 Se proporciona además un compuesto de la invención o una sal del mismo para uso como un medicamento en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria 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, una sal del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece dicha enfermedad o afección.
- 55 Se proporciona además un compuesto de la invención o una sal del mismo para uso como un medicamento en la prevención de las enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, expuesto a, o predispuesto 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, una sal del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en

la presente memoria en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece dicha enfermedad o afección.

La enfermedad o afección se selecciona de: cáncer, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto y enfermedad del huésped contra el hospedador.

5 También se describen estuches que comprenden uno o más compuestos de la invención o una sal del mismo. El estuche puede comprender además un segundo compuesto o una segunda formulación que comprenda un segundo agente farmacéutico.

10 Se explicarán ventajas adicionales y características novedosas de esta invención en parte en la descripción que sigue y en parte serán evidentes para los expertos en la materia en el examen de la siguiente memoria descriptiva o pueden adquirirse por la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden realizarse y lograrse mediante los instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos señalados en particular en las reivindicaciones adjuntas.

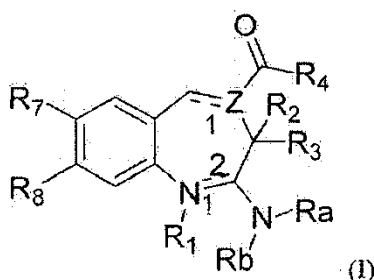
### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que representa la inhibición dependiente de la dosis de la producción de IL-8 en CMSP (células mononucleares de sangre periférica, por sus siglas en inglés) humanas estimuladas con CL075 siguiendo a administración de ciertos compuestos descritos en la presente memoria.

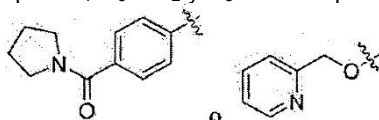
15 La Figura 2 son once gráficas que representan la inhibición dependiente de la dosis de la producción de IL-8 en CMSP humanas estimuladas con CL075 siguiendo a administración de ciertos compuestos descritos en la presente memoria.

### Descripción detallada de la invención

20 En algunos aspectos, la invención proporciona composiciones y métodos útiles para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. Más específicamente, un aspecto de esta invención proporciona un compuesto con la fórmula I:



o una sal del mismo, donde  $\text{-----}$  es un enlace doble o un enlace sencillo;  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan independientemente de H y alquilo  $C_1-C_6$  o  $R_2$  y  $R_3$  se unen para formar un carbociclo saturado con 3 a 7 miembros



25 de anillo; uno de  $R_7$  y  $R_8$  es  $\text{-----}$  y el otro es hidrógeno;  $R_4$  es  $-NR_cR_d$  u  $-OR_{10}$ ;  $R_c$  y  $R_d$  son alquilo  $C_1-C_6$ , donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $-OH$ ;  $R_{10}$  es alquilo  $C_1-C_{12}$ , donde

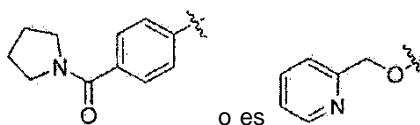
el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $-OH$ ; Z es C y  $\text{-----}$  es un enlace doble o Z es N y

$\text{-----}$  es un enlace sencillo;  $R_a$  y  $R_b$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{12}$  y  $R_e$ , en los que el alquilo  $C_1-C_{12}$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $-OR_{10}$  o  $R_e$ ,  $R_e$  se

30 selecciona de  $-NH_2$ ,  $-NH(\text{alquilo } C_1-C_{12})$  y  $-N(\text{alquilo } C_1-C_{12})_2$ ;  $R_1$  está ausente cuando  $\text{-----}$  es un doble enlace o

cuando  $\text{-----}$  es un enlace sencillo,  $N_1-R_1$  y uno de  $R_a$  o  $R_b$  se unen para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado con 5-7 miembros del anillo y el otro de  $R_a$  o  $R_b$  puede ser hidrógeno o estar ausente como sea necesario para satisfacer la insaturación del anillo y al menos se aplica uno de los A-D siguientes:

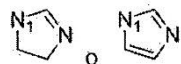
35 A)  $R_7$  no es hidrógeno; B)  $R_8$  no es hidrógeno y al menos uno de  $R_a$  y  $R_b$  no es hidrógeno; C) Z es N o D)  $N_1-R_1$  y uno de  $R_a$  o  $R_b$  se unen para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado con 5-7 miembros del anillo.



En una realización,  $R_7$  del compuesto de fórmula (I) es al menos uno de  $R_a$  y  $R_b$  no es hidrógeno en el compuesto de fórmula (I) o, por ejemplo, uno de  $R_a$  y  $R_b$  es alquilo y el otro de  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno. Además, el alquilo de fórmula (I) está sustituido con  $R_e$ . En una realización diferente, tanto  $R_a$  como  $R_b$  son alquilo o uno de  $R_a$  y  $R_b$  es  $R_e$  y el otro  $R_a$  y  $R_b$  es hidrógeno. Por ejemplo,  $R_8$  de fórmula (I) no es hidrógeno.

5

En una realización alternativa,  $N_1$  y uno de  $R_a$  o  $R_b$  de fórmula (I) se unen para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado con 5-7 miembros del anillo y el otro de  $R_a$  o  $R_b$  es hidrógeno, o está ausente cuando sea necesario para satisfacer la insaturación del anillo, donde el anillo es un anillo de 5 miembros o, por



ejemplo, el anillo es: En una cierta realización, al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  en el compuesto de fórmula (I) no es hidrógeno o, por ejemplo,  $R_2$  y  $R_3$  se unen para formar un carbociclo saturado, donde el carbociclo saturado es ciclopropilo. Alternativamente, Z es N en el compuesto de fórmula (I).

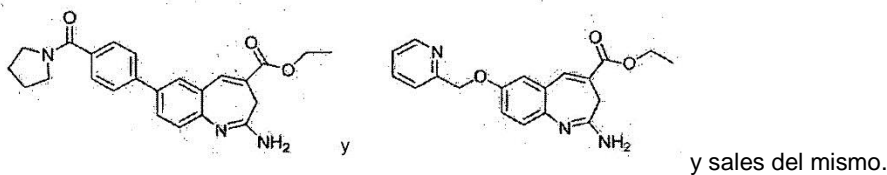
10

En una realización alternativa,  $R_4$  de fórmula (I) es  $-OR_{10}$ , donde  $R_{10}$  es alquilo o es etilo. En otra realización,  $R_4$  de fórmula (I) es  $-NR_cR_d$ , donde los dos son alquilo o los dos son propilo. Por otra parte, en ciertas realizaciones, al

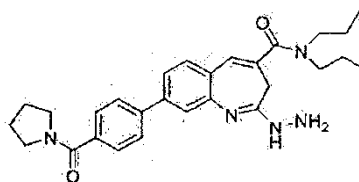
menos uno de  $R_c$  o  $R_d$  es alquilo sustituido con un  $-OH$  y al menos uno de  $R_c$  y  $R_d$  es y el  $R_c$  o  $R_d$  restante es propilo.

15

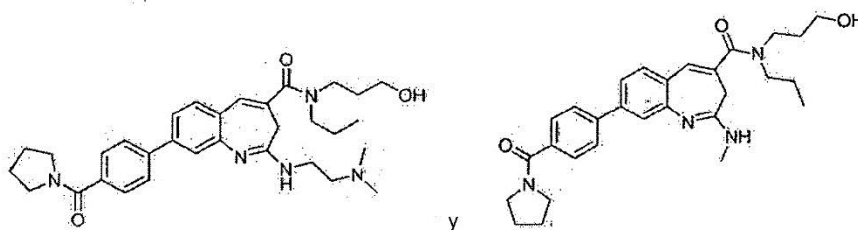
Por ejemplo, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de:



y sales del mismo.



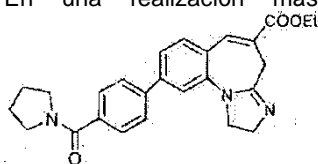
Alternativamente, el compuesto se selecciona de



y sales del mismo.

En una realización más, el compuesto es y sales del mismo o

20



y sales del mismo.

En algunas realizaciones, la sal de los compuestos de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable. Además, el compuesto es un antagonista de TLR8.

También se describe en la presente memoria un estuche para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 que comprende una primera composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención, describe *supra* e *infra* y opcionalmente instrucciones para uso. Adicionalmente, el estuche incluye una segunda composición farmacéutica, donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8. El estuche también comprende instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente con necesidad de las mismas.

La invención descrita en la presente memoria también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o sal del mismo como se describe *supra* e *infra* junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, el compuesto de la invención se usa como un medicamento para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 en un ser humano o animal, donde el método para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 incluye administrar a un paciente, con necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria. Por otra parte, en algunas realizaciones, el compuesto se usa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección autoinmunitaria en un ser humano o animal. Se describe en la presente memoria un método para modular el sistema inmunitario de un paciente que incluye administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto *supra* e *infra*.

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.

Por ejemplo, un compuesto de la invención es un antagonista de TLR8. Un antagonista de TLR8 se caracteriza por la capacidad para inhibir la activación de un receptor de TLR8 con un IC<sub>50</sub> de 25 μM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR8 inhibe la activación de un receptor de TLR8 con un IC<sub>50</sub> de aproximadamente 25 μM, 15 μM, 10 μM, 7,5 μM, 5 μM, 2,5 μM, 1,5 μM, 1 μM, 0,5 μM, 0,25 μM, 0,1 μM, 0,01 μM o aproximadamente 0,001 μM.

Por ejemplo, un compuesto de la invención es un antagonista de TLR7. Un antagonista de TLR7 se caracteriza por la capacidad para inhibir la activación de un receptor de TLR7 con un IC<sub>50</sub> de 25 μM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR7 inhibe la activación de un receptor de TLR7 con un IC<sub>50</sub> de aproximadamente 25 μM, 15 μM, 10 μM, 7,5 μM, 5 μM, 2,5 μM, 1,5 μM, 1 μM, 0,5 μM, 0,25 μM, 0,1 μM, 0,01 μM o aproximadamente 0,001 μM.

Por ejemplo, un compuesto de la invención es un antagonista de TLR7/8. Un antagonista de TLR7/8 se caracteriza por la capacidad para inhibir, independientemente, la activación de los receptores tanto TLR7 como TLR8 con un IC<sub>50</sub> de 25 μM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR7/8 inhibe la activación de los receptores tanto TLR7 como TLR8, independientemente, con un IC<sub>50</sub> de aproximadamente 25 μM, 15 μM, 10 μM, 7,5 μM, 5 μM, 2,5 μM, 1,5 μM, 1 μM, 0,5 μM, 0,25 μM, 0,1 μM, 0,01 μM o aproximadamente 0,001 μM.

Un aspecto descrito en la presente memoria es un estuche para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende:

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

En un aspecto, el estuche comprende 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 un aspecto el estuche, comprende además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dichas primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente con necesidad de las mismas.

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

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención para uso como un medicamento para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 en un ser humano o animal. En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención o sal del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección de crecimiento celular anormal en un ser humano o animal.

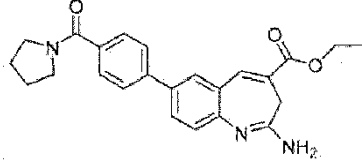
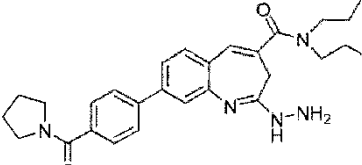
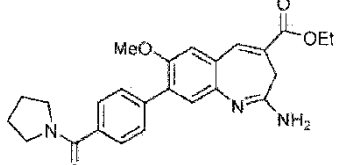
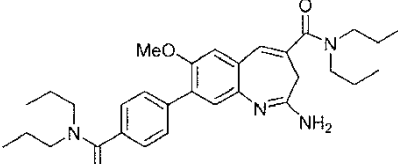
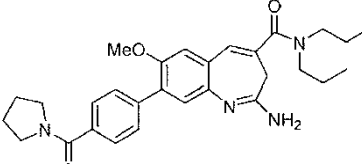
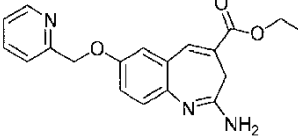
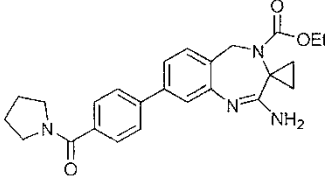
Un aspecto de la invención se refiere a compuestos para uso en un método para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o sal del mismo.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos para uso en un método para modular el sistema inmunitario de un paciente, que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o sal del mismo.

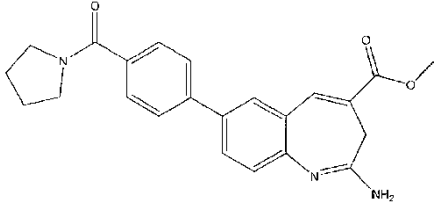
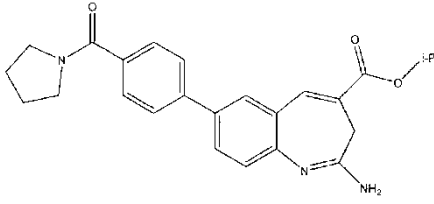
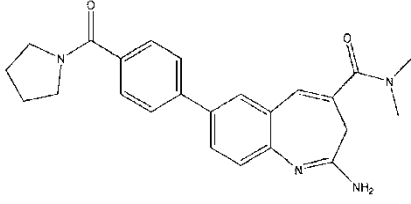
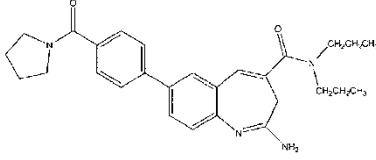
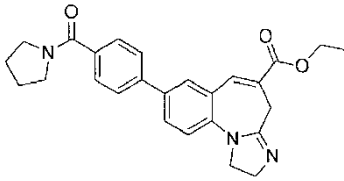
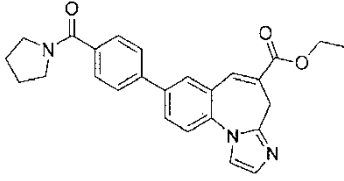
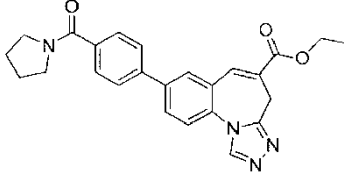
La invención incluye un compuesto seleccionado de los compuestos enumerados en la Tabla 1. Los compuestos 76, 12, 65, 70 y 25 no son parte de la invención.

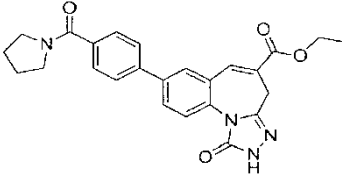
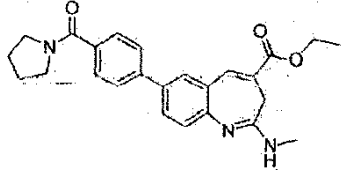
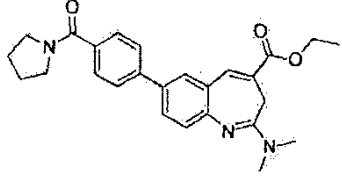
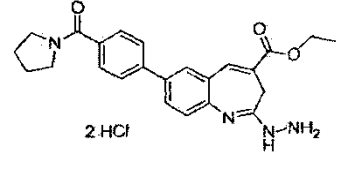
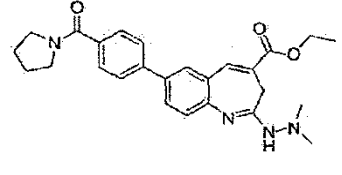
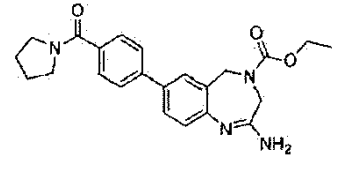
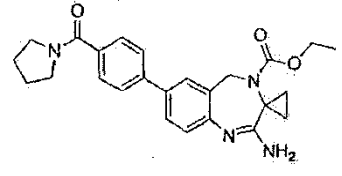


Tabla 1.

Compuesto N°	Estructura
63	
33	
76	
12	
65	
74	
88	



Compuesto N°	Estructura
2.931	
2.984	
2.986	
2.987	
2.966	
2.919	
2.976	

Compuesto N°	Estructura
3.000	
2.922	
2.929	
2.962	
2.926	
2.954	
3.020	

En lo siguiente, el término "compuesto" se refiere al término "compuesto de la invención". En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 25 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 15 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 10 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 7,5 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 5 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 2,5 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 1,5 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 1 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 0,5 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la

invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 0,25 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 0,1 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 0,01 \mu M$  para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 0,001 \mu M$  para TLR8.

- 5 En un aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 25 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 15 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 10 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo, con un valor de  $IC_{50} \leq 7,5 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 5 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 2,5 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 1,5 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 1 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 0,5 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 0,25 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 0,1 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 0,01 \mu M$  para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto o sal del mismo con un valor de  $IC_{50} \leq 0,001 \mu M$  para TLR7.

- En un aspecto, la invención no incluye un compuesto o sal del mismo con un  $IC_{50} > 25 \mu M$  para TLR7. En un aspecto, la invención no incluye un compuesto o sal del mismo con un  $IC_{50} > 25 \mu M$  para TLR8. En un aspecto, la invención no incluye un compuesto o sal del mismo con un valor  $IC_{50} > 25 \mu M$  para TLR7 y para TLR8.

En una realización, la actividad antagonista de TLR7, TLR8 o TLR7/8 de un compuesto de la invención se mide en relación con la actividad de un agonista de TLR7, TLR8 o TLR7/8 conocido. Véanse, por ejemplo, los compuestos descritos en la publicación de patente internacional PCT WO 2007/024612.

- El término "compuesto de la invención" se refiere a compuestos ejemplificados y compuestos cubiertos bajo la fórmula descrita en la presente memoria.

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

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

- El término "alquilo" como se usa en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, que tiene uno a doce, incluyendo uno a diez átomos de carbono ( $C_1$ - $C_{10}$ ), uno a seis átomos de carbono ( $C_1$ - $C_6$ ) y uno a cuatro átomos de carbono ( $C_1$ - $C_4$ ), cuando el radical alquílico puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Alquilo inferior significa un grupo alquilo que tiene uno a seis átomos de carbono ( $C_1$ - $C_6$ ). Los ejemplos de radicales alquílicos incluyen restos hidrocarbonados tales como, pero no limitado 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,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-pentilo (n-pentilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-pentilo ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-2-butilo ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-butilo ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-1-butilo ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-metil-1-butilo ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-hexilo ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-hexilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-hexilo ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-metil-2-pentilo ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-metil-2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-3-pentilo ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-3-pentilo ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-dimetil-2-butilo ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-dimetil-2-butilo ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ), 1-heptilo y 1-octilo.

- Los restos que reemplazan un átomo de hidrógeno en un radical "sustituido" incluyen, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, ceto, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.

- El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada con dos a 10 átomos de carbono ( $C_2$ - $C_{10}$ ), incluyendo dos a seis átomos de carbono ( $C_2$ - $C_6$ ) y dos a cuatro átomos de carbono ( $C_2$ - $C_4$ ) y al menos un doble enlace e incluye, pero no se limita a, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares, en los que el radical alquenilo puede estar sustituido opcionalmente independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". El término "alquenilo" incluye alilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos

de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), incluyendo dos a 10 átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), dos a seis átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) y dos a cuatro átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), conteniendo al menos un enlace triple. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares, en los que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

5 Los términos "carbociclo," "carbociclilo" o "cicloalquilo" se usan indistintamente en la presente memoria y se refieren a radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), incluyendo de tres a diez átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) y de tres a seis átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). El término "cicloalquilo" incluye estructuras cicloalquílicas monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas) en las que las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado  
10 condensado a un anillo cicloalquílico o heterocicloalquílico saturado o parcialmente insaturado o un anillo arílico o heteroarílico. Ejemplos de grupos cicloalquílicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los carbociclos bicíclicos presentan 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema bicíclico [4.5], [5.5], [5.6] o [6.6] o 9 ó 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema bicíclico [5.6] o [6.6] o como sistemas de puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente independientemente en una o más  
15 posiciones sustituibles con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Dichos grupos cicloalquílicos pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos independientemente seleccionados de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" y "heterociclilo" se usan indistintamente en la presente memoria 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 de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo  
25 restantes C, donde uno o más átomos de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El radical puede ser un radical de carbono o radical heteroatómico. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. El término incluye además sistemas de anillo condensado que incluyen un heterociclo condensado a un grupo aromático. "Heterocicloalquilo" también incluye radicales en los que los radicales heterocíclicos se condensan con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de anillos heterocicloalquílicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiaxepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexano, 3-azabicyclo[4,1,0]heptano, azabicyclo[2,2,2]hexano, 3H-indolilquinolizino y N-piridilureas. Los restos espiro también se incluyen dentro del  
30 alcance de esta definición. Los grupos anteriores, como derivados de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos a C o unidos a N en el caso de que lo mismo sea posible. Por ejemplo, un grupo procedente de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo procedente 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 se sustituyen con restos oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterocíclicos en la presente memoria son no sustituidos o, como se especifica, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos independientemente seleccionados de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), monoalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático monovalente que tiene un único anillo (por ej., fenilo), múltiples anillos (por ej., bifenilo) o múltiples anillos condensados en los que al menos uno es aromático, (por ej., 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, etc.), que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.  
50

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 ó 7 miembros e incluye sistemas de anillo condensado (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contiene al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heteroarílicos son: piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, isobenzofuran-1(3H)-ona y furopiridinilo. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarílicos se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.  
60

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos pueden

producirse, por lo tanto, como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique de otro modo, la descripción o nomenclatura de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se destina a incluir ambos enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros, racémicos o de otro modo, de los mismos. De acuerdo con esto, esta invención también incluye todos esos isómeros, incluyendo mezclas de diastereómeros, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos.

Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y químicas por métodos conocidos para los expertos en la materia, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla de diastereómeros por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros también se pueden separar por el uso de una columna HPLC quiral. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son conocidos en la técnica (véase, la discusión en el Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edición, J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1.992).

En las estructuras mostradas en la presente memoria, en el caso de que no se especifique la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se consideran todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña continua o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y se define así.

Un único estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente exento 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, 1.994; Lochmuller, C. H., (1.975) J. Chromatogr., 113 (3): 283-302). Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diastereómeras, iónicas, con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereómeros con reactivos de derivatización quirales, separación de los diastereómeros y conversión en los estereoisómeros puros y (3) separación de los 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 (1.993).

En el método (1), las sales diastereómeras pueden formarse por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estrichnina,  $\alpha$ -metil-13-feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que soportan funciones ácidas, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereómeras pueden inducirse a separarse por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de aminocompuestos, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereómeras.

Alternativamente, por el método (2), se hace reaccionar el sustrato que se tiene que resolver con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereómero (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1.994, pág. 322). Los compuestos diastereómeros pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales, enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por separación de los diastereómeros e hidrólisis para proporcionar el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar pureza óptica implica preparar ésteres quirales, por ejemplo, un éster mentílico tal como (-) cloroformiato de mentilo, en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob III, (1.982) J. Org. Chem. 47: 4.165), de la mezcla racémica y analizar en el espectro RMN la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisoméricos. Pueden separarse diastereómeros estables de compuestos atropisoméricos y aislarse por cromatografía normal y de fase inversa siguiendo métodos para separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (patente internacional WO 96/15111). Por el método (3), puede separarse una mezcla racémica de dos enantiómeros por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1.989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, (1.990) J. of Chromatogr. 513: 375-378). Se pueden distinguir enantiómeros enriquecidos o purificados por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

La presente descripción se destina a incluir todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos con el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Como ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

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

Una "sal farmacéuticamente aceptable", a menos que se indique de otro modo, incluye sales que retienen la eficacia

biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Un compuesto de la invención puede poseer suficientes grupos ácidos, suficientes grupos básicos o ambos grupos funcionales, y de acuerdo con esto reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquéllas sales preparadas por 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, feilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, y-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos. Puesto que un único 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 de un único compuesto.

Si el compuesto inventivo 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, en particular un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico o similares.

Si el compuesto inventivo 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. Ejemplos de sales inorgánicas adecuadas incluyen las formadas con metales alcalinos y alcalino-térreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Ejemplos de sales de bases orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletibencilamina, dibenciletildiamina y similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquéllas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

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

Cabe señalar que algunas de las preparaciones de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria pueden requerir la protección de funciones lejanas. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad y las condiciones usadas en los métodos de preparación y puede determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Dichos métodos de protección/desprotección son conocidos para los expertos en la materia.

Los compuestos de la invención encuentran uso en una variedad de aplicaciones. Por ejemplo, en ciertos aspectos la invención proporciona métodos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. Los métodos de la invención son útiles, por ejemplo, cuando es deseable modificar la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 como respuesta a un ligando de TLR7 y/o TLR8 adecuado o un agonista de señalización de TLR7 y/o TLR8.

Como se usa en la presente memoria, los términos "ligando TLR7 y/o TLR8", "ligando para TLR7 y/o TLR8" y "agonista de señalización de TLR7 y/o TLR8" se refieren a una molécula, distinta de un compuesto de la invención, que interactúa directamente o indirectamente con TLR7 y/o TLR8 e induce señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. En algunas realizaciones, un ligando TLR7 y/o TLR8 es un ligando natural, es decir, un ligando TLR7 y/o TLR8 que se encuentra en la naturaleza. En algunas realizaciones, un ligando TLR7 y/o TLR8 se refiere a una molécula distinta de un ligando natural de TLR7 y/o TLR8, por ejemplo, una molécula preparada por actividad humana.

El término "modular" como se usa en la presente memoria con respecto a los receptores de TLR7 y/o TLR8 significa la mediación de una respuesta fármaco-dinámica en un individuo (i) inhibiendo el receptor o (ii) afectando directa o indirectamente a la regulación normal de la actividad del receptor.

El término "agonista" se refiere a un compuesto que, junto con un receptor (por ejemplo, un TLR), puede producir una respuesta celular. Un agonista puede ser un ligando que se una directamente al receptor. Alternativamente, un agonista puede combinarse con un receptor de manera indirecta, por ejemplo, (a) formando un complejo con otra molécula que se una directamente al receptor o (b) dando como resultado de otro modo la modificación de otro compuesto de manera que el otro compuesto se una directamente al receptor. Un agonista puede referirse como un agonista de un TLR particular (por ejemplo, un agonista de TLR7 y/o TLR8). El término "agonista parcial" se refiere a un compuesto que produce una respuesta celular parcial pero no una completa.



El término "antagonista" como se usa en la presente memoria se refiere a un compuesto que compite con un agonista o agonista parcial para unión a un receptor, bloqueándose de ese modo la acción de un agonista o agonista parcial sobre el receptor. Más específicamente, un antagonista es un compuesto que inhibe la actividad de un agonista de TLR7 o TLR8 en el receptor de TLR7 o TLR8, respectivamente. "Inhibir" se refiere a cualquier reducción que se pueda medir de actividad biológica. Así, como se usa en la presente memoria, "inhibir" o "inhibición" pueden referirse como un porcentaje de un nivel normal de actividad.

En un aspecto de esta descripción, un método para tratar o evitar una afección o trastorno tratable por modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8 en un individuo comprende administrar a dicho individuo una composición que comprende un compuesto de la invención en una cantidad eficaz para tratar o evitar la afección o trastorno. El término "mediado por TLR7 y/o TLR8" se refiere a una actividad biológica o bioquímica que resulta de la función de TLR7 y/o TLR8.

Las enfermedades y trastornos que pueden tratarse por los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer, enfermedades asociadas a inmunocomplejos, enfermedades o trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios, inmunodeficiencia, rechazo de injerto, enfermedad del injerto contra el hospedador, alergias, enfermedad cardiovascular, enfermedad fibrótica, asma, infección y sepsis. Más específicamente, los métodos útiles en el tratamiento de estas afecciones emplearán compuestos de la invención que inhiban la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. En algunos casos, las composiciones pueden usarse para inhibir la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 como respuesta a un ligando o agonista de señalización de TLR7 y/o TLR8. En otros casos, las composiciones pueden usarse para inhibir la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un individuo.

El término "tratar" como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, significa al menos la mitigación de una enfermedad o afección e incluye, pero no se limita a, 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", como se usa en la presente memoria, a menos que se indique de otro modo, se refiere al acto de tratar como se define "tratar" inmediatamente anteriormente. El tratamiento terapéutico se refiere a tratamiento iniciado después de observación de los síntomas y/o una presunta exposición a un agente causante de la enfermedad o afección. En general, el tratamiento terapéutico puede reducir la importancia y/o duración de los síntomas asociados a la enfermedad o afección.

Como se usa en la presente memoria, "evitar" significa hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de una enfermedad o afección, es decir, inhibir el comienzo de una enfermedad o afección en un individuo que puede estar expuesto a, o estar predispuesto a, la enfermedad o afección, pero aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad o afección. Tratamiento profiláctico significa que un compuesto de la invención se administra a un individuo previamente a la observación de síntomas y/o una presunta exposición a un agente causante de la afección (por ejemplo, un patógeno o carcinógeno). En general, el tratamiento profiláctico puede reducir (a) la probabilidad de que un individuo que recibe el tratamiento desarrolle la afección y/o (b) la duración y/o importancia de los síntomas en el caso de que el individuo desarrolle la afección.

Como se usa en la presente memoria, los términos "enfermedad autoinmunitaria", "trastorno autoinmunitario" y "autoinmunidad" se refieren a lesión aguda o crónica mediada de manera inmunológica a un tejido u órgano derivado del huésped. Los términos incluyen fenómenos autoinmunitarios tanto celulares como mediados por anticuerpos, así como autoinmunidad específica del órgano y no específica del órgano. Las enfermedades autoinmunitarias incluyen diabetes sacarina dependiente de insulina, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, aterosclerosis y enfermedad del intestino inflamado. Las enfermedades autoinmunitarias también incluyen, sin limitación, espondilitis alquilosante, anemia hemolítica autoinmunitaria, 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, soriasis, sarcoidosis, colangitis esclerosante, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica (escleroderma y síndrome de CREST), arteritis de Takayasu, arteritis temporal y granulomatosis de Wegener. Las enfermedades autoinmunitarias también incluyen algunas enfermedades asociadas a inmunocomplejos.

Como se usa en la presente en, el término "enfermedad fibrótica" se refiere a enfermedades o trastornos que implican excesiva y persistente formación de tejido cicatricial asociado a fallo de órganos en una variedad de enfermedades crónicas que afectan a los pulmones, riñones, ojos, corazón, hígado y piel. Aunque la remodelación y cicatrización de tejidos es parte del procedimiento de curación normal de las heridas, la lesión o agresión repetida puede conducir a cicatrización persistente y excesiva y, por último, fallo de órganos.

Las afecciones fibróticas incluyen: fibrosis pulmonar difusa, enfermedad renal crónica, incluyendo enfermedad renal diabética; fibrosis hepática (por ejemplo, enfermedad hepática crónica (CLD, por sus siglas en inglés) ocasionada por agresiones continuas y repetidas al hígado de causas tales como son hepatitis vírica B y C, cirrosis alcohólica o enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) o colangitis esclerosante primaria (PSC, por sus siglas en inglés), una enfermedad rara caracterizada por destrucción inflamatoria fibrosante de los conductos biliares en el interior y exterior del hígado, conduciendo a estasis biliar, fibrosis hepática y por último a cirrosis, y enfermedad hepática de fase terminal); fibrosis pulmonar (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés)) y esclerosis sistémica (una enfermedad degenerativa en la que tiene lugar fibrosis excesiva

en múltiples sistemas orgánicos, incluyendo la piel, vasos sanguíneos, corazón, pulmones y riñones).

5 Otros ejemplos incluyen fibrosis quística del páncreas y los pulmones; fibrosis por inyección, que puede tener lugar como una complicación de las inyecciones intramusculares, especialmente en niños; fibrosis endomiocárdica; fibrosis mediastínica, mielofibrosis; fibrosis retroperitoneal; fibrosis masiva y progresiva, una complicación de la  
 5 neumonosis en los trabajadores del carbón; fibrosis sistémica nefrótica y complicación de ciertos tipos de implantes quirúrgicos (por ejemplo, existencia en intentos para crear un páncreas artificial para el tratamiento de diabetes sacarina.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "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 arteriopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, aterosclerosis y arterioesclerosis.

15 Como se usa en la presente memoria, los términos "cáncer" y "tumor" se refieren a una afección en la que están presentes células de replicación anormal de origen del huésped en una cantidad detectable en un individuo. El cáncer puede ser un cáncer maligno o no maligno. Los tumores malignos o tumores incluyen, pero no se limitan a, cáncer del tracto biliar, cáncer de cerebro; cáncer de mama; cáncer cervical; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer de endometrio; cáncer esofágico; cáncer gástrico (estómago); neoplasmas intraepiteliales; leucemias; linfomas; cáncer hepático; cáncer de pulmón (por ejemplo, de células pequeñas y de células no pequeñas); melanoma; neuroblastomas; cáncer oral; cáncer de ovario; cáncer pancreático; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer renal (riñón); sarcomas; cáncer de piel; cáncer testicular; cáncer de tiroides; así como otros carcinomas y  
 20 sarcomas. Los tumores malignos pueden ser primarios o metastásicos.

Como se usa en la presente memoria, los términos "enfermedad inflamatoria" y "trastorno inflamatorio" se refieren a una afección caracterizada por inflamación, por ejemplo, una reacción protectora localizada de tejido a irritación, lesión o infección, caracterizada por dolor, enrojecimiento, hinchazón y a veces pérdida de función. Enfermedades o trastornos inflamatorios incluyen, por ejemplo, alergias, asma y erupción alérgica.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "enfermedad asociada a inmunocomplejo" se refiere a cualquier enfermedad caracterizada por la producción y/o deposición en tejido de inmunocomplejos (es decir, cualquier conjugado que incluya un anticuerpo y un antígeno ligado de manera específica por el anticuerpo), incluyendo, pero no limitándose a, lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés) y enfermedades del tejido conjuntivo relacionadas, artritis reumatoide, enfermedad de complejo inmunitario relacionada con hepatitis C y hepatitis B (por  
 30 ejemplo, crioglobulinemia), síndrome de Bechet, glomerulonefritis autoinmunitaria y vasculopatía asociada a la presencia de inmunocomplejos de LDL/anti-LDL.

35 Como se usa en la presente memoria, "inmunodeficiencia" se refiere a una enfermedad o trastorno en el que el sistema inmunitario del individuo no está funcionando en su capacidad normal o en el que sería útil reforzar la respuesta inmunitaria del individuo, por ejemplo, para eliminar un tumor o cáncer (por ejemplo, tumores del cerebro, pulmón (por ejemplo, células pequeñas y células no pequeñas), ovario, mama, próstata, colon, así como otros carcinomas y sarcomas) o una infección en un individuo. La inmunodeficiencia puede ser adquirida o puede ser congénita.

40 Como se usa en la presente memoria, "rechazo de injerto" se refiere a lesión hiperaguda, aguda o crónica, mediada de manera inmunológica, a un tejido u órgano procedente de una fuente distinta del huésped. El término incluye así el rechazo tanto celular como mediado por anticuerpos, así como rechazo de ambos, aloinjertos y xenoinjertos.

45 "Enfermedad del injerto contra el hospedador" (GvHD) es una reacción de médula ósea donada contra el propio tejido del paciente. La GVHD se observa lo más frecuentemente en casos en los que el donador de médula de sangre no está emparentado con el paciente o cuando el donador está emparentado con el paciente pero no es una compatibilidad perfecta. Hay dos formas de GVHD: una forma temprana denominada GVHD aguda que tiene lugar pronto después del trasplante cuando los glóbulos blancos están en aumento y una forma tardía denominada GVHD crónica.

Las enfermedades atópicas mediadas por T<sub>H2</sub> incluyen, pero no se limitan a, dermatitis atópica o eczema, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica y síndrome de Ommen.

50 Como se usa en la presente memoria, "alergia" se refiere a hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgenos). Las condiciones alérgicas incluyen eczema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma, urticaria (ronchas) y alergias a alimentos y otras afecciones atópicas.

55 Como se usa en la presente memoria, "asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizada por inflamación, estrechamiento de las vías respiratorias y reactividad aumentada de las vías respiratorias a agentes inhalados. El asma se asocia con frecuencia, aunque no de manera exclusiva, a síntomas atópicos o alérgicos. Por ejemplo, el asma puede precipitarse por exposición a un alérgeno, exposición a aire frío, infección respiratoria y esfuerzo.

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

Como se usa en la presente memoria, el término "sepsis" se refiere a la presencia de bacterias (bacteriemia) u otros organismos infecciosos o sus toxinas en la sangre (septicemia) o en otro tejido del cuerpo.

Se proporciona además un compuesto de la invención o una sal del mismo, para uso como 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 o afecciones descritas anteriormente en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece dicho trastorno.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención para uso en métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos por modulación de actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8 por administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal del mismo, a un paciente con necesidad del mismo.

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 estándar como una composición farmacéutica.

Según este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal del mismo, como se definió anteriormente junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas según esta invención, se mezcla de manera íntima una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal del mismo, (sólo o junto con un agente terapéutico adicional como se describe en la presente memoria), por ejemplo, con un portador farmacéuticamente aceptable según las técnicas de mezcla farmacéuticas convencionales para producir una dosis. Un portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para 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 retardo de la absorción, edulcorantes, estabilizantes (para fomentar 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 saborizantes y materiales varios tales como tampones y absorbentes que pueden requerirse para preparar una composición terapéutica particular. El uso de tales medios y agentes con sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la técnica. Excepto siempre y cuando cualquier medio o agente convencional sea incompatible con un compuesto de la invención, se considera su uso en las composiciones y preparaciones terapéuticas. También se pueden incorporar principios activos suplementarios a las composiciones y preparaciones como se describe en la presente memoria.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como comprimidos, rombos, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersibles, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, pomadas, geles o disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una disolución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal). Por ejemplo, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o agentes 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 disgregación tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes de unión tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden ser no recubiertas o recubiertas para modificar su disgregación y la posterior absorción del principio activo en el tubo digestivo o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en cualquier caso, usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en la 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 como 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.

5 Las suspensiones acuosas contienen en general el principio activo en forma de polvo fino junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes de dispersión o humectantes tales como  
 10 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, heptadecaetilenoxietanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol o productos de condensación de  
 15 óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxilbenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).

15 Las suspensiones oleosas se pueden formular por suspensión del principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez de coco) o en un aceite de parafina (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 edulcorantes tales como los explicados anteriormente y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

20 Los polvos y gránulos dispersibles adecuados para preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua contienen en general el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión, adecuados, se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní o un aceite de parafina, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Agentes de emulsión adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se encuentran en la naturaleza tales como goma arábica o goma de tragacanto, fosfatidas que se encuentran en la naturaleza tales como granos de soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán) y productos de  
 30 condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes, agentes saborizantes y conservantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa y también pueden contener un demulcente, conservante, agente saborizante y/o colorante.

35 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril, que puede formularse según procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Para formulaciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, disolución acuosa de cloruro de sodio, 1,3-butanodiol o cualquier otro diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, adecuado. Pueden incluirse otros ingredientes incluyendo aquéllos que ayudan a la dispersión. Por supuesto, cuando se tiene que usar agua  
 40 estéril y mantenerse como estéril, las composiciones y los portadores también deben esterilizarse. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

45 Las formulaciones de supositorios pueden prepararse mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y se fundirá, por lo tanto, 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 disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas, pueden obtenerse en general por formulación de un principio activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

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

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo como un aerosol que contiene gotitas sólidas o líquidas finamente divididas. Se pueden usar propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados o

hidrocarburos, volátiles, y el dispositivo del aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de principio activo.

Las composiciones para administración transdérmica pueden estar en la forma de esos parches cutáneos transdérmicos que son conocidos para los expertos en la materia. Otros sistemas de suministro pueden incluir sistemas de suministro de liberación prolongada, de liberación retardada o de liberación sostenida. Dichos sistemas pueden evitar administraciones repetidas de los compuestos, aumentando la conveniencia para el individuo y el médico. Están disponibles muchos tipos de sistemas de suministro de liberación y son conocidos para los expertos en la materia. Incluyen sistemas de base polimérica tales como poli(lactida-glicolida), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, polioctoésteres, poli(ácido hidroxibutírico) y polianhídridos. Las microcápsulas de los fármacos anteriores que contienen polímeros se describen en, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 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 tri-glicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas a base de péptidos; recubrimientos de cera; comprimidos usando aglutinantes y excipientes convencionales; implantes parcialmente fusionados y similares. Ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a: (a) sistemas erosivos en los que un agente de la invención está contenido en una forma dentro de una matriz tal como las descritas en las patentes de EE.UU. N° 4.452.775, 4.675.189 y 5.736.152 y (b) sistemas difusionales en los que un componente activo permea a una velocidad controlada de un polímero tal como se describe en las patentes de EE.UU. N° 3.854.480, 5.133.974 y 5.407.686. Además, pueden usarse sistemas de suministro de hardware con bomba, algunos de los cuales se adaptan para implante.

Las composiciones pueden administrarse en la forma de una disolución, por ejemplo, agua o disolución salina isotónica, tamponada o no tamponada, o como una suspensión, para administración intranasal como gotas o como un spray. Preferiblemente, tales disoluciones o suspensiones son isotónicas en relación a secreciones nasales y de aproximadamente el mismo pH, oscilando, por ejemplo, de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,4 o de pH 6,0 a pH 7,0. Los tampones deberían ser fisiológicamente compatibles e incluir, simplemente como ejemplo, tampones de fosfato. Por ejemplo, un descongestionante nasal representativo se describe como que está tamponado a un pH de aproximadamente 6,2 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Ed. Por Arthur Osol, pág. 1.445 (1.980)). Por supuesto, el especialista común puede determinar fácilmente un contenido salino y pH adecuados para un portador acuoso inocuo para administración nasal.

Otros ejemplos no limitantes de formas farmacéuticas intranasales que contienen la composición incluyen geles nasales, cremas, pastas o pomadas con una viscosidad de, por ejemplo, de aproximadamente 1 a 300 kg/m.s (10 a aproximadamente 3.000 cps) o de aproximadamente 250 a 650 kg/m.s (2.500 a 6.500 cps), o mayor, que pueden proporcionar un contacto más sostenido con las superficies de la mucosa nasal. Tales formulaciones viscosas de portador pueden estar basadas en, simplemente como ejemplo, portadores poliméricos tales como alquilcelulosas y/u otros portadores biocompatibles de alta viscosidad conocidos en la técnica (véase, por ej., Remington's, citado supra). El portador que contiene la composición puede empaparse también en un material textil, tal como gasa, que pueda aplicarse a las superficies de la mucosa nasal para permitir que penetren en la mucosa las sustancias activas en la fracción aislada.

Otros ingredientes, tales como conservantes, colorantes, aceites lubricantes o aceites de parafina o vegetales viscosos, perfumes, extractos de plantas naturales o sintéticos tales como aceites aromáticos y humectantes y potenciadores de la viscosidad tales como, por ejemplo, glicerol, conocidos en la técnica, también pueden incluirse para proporcionar viscosidad adicional, retención de humedad y una textura y olor agradables para la formulación.

Además, para administración nasal de disoluciones o suspensiones de la composición, están disponibles varios dispositivos en la técnica para la generación de gotas, gotitas y sprays. Por ejemplo, las disoluciones que comprenden la fracción aislada pueden administrarse en los senos nasales mediante un cuentagotas simple (o pipeta) que incluye un tubo dispensador de vidrio, plástico o metal del que se expulsa el contenido gota a gota mediante presión de aire proporcionada por una bomba accionada de manera manual, por ej., un bulbo de caucho flexible, unido a un extremo. Pueden proporcionarse gotitas finas y sprays por un dispensador con bomba intranasal o botella exprimible, manuales o accionados de manera eléctrica, también conocidos en la técnica, por ej., que se diseñe para insuflar una mezcla de aire y gotitas finas en los senos nasales.

La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica única variará necesariamente dependiendo del individuo tratado, la importancia del trastorno o la afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que lo prescriba. Sin embargo, una dosis eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, por ejemplo, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, una dosis es aproximadamente 0,0005 a 2,5 g/día. Por ejemplo, una dosis es aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 1 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, siempre que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administración durante el día.

Para más información sobre vías de administración y pautas posológicas, véase el Capítulo 25.3 en el volumen 5 de *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Director de Editorial Board), Pergamon Press 1.990.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la invención variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la importancia de las afecciones, la edad y el sexo del animal o el paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios de medicina conocidos. Se entenderá que el nivel específico de la dosis y la frecuencia de la dosis para cualquier individuo particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico de la invención, las especies, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, combinación de fármacos e importancia de la afección particular, pero sin embargo pueden determinarse de manera rutinaria por un experto en la materia.

Un compuesto de la invención o sal del mismo, es administrado en algunos aspectos a un individuo en asociación (por ejemplo, en la misma formulación o en formulaciones separadas) con otro agente terapéutico ("tratamiento asociado"). El compuesto de la invención se administra en mezcla con otro agente terapéutico o se administra en una formulación separada. Cuando se administra en formulaciones separadas, se administra un compuesto de la invención y otro agente terapéutico sustancialmente de manera simultánea o de manera secuencial. En un aspecto, se administra un compuesto de la invención a un individuo en asociación con otro agente terapéutico para tratar una afección o enfermedad. En un aspecto, se administra un compuesto de la invención a un individuo en asociación con otro agente terapéutico para evitar una afección o enfermedad. En un aspecto, se administra un compuesto de la invención a un individuo en asociación con una vacuna para evitar una afección o enfermedad. En un aspecto, se administra un compuesto de la invención a un individuo en asociación con una vacuna contra enfermedad infecciosa. En un aspecto, se administra un compuesto de la invención a un individuo en asociación con una vacuna contra el cáncer.

También puede ser útil un compuesto de la invención en individuos con función inmunológica comprometida. Por ejemplo, se puede usar un compuesto de la invención para tratar o evitar las infecciones oportunistas y los tumores que tienen lugar después de la supresión de inmunidad mediada por células en, por ejemplo, pacientes de trasplantes, pacientes de cáncer y pacientes de VIH.

Dicho tratamiento asociado puede implicar, además de un compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales: (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y asociaciones de los mismos; (ii) agentes citostáticos; (iii) agentes que inhiben la invasión de las células cancerosas; (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento; (v) agentes antiangiogénicos; (vi) agentes que causan daño vascular; (vii) terapias antisentido; (viii) propuestas de terapias génicas; (ix) interferón y (x) propuestas de inmunoterapia.

Los agentes terapéuticos para tratar o evitar enfermedades respiratorias que pueden administrarse en asociación con un compuesto de la invención en un método objeto susceptible incluyen, pero no se limitan a, beta-adrenérgicos que incluyen broncodilatadores incluyendo: albuterol, sulfato de isoproterenol, sulfato de metaproterenol, sulfato de terbutalina, acetato de pirbuterol y salmeterol formolorol; esteroides incluyendo dipropionato de beclometasona, flunisolida, fluticasona, budesonida y acetónido de triamcinolona. Fármacos antiinflamatorios usados en relación 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 cromolín sódico. Otros fármacos respiratorios que se calificarían como broncodilatadores incluyen anticolinérgicos incluyendo bromuro de ipratropio. Las anti-histaminas incluyen, pero no se limitan a, difenhidramina, carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato, pirlamina, tripelenamina, clorfeniramina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, clorciclizina, prometazina, doxilamina, loratadina y terfenadina. Anti-histaminas particulares incluyen rinolast (Astelin®), claratyne (Claritin®), claratyne D (Claritin D®), telfast (Allegra®), Zyrtec®) y beconase.

En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención como un tratamiento asociado con interferón-gamma (IFN-gamma), un corticosteroide tal como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, cortisona, dexametasona, betametasona, etc., o una asociación de los mismos, para el tratamiento o evitar enfermedad pulmonar intersticial, por ej., fibrosis pulmonar idiopática.

En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención en tratamiento asociado con un agente terapéutico conocido usado en el tratamiento de fibrosis cística ("FC"). Los agentes terapéuticos usados en el tratamiento de la FC incluyen, pero no se limitan a, antibióticos; agentes antiinflamatorios; ADNasa (por ej., ADNasa recombinante humana; pulmozyme; dornasa alfa); agentes mucolíticos (por ej., N-acetilcisteína; Mucomyst™; Mucosil™); descongestionantes; broncodilatadores (por ej., teofilina; bromuro de ipratropio) y similares.

En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención de manera profiláctica para la prevención de enfermedad cardiovascular, por ej., aterosclerosis.

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

- En una realización, el estuche comprende un contenedor que comprende una composición de la invención o sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una realización, la invención proporciona un estuche para tratar o prevenir un trastorno mediado por TLR7 y/o TLR8. En otra realización, la invención proporciona un estuche para una afección o trastorno que se pueda tratar por modulación selectiva del sistema inmunitario en un individuo. El estuche puede comprender además una etiqueta o inserto de envase sobre, o asociado a, el contenedor. Contenedores adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, paquetes de ampollas, etc. El contenedor puede formarse de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El contenedor soporta un compuesto de la invención o una formulación farmacéutica del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la afección y puede presentar un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el contenedor puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial con tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). La etiqueta o inserto de envase indica que la composición se usa para tratar o prevenir la afección de elección. En una realización, la etiqueta o los insertos de envase indican que la composición que comprende un compuesto de la invención puede usarse, por ejemplo, para tratar o evitar un trastorno tratable por modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8. La etiqueta o el inserto de envase puede indicar también que la composición puede usarse para tratar o evitar otros trastornos. Alternativamente, o adicionalmente, el estuche puede comprender además un segundo contenedor que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (ABPI), disolución salina tamponada 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 estuche puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de la invención y, si hay, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el estuche comprende una primera composición que comprende un compuesto de la invención y una segunda formulación farmacéutica, el estuche puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las composiciones farmacéuticas primera y segunda a un paciente con necesidad de las mismas.
- En otra realización, los estuches son adecuados para el suministro de formas orales sólidas de un compuesto de la invención, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho estuche incluye, por ejemplo, una serie de dosis unitarias. Dichos estuches pueden incluir una tarjeta que tenga las dosis orientadas en el orden de uso deseado. Un ejemplo de dicho estuche es un "paquete de ampollas". Los paquetes de ampollas son conocidos en la industria de los envases y se usan extensamente para envasar formas farmacéuticas unitarias. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda para la memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o con un inserto de calendario, designando los días en el programa de tratamiento en el que se pueden administrar las dosis.
- Según una realización, el estuche puede comprender: (a) un primer contenedor con un compuesto de la invención contenido en el mismo y opcionalmente (b) un segundo contenedor con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto que puede ser eficaz en el tratamiento o la prevención de una afección o trastorno por modulación selectiva de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8. Alternativamente, o adicionalmente, el estuche puede comprender además un tercer contenedor que comprenda un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (ABPI), disolución salina tamponada 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 algunas otras realizaciones en las que el estuche comprende una formulación farmacéutica de un compuesto de la invención y una segunda formulación que comprende un segundo agente terapéutico, el estuche puede comprender un contenedor para contener las formulaciones separadas, tales como un frasco dividido o un paquete de lámina dividida; sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único contenedor, no dividido. Típicamente, el estuche comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del estuche es ventajosa en particular cuando los componentes separados se administran en diferentes formas farmacéuticas (por ej., oral y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la asociación por el médico que lo prescribe.
- Por toda la descripción, en el caso de que se describan las composiciones como que tienen, que incluyen, o que comprenden componentes específicos, se considera que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes citados. De manera similar, en el caso de que se describan métodos o procedimientos como que tienen, que incluyen, o que comprenden etapas del procedimiento específicas, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de tratamiento citadas. Además, se debería entender que el orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones es irrelevante siempre que la invención permanezca operable. Además, se pueden realizar simultáneamente dos o más etapas o acciones.
- Los procedimientos sintéticos de la invención pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales; por lo tanto, pueden usarse varios materiales de partida sustituidos. Los procedimientos proporcionan en general el compuesto final deseado en, o cerca de, el final del procedimiento completo, aunque puede ser deseable en ciertos casos convertir además el compuesto en una sal, éster o profármaco, farmacéuticamente aceptable, del mismo.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en una variedad de maneras usando materiales de partida comercialmente disponibles, compuestos conocidos en la bibliografía, o a partir de compuestos intermedios preparados fácilmente, empleando métodos y procedimientos sintéticos habituales conocidos para los expertos en la materia o que serán evidentes para el operario cualificado a la luz de las explicaciones en la presente memoria. Los métodos y procedimientos sintéticos habituales para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse de la bibliografía científica relevante o de libros de texto habituales en el campo. Aunque no limitado a una o varias fuentes cualesquiera, los textos clásicos tales como Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 5ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2.001 y Greene, T. W., Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1.999, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos por aquéllos en la técnica. Las siguientes descripciones de métodos sintéticos se diseñan para ilustrar, pero no limitar, procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera conveniente por una variedad de métodos familiares para los expertos en la materia. Los compuestos de esta invención con cada una de las fórmulas descritas en la presente memoria pueden prepararse según los siguientes procedimientos a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o materiales de partida que pueden prepararse usando procedimientos de la bibliografía. Estos procedimientos muestran la preparación de compuestos representativos de esta invención.

Los compuestos designados, seleccionados y/u optimizados por métodos descritos anteriormente, una vez producidos, pueden caracterizarse usando una variedad de ensayos conocidos para los expertos en la materia para determinar si los compuestos presentan actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas pueden caracterizarse por ensayos convencionales, incluyendo pero no limitándose a aquéllos ensayos descritos a continuación, para determinar si presentan una actividad esperada, actividad de unión y/o especificidad de unión.

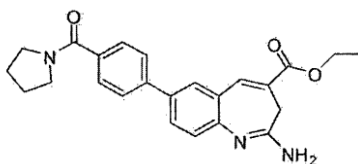
Además, puede usarse identificación sistemática de alto rendimiento para acelerar el análisis usando dichos ensayos. Como resultado, puede ser posible identificar sistemáticamente de manera rápida la actividad de las moléculas descritas en la presente memoria, usando técnicas conocidas en la técnica. Se describen metodologías generales para realizar identificación sistemática de alto rendimiento, por ejemplo, en Devlin (1.998) High Throughput Screening, Marcel Dekker y la patente de EE.UU. N° 5.763.263. Los ensayos de alto rendimiento pueden usar una o más técnicas de ensayo diferentes incluyendo, pero no limitándose a, las descritas a continuación.

### Ejemplos

Para ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se tiene que entender que estos ejemplos no limitan la invención y sólo se destinan a sugerir un método para poner en práctica la invención. Los compuestos 76, 12, 65, 70 y 25 no son parte de la invención.

Ejemplo 1. Procedimientos sintéticos.

#### Síntesis de Compuesto 63



(1E, 4E)-2-amino-7-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo.

Etapa A: Se añadió nitrato de potasio (49,2 g, 0,486 moles) a 240 g de ácido sulfúrico enfriado en un matraz de fondo redondo de tres bocas, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C. Esto fue seguido por la adición lenta de 3-bromobenzaldehído (30,0 g, 0,162 moles). Una vez completada la adición, se permitió que la mezcla se calentara gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. Después se vertió la mezcla en 500 ml de agua de hielo, dando como resultado un precipitado amarillo pálido. Se recogieron los sólidos por filtración y se secaron a vacío durante varias horas. Se realizó purificación del producto bruto de la siguiente manera: Se dividieron los sólidos recogidos en dos lotes y cada lote se purificó usando dos cartuchos Biotage Snap de 340 g en serie con Hexanos:EtOAc 3:1 como eluyente. Se obtuvieron 20 g de 5-bromo-2-nitrobenzaldehído (54%) como un sólido amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,42 (s, 1H), 8,07, (d, 1H), 8,03, (d, 1H), 7,89 (dd, 1H).

Etapa B: Se combinaron α-cianometilcarboetoxietilideno (37 g, 0,096 moles) y 5-bromo-2-nitrobenzaldehído (20 g, 0,087 moles) en 400 ml de tolueno seco y se llevó a reflujo. Después de 10 horas, se permitió que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se dividió el material bruto resultante en dos lotes y cada lote se purificó usando dos cartuchos Biotage Snap de 340 g en serie con Hexanos:EtOAc 3:1 como eluyente. Se obtuvieron 22,9 g (78%) de (E)-3-(5-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo como un sólido amarillo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13-8,16 (s, 2H), 7,77, (dd, 1H), 7,59, (d, 1H), 4,39 (c, 1H),

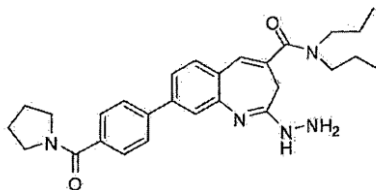


3,34 (s, 2H), 1,40 (t, 3H).

5 Etapa C: Se absorbió (E)-3-(5-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo (22,0 g, 0,065 moles) en 250 ml de ácido acético y se calentó la mezcla a 80°C, dando como resultado una disolución. A esto se añadió polvo de hierro (21,7 g, 0,389 moles) y se agitó la mezcla a 80°C durante dos horas, tiempo durante el cual la mezcla se convirtió en una suspensión espesa. Después se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y después se filtró. Se enjuagaron los sólidos recogidos con EtOAc y se concentró el líquido filtrado a presión reducida. Se absorbió el material bruto oscuro resultante en IPA/DCM al 25% (~ 500 ml) y se enfrió rápidamente el ácido acético residual con carbonato de sodio ac., 1 M (~ 500 ml). Se transfirió este material a un embudo de decantación de 2 litros y en la separación de los compuestos orgánicos/material acuoso, se formó un precipitado amarillo en la capa orgánica. Se aislaron los compuestos orgánicos y se recogieron los sólidos por filtración y secado a alto vacío durante la noche para proporcionar 13,6 g de (1E,4E)-2-amino-7-bromo-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo como un sólido amarillo pálido (lote 1). Después se secó el líquido filtrado sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 6 g de un sólido más amarillo/naranja (lote 2 - no tan limpio como el lote 1 por HPLC/RMN). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,95-6,99 (m, 3H), 4,24 (c, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,29 (t, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 309,1; 311,1.

10 Etapa D: Se combinaron (1E, 4E)-2-amino-7-bromo-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (0,150 g, 0,485 mmoles), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (0,181 g, 0,825 mmoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,056 g, 0,0458 mmoles) y carbonato de potasio acuoso 2 M (0,728 ml, 1,46 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esto se calentó a 100°C durante 45 minutos en el microondas. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Cartucho Snap Biotage de 100 g (MeOH al 7%/DCM/NH<sub>4</sub>OH al 0,5%) proporcionó 80 mg (41%) de (1E, 4E)-2-amino-7-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo como un sólido naranja. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86-7,88 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 6H), 7,32-7,36 (m, 1H), 4,29-4,37 (m, 2H), 3,64-3,72 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 1,86-2,01 (m, 4H), 1,36-1,43 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 404,2.

25 Síntesis de Compuesto 33



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

30 Etapa A: Preparación de (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina: Se calentó para hacer hervir a reflujo una disolución de 4-bromo-2-nitrotolueno (100 g, 463 mmoles), pirrolidina (46,2 ml, 565 mmoles) y dimetilacetil de N,N-dimetilformamida (75,6 ml, 565 mmoles) durante 4 horas a 110°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar la (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina bruta que se usó directamente sin purificación adicional.

35 Etapa B: Preparación de 4-bromo-2-nitrobenzaldeído: A una disolución de peryodato de sodio (298 g, 1,40 moles) en THF-H<sub>2</sub>O (4 l, 1:1) a 0°C se añadió (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina (138 g, 464 mmoles). Se agitó la mezcla durante 15 h y se filtró después para retirar precipitados sólidos. Se separó la capa acuosa del líquido filtrado y se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5% en hexanos) para proporcionar 91 g (86%) de 4-bromo-2-nitrobenzaldeído.

40 Etapa C: Preparación de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldeído: A una disolución de 4-bromo-2-nitrobenzaldeído (20,2 g, 87,9 mmoles), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (21,2 g, 96,7 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (508 mg, 0,440 mmoles) en tolueno (200 ml) se añadió EtOH (40 ml) seguido por Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70,0 ml, 140 mmoles, disolución ac., 2 M) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (500 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se combinó con otro lote del material bruto obtenido de un barrido adicional en la misma escala de reacción. Se purificó el material bruto combinado por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 1% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 51 g (90%) de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldeído.

50 Etapa D: Preparación de (E)-2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)acrilato de etilo: Se calentó para hacer hervir a reflujo suavemente una mezcla de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldeído (20,0 g, 61,7 mmoles) y α-cianometilcarboetoxietilideno trifenilfosforano (26,3 g, 67,8 mmoles) en tolueno (200 ml) durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar el

(E)-2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)acrilato de etilo que se usó directamente sin más purificación.

Etapa E: Preparación de (1E, 4E)-2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo:

5 A una disolución del (E)-2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)acrilato de etilo bruto en AcOH (650 ml) se añadió hierro (29,1 g, 521 mmoles) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla resultante a 85°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml). Se separaron por filtración los sólidos y se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar el material bruto que se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) de nuevo. A esta mezcla se añadió lentamente Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac., sat., (~330 ml) con agitación vigorosa hasta que se hizo básica (pH ~9-10). Se separó por filtración la  
10 mezcla resultante y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~250 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 150 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron para proporcionar el material bruto que se diluyó con EtOAc (70 ml). Se mantuvo la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión. Se lavaron los sólidos separados por filtración con EtOAc (100 ml) para proporcionar el producto bruto que se lavó con una pequeña cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 20 g (62% basado en 95% de pureza) de  
15 (1E, 4E)-2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo.

Etapa F: Preparación de (1E, 4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo:

20 A una mezcla de (1E, 4E)-2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (9,60 g, 23,8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se añadió Boc<sub>2</sub>O (5,97 mg, 27,4 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 días. Se lavó la mezcla resultante con NaHCO<sub>3</sub> ac., sat., y salmuera. Se separó la capa orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 12,7 g del (1E, 4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo bruto que se usó directamente sin más purificación. MS APCI(+) m/z 504 (M+1) detectado.

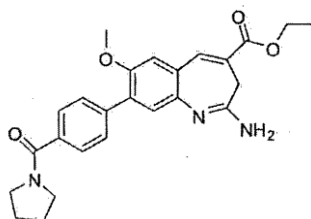
Etapa G: Preparación de ácido (1E, 4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico:

25 A una disolución de (1E, 4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (12,0 g, 23,8 mmoles) en THF-EtOH (60 ml/60 ml) se añadió LiOH ac. 4 N (23,8 ml, 95,3 mmoles) a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 21 h. Se añadieron 6 ml adicionales de LiOH ac., 4 N dos veces después de 21 h y 24 h. Después de agitación durante 6 h adicionales, se concentró la mezcla resultante a presión reducida para proporcionar el material 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  
30 añadieron ~250 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante acidificación para extraer el producto bruto de la suspensión pegajosa. Se separaron por filtración los sólidos formados durante la acidificación usando un filtro de vidrio empaquetado con Celite. Se separó la capa acuosa y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presiones reducidas para proporcionar 10,2 g (90%) del ácido (1E, 4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico bruto que se usó  
35 directamente sin más purificación. MS APCI(+) m/z 476 (M+1) detectado.

Etapa H: Se absorbieron ácido (1E, 4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (0,5 g, 1,05 mmoles), HOBT (0,213 g, 1,58 mmoles) y EDCI (0,213 g, 1,58 mmoles) en 10 ml de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadieron dipropilamina (0,216 ml, 1,58 mmoles) y trietilamina (0,293 ml, 2,103 mmoles) y se agitó la mezcla durante una hora, después se  
40 diluyó con diclorometano, se lavó con cloruro de amonio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación con Biotage (Cartucho Snap de 50 g, EtOAc:Hexanos 1:1) proporcionó 0,2 g (34%) de (1E, 4E)-4-(dipropilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo. m/z (APCI-pos) M+1 = 558,9.

Etapa I: Se disolvió (1E, 4E)-4-(dipropilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (0,075 g, 0,134 mmoles) en 1,5 ml de etanol en un vial de reacción. A esta disolución se añadió hidrazina (0,0215 ml, 0,671 mmoles), se selló el vial y se calentó la mezcla a 80°C durante 30 minutos. Después se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó dos veces con carbonato sódico acuoso 1 M, agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de capa fina preparativa (placa de 0,5 mm, MeOH al 5%/DCM/NH<sub>4</sub>OH al 0,5%) proporcionó (1E, 4E)-2-hidrazinil-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-  
50 benzo[b]azepin-4-carboxamida (39%) como un sólido amarillo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,59-7,66 (m, 5H), 7,28-7,31 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,63-3,71 (m, 4H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,29-3,42 (m, 4H), 1,87-2,02 (m, 4H), 1,56-1,68 (m, 4H), 0,80-0,97 (m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 474,2.

## Síntesis de Compuesto 76



(1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo.

5 Etapa A: A una disolución de 4-(benciloxi)-3-metoxibenzaldehído (2,00 g, 8,090 mmoles) en 1,2-dicloroetano (8 ml) a -30°C se añadió lentamente ácido nítrico fumante (4,00 ml, 88,21 mmoles) mientras se mantenía la temperatura a -15°C durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc, (2 x 25 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se trituró con disolventes de mezcla de EtOAc y hexanos para proporcionar 1,81 g (78%) de 4-(benciloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído. Se concentró el líquido filtrado de nuevo a presión reducida para proporcionar 615 mg adicionales (24% basado en 91% de pureza) del producto deseado. Se obtuvo un total de 2,37 g del producto después de consideración de la pureza. El producto pareció ser una mezcla del producto deseado y el producto sobrenitrado sobre el grupo O-bencilico. Los dos lotes se usaron directamente sin más purificación.

15 Etapa B: Se calentó una mezcla de 4-(benciloxi)-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído (1,81 g, 6,30 mmoles) en TFA (11 ml) a 60°C durante 20 horas, se calentó para hacer hervir a reflujo después durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0,5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 236 mg (19%) de 4-hidroxi-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído.

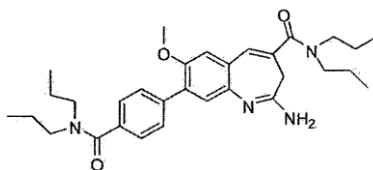
20 Etapa C: A una disolución de 4-hidroxi-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído (0,2358 g, 1,196 mmoles) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (0,5341 g, 1,495 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) se añadió TEA (0,2513 ml, 1,794 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió roja oscura y se agitó durante 23 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (15 ml) seguido por salmuera (15 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5 a 10% en hexanos) para proporcionar 224 mg (57%) de trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxi-5-nitrofenilo.

25 Etapa D: Se preparó 2-(cianometil)-3-(5-metoxi-2-nitro-4-(trifluorometilsulfoniloxi) fenil)acrilato de etilo (81%) según la Síntesis de Compuesto 47, Etapa D, sustituyendo 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído por trifluorometanosulfonato de 4-formil-2-metoxi-5-nitrofenilo.

30 Etapa E: Se preparó (1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-8-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (49%) según Síntesis de Compuesto 47, Etapa E, sustituyendo (E)-2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil) bifenil-4-il)acrilato de etilo por 2-(cianometil)-3-(5-metoxi-2-nitro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)acrilato de etilo. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 409,0.

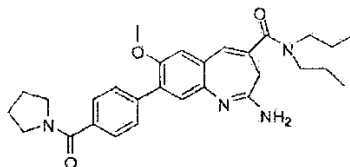
35 Etapa F: A un vial cargado con (1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-8-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (0,107 g, 0,262 mmoles), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (0,117 g, 0,524 mmoles), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,00600 g, 0,0262 mmoles), hidrato dipotásico de ácido 4,4'-(fenilfosfinideno)bisbencenosulfónico (0,0289 g, 0,0524 mmoles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0842 g, 0,786 mmoles) y una barra de agitación magnética se añadió MeCN-H<sub>2</sub>O (2,5 ml/1,2 ml). Se burbujó la mezcla de reacción con N<sub>2</sub> durante 1 min y se calentó durante 2 horas a 65°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se separaron por filtración los materiales sólidos. Se extrajo el líquido filtrado con EtOAc (3x15 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (MeOH al 3 a 7% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gradiente) para proporcionar el producto deseado que aún contenía el ácido borónico. Se disolvió la mezcla en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) de nuevo, se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 59 mg (52%) de (1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b] azepin-4-carboxilato de etilo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> δ 7,80 (s, 1H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,88 (s a, 2H), 4,29-4,37 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 1,85-2,01 (m, 4H), 1,36-1,42 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 434,2.

## Síntesis de los Compuestos 12 y 65



(1E, 4E)-2-Amino-8-(4-(dipropilcarbamoyl)fenil)-7-metoxi-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida.

y



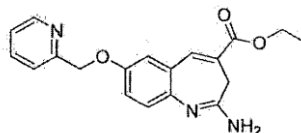
5

(1E, 4E)-2-Amino-7-metoxi-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida.

Etapa A: Se preparó (1E, 4E)-2-Amino-7-metoxi-N,N-dipropil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (20%) según la síntesis de Compuesto 70, Etapa E, sustituyendo (1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo por (1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (Compuesto 76). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54-7,62 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,39-3,55 (m, 6H), 2,89 (s, 2H), 1,85-2,01 (m, 4H), 1,61-1,71 (m, 4H), 0,87-0,98 (m, 6H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 489,2$ . También se aisló (1E, 4E)-2-Amino-8-(4-(dipropilcarbamoyl)fenil)-7-metoxi-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (19%) de la mezcla de reacción. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-7,60 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,38-3,53 (m, 6H), 3,20-3,29 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,52-1,77 (m, 8H), 0,75-1,03 (m, 12H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 519,3$ .

15

## Síntesis de Compuesto 74



(1E, 4E)-2-amino-7-(piridin-2-ilmetoxi)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo.

Etapa A: Se disolvió 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (7,44 g, 44,5 mmoles) en 60 ml de DMF. A esta disolución se añadió carbonato de potasio (13,0 g, 93,5 mmoles), dando como resultado una mezcla naranja-roja. Después de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió después hidrocloreuro de 2-clorometilpiridina (6,25 g, 49,0 mmoles) y se calentó la mezcla a  $65^\circ\text{C}$  durante 16 horas. Se concentró después la mezcla de reacción a presión reducida y se absorbió el material bruto resultante en diclorometano, se lavó con agua, disolución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 10,45 g (91%) de 2-nitro-5-(piridin-2-ilmetoxi)benzaldehído.

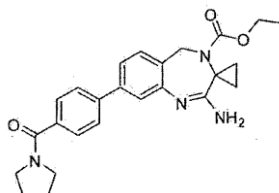
25

Etapa B: Se preparó (E)-2-(cianometil)-3-(2-nitro-5-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acrilato de etilo (99%) según la Síntesis de Compuesto 63, Etapa B, sustituyendo 5-bromo-2-nitrobenzaldehído por 2-nitro-5-(piridin-2-ilmetoxi)benzaldehído.

Etapa C: Se preparó (1E, 4E)-2-amino-7-(piridin-2-ilmetoxi)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (19%) según la síntesis de Compuesto 63, Etapa C, sustituyendo (E)-3-(5-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo por (E)-2-(cianometil)-3-(2-nitro-5-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)acrilato de etilo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  8,55 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,01-7,03 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,29 (c, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,36 (t, 3H).

30

## Síntesis de Compuesto 88



(E)-2-Amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)espiro[benzo[e][1,4]diazepin-3,1'-ciclopropano]-4(5H)-carboxilato de etilo.

Etapa A: Etapa A: Preparación de (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina: Se calentó para hacer hervir a reflujo una disolución de 4-bromo-2-nitrotolueno (100 g, 463 mmoles), pirrolidina (46,2 ml, 565 mmoles) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (75,6 ml, 565 mmoles) durante 4 horas a 110°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar la (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina bruta que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa B: Preparación de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído: A una disolución de peryodato de sodio (298 g, 1,40 moles) en THF-H<sub>2</sub>O (4 l, 1:1) a 0°C se añadió (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina (138 g, 464 mmoles). Se agitó la mezcla durante 15 h y se filtró después para retirar precipitados sólidos. Se separó la capa acuosa del líquido filtrado y se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5% en hexanos) para proporcionar 91 g (86%) de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído.

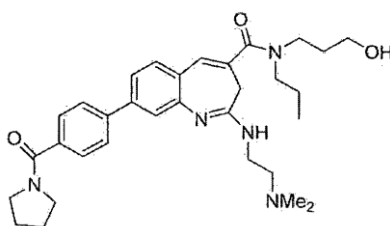
Etapa C: Preparación de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído: A una disolución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (20,2 g, 87,9 mmoles), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (21,2 g, 96,7 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (508 mg, 0,440 mmoles) en tolueno (200 ml) se añadió EtOH (40 ml) seguido por Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70,0 ml, 140 mmoles, disolución ac., 2 M) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (500 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se combinó con otro lote del material bruto obtenido de un barrido adicional en la misma escala de reacción. Se purificó el material bruto combinado por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 1% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 51 g (90%) de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído.

Etapa D: Se disolvió 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído (0,410 g, 1,27 mmoles) en 10 ml de metanol. A esto se añadió hidrocloreuro de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (0,150 g, 1,27 mmoles) seguido por cianoborohidruro de sodio (0,0954 g, 1,52 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se concentró la mezcla a presión reducida y se absorbió el residuo resultante en EtOAc, se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 0,145 g de 1-((3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)metilamino)ciclopropanocarbonitrilo bruto (29%). *m/z* (APCI-pos) M+1 = 391,2.

Etapa E: Se disolvió 1-((3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)metilamino)ciclopropanocarbonitrilo (0,100 g, 0,256 mmoles) en 3 ml de diclorometano seco y se enfrió a 0°C. A esto se añadió piridina (0,0518 ml, 0,640 mmoles) seguido por cloroformiato de etilo (0,0488 ml, 0,512 mmoles) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se diluyó la mezcla con DCM (50 ml), se lavó una vez con HCl acuoso 1 N, bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía rápida (cartucho Flash 40 Biotage 40 M, EtOAc:Hexano 1:1 a EtOAc al 100%) proporcionó 0,045 g (38%) de 1-cianociclopropil((3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)metil)carbamato de etilo. *m/z* (APCI-pos) M+1 = 463,3.

Etapa F: Se disolvió 1-cianociclopropil((3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)metil)carbamato (0,040 g, 0,0865 mmoles) en 3 ml de ácido acético. A esto se añadió polvo de hierro (0,0241 g, 0,432 mmoles) y se calentó la mezcla a 90°C durante 30 minutos. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y después se vertió en disolución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), seguido por la adición de 50 ml de EtOAc. Después se filtró esta mezcla por papel de filtro GF/F, se aislaron los compuestos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de capa fina preparativa (placas de 2 x 0,5 mm, MeOH al 10%/DCM/NH<sub>4</sub>OH al 0,5%) proporcionó 12 mg (32%) de (E)-2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)espiro[benzo[e][1,4]diazepin-3,1'-ciclopropano]-4(5H)-carboxilato de etilo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, EDCl<sub>3</sub>) δ 7,56-7,66 (m, 4H), 7,21-7,29 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,21 (c, 2H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 2H), 1,86-2,01 (m, 4H), 4,31 (t, 3H), 1,08-1,12 (m, 2H), 0,95-1,00 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 433,2.

Síntesis de Compuesto 47



(1E, 4E)-2-(2-(Dimetilamino)etilamino)-N-(3-hidroxiopropil)-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: Se calentó para hacer hervir a reflujo una disolución de 4-bromo-2-nitrotolueno (100 g, 463 mmoles), pirrolidina (46,2 ml, 565 mmoles) y dimetilacetil de N,N-dimetilformamida (75,6 ml, 565 mmoles) durante 4 horas a 110°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar la (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina bruta que se usó directamente sin purificación adicional.

Etapa B: Preparación de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído: A una disolución de peryodato de sodio (298 g, 1,40 moles) en THF-H<sub>2</sub>O (4 l, 1:1) a 0°C se añadió (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina (138 g, 464 mmoles). Se agitó la mezcla durante 15 h y se filtró después para retirar precipitados sólidos. Se separó la capa acuosa del líquido filtrado y se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O (2 x 200 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna sobre 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 disolución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (20,2 g, 87,9 mmoles), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (21,2 g, 96,7 mmoles) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (508 mg, 0,440 mmoles) en tolueno (200 ml) se añadió EtOH (40 ml) seguido por Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70,0 ml, 140 mmoles, disolución ac., 2 M) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (500 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se combinó con otro lote del material bruto obtenido de un barrido adicional en la misma escala de reacción. Se purificó el material bruto combinado por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a MeOH al 1% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 51 g (90%) de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído.

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

Etapa E: Preparación de (1E, 4E)-2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo: A una disolución del (E)-2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)acrilato de etilo bruto en AcOH (650 ml) se añadió hierro (29,1 g, 521 mmoles) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla resultante a 85°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml). Se separaron por filtración los sólidos y se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar el material bruto que se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) de nuevo. A esta mezcla se añadió lentamente Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac., sat., (~330 ml) con agitación vigorosa hasta que se hizo básica (pH ~9-10). Se separó por filtración la mezcla resultante y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~250 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 150 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron para proporcionar el material bruto que se diluyó con EtOAc (70 ml). Se mantuvo la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión. Se lavaron los sólidos separados por filtración con EtOAc (100 ml) para proporcionar el producto bruto que se lavó con una pequeña cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar 20 g (62% basado en 95% de pureza) de (1E, 4E)-2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo.

Etapa F: Preparación de (1E, 4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo: A una mezcla de (1E, 4E)-2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (9,60 g, 23,8 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se añadió Boc<sub>2</sub>O (5,97 mg, 27,4 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 días. Se lavó la mezcla resultante con NaHCO<sub>3</sub> ac., sat., y salmuera. Se separó la capa orgánica y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 12,7 g del (1E, 4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo bruto que se usó directamente sin más purificación. MS 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 disolución de (1E, 4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (12,0 g, 23,8 mmoles) en THF-EtOH (60 ml/60 ml) se añadió LiOH ac. 4 N (23,8 ml, 95,3 mmoles) a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 21 h. Se añadieron 6 ml adicionales de LiOH ac., 4 N dos veces después de 21 h y 24 h. Después de agitación durante 6 h adicionales, se concentró la mezcla resultante a presión reducida para proporcionar el material 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante acidificación para extraer el producto bruto de la suspensión pegajosa. Se separaron por filtración los sólidos formados durante la acidificación usando un filtro de vidrio empaquetado con Celite. Se separó la capa acuosa y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas

sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presiones reducidas para proporcionar 10,2 g (90%) del ácido (1E, 4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico bruto que se usó directamente sin más purificación. MS APCI(+) *m/z* 476 (M+1) detectado.

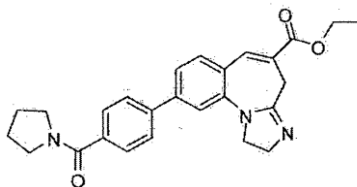
5 Etapa H: Se disolvieron 3-(propilamino)propan-1-ol (7,80 g, 66,6 mmoles) y trietilamina (11,1 ml, 79,9 mmoles) en 600 ml de diclorometano y se enfrió a 0°C. A esta mezcla se añadió TBDMSCI (11,0 g, 73,2 mmoles) y se dejó calentar gradualmente la mezcla a temperatura ambiente durante un periodo de 16 horas. Después se lavó la mezcla con disolución saturada de bicarbonato de sodio (X3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 16 g (cuantitativo) de 3-(terc-butildimetilsililoxi)-N-propilpropan-1-amina.

10 Etapa I: A una suspensión de ácido (1E, 4E)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (0,100 g, 0,210 mmoles) y HOBT (0,0426 g, 0,315 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se añadió EDCI (0,0605 g, 0,315 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 50 min. A esta mezcla se añadieron 3-(terc-butildimetilsililoxi)-N-propilpropan-1-amina (0,0690 ml, 0,252 mmoles) y TEA (0,0586 ml, 0,421 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (10 ml) y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl ac., sat., (5 ml). Se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (10 ml) de nuevo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (5 ml), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ~168 mg del (1E, 4E)-4-((3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo bruto. *m/z* (APCI-pos) M+1 = 689,1.

20 Etapa J: Se calentó 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 (0,075 g, 0,109 mmoles), N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,0250 ml, 0,218 mmoles) y TEA (0,040 ml, 0,286 mmoles) en DMF (2 ml) a 65°C durante 2,5 h en un vial sellado. Se añadieron 0,020 ml (0,17 mmoles) adicionales de N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina. Se calentó la mezcla resultante a 65°C durante 2,5 h adicionales. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, (15 ml) y se lavó con salmuera (2 x 15 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la (1E, 4E)-N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida bruta *m/z* (APCI-pos) M+1 = 660,4 que se usó directamente sin más purificación.

25 Etapa K: A una disolución de (1E, 4E)-N-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (0,0718 g, 0,109 mmoles) en THF (2 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano) (0,0952 ml, 0,381 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (15 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO<sub>3</sub> ac., sat., (4 x 10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una disolución de mezcla de NH<sub>4</sub>H-MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1/5/95)) para proporcionar 21 mg (36% para dos etapas) de (1E, 4E)-2-(2-(dimetilamino)etilamino)-N-(3-hidroxipropil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (36%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, EDCI<sub>3</sub>) δ 7,68-7,72 (m, 2H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,58-3,71 (m, 6H), 3,40-3,53 (m, 6H), 2,84 (s, 2H), 2,47-2,54 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 2H), 0,84-0,94 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 546,3.

#### Síntesis de Compuesto 90



(E)-9-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-2,4-dihidro-1H-benzo[f]imidazo[1,2-a]azepin-5-carboxilato de etilo.

45 Etapa A: A una disolución de 4-bromo-1-metil-2-nitrobenzoceno (300 g, 1,38 moles) en anhídrido acético (2.400 ml) a 0°C, se añadió ácido sulfúrico concentrado lentamente (324 ml), seguido por una disolución de trióxido de cromo (384 g, 3,84 moles) en anhídrido acético (2.160 ml). Se controló la temperatura interna por debajo de 10°C. Después de agitación durante 1 h, se vertió el contenido en el matraz en una mezcla de hielo y agua. Se filtró el sólido y se lavó con agua hasta que los lavados fueron incoloros. Se suspendió el producto en 1.800 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio al 2% con agitación. Después de mezclamiento minucioso, se filtró el sólido y se lavó con agua y se secó a presión reducida.

50 Se calentó para hacer hervir a reflujo una suspensión del diacetato en una mezcla de 1.360 ml de ácido clorhídrico concentrado, 1.250 ml de agua y 480 ml de etanol durante 45 minutos. Después se enfrió la mezcla a temperatura

ambiente y se filtró el sólido y se lavó con agua. Se proporcionó 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (147 g, 45% para dos etapas) como un sólido pardo sin más purificación.

5 Etapa B: Se calentó para hacer hervir a reflujo suavemente una mezcla del 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (25,45 g, 0,11 moles) y  $\alpha$ -cianometilcarboetoxietilideno (50 g, 0,129 moles) en tolueno (800 ml) durante 2,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar el (E)-3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo bruto que se usó directamente sin más purificación.

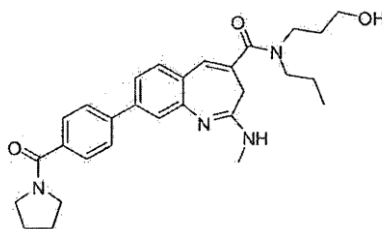
10 Etapa C: A una disolución del (E)-3-(4-bromo-2-nitrofenil)-2-(cianometil)acrilato de etilo bruto en AcOH (500 ml) se añadió hierro (40 g, 0,716 moles) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla resultante a 85°C durante 6 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se filtró la mezcla resultante y se lavaron los sólidos con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se concentró el líquido filtrado a presión reducida para proporcionar aceite viscoso. Se añadió al material bruto  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió lentamente  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso con agitación hasta que su pH llegó a ser 9-10. Se separó por filtración la mezcla y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (PE 100% a PE/AE 2/1) para proporcionar 20 g (58,8% para dos etapas) de (1E, 4E)-2-amino-8-bromo-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo y (E)- 8-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (2 g).

20 Etapa D: Se calentó para hacer hervir a reflujo una disolución de (E)- 8-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (0,25 g, 1,0 mmol) y reactivo de Lawesson (0,45 g, 1,1 mmoles) en dioxano (20 ml) durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por cromatografía por desorción súbita (PE 100% a PET:AE =5:1) para proporcionar 0,149 g (58%) de (E)- 8-bromo-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo.

25 Etapa E: A la disolución de (E)- 8-bromo-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (2 g, 8 mmoles) e hidrobromuro de 2-bromoetanamina (11,5 g, 88 mmoles) en 500 ml de THF se añadió  $\text{HgCl}_2$  (2,3 g, 8 mmoles) a 80°C. Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla durante 1 hora. Se retiró el THF a presión reducida y se suspendió el residuo en DCM. Se retiró el sólido por filtro y después se lavó la capa orgánica con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso 0,2 M para retirar el  $\text{HgCl}_2$  no reaccionado. Después de secar sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , se evaporó la capa orgánica a presión reducida. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía sobre gel de sílice (de PET:AE 1:1 a DCM: MeOH 5:1) proporcionando 1,8 g (86,9%) de (E)-9-bromo-2,4-dihidro-1H-benzo[f]imidazo[1,2-a]azepin-5-carboxilato de etilo.

30 Etapa F: En la atmósfera de nitrógeno, se disolvieron (E)- 9-bromo-2,4-dihidro-1H-benzo[f]imidazo[1,2-a]azepin-5-carboxilato de etilo (0,41 g, 10 mmoles), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (0,44 g, 20 mmoles),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,61 g, 20 mmoles) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,1 g, 10% en moles) en 50 ml de EtOH. Se calentó para hacer hervir a reflujo la mezcla hasta terminación indicada por TLC (normalmente 2 h). Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica combinada sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró a vacío, se purificó el producto bruto por gel de sílice cromatográfico (AE 100% a MeOH:AE) 1:10 para proporcionar 0,3 g (60%) de (E)-9-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-2,4-dihidro-1H-benzo[f]imidazo[1,2-a]azepin-5-carboxilato de etilo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (s, 1H), 7,62-7,64 (m, 4H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 4,28-4,34 (m, 2H), 3,97-4,03 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 2H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 4H), 1,87-2,02 (m, 4H), 1,35-1,40 (m, 3H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 430,3$ .

#### Síntesis de Compuesto 46



40 (1E, 4E)-N-(3-hidroxipropil)-2-(metilamino)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida.

45 Etapa A: Se preparó (1E, 4E)-4-((3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (59%) según la síntesis de Compuesto 33, Etapa H, sustituyendo dipropilamina por 3-(terc-butildimetilsililoxi)-N-propilpropan-1-amina.  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1 = 689,0$ .

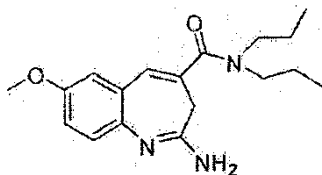
50 Etapa B: Se calentó una mezcla de (1E, 4E)-4-((3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de terc-butilo (0,145 g, 0,210 mmoles), metanamina (2 M en THF) (0,210 ml, 0,421 mmoles) y TEA (0,0590 ml, 0,421 mmoles) en DMF (2 ml) a 65°C durante 1,5 h en un vial sellado. Se añadieron 0,11 ml (0,22 mmoles) adicionales de  $\text{MeNH}_2$  y se calentó la mezcla resultante a 65°C durante 3 h adicionales. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con



NaHCO<sub>3</sub> ac., sat., seguido por salmuera. Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1 a 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 48 mg (38% para dos etapas) de (1E, 4E)-N-(3-(terc-butildimetilsililo)propil)-2-(metilamino)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida.  
 5 *m/z* (APCI-pos) M+1 = 603,3.

Etapas C: A una disolución de (1E, 4E)-N-(3-(terc-butildimetilsililo)propil)-2-(metilamino)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (0,045 g, 0,0746 mmoles) en THF (2 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano) (0,0467 ml, 0,187 mmoles) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con éter (10 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac., sat., (3x10 ml).  
 10 Se secó la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (MeOH al 5 a 7% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 19 mg (53%) de (1E, 4E)-N-(3-(hidroxipropil)-2-(metilamino)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,92 (s a, 1H), 3,57-3,71 (m, 6H), 3,44-3,54 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 1,80-2,03 (m, 6H), 1,58 -1,75 (m, 2H), 0,89-0,96 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 489,2.  
 15

#### Síntesis de Compuesto 70



(1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida.

20 Etapa A: Se preparó (E)-1-(5-Metoxi-2-nitroestiril)pirrolidina (100%) según Síntesis de Compuesto 47, Etapa A, sustituyendo 4-bromo-2-nitrotolueno por 4-metoxi-2-metil-1-nitrobenceno y se usó sin más purificación.

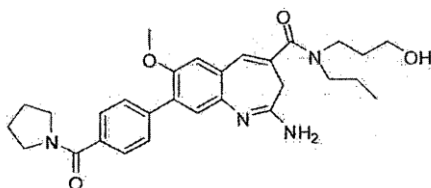
Etapa B: Se preparó 5-metoxi-2-nitrobenzaldehído (97%) según Síntesis de Compuesto 47, Etapa B, sustituyendo (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina por (E)-1-(5-metoxi-2-nitroestiril)pirrolidina y se usó sin más purificación.

25 Etapa C: Se preparó (E)-2-(cianometil)-3-(5-metoxi-2-nitrofenil)acrilato de etilo (100%) según la Síntesis de Compuesto 47, Etapa D, sustituyendo 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído por 5-metoxi-2-nitrobenzaldehído y se usó sin más purificación.

Etapa D: Se preparó (1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (60%) según la Síntesis de Compuesto 47, Etapa E, sustituyendo (E)-2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)acrilato de etilo por (E)-2-(cianometil)-3-(5-metoxi-2-nitrofenil)acrilato de etilo. *m/z* (APCI-pos) M+1 = 261,1.

30 Etapa E: A una disolución de dipropilamina (0,105 ml, 0,768 mmoles) en tolueno (2 ml) a 0°C se añadió AlMe<sub>3</sub> (2 M en tolueno) (0,960 ml, 1,92 mmoles). Se calentó la mezcla resultante a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió en pequeñas porciones (1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (0,100 g, 0,384 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 21 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se vertió sobre sal de Rochelle ac., 0,5 N. Se agitó vigorosamente la mezcla resultante durante 20 min y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material bruto que se purificó por cromatografía de resolución rápida en columna sobre gel de sílice (MeOH al 3 a 9% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gradiente) para proporcionar 46 mg (38%) de (1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16-7,19 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 4,82 (s a, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,37-3,49 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 1,60-1,70 (m, 4H), 0,86-0,97 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 316,2.  
 35

#### 40 Síntesis de Compuesto 25



(1E, 4E)-2-Amino-N-(3-hidroxiopropil)-7-metoxi-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida.

Etapa A: Se preparó (1E, 4E)-2-Amino-N-(3-hidroxiopropil)-7-metoxi-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (25%) según la Síntesis de Compuesto 70, Etapa E, sustituyendo dipropilamina por 3-(propilamino)propan-1-ol y (1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo por (1E, 4E)-2-amino-7-metoxi-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato de etilo (Compuesto 76). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54-7,63 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,58-3,70 (m, 6H), 3,44-3,55 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 1,80-2,00 (m, 6H), 1,66-1,75 (m, 2H), 0,82-0,97 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos)  $M+1 = 505,2$ .

## 10 Ejemplo 2

### Ensayos de HEK/TLR

La actividad de los compuestos de esta invención puede determinarse por los siguientes ensayos.

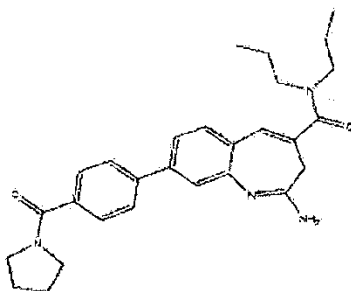
El ensayo de transinfección de hTLR HEK-293 emplea células HEK293 transfectadas de manera estable con varios hTLR y cotransfectadas de manera transitoria con un plásmido que contiene un gen indicador de fosfato alcalino embrionario segregado (FAES) conducido por NF- $\kappa$ B. La estimulación de los TLR activa sus rutas de señalización aguas abajo e induce la translocación nuclear del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. Después se mide la actividad del gen indicador usando un ensayo espectrofotométrico.

Para medir la actividad agonista, se preparan células de riñón embrionario humano (HEK, por sus siglas en inglés) (por ej., células 293XL-hTLR8 disponibles en InvivoGen, San Diego, CA) según las instrucciones del suministrador y se incubaron con varias concentraciones de compuesto de ensayo durante la noche. Se midió la cantidad de luciferasa inducida por lectura de la absorbancia a 650 nm. Los compuestos agonistas de la invención presentan un  $\text{MC}_{50}$  de 25  $\mu\text{M}$  o menor, en los que  $\text{MC}_{50}$  se define como la concentración a la que se observa el 50% de la inducción máxima.

Para los ensayos antagonistas de TLR8, las células son transfectadas de manera transitoria con el gen indicador el Día 1 por las instrucciones del suministrador. Se añaden compuestos antagonistas a los cultivos el Día 2 seguido por adición de un agonista de TLR8 aproximadamente 2 horas más tarde. Se incuban los cultivos durante la noche y se mide la actividad FAES el Día 3.

En un ensayo típico, se siembran 50.000 células hTLR8 HEK239 por pozo de cultivo y se transfectan de manera transitoria con el gen indicador de FAES. Se añaden antagonistas a los cultivos en medio de cultivo y  $> 1\%$  de DMSO por un intervalo de concentración de 0,1 nanomolar a 10 micromolar. Se añaden agonistas TLR8 a cultivos 2 horas más tarde a una concentración fijada (por ej., 1 micromolar o 10 micromolar de Compuesto A) y se incuban después los cultivos durante 16-24 h a 37°C en una incubadora de CO humidificada. También se evaluó en los antagonistas la actividad en ausencia de agonista.

El agonista de TLR8 Compuesto A presenta la estructura:



Véase la Patente internacional WO 2007/024612.

La actividad antagonista de TLR8 a 25  $\mu\text{M}$  se presenta en la Tabla 2, donde + indica un % de inhibición de 20-39, ++ indica un % de inhibición de 40-59, +++ indica un % de inhibición de 60-79 y ++++ indica un % de inhibición de 80-99. En algunos casos, se valora la actividad antagonista a concentraciones inferiores, por ejemplo, a 8,3; 2,8 o menor que 1  $\mu\text{M}$ .

Tabla 2

Compuesto	% Inhibición
47	+
88	+
90	+++
76	+++
33	++++
63	++++
74	+++
46	++
70	++
25	+
65	+++
76	++++

5 Se midió la actividad antagonista de TLR8 en un formato de ensayo de hTLR8, midiendo los valores de IC<sub>50</sub>. Se incubaron los compuestos con células indicadoras de hTLR8 durante dos horas, después se añadió Compuesto A 1 µM para inducir TLR8 durante la noche. Después se calcularon los IC<sub>50</sub>.

Los resultados de IC<sub>50</sub> se presentan a continuación en la Tabla 3, donde + indica un IC<sub>50</sub> mayor que o igual a 10 µM, ++ indica un valor de 5-10, +++ indica un valor de 1-5 y ++++ indica un valor menor que 1.

Tabla 3

Compuesto	IC <sub>50</sub> (µM)
88	++
76	+
33	+++
63	++++
74	+++
65	++
12	+++

10 Los resultados de IC<sub>50</sub> se presentan a continuación en la Tabla 4, donde + indica un IC<sub>50</sub> (nM) mayor que o igual a

10.000, ++ indica un valor de 1.000-10.000, +++ indica un valor menor que 1.000.

Tabla 4

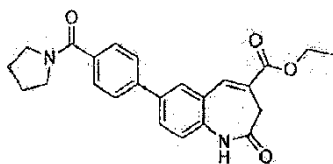
Compuesto N°	IC50, nM, frente a				
	VTX-378			3M002	
	0,5 µM	1 µM	10 µM	1 µM	10 µM
3.173	+++	+++			
3.348	+++	+++			+++
3.260	+++	+++			+++
2.931		+++	++		
2.984		+++	++		
2.986		+++	+		
2.987		+++	++		
2.966		+	+		
2.919		+	+		
2.976		+	+		
3.000		+	+		
2.922		++	+		
2.929		+	+		
2.962		+	+		
2.926		++	+		
2.954		+	+		
3.020		+	+		

## Ejemplo 3

## 5 Ensayos de CMSP humanas.

La actividad antagonista de los compuestos de esta invención se demostró además usando células mononucleares de sangre periférica humanas (CMSP). Las CMSP contienen una mezcla de células incluyendo monocitos y células dendríticas mieloides (las CDm) que expresan TLR8. Cuando se estimulan con los agonistas de TLR8 de moléculas pequeñas, las CMSP producen niveles aumentados de IL-8. Se evaluó la capacidad de los antagonistas de TLR8 para inhibir la producción de TLR8 en las CMSP humanas. Se observó la inhibición dependiente de la dosis cuando las células eran estimuladas con CL075, un agonista de TLR8 de tiazquinolina estructuralmente distinto. La Figura 1 muestra inhibición dependiente de la dosis de producción de IL-8 en CMSP humanas estimuladas con CL075. Los datos mostrados en la Figura 1 son un experimento representativo de un donador evaluado en pozos de cultivo por duplicado. Se añadieron concentraciones crecientes (de 3 a 1.000 nM) de los Compuestos 3.348, 2.987, 3.261,

- 3.387 y 3.448 (etiquetados como VTX-3348, VTX-2987, VTX-3261, VTX-3387, VTX-3448 en la Figura 1) a CMSP humanas (50.000 células/pozo en RPMI) y se incubaron durante 2 horas en una incubadora de CO<sub>2</sub> humidificada a 37°C. Se añadió CL075 (Invivogen) a una concentración final de 100 ng/ml (400 nM) y se incubaron las células durante la noche. Al final de la incubación, se centrifugaron las células y se analizó en los sobrenadantes del cultivo celular IL-8 por ELISA (estuche eBiosciene) por las instrucciones del fabricante. La absorbancia (DO 450 nM) representativa de niveles de IL-8 se muestra en el eje y de la Figura 1. En ausencia de agonistas o antagonistas (NS) de TLR8 la DO fue 0,417 y la adición de CL075 aumentó la DO a 1,3777 (primeras dos barras a la izquierda de la Figura 1). Como se demuestra en la Figura 1, en presencia de concentraciones crecientes de antagonistas de TLR8, se redujeron los niveles de IL-8 de un modo dependiente de la dosis.
- 10 El experimento mostrado en la Figura 1 se repitió en múltiples donadores y con moléculas de antagonista de TLR8 adicionales (véase la Figura 2). Se estimularon células con CL075 (100 ng/ml) y se midió la inhibición de la producción de IL-8 como se describe en la Figura 1. Se muestra el porcentaje de inhibición en el eje y, y las concentraciones de los antagonistas de TLR8 (3-1.000 nM) en el eje x en la Figura 2. El compuesto 764 presenta la estructura:

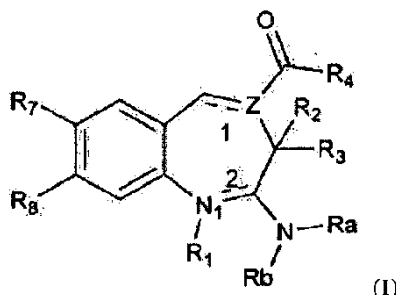


- 15 La descripción anterior se considera como ilustrativa sólo de los principios de la invención. Además, puesto que serán evidentes numerosas modificaciones y cambios para los expertos en la materia, no se desea limitar la invención a la construcción exacta y al procedimiento mostrados como se describió anteriormente. De acuerdo con esto, se puede recurrir a todas las modificaciones y equivalentes adecuados que se encuentren dentro del alcance
- 20 de la invención como se define por las reivindicaciones que siguen.
- Las expresiones "comprenden", "que comprende", "incluyen", "que incluye" e "incluye" cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes se destinan a especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas, indicados, pero no excluyen la presencia o la adición de otra u otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos, más, de los mismos.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en el que:

5 es un doble enlace o un enlace sencillo;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se unen para formar un carbociclo saturado con 3 a 7 miembros del anillo;

uno de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> es o y el otro es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> u -OR<sub>10</sub>;

10 R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido con uno o más -OH;

Z es C y es un enlace doble o Z es N y es un enlace sencillo; R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> y R<sub>e</sub>, en los que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más -OR<sub>10</sub> o R<sub>e</sub>, R<sub>e</sub> se selecciona de -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) y -N(alquilo C<sub>1</sub>-

15 C<sub>12</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> está ausente cuando es un doble enlace o cuando es un enlace sencillo, N<sub>1</sub>-R<sub>1</sub> y uno de R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> se unen para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado con 5-7 miembros del anillo y el otro de R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> puede ser hidrógeno o estar ausente como sea necesario para satisfacer la insaturación del anillo y al menos se aplica uno de los A-D siguientes:

A) R<sub>7</sub> no es hidrógeno

20 B) R<sub>8</sub> no es hidrógeno y al menos uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> no es hidrógeno;

C) Z es N o

D) N<sub>1</sub>-R<sub>1</sub> y uno de R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> se unen para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado con 5-7 miembros del anillo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>7</sub> o ;

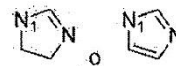
25 3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que al menos uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> no es hidrógeno o uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> y el otro de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno o uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido con R<sub>e</sub> o tanto R<sub>a</sub> como R<sub>b</sub> son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o uno de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es R<sub>e</sub> y el otro de R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> es hidrógeno.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>8</sub> no es hidrógeno.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que N<sub>1</sub> y uno de R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> se unen para formar un heterociclo

saturado, parcialmente insaturado o insaturado con 5-7 miembros del anillo y el otro de R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> es hidrógeno o está ausente cuando sea necesario para satisfacer la insaturación del anillo.

6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que N<sub>1</sub> y uno de R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> se unen para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o insaturado con 5 miembros del anillo.



5 7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que N<sub>1</sub> y uno de R<sub>a</sub> o R<sub>b</sub> se unen para formar

8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> no es hidrógeno o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se unen para formar un carbociclo saturado.

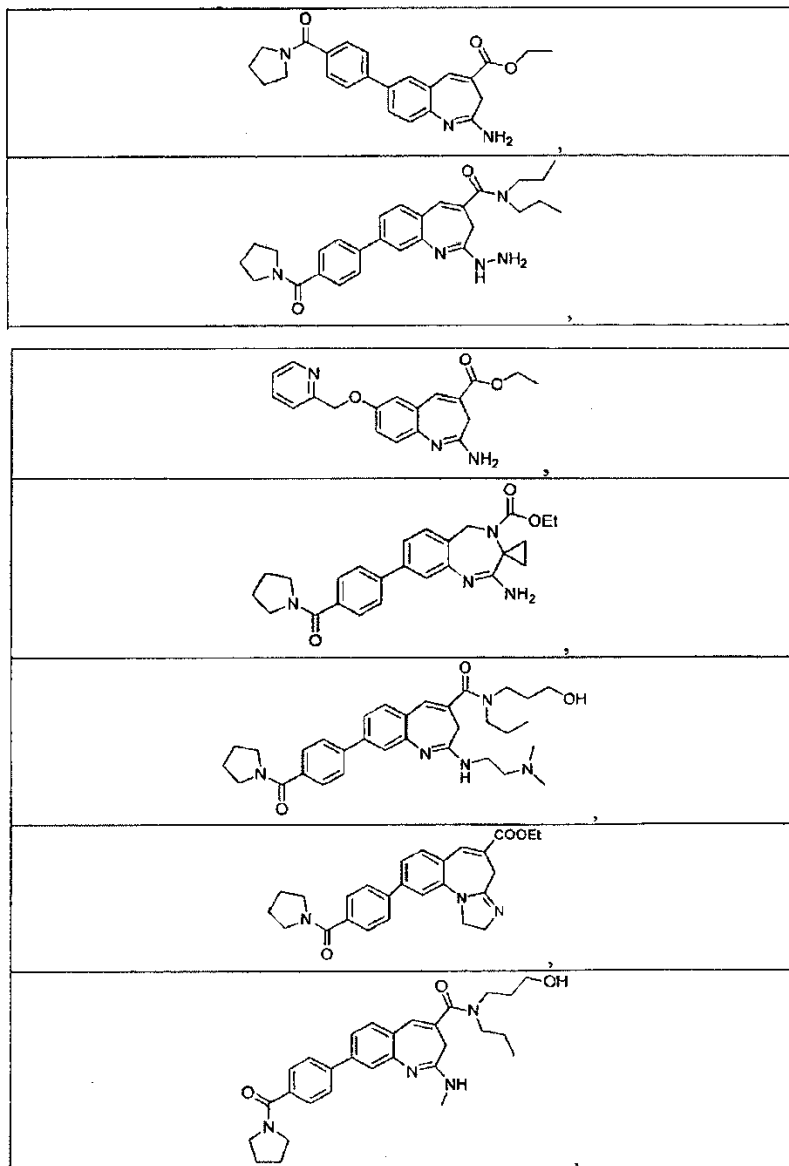
9. El compuesto según la reivindicación 8, en el que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se unen para formar ciclopropilo.

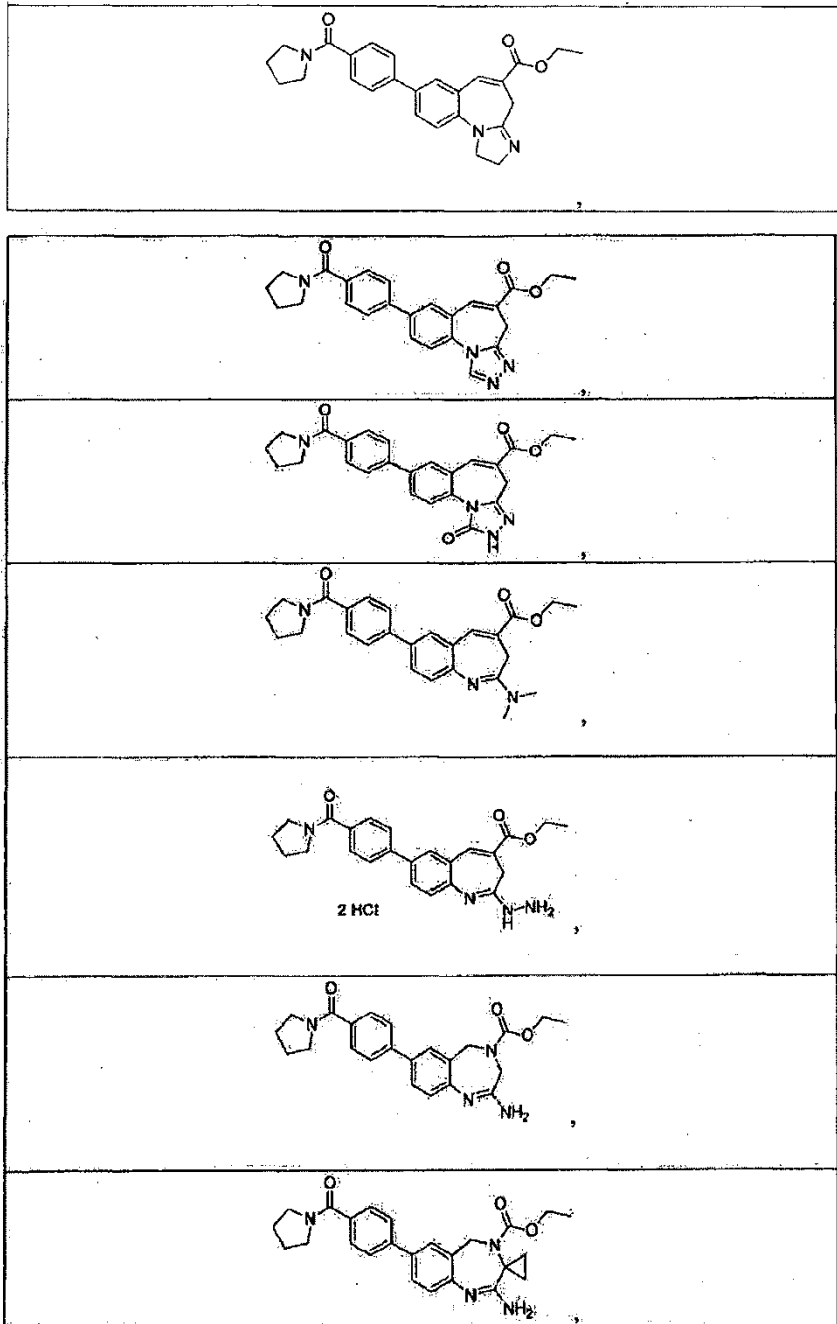
10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es N.

10 11. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>4</sub> es -OR<sub>10</sub> y R<sub>10</sub> es alquilo o R<sub>4</sub> es -NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub> y R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son los dos alquilo.

12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que R<sub>4</sub> es -O-etilo o -N(propilo)<sub>2</sub>.

13. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una afección seleccionada de: cáncer, enfermedad asociada a inmunocomplejos, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, inmunodeficiencia, rechazo de injerto, enfermedad del injerto contra el hospedador, alergia, enfermedad cardiovascular, enfermedad fibrótica, asma y sepsis.



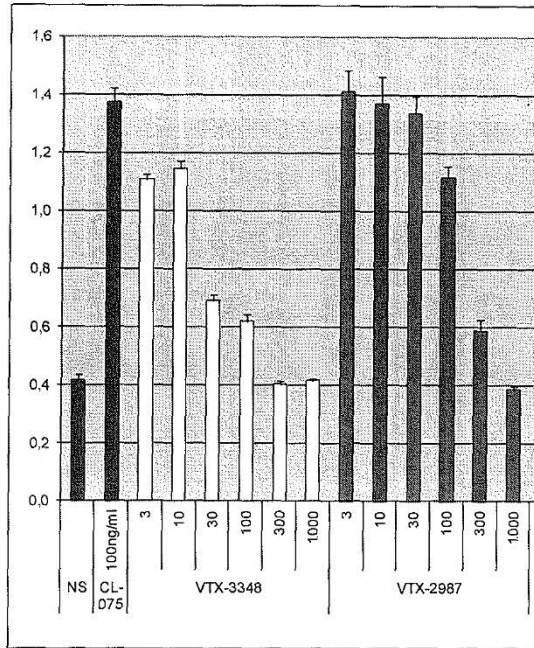


Figura 1

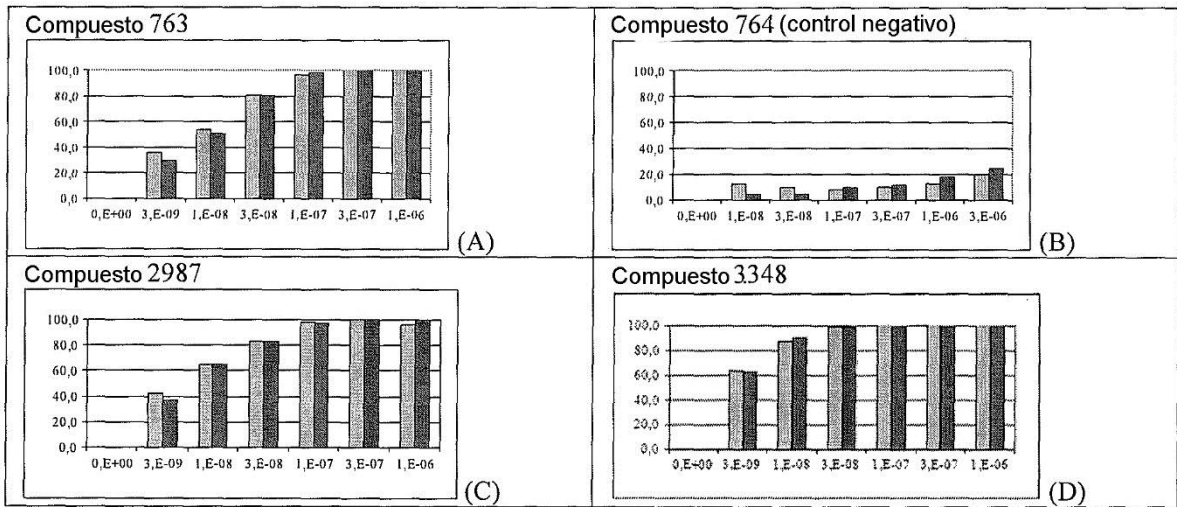


Figura 2