

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 606**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.01.2012 PCT/US2012/021110**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012 WO2012097173**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2012 E 12734770 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2663550**

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

30 Prioridad:

12.01.2011 US 201161432068 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. y
YANG, HONG WOON

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 620 606 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

5 Esta invención se refiere a composiciones para modular la función inmune y a su uso. Más específicamente, esta invención se refiere a composiciones adecuadas para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 y a composiciones farmacéuticas de éstas.

Antecedentes de la invención

10 La estimulación del sistema inmune, que incluye estimulación bien de una o ambas de inmunidad innata e inmunidad adaptativa, es un fenómeno complejo que puede resultar en resultados fisiológicos bien protectores o adversos para el huésped. En años recientes, ha habido un interés creciente en los mecanismos subyacentes a la inmunidad innata, que se cree que inician y apoyan la inmunidad adaptativa. Este interés se ha alimentado en parte por el descubrimiento reciente de una familia de proteínas receptoras de reconocimiento de patrón altamente conservado conocidas como receptores semejantes a Toll (TLR) que se cree que están implicadas en la inmunidad innata como receptores para patrones moleculares asociados a patógeno (PAMP). Las composiciones y métodos útiles para modular la inmunidad innata tienen por lo tanto un gran interés, ya que pueden afectar a las estrategias terapéuticas para afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto frente a huésped (GvHD), infección, cáncer, e inmunodeficiencia.

15 Los receptores semejantes a Toll (TLR) son proteínas transmembrana de tipo I que permiten a los organismos (incluyendo mamíferos) detectar microbios e iniciar una respuesta inmune innata (Beutler, B., Nature 2004, 430:257-263). Contienen dominios citoplásmicos homólogos y dominios extracelulares ricos en leucina y típicamente forman homodímeros que detectan señales extracelulares (o internalizadas) y posteriormente inician una cascada de transducción de la señal a través de moléculas adaptadoras tales como MyD88 (factor de diferenciación mieloide 88). Existe una homología tan alta en los dominios citoplásmicos de los TLR que, inicialmente, se sugirió que existen rutas de señalización similares para todos los TLR (Re, F., Strominger, J. L., Immunobiology 2004, 209:191-198). De hecho, todos los TLR pueden activar NF- κ B y quinasas MAP; sin embargo, los perfiles de liberación de citoquinas/quimioquinas derivados de la activación de TLR parecen únicos para cada TLR. Adicionalmente, la ruta de señalización que los TLR estimulan es muy similar a la ruta que induce el receptor de citoquina IL-1R. Esto puede deberse a la homología que comparten estos receptores, es decir, dominios TIR (homología Toll/IL-1R). Una vez está activado el dominio TIR en los TLR y se recluta MyD88, resulta la activación de la familia IRAK de serina/treonina quinasas que eventualmente estimula la degradación de I κ -B y activación de NF- κ B (Means T. K., et al. Life Sci. 2000, 68:241-258). Aunque parece que esta cascada está diseñada para permitir que los estímulos extracelulares estimulen eventos intracelulares, hay evidencia de que algunos TLR migran a endosomas en los que la señalización también puede iniciarse. Este proceso puede permitir el contacto íntimo con microbios fagocitados y se ajusta al papel de que estos receptores juegan un papel en la respuesta inmune innata (Underhill, D. M., et al., Nature 1999, 401:811-815). Este proceso también podría permitir que los ácidos nucleicos del huésped, liberados por los tejidos dañados (por ejemplo, en enfermedad inflamatoria) o apoptosis desencadenen una respuesta a través de la presentación endosomal. Entre los mamíferos, hay 11 TLR que coordinan esta respuesta rápida. Una hipótesis planteada hace años (Janeway, C. A., Jr., Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1989, 54:1-13) de que la respuesta inmune innata inicia la respuesta inmune adaptativa a través del patrón de activación del TLR causada por microbios se ha sustanciado ahora. Así, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) presentados por un grupo diverso de organismos infecciosos resulta en una respuesta inmune innata que implica determinadas citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento seguido de una respuesta inmune adaptativa precisa personalizada para el patógeno infeccioso a través de la presentación de antígeno que resulta en la producción de anticuerpos y generación de células T citotóxicas.

20 El lipopolisacárido (LPS) de bacterias Gram-negativas se ha apreciado desde hace tiempo como un adyuvante e inmunoestimulante y como una herramienta farmacológica para inducir una reacción inflamatoria en mamíferos similar a choque séptico. Usando una estrategia genética, TLR4 se identificó como el receptor para LPS. El descubrimiento de que LPS es un agonista de TLR4 ilustra la utilidad de la modulación de TLR para una terapia de vacuna y enfermedad humana (Aderem, A.; Ulevitch, R. J., Nature 2000, 406:782-787). Ahora se aprecia que varios agonistas de TLR pueden activar las células B, neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, células endoteliales y varios tipos de epitelios además de regular la proliferación y apoptosis de determinados tipos celulares.

25 Hasta la fecha, TLR7 y TLR8, que son de alguna manera similares, se han caracterizado como receptores para ARN monocatenario encontrado en compartimentos endosomales y así se piensa que son importantes para la respuesta inmune frente a un pulso viral. Imiquimod, un fármaco antiviral/anti-cáncer tópico aprobado, se ha descrito recientemente como un agonista de TLR7 que ha demostrado eficacia clínica en determinados trastornos de la piel (Miller R. L., et al., Int. J. Immunopharm. 1999, 21:1-14). Este fármaco de molécula pequeña se ha descrito como un mimético estructural de ARNss. TLR8 se describió en primer lugar en 2000 (Du, X., et al., European Cytokine Network 2000 (sept.), 11(3):362-371) y se adscribió rápidamente como que estaba implicado con la respuesta inmune innata a infección viral (Miettinen, M., et al., Genes and Immunity 2001 (oct.), 2(6):349-355).

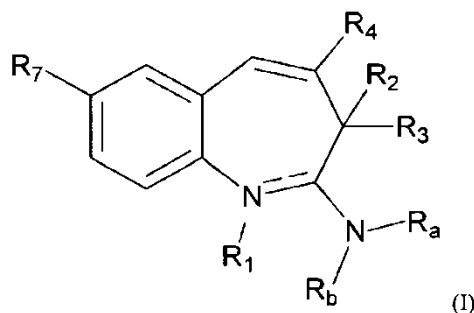
Recientemente, se reportó que determinados compuestos imidazoquinolina que tienen actividad antiviral son ligandos de TLR7 y TLR8 (Hemmi H., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:196-200; Jurk M., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:499). Las imidazoquinolinas son potentes activadores sintéticos de las células inmunes con propiedades antivirales y antitumorales. Usando macrófagos de ratones de tipo salvaje y deficientes en MyD88, Hemmi et al. reportaron recientemente que dos imidazoquinolinas, imiquimod y resiquimod (R848), inducen el factor de necrosis tumoral (TNF) e interleuquina-12 (IL-12) y activan NF- κ B sólo en células de tipo salvaje, lo que es consistente con la activación a través de un TLR (Hemmi H., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:196-200). Los macrófagos de ratones deficientes en TLR7 pero no otros TLR no produjeron citoquinas detectables en respuesta a estas imidazoquinolinas. Además, las imidazoquinolinas indujeron una proliferación dependiente de la dosis de células B esplénicas y la activación de cascadas de señalización intracelular en células de ratones de tipo salvaje pero no TLR7^{-/-}. El análisis por luciferasa estableció que la expresión de TLR7 humano, pero no TLR2 o TLR4, en células de riñón embrionario humano resulta en la activación de NF- κ B en respuesta a resiquimod. Los descubrimientos de Hemmi et al. sugieren así que estos compuestos imidazoquinolina son ligandos no naturales de TLR7 que pueden inducir la señalización a través de TLR7. Recientemente, se reportó que R848 también es un ligando para TLR8 humano (Jurk M., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:499).

Los derivados de benzoazepina como moduladores de TLR se describen en US2008234251 y US2010216989. Los derivados de benzoazepina como mielosupresores se describen en EP0825186. A la vista del gran potencial terapéutico para los compuestos que modulan los receptores semejantes a toll, y a pesar del trabajo que ya se ha hecho, existe una necesidad sustancial en curso para expandir sus beneficios de uso y terapéuticos.

20 Resumen de la invención

Las composiciones descritas en la presente memoria son útiles para modular respuestas inmunes in vitro e in vivo. Dichas composiciones encontrarán uso en varias aplicaciones clínicas, tal como en métodos para tratar o prevenir afecciones que implican actividad inmune no deseada, incluyendo trastornos inflamatorios y autoinmunes.

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

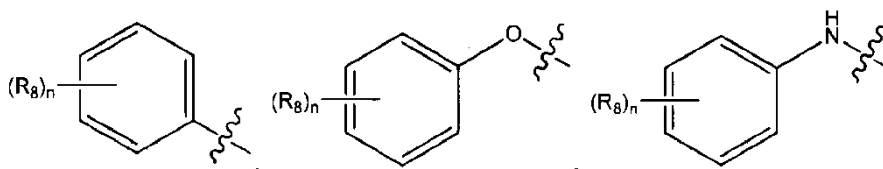


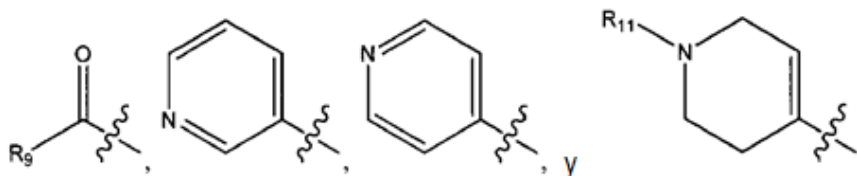
o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

en el que  es un enlace doble o un enlace sencillo;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo, o R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 miembros, o R₃ y uno de Ra o R_b, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

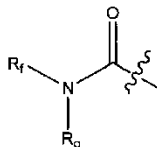
R₇ se selecciona del grupo que consiste en:





n es 0, 1, 2 ó 3;

5 cada R_8 se selecciona, independientemente, de alcoxi C_1-C_6 no sustituido o sustituido, halógeno, trihalometilo, alcoxycarbonilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, nitro, carbonilamino no sustituido o sustituido, sulfonamida no sustituida o sustituida, heterociclo no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y 1-4



10 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y R_f y R_g , en el que cada uno de dicho alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , carbonilamino, y sulfonamida está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquilamino C_1-C_6 , di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; y dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C_1-C_6)amino, dialquil(C_1-C_6)amino, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalquilo(C_1-C_6), monoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6) o dialquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6);

R_9 es alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, alcoxi C_1-C_6 no sustituido o sustituido, o

15 $-NR_hR_j$, en el que cada uno de dicho alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;

20 R_f y R_g son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo, o R_f y R_g , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

25 R_h y R_j son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo, o arilo C_6-C_{10} que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo, o R_h y R_j , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

30 R_{11} es H, alquil C_1-C_6 carbonilo no sustituido o sustituido, alcoxi C_1-C_6 carbonilo no sustituido o sustituido, carbonilo sustituido con carbociclo de 3-7 miembros, o carbonilo sustituido con heterociclilo de 5-7 miembros, en el que dicho alquil C_1-C_6 carbonilo o alcoxi C_1-C_6 carbonilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;



R_4 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido, $o-C(O)NR_cR_d$, o $-C(O)OR_{10}$;

R_c y R_d se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, en el que el alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente con aminocarbonilo o hidroxilo;

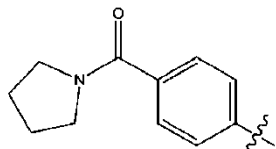
R_{10} se selecciona de H y alquilo C_1-C_6 , en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más $-OH$;


35 R_a y R_b se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, alqueno C_2-C_6 no sustituido o sustituido, alquino C_2-C_6 no sustituido o sustituido, alcoxi C_1-C_6 no sustituido o sustituido, amino sustituido con alcoxi C_1-C_6 carbonilo, y R_e , en el que el alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente con uno o más $-OR_{10}$ o R_e , y cada uno de dicho alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , y alcoxi C_1-C_6 , está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R_3 y uno de R_a y R_b junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R_e se selecciona de $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), y $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂; y

R₁ está ausente cuando  es un enlace doble, o cuando  es un enlace sencillo, R₁ es H, o R₁ y uno de R_a o R_b están conectados para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado, o insaturado que tiene 5-7 miembros en el anillo y el otro de R_a o R_b puede ser hidrógeno o estar ausente según sea necesario para acomodar la insaturación del anillo;

5 con la condición de que:

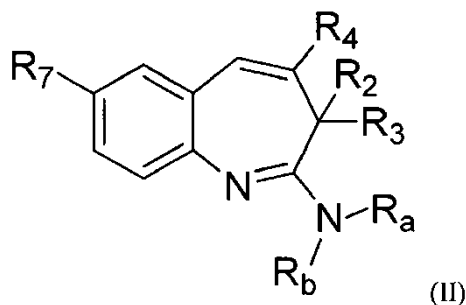


cuando R₇ es , entonces R₄ no es -COOR₁₀ en el que R₁₀ es alquilo C₁-C₆, o -CONR_cR_d en el que ambos R_e y R_d son alquilo C₁-C₆ no sustituido, y R_a y R_b no se seleccionan ambos de H, alquilo C₁-C₆ no sustituido y R_e,

10 en el que "arilo" es un radical carbocíclico aromático monovalente que tiene un único anillo, múltiples anillos, o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático, que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo y

"heteroarilo" es un radical aromático monovalente con anillos de 5, 6, ó 7 miembros e incluye sistema de anillos fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

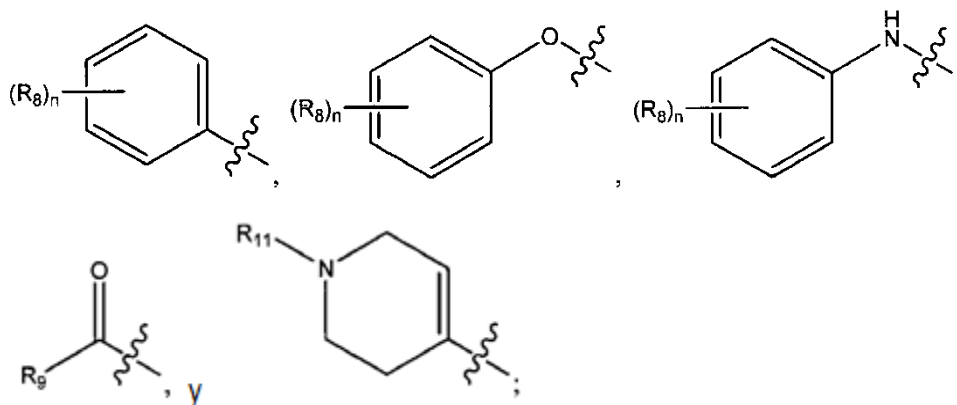
15 En realizaciones, el compuesto que tiene la fórmula I es un compuesto de fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

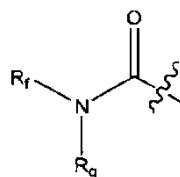
20 en el que R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, o R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 miembros, o R₃ y uno de R_a o R_b, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en:



25 n es 0, 1, 2 ó 3;

cada R₈ se selecciona, independientemente, de alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o sustituido, halógeno, trihalometilo, alcoxi C₁-C₆ carbonilo no sustituido o sustituido, carbonilamino no sustituido o sustituido, sulfonamida no sustituida o sustituida, heterociclo no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 anillos



de 5 ó 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ carbonilo, carbonilamino, y sulfonamida está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; y dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo (C₁-C₆), monoalquil (C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆) o dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆);

R₉ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o sustituido o -NR_hR_i, en el que cada uno de dicho alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;

R_f y R_g son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R_f y R_g, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

R_h y R_i son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R_h y R_i, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

R₁₁ es H, alquil C₁-C₆ carbonilo no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ carbonilo no sustituido o sustituido, carbonilo sustituido con carbociclo de 3-7 miembros, o carbonilo sustituido con heterociclilo de 5-7 miembros, en el que dicho alquil C₁-C₆ carbonilo o alcoxi C₁-C₆ carbonilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;

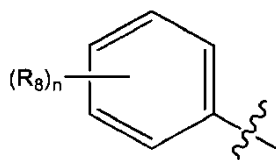
R₄ se selecciona de H, -C(O)NR_cR_d, -C(O)OR₁₀, halógeno, y alquilo C₁-C₆ no sustituido;

R_c y R_d se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con aminocarbonilo o hidroxilo;

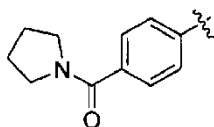
R₁₀ es alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más -OH;

R_a y R_b se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o sustituido, amino sustituido con alcoxi C₁-C₆ carbonilo, y R_e, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con uno o más -OH, -OR₁₀ o R_e, y cada uno de dicho alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, y alcoxi C₁-C₆, está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R₃ y uno de R_a o R_b junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R_e se selecciona de -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)₂.



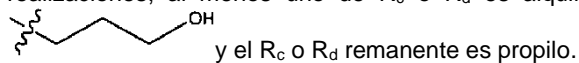
En una realización, R₇ es y n es 1, 2 ó 3.



En una realización, R₇ es . En otra realización, al menos uno de R_a y R_b no es hidrógeno en el compuesto de fórmula I o II, o, por ejemplo, uno de R_a y R_b es alquilo y el otro de R_a y R_b es hidrógeno. Además, en otra realización, uno o más de R_a y R_b es alquilo sustituido con R_e. En una realización diferente, ambos R_a y R_b son alquilo o, uno de R_a y R_b es R_e y el otro de R_a y R_b es hidrógeno.

En una determinada realización, al menos uno de R₂ y R₃ en el compuesto de fórmula I o II no es hidrógeno, o, por ejemplo, R₂ y R₃ están conectados para formar un carbociclo saturado, en el que el carbociclo saturado es ciclopropilo.

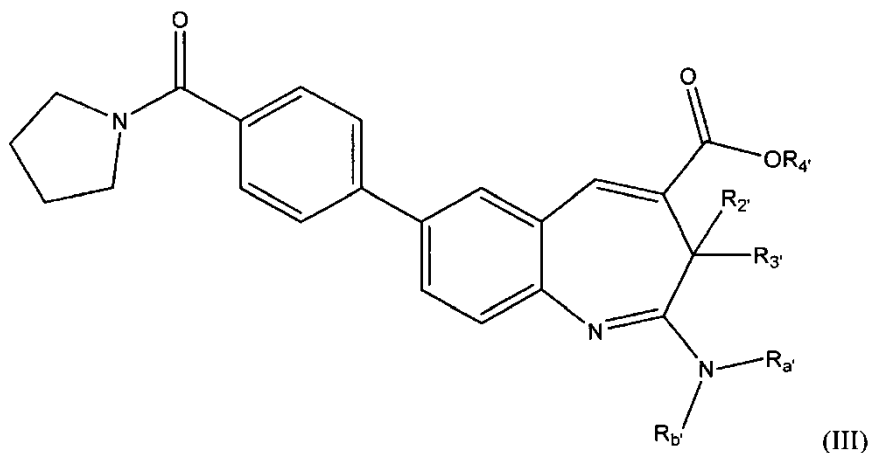
En una realización alternativa, R_4 de fórmula I o II es $-C(O)OR_{10}$, en el que R_{10} es alquilo o es etilo. En otra realización, R_4 es $-C(O)NR_cR_d$, en el que ambos R_c y R_d son alquilo o ambos son propilo. Además, en determinadas realizaciones, al menos uno de R_c o R_d es alquilo sustituido con un $-OH$. Por ejemplo, uno de R_c y R_d es



5 En una realización, R_4 es halógeno. Por ejemplo, R_4 es Br.

En una realización, R_4 es alquilo C_1-C_6 no sustituido. Por ejemplo, R_4 es metilo. Por ejemplo, R_4 es etilo.

En realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto que tiene la fórmula III:



o una sal de éste,

10 en el que R_2' y R_3' se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, en el que el alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo, o R_2' y R_3' , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 miembros, o R_3' y uno de $R_{a'}$ o $R_{b'}$, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

15 R_4' es alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más $-OH$; y

$R_{a'}$ y $R_{b'}$ se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más $-OH$, o R_3' y uno de $R_{a'}$ o $R_{b'}$ junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros.

En una realización, R_2' y R_3' son cada uno H.

20 En una realización, R_2' o R_3' es alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido. Por ejemplo, R_2' o R_3' es metilo. Por ejemplo, ambos R_2' y R_3' son cada uno metilo.

En una realización, R_2' y R_3' , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 miembros. Por ejemplo, R_2' y R_3' , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo.

25 En determinadas realizaciones, la sal de los compuestos de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la sal de un compuesto de fórmula I es una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la sal de un compuesto de fórmula II es una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la sal de un compuesto de fórmula III es una sal farmacéuticamente aceptable. Además, el compuesto es un antagonista de TLR8.

30 En la presente memoria también se describe un kit para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 que comprende una primera composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención como se describe *supra* e *infra*; y opcionalmente instrucciones para uso. Adicionalmente, el kit incluye una segunda composición farmacéutica, en la que la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8. El kit también comprende instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

35 La invención descrita en la presente memoria también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste como se describe *supra* e *infra* junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, el compuesto de la invención puede usarse como un

medicamento para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 en un ser humano o animal, en el que el método para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 incluye administrar a un paciente, que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria. Además, en determinadas realizaciones, el compuesto se usa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección autoinmune en un ser humano o animal. En una realización alternativa, la invención se refiere a un método para modular el sistema inmune de un paciente que incluye administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto *supra e infra*.

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 TLR8 con una CI_{50} de 25 μM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR8 inhibe la activación de un receptor TLR8 con una CI_{50} 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 , 0,05 μM , 0,01 μM , 0,005 μM , 0,001 μM , 0,0005 μM o aproximadamente 0,0002 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 TLR7 con una CI_{50} de 25 μM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR7 inhibe la activación de un receptor TLR7 con una CI_{50} 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 ambos receptores TLR7 y TLR8 con una CI_{50} de 25 μM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR7/8 inhibe la activación de ambos receptores TLR7 y TLR8, independientemente, con una CI_{50} 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 .

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. De acuerdo con esto, esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal de éste, en combinación con un segundo agente terapéutico.

Esta descripción muestra además métodos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprenden poner en contacto una célula que expresa TLR7 y/o TLR8 con una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, o una sal de éste. En un aspecto, el método inhibe la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR7 y/o TLR8.

Esta descripción muestra además métodos para modular la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto, que comprenden administrar a un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 un compuesto de la invención, o una sal de éste, en una cantidad efectiva para inhibir la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en el sujeto.

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

Esta descripción muestra además métodos para modular el sistema inmune de un mamífero, que comprenden administrar a un mamífero un compuesto de la invención, o una sal de éste, en una cantidad efectiva para modular dicho sistema inmune.

Además, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal de éste 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 de éste, 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.

Además, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal de éste 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 no experimenta o presenta todavía síntomas de dicha enfermedad o afección. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal de éste, 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 autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de trasplantes, y enfermedad de injerto frente a huésped.

Esta descripción describe además kits que comprenden uno o más compuestos de la invención, o una sal de éstos. El kit puede comprender además un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico.

5 Las ventajas adicionales y características nuevas de esta invención se mostrarán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán evidentes para los expertos en la técnica después de examinar la especificación siguiente o pueden aprenderse por la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden alcanzarse y conseguirse mediante los medios instrumentales, combinaciones, composiciones, y métodos señalados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

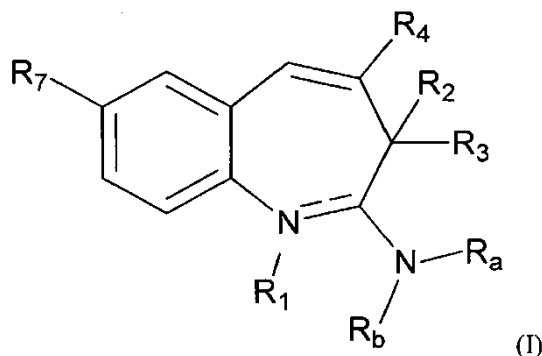
Descripción breve de los dibujos

10 La Figura 1 es un gráfico que representa la inhibición dependiente de la dosis de la producción de IL-8 en PBMC humanas estimuladas con CL075 después de la administración de determinados compuestos descritos en la presente memoria.

15 La Figura 2 es once gráficos que representan la inhibición dependiente de la dosis de la producción de IL-8 en PBMC humanas estimuladas con CL075 después de la administración de determinados compuestos descritos en la presente memoria.

Descripción detallada de la invención

En determinados aspectos, la invención proporciona composiciones útiles para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 así como composiciones farmacéuticas de éstas y usos médicos como se define en la presente memoria. Más específicamente, un aspecto de esta invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula I:

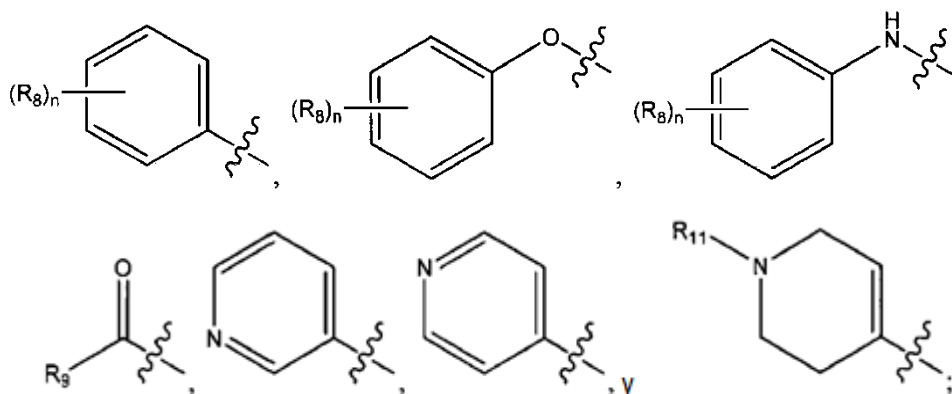


20 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

en el que es un enlace doble o un enlace sencillo;

25 R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo, o R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 miembros, o R₃ y uno de R_a o R_b, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

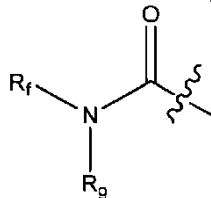
R₇ se selecciona del grupo que consiste en:



30

n es 0, 1, 2 ó 3;

cada R_8 se selecciona, independientemente, de alcoxi C_1-C_6 no sustituido o sustituido, halógeno, trihalometilo, alcoxi C_1-C_6 carbonilo no sustituido o sustituido, nitro, carbonilamino no sustituido o sustituido, sulfonamida no sustituida o sustituida, heterociclo no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y 1-4 heteroátomos



5 seleccionados de N, O y S, y R_8 , en el que dicho alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 carbonilo, carbonilamino, y sulfonamida está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; y dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C_1-C_6)amino, dialquil(C_1-C_6)amino, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalquilo(C_1-C_6), monoalquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6) o dialquil(C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6);

R_9 es alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, alcoxi C_1-C_6 no sustituido o sustituido, o

15 $-NR_hR_j$, en el que cada uno de dicho alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;

R_f y R_g son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo, o R_f y R_g , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

20 R_h y R_j son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo, o arilo C_6-C_{10} que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo, o R_h y R_j , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

R_{11} es H, alquil C_1-C_6 carbonilo no sustituido o sustituido, alcoxi C_1-C_6 carbonilo no sustituido o sustituido, carbonilo sustituido con carbociclo de 3-7 miembros, o carbonilo sustituido con heterociclilo de 5-7 miembros, en el que dicho alquil C_1-C_6 carbonilo o alcoxi C_1-C_6 carbonilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;

30 R_4 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido, o $C(O)NR_cR_d$, o $-C(O)OR_{10}$;

R_c y R_d se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, en el que el alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente con aminocarbonilo o hidroxilo;

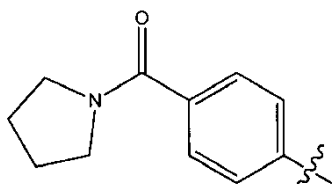
R_{10} se selecciona de H y alquilo C_1-C_6 , en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más $-OH$;

35 R_a y R_b se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, alquenilo C_2-C_6 no sustituido o sustituido, alquinilo C_2-C_6 no sustituido o sustituido, alcoxi C_1-C_6 no sustituido o sustituido, amino sustituido con alcoxi C_1-C_6 carbonilo, y R_e , en el que el alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente con uno o más $-OR_{10}$ o R_e , y cada uno de dicho alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , y alcoxi C_1-C_6 , está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R_3 y uno de R_a y R_b junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R_e se selecciona de $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), y $-N$ (alquilo C_1-C_6)₂; y

45 R_1 está ausente cuando ----- es un enlace doble, o cuando ----- es un enlace sencillo, R_1 es H, o R_1 y uno de R_a o R_b están conectados para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado, o insaturado que tiene 5-7 miembros en el anillo y el otro de R_a o R_b puede ser hidrógeno o estar ausente según sea necesario para acomodar la insaturación del anillo;

con la condición de que:

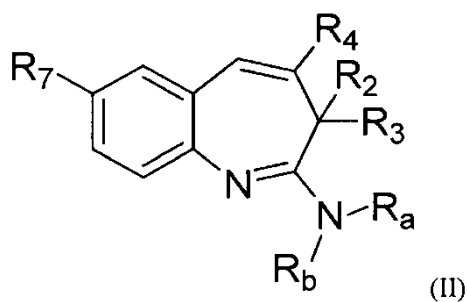


cuando R_7 es CONR_cR_d en el que ambos R_c y R_d son alquilo (inferior) C_1-C_6 no sustituido, y R_a y R_b no se seleccionan ambos de H, alquilo C_1-C_6 no sustituido y R_e ,

5 en el que "arilo" es un radical carbocíclico aromático monovalente que tiene un único anillo, múltiples anillos, o múltiples anillos condensados en el que al menos un anillo es aromático, que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluorometilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo y

10 "heteroarilo" es un radical aromático monovalente con anillos de 5, 6, ó 7 miembros e incluye sistemas de anillos fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

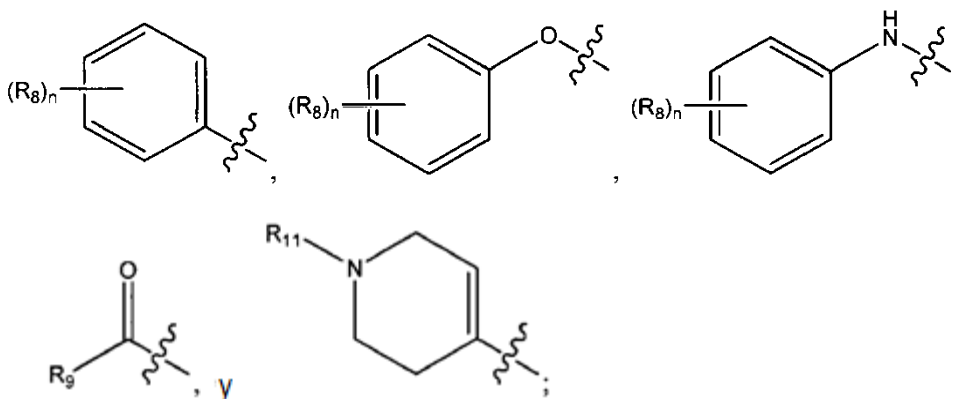
En realizaciones, el compuesto de la invención tiene la fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

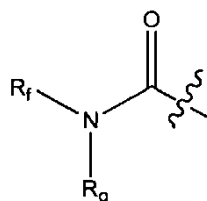
15 en el que R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, o R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 miembros, o R_3 y uno de R_a o R_b , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en:



20 n es 0, 1, 2 ó 3;

cada R_8 se selecciona, independientemente, de alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, alcoxi C_1-C_6 no sustituido o sustituido, halógeno, trihalometilo, alcoxi C_1-C_6 carbonilo no sustituido o sustituido, carbonilamino no sustituido o sustituido, sulfonamida no sustituida o sustituida, heterociclo no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 anillos



de 5 ó 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y S , en el que cada uno de dicho alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ carbonilo, carbonilamino, y sulfonamida está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; y dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo(C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆) o dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆);

R₉ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o sustituido o -NR_fR_g, en el que cada uno de dicho alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;

R_f y R_g son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R_f y R_g, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

R_h y R_i son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R_h y R_i, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

R₁₁ es H, alquil C₁-C₆ carbonilo no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ carbonilo no sustituido o sustituido, carbonilo sustituido con carbociclo de 3-7 miembros, o carbonilo sustituido con heterociclilo de 5-7 miembros, en el que dicho alquil C₁-C₆ carbonilo o alcoxi C₁-C₆ carbonilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;

R₄ se selecciona de H, -C(O)NR_cR_d, -C(O)OR₁₀, halógeno, y alquilo C₁-C₆ no sustituido;

R_c y R_d se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con aminocarbonilo o hidroxilo;

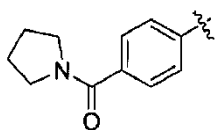
R₁₀ es alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más -OH;


R_a y R_b se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o sustituido, amino sustituido con alcoxi C₁-C₆ carbonilo, y R_e, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con uno o más -OH, -OR₁₀ o R_e, y cada uno de dicho alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, y alcoxi C₁-C₆, está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R₃ y uno de R_a o R_b junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R_e se selecciona de -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)₂.


En una realización, R₇ es y n s 1, 2 ó 3.

En una realización, R₇ no es en el que n es 1 y R₈ es carbonilamino sustituido con ciclopropilo.



En una realización, R_7 es . En otra realización, al menos uno de R_a y R_b no es hidrógeno en el compuesto de fórmula I o II, o, por ejemplo, uno de R_a y R_b es alquilo y el otro de R_a y R_b es hidrógeno. Además, en otra realización, uno o más de R_a y R_b es alquilo sustituido con R_e . En una realización diferente, ambos R_a y R_b son alquilo o, uno de R_a y R_b es R_e y el otro de R_a y R_b es hidrógeno.

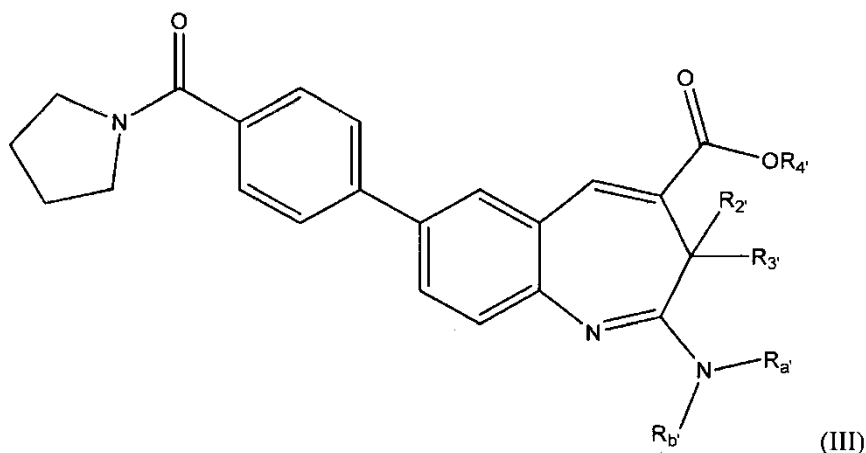
5 En una determinada realización, al menos uno de R_2 y R_3 en el compuesto de fórmula I o II no es hidrógeno, o, por ejemplo, R_2 y R_3 están conectados para formar un carbociclo saturado, en el que el carbociclo saturado es ciclopropilo.

10 En una realización alternativa, R_4 de fórmula I o II es $-C(O)OR_{10}$, en el que R_{10} es alquilo o es etilo. En otra realización, R_4 es $-C(O)NR_cR_d$, en el que ambos son alquilo o ambos son propilo. Además, en determinadas 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 remanente es propilo.

En una realización, R_4 es halógeno. Por ejemplo, R_4 es Br.

En una realización, R_4 es alquilo C_1-C_6 no sustituido. Por ejemplo, R_4 es metilo. Por ejemplo, R_4 es etilo.

En realizaciones, el compuesto de la invención tiene la fórmula III:



15 o una sal de éste,

en el que R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, o R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 miembros, o R_3 y uno de R_a' o R_b' , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

20 R_4' es alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con uno o más $-OH$; y

R_a' y R_b' se seleccionan independientemente de H y alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más $-OH$, o R_3' y uno de R_a' o R_b' junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros.

En una realización, R_2 y R_3 son cada uno H.

25 En una realización, R_2 o R_3 es alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido. Por ejemplo, R_2 o R_3 es metilo. Por ejemplo, ambos R_2 y R_3 son cada uno metilo.

En una realización, R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 miembros. Por ejemplo, R_2 y R_3 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo.

30 En determinadas realizaciones, la sal de los compuestos de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la sal de un compuesto de fórmula I es una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la sal de un compuesto de fórmula II es una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la sal de un compuesto de fórmula III es una sal farmacéuticamente aceptable. Además, el compuesto es un antagonista de TLR8.

La presente descripción describe un kit para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 que comprende una primera composición farmacéutica que comprende los compuestos de la invención descritos *supra* e *infra*; y opcionalmente instrucciones para uso. Adicionalmente, el kit incluye 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. El kit también comprende instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

La invención descrita en la presente memoria también se refiere a una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o sal de éste como se describe *supra* e *infra* junto con un diluyente o vehículo 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, en el que el método para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 incluye administrar a un paciente, que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria. Además, en determinadas realizaciones, el compuesto se usa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección autoinmune en un ser humano o animal. En una realización alternativa, la invención se refiere a un método para modular el sistema inmune de un paciente que incluye administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva 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 TLR8 con una CI_{50} de 25 μM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR8 inhibe la activación de un receptor TLR8 con una CI_{50} 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 , 0,05 μM , 0,01 μM , 0,005 μM , 0,001 μM , 0,0005 μM o aproximadamente 0,0002 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 TLR7 con una CI_{50} de 25 μM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR7 inhibe la activación de un receptor TLR7 con una CI_{50} 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 ambos receptores TLR7 y TLR8 con una CI_{50} de 25 μM o menos. Por ejemplo, un antagonista de TLR7/8 inhibe la activación de ambos receptores TLR7 y TLR8, independientemente, con una CI_{50} 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 .

La presente descripción también describe un kit 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 de éste; y
- b) opcionalmente, instrucciones para uso.

La presente descripción también describe un kit que 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 una realización, el kit comprende además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dicha primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

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

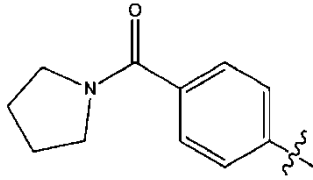
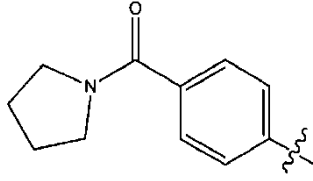
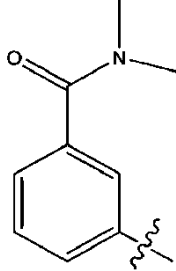
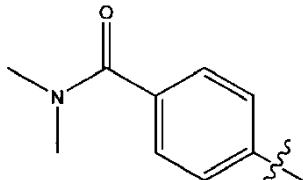
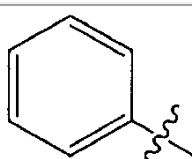
Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención para uso como un medicamento para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8 en un ser humano o animal. En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención o sal de éste, en la fabricación de un medicamento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

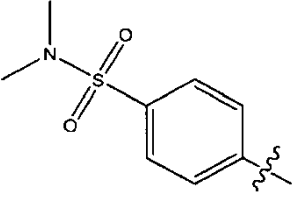
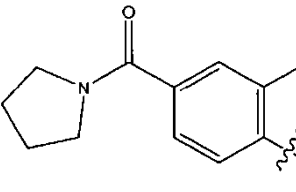
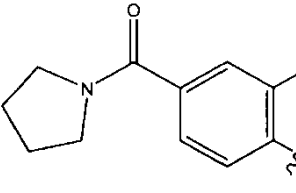
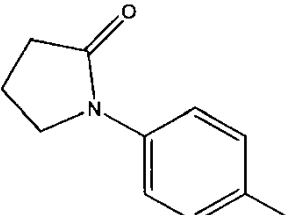
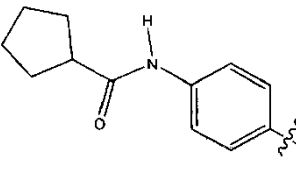
La presente descripción también describe un método para tratar una afección mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o sal de éste.

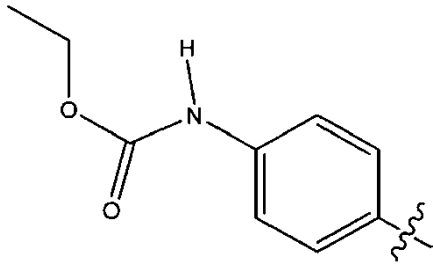
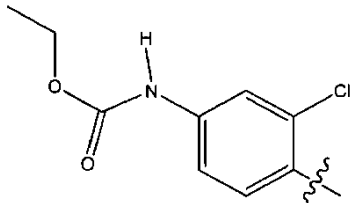
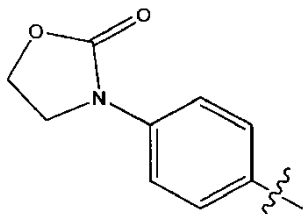
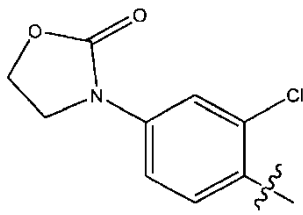
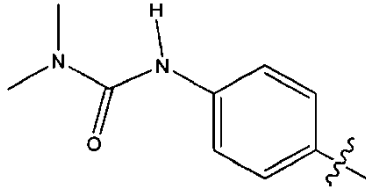
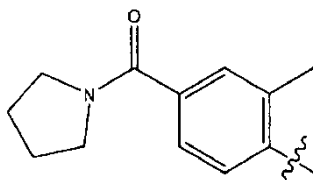
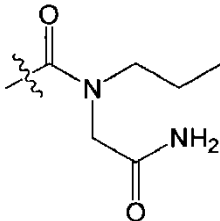
La presente descripción también describe un método para modular el sistema inmune de un paciente, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o sal de éste.

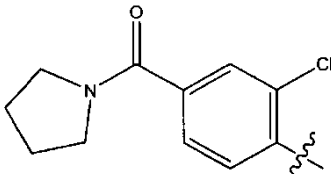
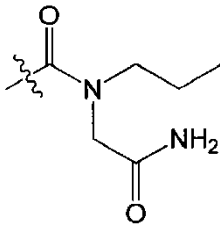
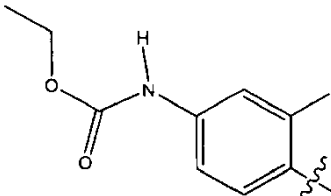
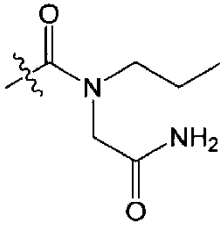
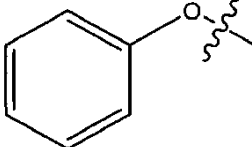
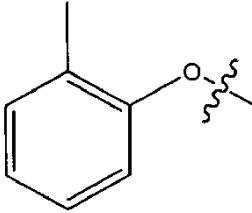
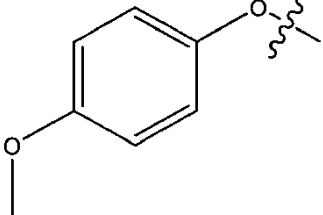
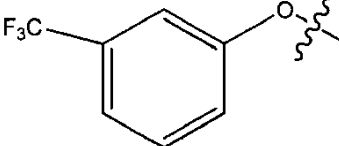
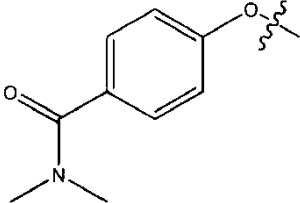
La invención incluye uno o más compuestos de fórmula II seleccionados de los compuestos listados en la Tabla 1 y sales de éstos.

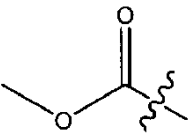
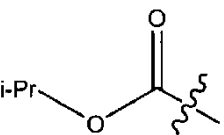
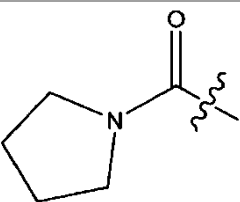
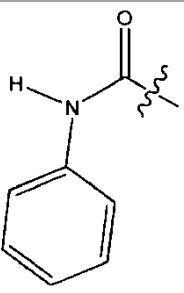
Tabla 1.

No. de compuesto	R ₇	R ₄	R ₂ , R ₃	R _a	R _b
3010		COOH	H, H	H	H
3009		CONH-i-Pr	H, H	H	H
3058		COOEt	H, H	H	H
2937		COOEt	H, H	H	H
2882		COOEt	H, H	H	H
3096	2-metilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3141	2-i-Pr-fenilo	COOEt	H, H	H	H
3287	3-metilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3272	4-metilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3162	2,6 -dimetilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3264	2-metoxifenilo	COOEt	H, H	H	H
3267	3-metoxifenilo	COOEt	H, H	H	H
3098	4-metoxifenilo	COOEt	H, H	H	H

No. de compuesto	R ₇	R ₄	R ₂ , R ₃	R _a	R _b
3127	2-clorofenilo	COOEt	H, H	H	H
3155	2,3-diclorofenilo	COOEt	H, H	H	H
3102	3,4-diclorofenilo	COOEt	H, H	H	H
3294	2-cloro-3-metilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3386	2-cloro-3-metoxifenilo	COOEt	H, H	H	H
3126	2-trifluorometilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3059	3-trifluorometilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3101	4-etoxicarbonilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3156	4-nitro	COOEt	H, H	H	H
3055		COOEt	H, H	H	H
3119		COOEt	H, H	H	H
3322		COOEt	H, H	H	H
3190		COOEt	H, H	H	H
3198		COOEt	H, H	H	H

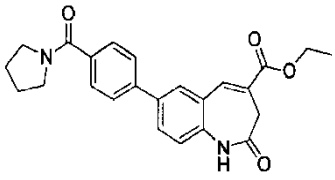
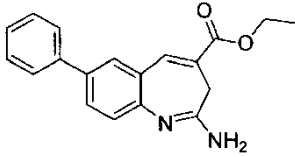
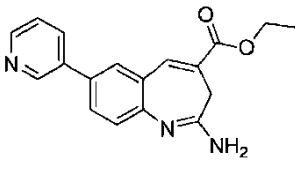
No. de compuesto	R ₇	R ₄	R ₂ , R ₃	R _a	R _b
3199		COOEt	H, H	H	H
3261		COOEt	H, H	H	H
3300		COOEt	H, H	H	H
3387		COOEt	H, H	H	H
3290		COOEt	H, H	H	H
3343			H, H	H	H

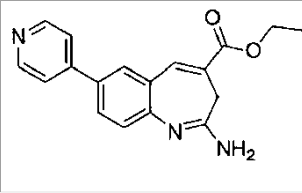
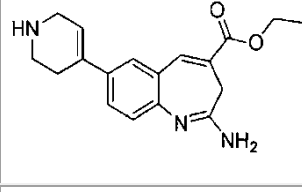
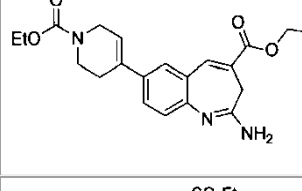
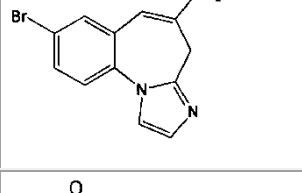
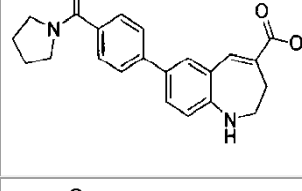
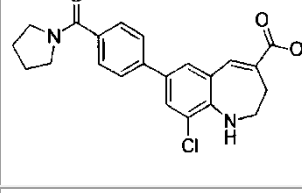
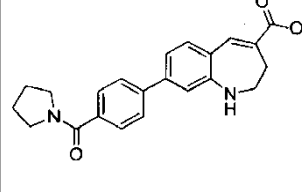
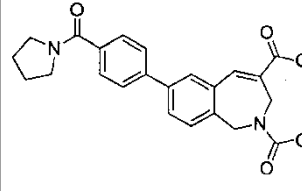
No. de compuesto	R ₇	R ₄	R ₂ , R ₃	R _a	R _b
3342			H, H	H	H
3336			H, H	H	H
2946		COOEt	H, H	H	H
3128		COOEt	H, H	H	H
3125		COOEt	H, H	H	H
3046		COOEt	H, H	H	H
3093		COOEt	H, H	H	H

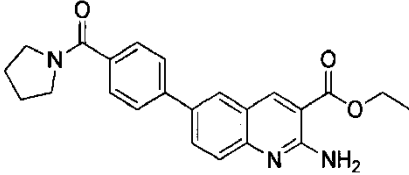
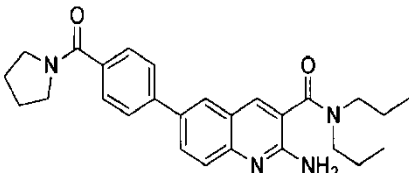
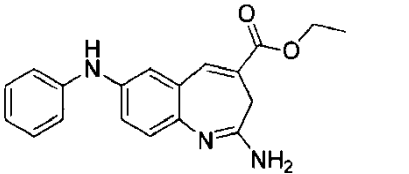
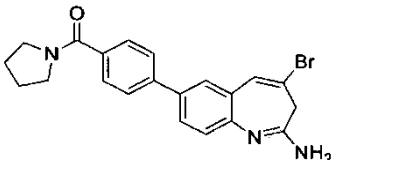
No. de compuesto	R ₇	R ₄	R ₂ , R ₃	R _a	R _b
3057		COOEt	H, H	H	H
3197		COOEt	H, H	H	H
3094		COOEt	H, H	H	H
3095		COOEt	H, H	H	H

La invención también incluye uno o más compuestos seleccionados de los compuestos listados en la Tabla 1A y sales de éstos.

Tabla 1A.

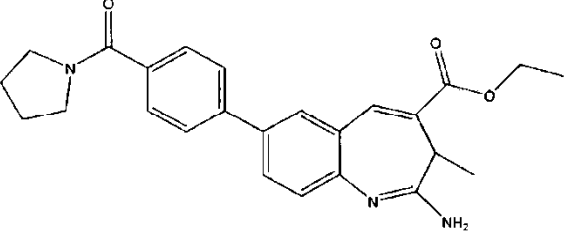
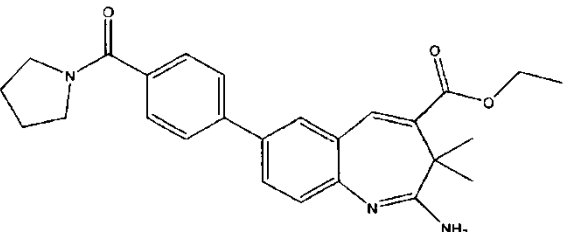
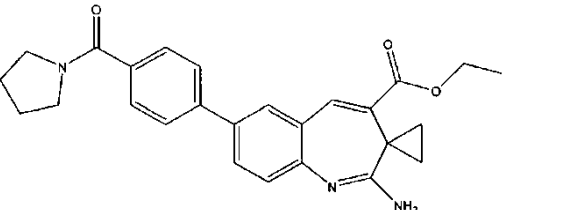
764	
2882	
2935	

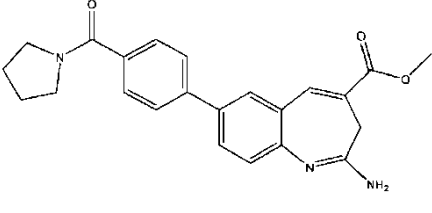
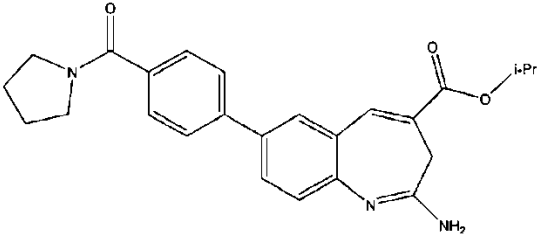
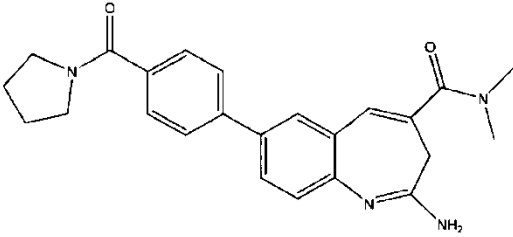
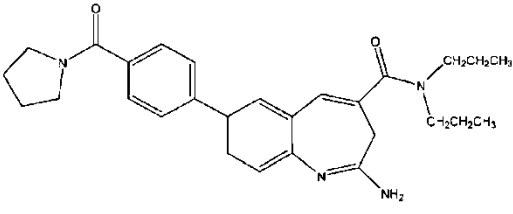
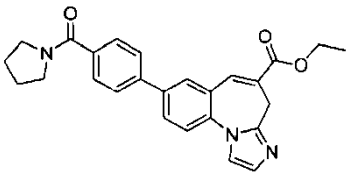
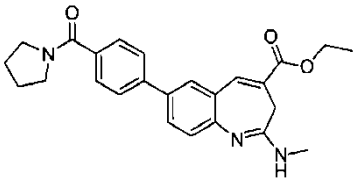
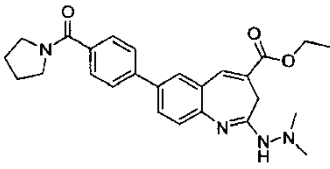
3036	
3142	
3202	
2895	
2997	
3054	
3062	
3228	

2881	
2988	
3097	
3444	

La invención no incluye los compuestos seleccionados de los compuestos listados en la Tabla 1B y sales de éstos.

Tabla 1B

3173	
3348	
3260	

2931	
2984	
2986	
2987	
2919	
2922	
2926	

En un aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto, o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 25 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 15 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 10 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor

$CI_{50} \leq 7,5 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 5 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 2,5 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 1,5 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 1 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 0,5 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 0,25 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 0,1 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 0,01 \mu M$ para TLR8. En otro aspecto, el compuesto de la invención incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} \leq 0,001 \mu M$ para TLR8.

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

En un aspecto, el compuesto de la invención no incluye un compuesto o sal de éste, con una $CI_{50} > 25 \mu M$ para TLR7. En un aspecto, el compuesto de la invención no incluye un compuesto o sal de éste, con una $CI_{50} > 25 \mu M$ para TLR8. En un aspecto, el compuesto de la invención no incluye un compuesto o sal de éste, con un valor $CI_{50} > 25 \mu M$ 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 respecto a la actividad de un agonista conocido de TLR7, TLR8, o TLR7/8. Véanse, por ejemplo, los compuestos descritos en la publicación PCT WO 2007/024612.

El término "compuesto de la invención" se refiere a los compuestos ejemplificados y los compuestos abarcados en las fórmulas descritas en la presente memoria.

El término "sustituido", tal y como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más átomos de hidrógeno en el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado no se supere, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los enlaces dobles de anillo, tal y como se usa en la presente memoria, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos del 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 cerca de un enlace sencillo sólido indica que el enlace puede ser bien un enlace sencillo o un enlace doble.

El término "alquilo" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado con cadena lineal o ramificada 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), en el que el radical alquilo puede estar sustituido opcionalmente independientemente con uno o más sustituyentes descritos más adelante. Alquilo inferior significa un grupo alquilo que tiene uno a seis átomos de carbono (C_1 - C_6). Los ejemplos de radicales alquilo incluyen restos hidrocarburo 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 hidrocarburo monovalente con cadena lineal o ramificada que tiene dos a 10 átomos de carbono (C₂-C₁₀), incluyendo dos a seis átomos de carbono (C₂-C₆) y dos a cuatro átomos de carbono (C₂-C₄), y al menos un enlace doble, e incluye, pero no está limitado a, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y semejantes, en el que el radical alquenilo puede estar sustituido opcionalmente independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluyen 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 hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono (C₂-C₁₂), incluyendo dos a 10 átomos de carbono (C₂-C₁₀), dos a seis átomos de carbono (C₂-C₆) y dos a cuatro átomos de carbono (C₂-C₄), que contiene al menos un enlace triple. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y semejantes, en el que el radical alquinilo puede estar sustituido opcionalmente independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

El término "carbonilamino" se refiere a -NHCOR o -NHCOOR, en el que R es H, alquilo, carbociclo, heterociclilo, amino, u otros restos descritos en la presente memoria.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", o "cicloalquilo" se usan indistintamente en la presente memoria y se refieren a un radical hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono (C₃-C₁₂), incluyendo de tres a diez átomos de carbono (C₃-C₁₀) y de tres a seis átomos de carbono (C₃-C₆). El término "cicloalquilo" incluye estructuras cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), en las que las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o heterocicloalquilo o un anillo arilo o heteroarilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y semejantes. Los carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, organizados como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], ó 9 ó 10 átomos en el anillo organizados como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas con 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 posiciones adecuadas con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Dichos grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con, por ejemplo, uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo(C₁-C₆), mono alquil(C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆) y dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆).

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 en el anillo en el que al menos un átomo en el anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo el resto de átomos en el anillo C, en el que uno o más átomos en el anillo puede estar sustituido opcionalmente independientemente con uno o más sustituyentes descritos más adelante. El radical puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. El término incluye además sistemas de anillos fusionados que incluyen un heterociclo fusionado con un grupo aromático. "Heterocicloalquilo" también incluye radicales en los que los radicales heterociclo están fusionados con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil quinolizínico y N-piridil ureas. Los restos espiro también están incluidos en el alcance de esta definición. Los grupos anteriores, como se deriva de los grupos listados anteriormente, pueden estar unidos por C o unidos por N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido por N) o imidazol-3-ilo (unido por C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O) es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en la presente memoria no están sustituidos o, como se especifica, están sustituidos en una o más posiciones adecuadas con varios grupos. Por ejemplo, dichos grupos heterociclo pueden estar sustituidos opcionalmente con, por ejemplo, uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo(C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆) o dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆).

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

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

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 éstos. A no ser que se indique otra cosa, la descripción o nombre de un compuesto particular en la especificación y reivindicaciones se pretende que incluya tanto enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros, racémicas o de otra forma, de éstos. De acuerdo con esto, esta invención también incluye todos dichos isómeros, incluyendo mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y químicas por métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse por el uso de una columna de HPLC quiral. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son muy 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, 1992).

En las estructuras mostradas en la presente memoria, cuando la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular no se especifica, entonces todos los estereoisómeros están contemplados e incluidos como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica por un una cuña sólida o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define de esa manera.

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

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

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

La presente invención se pretende que incluya todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. 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.

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

Una "sal farmacéuticamente aceptable", a no ser que se indique otra cosa, incluye sales que retienen la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son biológicamente o de otra forma indeseables. Un compuesto de la invención puede poseer suficientes grupos ácidos, suficientes básicos, o ambos grupos funcionales, y de acuerdo con esto reacciona con cualquier número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos u orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, tales sales incluyendo sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, 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, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, y-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos, y mandelatos. Como 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 en 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, particularmente un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y semejantes, 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 piranosidilo tal como ácido glucorónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxí ácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico o semejantes.

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. Los ejemplos de sales inorgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Los ejemplos de bases orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxi-etilamonio, bis(2-hidroxi-etil)amonio, feniletilbencilamina, dibenciletilendiamina, y sales semejantes. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, aquellas sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más las 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 intermedios para preparar y/o purificar compuestos de la invención y/o para separar enantiómeros de compuestos de la invención.

Se indica que algunas de las preparaciones de compuestos de la invención descritas en la presente memoria pueden requerir protección de funcionalidades remotas. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad y las condiciones usadas en los métodos de preparación y pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica. Dichos métodos de protección/desprotección son muy conocidos para los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención encuentran uso en una variedad de aplicaciones. Por ejemplo, en determinados 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 alterar la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un ligando adecuado de TLR7 y/o TLR8 o un agonista de la señalización de TLR7 y/o TLR8.

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

El término "modular" tal y como se usa en la presente memoria respecto a los receptores TLR7 y/o TLR8 significa la mediación de una respuesta farmacodinámica en un sujeto (i) inhibiendo el receptor, o (ii) afectando directamente o indirectamente la regulación normal de la actividad del receptor.

5 El término "agonista" se refiere a un compuesto que, en combinación con un receptor (por ejemplo, un TLR), puede producir una respuesta celular. Un agonista puede ser un ligando que se une directamente al receptor. Alternativamente, un agonista puede combinarse con un receptor indirectamente, por ejemplo, (a) formando un complejo con otra molécula que se une directamente al receptor, o (b) resultando de otra forma en la modificación de otro compuesto de manera que el otro compuesto se une 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 completa.

10 El término "antagonista" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un compuesto que compite con un agonista o agonista parcial para la unión a un receptor, bloqueando de esta manera la acción de un agonista o agonista parcial en el receptor. Más específicamente, un antagonista es un compuesto que inhibe la actividad de un agonista de TLR7 o TLR8 en el receptor TLR7 o TLR8, respectivamente. "Inhibir" se refiere a cualquier reducción mensurable de actividad biológica. Así, tal y como se usa en la presente memoria, "inhibir" o "inhibición" puede referirse como un porcentaje de un nivel o actividad normal.

15 En un aspecto de esta invención, un método para tratar o prevenir una afección o trastorno tratable por modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto comprende administrar a dicho sujeto una composición que comprende un compuesto de la invención en una cantidad efectiva para tratar o prevenir 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.

20 Las afecciones y trastornos que pueden tratarse por los métodos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, cáncer, enfermedades asociadas con complejos inmunes, enfermedades o trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, inmunodeficiencia, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto frente a huésped, 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 inhiben 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 en respuesta a un ligando o agonista de la 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 sujeto.

25 El término "tratar" tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique otra cosa, significa al menos la mitigación de una enfermedad o afección e incluye, pero no está limitado 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", tal y como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar como "tratar" se ha definido inmediatamente antes. El tratamiento terapéutico se refiere a tratamiento iniciado después de la observación de síntomas y/o una exposición sospechada a un agente causal de la enfermedad o afección. Generalmente, el tratamiento terapéutico puede reducir la gravedad y/o duración de los síntomas asociados con la enfermedad o afección.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, "prevenir" significa causar que los síntomas clínicos de una enfermedad o afección no se desarrollen, es decir, inhibir el inicio de una enfermedad o afección en un sujeto que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad o afección, pero que todavía no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad o afección. Tratamiento profiláctico significa que un compuesto de la invención se administra a un sujeto antes de la observación de síntomas y/o una exposición sospechada a un agente causal de la afección (por ejemplo, un patógeno o carcinógeno). Generalmente, el tratamiento profiláctico puede reducir (a) la probabilidad de que un sujeto que recibe el tratamiento desarrolle la afección y/o (b) la duración y/o gravedad de los síntomas en el evento de que el sujeto desarrolle la afección.

35 Tal y como se usa en la presente memoria, los términos "enfermedad autoinmune," "trastorno autoinmune" y "autoinmunidad" se refieren a un daño agudo o crónico mediado inmunológicamente a un tejido u órgano derivado del huésped. Los términos engloban tanto fenómenos autoinmunes celulares como mediados por anticuerpo, así como autoinmunidad específica de órgano y no específica de órgano. Las enfermedades autoinmunes incluyen diabetes mellitus dependiente de insulina, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, aterosclerosis, y enfermedad inflamatoria del intestino. Las enfermedades autoinmunes también incluyen, sin limitación, espondilitis anquilosante, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Bechet, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain Barre, tiroiditis de Hashimoto, trombocitopenia idiopática, miastenia grave, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis biliar primaria, psoriasis, sarcoidosis, colangitis esclerosante, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica (escleroderma y síndrome de CREST), arteritis de Takayasu, arteritis temporal, y granulomatosis de Wegener. Las enfermedades autoinmunes también incluyen determinadas enfermedades asociadas a complejos inmunes.

- 5 Tal y como se usa aquí, el término "enfermedad fibrótica" se refiere a enfermedades o trastornos que implican la formación excesiva y persistente de tejido cicatricial asociado con fallo orgánico en una variedad de enfermedades crónicas que afectan los pulmones, riñones, ojos, corazón, hígado, y piel. Aunque el remodelado y cicatrización del tejido es parte del proceso normal de cicatrización de heridas, el daño o insulto repetido puede dar lugar a cicatrización persistente y excesiva y, finalmente, a fallo orgánico.
- 10 Las afecciones fibróticas incluyen enfermedad pulmonar fibrótica difusa, enfermedad renal crónica, incluyendo enfermedad renal diabética; fibrosis hepática (por ejemplo, enfermedad hepática crónica (CLD) causada por insultos continuos y repetidos al hígado a partir de causas tales como hepatitis viral B y C, cirrosis alcohólica o enfermedad de hígado graso no alcohólica (NAFLD), o colangitis esclerosante primaria (PSC), una enfermedad rara caracterizada por la destrucción inflamatoria fibrosa de los conductos biliares dentro y fuera del hígado, dando lugar a estasis biliar, fibrosis hepática, y finalmente a cirrosis, y enfermedad hepática terminal); fibrosis pulmonar (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF)); y esclerosis sistémica (un trastorno degenerativo en el que se produce fibrosis excesiva en múltiples sistemas orgánicos, incluyendo la piel, vasos sanguíneos, corazón, pulmones, y riñones).
- 15 Otros ejemplos incluyen fibrosis quística del páncreas y pulmones; fibrosis por inyección, que puede ocurrir como una complicación de inyecciones intramusculares, especialmente en niños; fibrosis endomiocárdica; fibrosis mediastinal, mielofibrosis; fibrosis retroperitoneal; fibrosis masiva progresiva, una complicación de la pneumoconiosis de los trabajadores del carbón; fibrosis sistémica nefrogénica; y complicación de determinados tipos de implantes quirúrgicos (por ejemplo, aparición en intentos de crear un páncreas artificial para el tratamiento de la diabetes mellitus).
- 20 Tal y 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 enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, aterosclerosis, y arteriosclerosis.
- 25 Tal y como se usan en la presente memoria, los términos "cáncer" y "tumor" se refieren a una afección en la que están presentes células que se replican anormalmente de origen en el huésped en una cantidad detectable en un sujeto. El cáncer puede ser un cáncer maligno o no maligno. Los cánceres o tumores incluyen, pero no están limitados a, cáncer del tracto biliar; cáncer de cerebro; de mama, cáncer cervical; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer endometrial; cáncer esofágico; cáncer gástrico (de estómago); neoplasmas intraepiteliales; leucemias; 30 linfomas; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (por ejemplo, de células pequeñas y células no pequeñas); melanoma; neuroblastomas; cáncer oral; cáncer de ovario; cáncer pancreático; cáncer de próstata; cáncer rectal; cáncer renal (de riñón); sarcomas; cáncer de piel; cáncer testicular; cáncer de tiroides; así como otros carcinomas y sarcomas. Los cánceres pueden ser primarios o metastásicos.
- 35 Tal y como se usan 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, daño, o infección, caracterizada por dolor, enrojecimiento, hinchazón, y algunas veces pérdida de función. Las enfermedades o trastornos inflamatorios incluyen, por ejemplo, alergia, asma, y erupción alérgica.
- 40 Tal y como se usa en la presente memoria, el término "enfermedad asociada con complejos inmunes" se refiere a cualquier enfermedad caracterizada por la producción y/o deposición tisular de complejos inmunes (es decir, cualquier conjugado incluyendo un anticuerpo y un antígeno unido específicamente por el anticuerpo), incluyendo, pero no limitado a lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedades del tejido conectivo relacionadas, artritis reumatoide, enfermedad de complejos inmunes relacionada con hepatitis C y hepatitis B (por ejemplo, crioglobulinemia), síndrome de Bechet, glomerulonefritis autoinmune, y vasculopatía asociada con la presencia de complejos inmunes LDL/anti-LDL.
- 45 Tal y como se usa en la presente memoria, "inmunodeficiencia" se refiere a una enfermedad o trastorno en el que el sistema inmune del sujeto no está funcionando en capacidad normal o en el que sería útil reforzar una respuesta inmune del sujeto, por ejemplo para eliminar un tumor o cáncer (por ejemplo, tumores del cerebro, pulmón (por ejemplo, de células pequeñas y células no pequeñas), ovario, mama, próstata, colon, así como otros carcinomas y sarcomas) o una infección en un sujeto. La inmunodeficiencia puede ser adquirida o puede ser congénita.
- 50 Tal y como se usa en la presente memoria, "rechazo de trasplantes" se refiere a daño hiperagudo, agudo o crónico mediado inmunológicamente a un tejido u órgano derivado de una fuente distinta del huésped. El término engloba así rechazo tanto celular como mediado por anticuerpo, así como rechazo tanto de aloinjertos como xenoinjertos.
- 55 "Enfermedad de injerto frente a huésped" (GvHD) es una reacción de médula ósea donada frente al propio tejido del paciente. GVHD se observa lo más frecuentemente en casos en los que el donante de médula sanguínea no está relacionado con el paciente o cuando el donante está relacionado con el paciente pero no es una concordancia perfecta. Hay dos formas de GVHD: una forma temprana denominada GVHD aguda que ocurre pronto después del trasplante cuando las células blancas están elevándose y una forma tardía denominada GVHD crónica.

Las enfermedades atópicas mediadas por T_{H2} incluyen, pero no están limitadas a, dermatitis atópica o eccema, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica, y síndrome de Ommen.

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

10 Tal y como se usa en la presente memoria, "asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías aéreas y reactividad incrementada de las vías aéreas a agentes inhalados. El asma está frecuentemente, aunque no exclusivamente, asociado con síntomas atópicos o alérgicos. Por ejemplo, el asma puede precipitarse por exposición a un alérgeno, exposición a aire frío, infección respiratoria, y esfuerzo.

15 Tal y como se usa en la presente memoria, los términos "infección" y, equivalentemente, "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 tejido normalmente estéril o compartimento normalmente estéril de un sujeto. Los organismos y agentes infecciosos incluyen virus, bacterias, hongos, y parásitos. Los términos engloban infecciones tanto agudas como crónicas, así como sepsis.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "sepsis" se refiere a la presencia de bacterias (bacteremia) u otros organismos infecciosos o sus toxinas en la sangre (septicemia) o en otros tejidos del cuerpo.

20 Además, se proporciona un compuesto de la invención, o una sal de éste, 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 de éste, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas anteriormente en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece dicho trastorno.

25 Esta invención también engloba composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención para uso en métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos por la modulación de actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8 mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal de éste, a un paciente que lo necesita.

Con el fin de usar un compuesto de la invención o una sal de éste para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, se formula normalmente según la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

30 Según este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal de éste, como se ha definido anteriormente en la presente memoria, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Para preparar las composiciones farmacéuticas según esta invención, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal de éste (solo o junto con un agente terapéutico adicional como se describe en la presente memoria) se mezcla íntimamente, por ejemplo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable según técnicas de mezclado farmacéuticas convencionales para producir una dosis. Un vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral. Los ejemplos de vehículos adecuados incluyen cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, adyuvantes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retardan la absorción, edulcorantes, estabilizantes (para estimular el almacenamiento a largo plazo), emulsionantes, agentes aglutinantes, agentes espesantes, sales, conservantes, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retardan la absorción, agentes saporíferos, y materiales misceláneos tales como tampones y absorbentes que pueden ser necesarios con el fin de preparar una composición terapéutica particular. El uso de dichos medios y agentes con sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la técnica. Excepto en el caso en el que cualquier medio o agente convencional es incompatible con un compuesto de la invención, se contempla su uso en las composiciones y preparaciones terapéuticas. También pueden incorporarse ingredientes activos suplementarios en las composiciones y preparaciones como se describe en la presente memoria.

50 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o grasas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, pomadas, geles, o disoluciones o suspensiones acuosas o grasas), para administración por inhalación (por ejemplo, como 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 estéril acuosa o grasa para dosificación intravenosa, subcutánea, o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal). Por ejemplo, las composiciones pretendidas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saporíferos y/o conservantes.

- 5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para formulación de comprimidos 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 algínico; agentes aglutinantes 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 anti-oxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden no estar recubiertas o estar recubiertas bien para modificar su disgregación y la absorción posterior del ingrediente activo en el tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, usando agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales muy conocidos en la técnica.
- 10 Las composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina duras en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.
- 15 Las suspensiones acuosas contienen generalmente el ingrediente activo en forma de polvo finamente dividido junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo 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 polioxietileno sorbitol, o
- 20 productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, anti-oxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saporíferos, y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartamo).
- 25 Las suspensiones grasas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones grasas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los mostrados anteriormente, y agentes saporíferos pueden añadirse para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.
- 30 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua contienen generalmente el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.
- 35 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de araquis, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos naturales tales como judía de soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de
- 40 hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tal como monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saporíferos y conservantes.
- Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como glicerol, propileno glicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, conservante, saporífero, y/o colorante.
- 45 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de una suspensión acuosa o grasa estéril inyectable, 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 vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, disolución acuosa de cloruro de sodio, 1,3-butanodiol, o cualquier diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable adecuado. Pueden incluirse otros
- 50 ingredientes incluyendo los que ayudan a la dispersión. Por supuesto, cuando se va a usar agua estéril y mantenerse como estéril, las composiciones y vehículos también deben esterilizarse. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y semejantes.
- 55 Las formulaciones de supositorio pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietileno glicoles.

Las formulaciones típicas, tales como cremas, pomadas, geles y disoluciones o suspensiones acuosas o grasas, pueden obtenerse generalmente formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional tópicamente aceptable, usando procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica.

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

10 Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo bien como un aerosol que contiene sólido finamente dividido o gotitas de líquido. Los propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos pueden usarse y el dispositivo de aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

15 Las composiciones para administración transdérmica pueden estar en la forma de los parches de piel transdérmicos que son muy conocidos para los expertos en la técnica. Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de administración de liberación en el tiempo, liberación retardada o liberación sostenida. Dichos sistemas pueden evitar las administraciones repetidas de los compuestos, incrementando la conveniencia para el sujeto y el médico. Están disponibles muchos tipos de sistemas de administración de liberación y son conocidos para los expertos en la
 20 técnica. Incluyen sistemas con base de polímero, tales como poli(láctido-glicólido), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, poliortoésteres, ácido polihidroxibutírico, y polianhídridos. Las microcápsulas de los fármacos que contienen polímeros anteriores se describen, por ejemplo, en Patente U.S. No. 5.075.109. Los sistemas de administración también incluyen sistemas sin polímero 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
 25 hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera; comprimidos comprimidos usando aglutinantes y excipientes convencionales; implantes parcialmente fusionados; y semejantes. Los ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a: (a) sistemas erosivos en los que un agente de la invención está contenido en una forma en una matriz tales como los descritos en Patentes U.S. Nos. 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 U.S. Nos. 3.854.480, 5.133.974 y 5.407.686. Además, pueden usarse sistemas de administración por hardware basados en bombas, algunos de los cuales están adaptados 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
 35 un pulverizador. Preferiblemente, dichas disoluciones o suspensiones son isotónicas respecto a las secreciones nasales y de aproximadamente el mismo pH, que varía, por ejemplo, de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 7,4 o, de pH 6,0 a pH 7,0. Los tampones deben ser fisiológicamente compatibles e incluyen, simplemente como ejemplo, tampones fosfato. Por ejemplo, un descongestionante nasal representativo se describe como tamponado hasta un pH de aproximadamente 6,2 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Ed. Por Arthur Osol, p. 1445 (1980)). Por supuesto, el experto en la técnica puede determinar fácilmente un contenido en disolución
 40 salina y pH adecuados para un vehículo acuoso inocuo para administración nasal.

Otros ejemplos, no limitativos, de formas de dosificación intranasal que contienen la composición incluyen geles, cremas, pastas o pomadas nasales con una viscosidad de, por ejemplo, de aproximadamente 10 a
 45 aproximadamente 3.000 cps, o de aproximadamente 2.500 a 6.500 cps, o mayor, que pueden proporcionar un contacto más sostenido con las superficies mucosales nasales. Dichas formulaciones viscosas de vehículo pueden basarse, simplemente como ejemplo, en vehículos poliméricos tales como alquilcelulosas y/o otros vehículos biocompatibles de alta viscosidad muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's, citado supra). El vehículo que contiene la composición también puede empaparse en un material de tela, tal como una gasa, que puede aplicarse en las superficies mucosales nasales para permitir que las sustancias activas en la fracción aislada
 50 penetren en la mucosa.

Otros ingredientes, tales como conservantes, colorantes, aceites minerales o vegetales lubricantes o 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 también pueden incluirse para proporcionar una viscosidad adicional, retención de humedad y una textura y olor agradable para la formulación.

55 Además, para la administración nasal de disoluciones o suspensiones de la composición, están disponibles varios dispositivos en la técnica para la generación de gotas, gotitas y pulverizaciones. Por ejemplo, las disoluciones que comprenden la fracción aislada pueden administrarse en los conductos nasales mediante un gotero simple (o pipeta) que incluye un tubo dispensador de vidrio, plástico o metal del que se expelen los contenidos gota a gota mediante presión de aire proporcionada por una bomba accionada manualmente, por ejemplo, un bulbo de goma flexible,
 60 unido a un extremo. Las gotitas y pulverizaciones finas pueden proporcionarse por un dispensador de bomba

intranasal accionada manualmente o eléctricamente o botella comprimible como es muy conocidos en la técnica, por ejemplo, que se diseña para soplar una mezcla de aire y gotitas finas en los conductos nasales.

La cantidad de un compuesto de esta invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación unitaria dependerá necesariamente del sujeto tratado, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico responsable. Sin embargo, una dosificación efectiva está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, por ejemplo, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en una única dosis o dosis divididas. Para un ser humano de 70 kg, una dosificación es aproximadamente 0,0005 a 2,5 g/día. Por ejemplo una dosificación es aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 1 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del rango mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras en otros casos pueden emplearse dosis todavía mayores sin causar ningún efecto secundario dañino, siempre que dichas dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis menores para administración a lo largo del día.

Para información adicional sobre rutas de administración y regímenes de dosificación, véase el Capítulo 25.3 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la invención variará naturalmente según la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y sexo del animal o paciente y la ruta de administración, según principios de medicina muy conocidos. Se entenderá que el nivel y frecuencia de dosificación específicos para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico de la invención, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y gravedad de la afección particular, pero puede determinarse no obstante rutinariamente por un experto en la técnica.

Un compuesto de la invención o sal de éste, se administra en algunos aspectos a un sujeto en combinación (por ejemplo, en la misma formulación o en formulaciones separadas) con otro agente terapéutico ("terapia de combinación"). El compuesto de la invención se administra mezclado con otro agente terapéutico o se administra en una formulación separada. Cuando se administra en formulaciones separadas, un compuesto de la invención y otro agente terapéutico se administran sustancialmente simultáneamente o secuencialmente. En un aspecto, un compuesto de la invención se administra a un sujeto en combinación con otro agente terapéutico para tratar una afección o enfermedad. En un aspecto, un compuesto de la invención se administra a un sujeto en combinación con otro agente terapéutico para prevenir una afección o enfermedad. En un aspecto, un compuesto de la invención se administra a un sujeto en combinación con una vacuna para prevenir una afección o enfermedad. En un aspecto, un compuesto de la invención se administra a un sujeto en combinación con una vacuna para una enfermedad infecciosa. En un aspecto, un compuesto de la invención se administra a un sujeto en combinación con una vacuna para el cáncer.

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

Dicho tratamiento de combinación puede implicar, además de un compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las categorías siguientes de agentes anti-tumorales: (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de éstos; (ii) agentes citostáticos; (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas; (iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento; (v) agentes antiangiogénicos; (vi) agentes de daño vascular; (vii) terapias antisentido; (viii) estrategias de terapia génica; (ix) interferón; y (x) estrategias de inmunoterapia.

Los agentes terapéuticos para tratar o prevenir enfermedades respiratorias que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención en un método objeto incluyen, pero no están limitados a, adrenérgicos beta que incluyen broncodilatadores incluyendo albuterol, sulfato de isoproterenol, sulfato de metaproterenol, sulfato de terbutalina, acetato de pirbuterol y sahneterol formotorol; esteroides incluyendo dipropionato de beclometasona, flunisolida, fluticasona, budesonida y triamcinolona acetónido. Los fármacos anti-inflamatorios usados en conexión con el tratamiento o prevención de enfermedades respiratorias incluyen esteroides tales como dipropionato de beclometasona, triamcinolona acetónido, flunisolida y fluticasona. Otros fármacos anti-inflamatorios incluyen cromoglicatos tales como cromolina de sodio. Otros fármacos respiratorios que se cualificarían como broncodilatadores incluyen anticolinérgicos incluyendo bromuro de ipratropio. Los anti-histamínicos incluyen, pero no están limitados a, difenhidramina, carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato, pririlamina, tripelenamina, clorfeniramina, bromfeniramina, hidroxizina, ciclizina, meclizina, clorciclizina, prometazina, doxilamina, loratadina, y terfenadina. Los antihistamínicos particulares incluyen rinolast (Astelin®), claratina (Claritin®), claratina D (Claritin D®), telfast (Allegra®), Zyrtec®, y beconasa.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra como una terapia de combinación con interferón-gamma (IFN-gamma), un corticosteroide tal como prednisona, prednisolona, metil prednisolona,

hidrocortisona, cortisona, dexametasona, betametasona, etc., o una combinación de éstos, para el tratamiento o prevención de enfermedad pulmonar intersticial, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática.

5 En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en terapia de combinación con un agente terapéutico conocido usado en el tratamiento de fibrosis quística ("CF"). Los agentes terapéuticos usados en el tratamiento de CF incluyen, pero no están limitados a, antibióticos; agentes anti-inflamatorios; ADNasa (por ejemplo, ADNasa humana recombinante; pulmozima; dornasa alfa); agentes mucolíticos (por ejemplo, N-acetilcisteína; Mucomyst™; Mucosil™); descongestionantes; broncodilatadores (por ejemplo, teofilina; bromuro de ipatropio); y semejantes.

10 En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra profilácticamente para la prevención de enfermedad cardiovascular, por ejemplo, aterosclerosis.

La presente descripción también describe un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento o prevención de las enfermedades descritas anteriormente.

15 En un aspecto, el kit comprende un contenedor que comprende una composición de la invención, o sal farmacéuticamente aceptable de ésta. En una realización, la invención proporciona un kit para tratar o prevenir un trastorno mediado por TLR7 y/o TLR8. En otra realización, la invención proporciona un kit para una afección o trastorno tratable por la modulación selectiva del sistema inmune en un sujeto. El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto en o asociado con el contenedor. Los contenedores adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envase blíster, etc. El contenedor puede estar formado de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El contenedor alberga un compuesto de la invención o una formulación farmacéutica de éste en una cantidad efectiva para tratar o prevenir la afección, y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el contenedor puede ser una bolsa o vial de disolución intravenosa que tiene un tapón que se puede agujerear con una inyección de inyección hipodérmica). La etiqueta o prospecto indica que la composición se usa para tratar o prevenir la afección elegida. En una realización, la etiqueta o prospecto indica que la composición que comprende un compuesto de la invención puede usarse, por ejemplo, para tratar o prevenir un trastorno tratable por la modulación de actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8. La etiqueta o prospecto también puede indicar que la composición puede usarse para tratar o prevenir otros trastornos. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un segundo contenedor que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), 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 de usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

20 El kit puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de la invención y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de la invención y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

25 En otro aspecto, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de la invención, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye, por ejemplo, varias dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosificaciones orientadas en el orden de su uso pretendido. Un ejemplo de dicho kit es un "envase blíster". Los envases blíster son muy conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitarias. Si se desea, puede proporcionarse un auxiliar de memoria, por ejemplo, en la forma de números, letras, u otras marcas o con un inserto de calendario, designando los días en el esquema de tratamiento en los que pueden administrarse las dosificaciones.

30 Según un aspecto, el kit puede comprender (a) un primer contenedor con un compuesto de la invención contenido en él; y opcionalmente (b) un segundo contenedor con una segunda formulación farmacéutica contenida en él, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto que puede ser efectivo en el tratamiento o prevención de una afección o trastorno mediante la modulación selectiva de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer contenedor que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWF1), 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 de usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, y jeringas.

35 En determinados otros aspectos en los que el kit comprende una formulación farmacéutica de un compuesto de la invención y una segunda formulación que comprende un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un contenedor para contener las formulaciones separadas, tal como botella dividida o un envase de aluminio dividido; sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas en un único contenedor no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando se desea la titulación de los componentes individuales de la combinación por el médico responsable.

A lo largo de la descripción, cuando las composiciones se describen como que tienen, que incluyen, o que comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes recitados. De forma similar, cuando los métodos o procesos se describen como que tienen, que incluyen, o que comprenden etapas específicas del proceso, los procesos también consisten esencialmente en, o consistan en, las etapas de procesamiento recitadas. Además, debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para llevar a cabo determinadas acciones es irrelevante siempre que la invención permanezca operativa. Además, dos o más etapas o acciones pueden llevarse a cabo simultáneamente.

Los procesos sintéticos descritos en la presente memoria pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales; por lo tanto, pueden usarse varios materiales de partida sustituidos. Los procesos proporcionan generalmente el compuesto final deseado en o cerca del final del proceso global, aunque puede ser deseable en determinados casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de una variedad de maneras usando materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la bibliografía, o a partir de intermedios preparados fácilmente, empleando métodos y procedimientos sintéticos estándar bien conocidos para los expertos en la técnica, o que serán evidentes para el experto en la técnica a la luz de las enseñanzas en la presente memoria. Los métodos y procedimientos sintéticos para la preparación de moléculas orgánicas y las transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse de la bibliografía científica relevante o de libros de texto estándar en el campo. Aunque no limitado a una cualquiera o varias fuentes, 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, 2001; y Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999, incorporados por referencia en la presente memoria, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos para los expertos en la técnica. Las descripciones siguientes de métodos sintéticos están diseñados para ilustrar, pero no limitar, los procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente invención.

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

30 **Caracterización de compuestos de la invención**

Los compuestos diseñados, seleccionados y/o optimizados por los métodos descritos anteriormente, una vez producidos, pueden caracterizarse usando una variedad de ensayos conocidos para los expertos en la técnica para determinar si los compuestos tienen actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas pueden caracterizarse por ensayos convencionales, incluyendo, pero no limitado a, aquellos ensayos descritos más adelante, para determinar si tienen una actividad predicha, actividad de unión y/o especificidad de unión.

Además, puede usarse cribado de alto rendimiento para acelerar el análisis usando dichos ensayos. Como resultado, puede ser posible cribar rápidamente las moléculas descritas en la presente memoria para actividad, usando técnicas conocidas en la técnica. Las metodologías generales para llevar a cabo cribado de alto rendimiento se describen, por ejemplo, en Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; y Patente U.S. No. 5.763.263. Los ensayos de alto rendimiento pueden usar una o más técnicas de ensayo diferentes incluyendo, pero no limitadas a, aquellas descritas más adelante.

Ejemplos

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los ejemplos siguientes. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos no limitan la invención y sólo se pretende que sugieran un método para llevar a la práctica la invención. Los compuestos siguientes 3173, 3348, 3260, 2931, 2984, 2986, 2987, 2919, 2922, 2926 no son parte de la invención.

Ejemplo 1 Procedimientos sintéticos

Abreviaturas usadas:

RT: temperatura ambiente

SM: material de partida

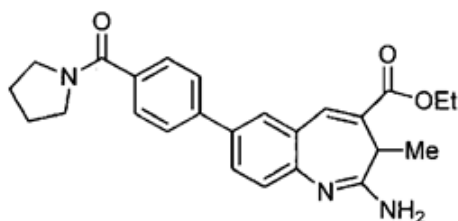
LC: cromatografía líquida

LCMS: cromatografía líquida-espectrometría de masa

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

TLC:	cromatografía en capa fina
RMN:	resonancia magnética nuclear
DCM:	diclorometano
MeOH:	metanol
5 EtOH:	etanol
EtOAc:	acetato de etilo
TFA:	ácido trifluoroacético
MTBE:	metil <i>tert</i> -butil éter
AcOH:	ácido acético
10 HOBt:	1-hidroxibenzotriazol

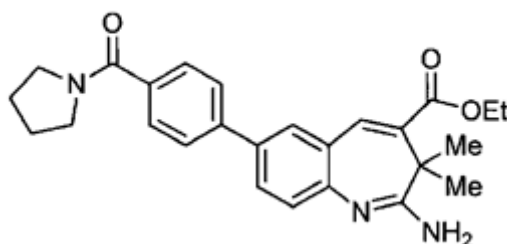
Síntesis del Compuesto 3173



2-Amino-3-metil-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

Se combinaron 2-amino-7-bromo-3-metil-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (0,351 g, 0,988 mmoles), ácido 4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilborónico (0,325 g, 1,48 mmoles), carbonato de cesio (0,48 g, 1,5 mmoles), agua (1,4 mL), etanol (0,36 mL), y tolueno (3,51 mL) a temperatura ambiente y se desgasificaron burbujando N₂ a través de la suspensión de sólidos durante 20 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,018 g, 0,016 mmoles) y la desgasificación continuó durante 5 min. La mezcla se calentó hasta 80°C toda la noche. La LC muestra alguna reacción pero principalmente SM presente. La mezcla se trató con 50 mg adicionales de catalizador y el calentamiento continuó toda la noche. La LCMS mostró ahora reacción completa. El producto crudo se aisló con EtOAc después de verter en agua. El crudo se cromatografió en gel de sílice con 1.000:125:10 DCM:MeOH:amoniaco. Esto proporcionó aproximadamente 400 mg de aceite crudo que se recogió en EtOAc para cristalizar el producto. La LC mostró una pureza no suficiente, de manera que se recristalizó de EtOAc recogiendo los sólidos en DCM y eliminando el DCM por evaporación. Esto resultó en una cristalización lenta para proporcionar 74 mg de producto. Material todavía no lo suficientemente puro por LC (96%). Se recogió una segunda cosecha de 12 mg que fue 95% pura. Estas dos cosechas se combinaron y disolvieron en EtOAc-DCM y el DCM se eliminó por evaporación. La disolución se dejó permanecer a RT para cristalizar el producto. El HPLC mostró >97% de pureza. El producto se puso en alto vacío a 60°C toda la noche para eliminar el EtOAc. El rendimiento final del producto deseado fue 75 mg (rendimiento de 18%).

Síntesis de Compuesto 3348

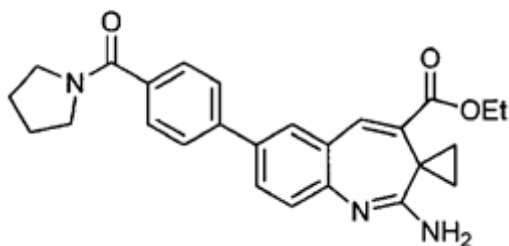


2-Amino-3,3-dimetil-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

Se combinaron 2-amino-7-bromo-3,3-dimetil-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (0,326 g, 0,967 mmoles), ácido 4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilborónico (0,339 g, 1,55 mmoles), tolueno (3,6 mL), etanol (0,362 mL), agua (1,41 mL), y carbonato de cesio (0,945 g) y se desgasificaron con N₂. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,08 g,

0,07 mmoles) y la desgasificación continuó durante 5 min. La mezcla se calentó hasta 80°C durante 4 h. La LCMS mostró no más bromuro y un pico con casi el mismo tiempo de retención que SM. La mezcla se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y el crudo se cromatografió en gel de sílice con 1.000:50:2 DCM:MeOH:amoníaco. Se aislaron 360 mg de producto pero no fue suficientemente puro. El material se recromatografió y las fracciones más limpias se combinaron y cristalizaron de DCM-heptano para proporcionar un sólido blanco. Éste se secó durante el fin de semana a 50°C en vacío, después de lo cual el DCM había desaparecido esencialmente por RMN. El rendimiento final del producto deseado fue 320 mg (76,7%).

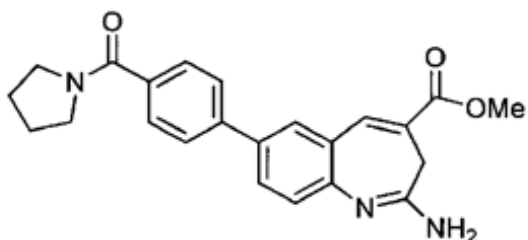
Síntesis de Compuesto 3260



2-Amino-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]espiro[1-benzazepina-3,1'-ciclopropano]-4-carboxilato de etilo

Se combinaron 2-amino-7-bromo-espiro[1-benzazepina-3,1'-ciclopropano]-4-carboxilato de etilo (0,130 g, 0,388 mmoles), ácido [4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]borónico (0,127 g, 0,582 mmoles), tolueno (5 mL), agua (0,699 mL), etanol (0,70 mL) y carbonato de cesio (0,190 g, 0,582 mmoles) y se desgasificaron burbujeando N₂ a través de la mezcla durante 10 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,018 g, 0,016 mmoles) y la desgasificación continuó durante un par de min. La mezcla se calentó hasta 80°C toda la noche. La LCMS muestra la presencia de producto y la desaparición de SM. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. El orgánico se lavó dos veces con un poco de agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró hasta un aceite viscoso. El producto se cromatografió en sílice con 1.000:25:2.5 DCM:MeOH:amoníaco. El crudo se filtró a través de un filtro de 0,45µ y el producto se trituró con MeOH. La filtración proporcionó un sólido amarillo claro, con 100% de pureza por HPLC. El rendimiento final del producto deseado fue 59 mg (35%).

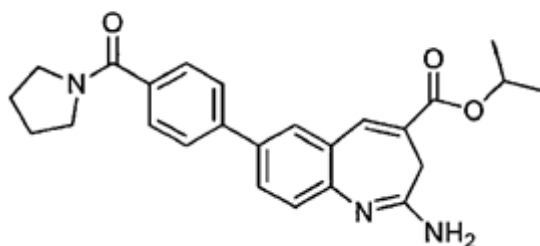
Síntesis del Compuesto 2931



2-Amino-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de metilo

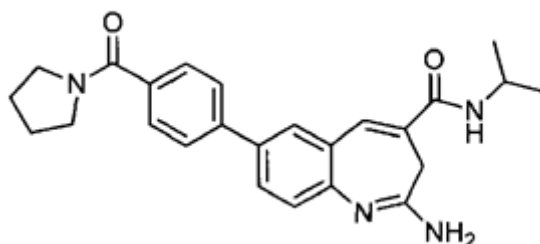
Se disolvió 2-amino-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (0,200 g, 0,496 mmoles) en MeOH (10,0 mL) y trietilamina (0,3 mL, 2 mmoles) y se calentó hasta 80°C toda la noche. La LCMS mostró conversión completa. El MeOH se evaporó para proporcionar un producto cristalino. El producto se trituró con MeOH y se secó en vacío a 70°C toda la noche. El rendimiento final del producto deseado fue 148 mg (76,7%).

Síntesis del Compuesto 2984

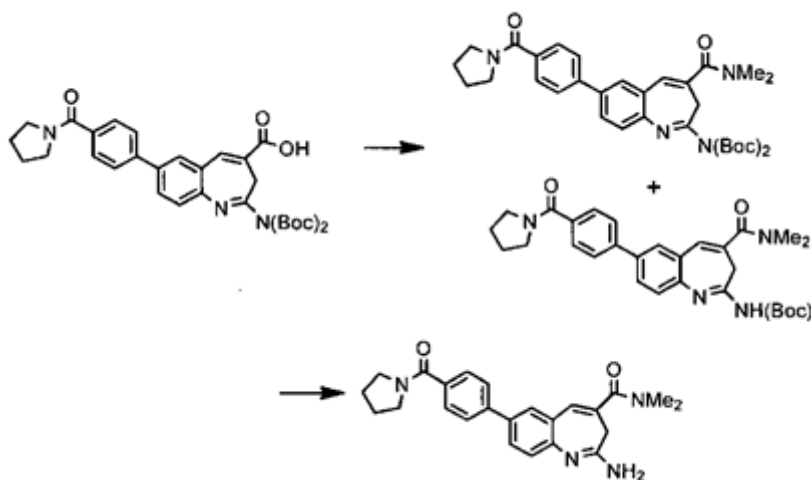


2-Amino-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de isopropilo

Se disolvió 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de isopropilo (420 mg, 0,41 mmoles) en DCM (8,0 mL), se trató con ácido trifluoroacético (1,0 mL, 14 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El material de partida se desprotegió totalmente. La mezcla contenía el producto deseado en aproximadamente 70% de pureza por LC. El crudo aisló por concentración directa y evaporación con alto vacío toda la noche de TFA residual. El crudo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con (3-10%) NH₄OH en metanol con DCM. A partir de la purificación inicial, se aisló una muestra de 150 mg con 93% de pureza. Este material no mejoró después de la cristalización de acetato de etilo. Se repurificó con 100% acetato de etilo en una columna de gel de sílice y las fracciones se ensayaron por HPLC en lugar de TLC. Esto permitió la combinación sólo de las fracciones puras. El rendimiento final del producto de alta pureza deseado fue 38 mg (22%, pureza 100%).

Síntesis del Compuesto 3009**2-Amino-N-isopropil-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxamida**

Se disolvió 4-(isopropilcarbamoil)-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-1-benzazepin-2-ilimidodicarbonato de di-terc-butilo (390 mg, 0,63 mmoles) en DCM (4 mL), se trató con ácido trifluoroacético (0,8 mL, 10 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El material de partida se consumió y el producto deseado se había formado de forma muy limpia (95% por LC). El crudo se aisló por concentración hasta un residuo. El residuo se disolvió en DCM/MeOH/NH₄OH y se lavó con agua. El producto aislado se trituró con DCM para proporcionar un sólido blanco limpio (140 mg) con buenos datos espectrales excepto que pareció ser la sal de TFA por RMN. La muestra se recogió en DCM con 10% metanol y se agitó con NaHCO₃ ac. (2X volumen de orgánico) durante 10 minutos. Esta neutralización se repitió 3 veces adicionales. El acuoso combinado se reextrajo dos veces con DCM y los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta un polvo blanquecino. Los datos espectrales en este material apoyaron que era la base libre y altamente puro (100%). El rendimiento final del producto deseado fue 60 mg (20%).

Síntesis del Compuesto 2986

25

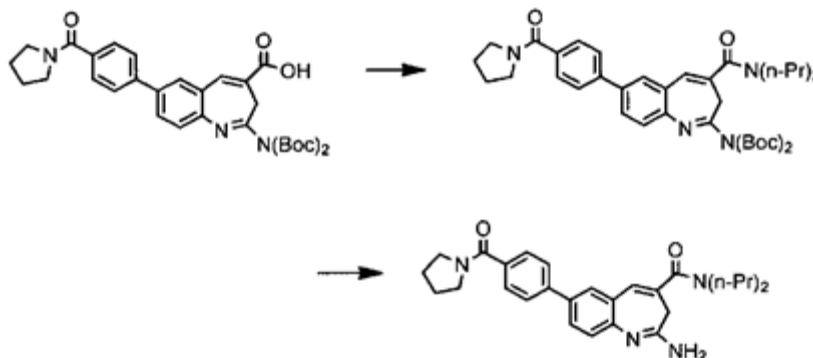
2-Amino-N,N-dimetil-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxamida

Etapa 1. Se disolvió ácido 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxílico (230 mg, 0,40 mmoles) en DCM (17 mL) y se trató con hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (191 mg, 0,999 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (64,8 mg, 0,479 mmoles), N,N-diisopropiletilamina

(278 uL, 1,60 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (12,2 mg, 0,100 mmoles). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió 3 M dimetilamina en etanol (146 uL, 0,440 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El material de partida se consumió y estaba presente una mezcla de productos di- y mono-Boc amidados (aproximadamente 70% total de crudo en una relación 1,5:1). La mezcla de productos (230 mg) se aisló por lavado con 1 N HCl, agua, NaHCO₃ sat., y se secó sobre Na₂SO₄ anh., y se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2. La mezcla de intermedios di- y mono-BOC amidados de la etapa previa (230 mg, aprox. 0,27 mmoles) se disolvió en DCM (8,0 mL), se trató con ácido trifluoroacético (1,0 mL, 14 mmoles), y se agitó a temperatura ambiente toda la noche, después de lo cual la desprotección fue completa. El producto crudo se aisló por concentración directa de la reacción y eliminación adicional de TFA en alto vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 5-10% metanol que contenía NH₄OH en DCM. El corte central de las fracciones puras se combinó y evaporó. Después de toda la noche a 80°C en alto vacío, el material todavía contenía cerca de 9% en peso de DCM. Las fracciones mezcladas (150 mg) se repurificaron por columna análoga; después de toda la noche en alto vacío a 80°C el material todavía contenía disolventes residuales (EtOAc, MeOH, DCM) a cerca de 7% en peso. Ambos materiales se combinaron y disolvieron (MeOH y DCM) y la disolución se concentró parcialmente para producir una suspensión de sólidos. Los sólidos resultantes se recogieron y se secaron en alto vacío, primero toda la noche a 60°C, después toda la noche a 75°C, y finalmente toda la noche a 95°C. El contenido de disolvente residual se redujo hasta 2,8% en peso, y la pureza química por HPLC fue 100% en área. El rendimiento final del producto deseado fue 87 mg (78%).

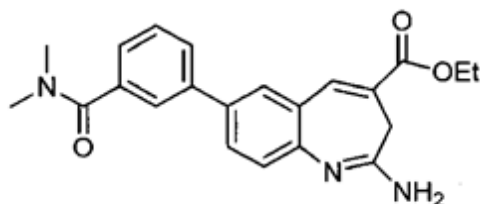
Síntesis del Compuesto 2987



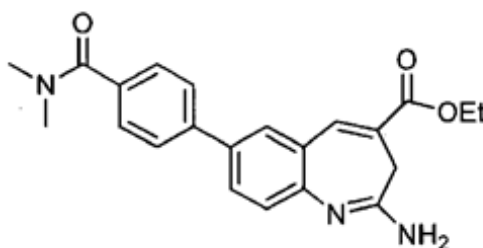
2-Amino-N,N-dipropil-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxamida

Etapa 1. Se disolvió ácido 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxílico (330 mg, 0,57 mmoles) en DCM (25 mL) y se trató con hidrocloreuro de N(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (275 mg, 1,43 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (93,0 mg, 0,688 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (399 uL, 2,29 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (17,5 mg, 0,143 mmoles). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió dipropilamina (94,3 uL, 0,688 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se procesó lavando con 1N HCl, agua, NaHCO₃ ac. saturado y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh. El producto crudo obtenido después de evaporación ((4-(dipropilcarbamoil)-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]-3H-1-benzazepin-2-il)imidodicarbonato de di-terc-butilo; 410 mg; rendimiento = 81%; pureza = 75%) se usó directamente en la etapa siguiente.

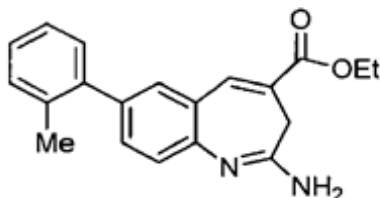
Etapa 2. Se disolvió {4-(dipropilcarbamoil)-7-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]-3H-1-benzazepin-2-il}imidodicarbonato de di-terc-butilo (410 mg, 0,47 mmoles) de la etapa previa en DCM (8 mL) y se trató con TFA (1 mL, 10 mmoles). La disolución se agitó toda la noche a temperatura ambiente, después de lo cual la reacción fue completa, con LCMS mostrando aproximadamente 75% en área del producto deseado. El crudo se combinó con el crudo de una operación menor de la Etapa 1 (aprox. escala 100 mg) y se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH/NH₄OH/DCM para aislar el producto deseado (188 mg, pureza 88% en área por HPLC). Éste se cristalizó de EtOAc para mejorar la pureza hasta 93-94% en área (170 mg). Una segunda cristalización no mejoró la pureza más, de manera que el material se purificó en una segunda columna de gel de sílice, recogiendo sólo las fracciones del centro. Después de evaporar y calentar a 95°C en alto vacío toda la noche, el EtOAc residual se redujo hasta 3% en peso, y la pureza química fue 100%. El rendimiento final del producto deseado fue 70 mg (30%).

Síntesis del Compuesto 3058**2-Amino-7-[3-(dimetilcarbamoyl)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo**

5 Se combinaron 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (543 mg, 1,76 mmoles), ácido [3-(dimetilcarbamoyl)fenil]borónico (364 mg, 1,88 mmoles), y carbonato de cesio (862 mg, 2,64 mmoles) en tolueno (10 mL), EtOH (1 mL), y agua (3 mL). Esta suspensión de sólidos se desgasificó con una purga de nitrógeno, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (44 mg, 0,038 mmoles), y después de una desgasificación final, se calentó en un baño de aceite mantenido a 75-80°C durante 10 horas, después se enfrió toda la noche. El material de partida se consumió y el producto deseado fue el componente principal por HPLC a 80% en área (254 nm). El crudo se aisló por dilución con agua y se extrajo con EtOAc. El orgánico se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró hasta un volumen bajo para proporcionar una suspensión de sólidos. La suspensión de sólidos se filtró y se lavó con EtOAc. La torta de producto se secó bajo presión de nitrógeno y después alto vacío para proporcionar 392 mg (59%) de producto deseado con alta pureza.

Síntesis del Compuesto 2937**2-Amino-7-[4-(dimetilcarbamoyl)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo**

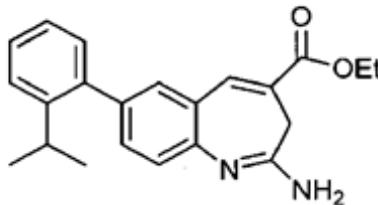
15 Se pusieron en suspensión de sólidos 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (180 mg, 0,58 mmoles) y ácido [4-(dimetilcarbamoyl)fenil]borónico (168 mg, 0,873 mmoles) en tolueno (4 mL) y EtOH (0,4 mL) y se desgasificaron con nitrógeno. A esto se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (13,4 mg, 0,0116 mmoles) y la desgasificación continuó. Después de aproximadamente 5 minutos de desgasificación adicional, se añadió una disolución de carbonato de cesio, preparada disolviendo carbonato de cesio (284 mg, 0,873 mmoles) en agua (1 mL). Una desgasificación final fue seguida de calentamiento en un baño de aceite mantenido a 80°C toda la noche. El producto crudo se aisló y purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH que contenía NH₄OH en DCM (2-6%) para aislar 77 mg (34%) de producto deseado con 98% de pureza.

Síntesis del Compuesto 3096**2-Amino-7-(2-metilfenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo**

25 Se pusieron en suspensión de sólidos 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (255 mg, 0,825 mmoles), ácido 2-metilfenilborónico (118 mg, 0,866 mmoles), y carbonato de cesio (403 mg, 1,24 mmoles) en tolueno (7 mL), EtOH (0,7 mL), y agua (0,7 mL), y se desgasificaron con nitrógeno. La mezcla se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (19,1 mg, 0,0165 mmoles) y se calentó en un baño de aceite mantenido a 75°C toda la noche. La reacción fue completa por la mañana. El crudo se aisló usando extracciones con EtOAc y lavados

con NaHCO_3 ac. El crudo se adsorbió en gel de sílice y se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 10% MeOH en DCM para recuperar el producto deseado en un rendimiento de 76 mg (29%).

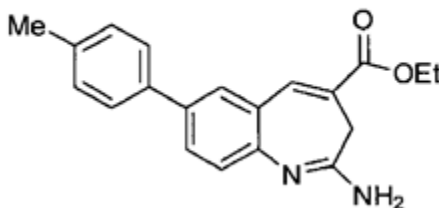
Síntesis del Compuesto 3141



2-Amino-7-(2-isopropilfenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

- 5 Se pusieron en suspensión de sólidos 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (630 mg, 2,0 mmoles), ácido (2-isopropilfenil)borónico (435 mg, 2,65 mmoles), y carbonato de cesio (996 mg, 3,06 mmoles) en EtOH (1,3mL), tolueno (10 mL), y agua (5,0 mL) y se desgasificó pasando N_2 a través de la mezcla durante 20 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,177 g, 0,153 mmoles) y la desgasificación continuó durante 5 min. La mezcla se calentó hasta 80°C toda la noche y después se enfrió. El producto crudo se aisló usando EtOAc y se purificó por cromatografía en gel de sílice con DCM-MeOH-amoniaco (1.500:75:0,75). Esto proporcionó una espuma después de concentrar. Después de mantener en vacío toda la noche todavía contenía EtOAc. El material se recogió en DCM y se concentró para eliminar el EtOAc. El rendimiento final del producto deseado fue 390 mg (55%).

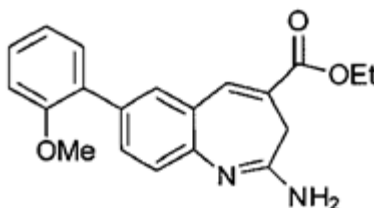
Síntesis del Compuesto 3272



2-Amino-7-(4-metilfenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

- 15 Se combinaron 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (0,400 g, 1,29 mmoles), ácido 4-tolilborónico (0,264 g, 1,94 mmoles), etanol (0,665 mL), agua (2,33 mL), y carbonato de cesio (0,632 g, 1,94 mmoles) y se desgasificaron con N_2 . Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0448 g, 0,0388 mmoles) y la mezcla se desgasificó durante otros pocos minutos. La mezcla se calentó hasta 80°C toda la noche. La disolución se enfrió, se vertió en agua, y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y se concentró. El producto crudo se trituró con éter pero esto no eliminó una impureza no polar: El producto se cromatografió en sílice con 1.000:50:2 DCM:MeOH:amoniaco para proporcionar un sólido amarillo. Éste se trituró con MeOH, se recogió por filtración, y se secó en vacío a 50°C. El rendimiento final del producto deseado fue 215 mg (rendimiento de 52%). MS (ESI+) consistente para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z 321,2.

Síntesis del Compuesto 3264

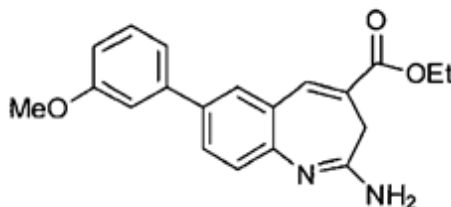


- 25 **2-Amino-7-(2-metoxifenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo**

Se combinaron 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (0,400 g, 1,29 mmoles), ácido 2-metoxifenilborónico (0,295 g, 1,94 mmoles), etanol (0,665 mL), agua (2,33 mL), y carbonato de cesio (0,632 g, 1,94 mmoles) y se desgasificaron con N_2 . Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0448 g, 0,0388 mmoles) y

la mezcla se desgasificó durante otros pocos minutos. La mezcla se calentó hasta 80°C toda la noche. El HPLC mostró una conversión limpia. El producto se extrajo en EtOAc, se concentró, y se cromatografió en sílice con 1.000:50:2 DCM:MeOH:amoníaco. El material aislado se cristalizó de MeOH, se recogió por filtración, y se secó en vacío a 50°C toda la noche. El rendimiento final del producto deseado fue 218 mg (50%). MS (ESI+) consistente para $C_{20}H_{20}N_2O_3$ (M+H)⁺: *m/z* 337,3.

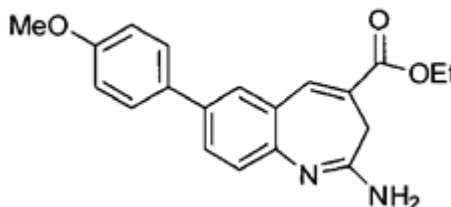
Síntesis del Compuesto 3267



2-Amino-7-(3-metoxifenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

Se combinaron 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (0,400 g, 1,29 mmoles), ácido 3-metoxifenilborónico (0,295 g, 1,94 mmoles), tolueno (8,27 mL), etanol (0,665 mL), agua (2,33 mL) y carbonato de cesio (0,632 g, 1,94 mmoles) y se desgasificaron con burbujeo de N_2 . Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0448 g, 0,0388 mmoles) y la desgasificación continuó durante un minuto. La suspensión de sólidos se calentó hasta 80°C toda la noche. Los sólidos salieron de la disolución cuando se enfrió. Éstos se eliminaron por filtración. El HPLC mostró una impureza menos polar. La trituración con MeOH no eliminó ésta como sí lo hizo la cristalización de MeOH-DCM. El producto se cromatografió en sílice con 1.000:50:2 DCM:MeOH:amoníaco. Esto separó la impureza no polar según TLC. Se obtuvieron sólidos blancos de MeOH. La filtración y secado rindieron el producto, que se secó en vacío a 50°C durante 3 hr. El rendimiento final del producto deseado fue 199 mg (46%). MS (ESI+) consistente para $C_{20}H_{20}N_2O_3$ (M+H)⁺: *m/z* 337,3.

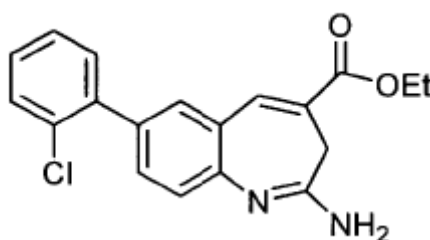
Síntesis del Compuesto 3098



2-Amino-7-(4-metoxifenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

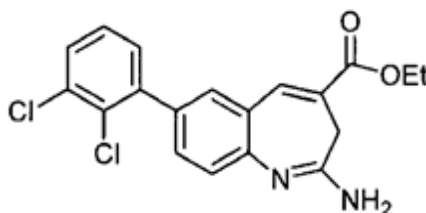
Se combinaron 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (255 mg, 0,825 mmoles), ácido 4-metoxifenil borónico (132 mg, 0,866 mmoles), y carbonato de cesio (403 mg, 1,24 mmoles) con tolueno (7 mL), etanol (0,7 mL) y agua (0,7 mL). La mezcla se desgasificó, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (19,1 mg, 0,0165 mmoles) y se calentó a 75°C toda la noche. El producto deseado fue el producto principal. El producto crudo se aisló usando acetato de etilo y lavado con $NaHCO_3$ ac. El producto se aisló con una muy buena pureza usando una columna de gel de sílice, pero la RMN indicó que era la sal acetato. El material se disolvió en DCM y se lavó 3 veces con $NaHCO_3$ ac. para proporcionar el producto como la base libre. El rendimiento final del producto deseado fue 50 mg (20%). MS (ESI+) consistente para $C_{20}H_{20}N_2O_3$ (M+H)⁺: *m/z* 337,1.

Síntesis de 3127



2-Amino-7-(2-clorofenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

Se combinaron ácido 2-clorofenilborónico (211 mg, 1,35 mmoles), 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (319 mg, 1,03 mmoles), tolueno (6 mL), etanol (0,6 mL), carbonato de cesio (553 mg, 1,70 mmoles), y agua (1 mL) y la suspensión de sólidos se desgasificó con nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (60 mg, 0,052 mmoles), la mezcla se desgasificó de nuevo, después se calentó en un baño de aceite a 80°C. El producto crudo se aisló después de diluir con acetato de etilo y lavar con NaHCO₃ ac. La purificación por cristalización no funcionó; el material fue una espuma y contenía una impureza. La purificación en columna fue exitosa, usando en primer lugar MeOH en DCM (5%), después cambiando a MeOH que contenía 10% NH₄OH ac. El rendimiento final del producto deseado fue 148 mg (42%). MS (ESI+) consistente para C₁₉H₁₇ClN₂O₂ (M+H)⁺: *m/z* 341,0.

Síntesis del Compuesto 3155

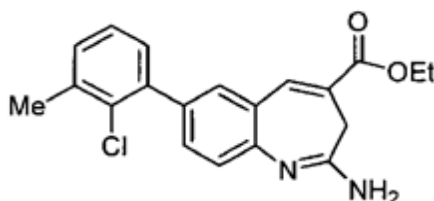
10

2-Amino-7-(2,3-diclorofenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

Se combinaron ácido (2,3-diclorofenil)borónico (764 mg, 4,00 mmoles), 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (399 mg, 1,29 mmoles), tolueno (15,0 mL), etanol (1,5 mL), carbonato de cesio (1,74 g, 5,34 mmoles), y agua (3,0 mL) y la suspensión de sólidos se desgasificó con nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (147 mg, 0,127 mmoles), la mezcla se desgasificó de nuevo, después se calentó en un baño de aceite a 72°C toda la noche. Por la mañana, se había consumido el 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo y la reacción fue completa. El producto crudo se aisló usando lavados con acetato de etilo y NaHCO₃ ac. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se enfrió para proporcionar una cosecha de cristales con pureza suficiente. El rendimiento final del producto deseado fue 180 mg (37%). MS (ESI+) consistente para C₁₉H₁₆Cl₂N₂O₂ (M+H)⁺: *m/z* 375,0.

15

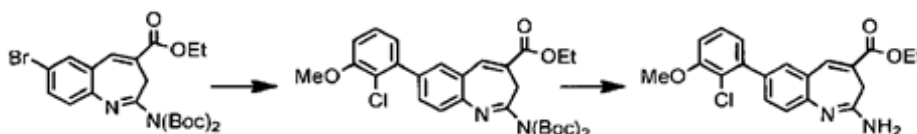
20

Síntesis del Compuesto 3294**2-Amino-7-(2-cloro-3-metilfenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo**

Se combinaron (2-cloro-3-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,551 g, 2,18 mmoles), 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (0,450 g, 1,46 mmoles), tolueno (10,0 mL), agua (2,5 mL), etanol (0,70 mL) y carbonato de cesio (1,42 g, 4,37 mmoles) y se desgasificaron con una purga de N₂. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0841 g, 0,0728 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 80°C toda la noche. La mezcla se enfrió, se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. El producto crudo se cromatografió en sílice con 1.000:50:2 DCM:MeOH:amoniaco. El sólido amarillo aislado se trituró en MeOH y se filtró. El producto se recristalizó disolviendo en MeOH-DCM y después eliminando por soplado el DCM para proporcionar un sólido pesado. Éste se filtró y se secó a 60°C durante 2 hr. El rendimiento final del producto deseado fue 284 mg (55%). MS (ESI+) consistente para C₂₀H₁₉ClN₂O₂ (M+H)⁺: *m/z* 355,2.

25

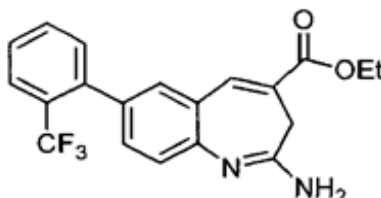
30

Síntesis del Compuesto 3386

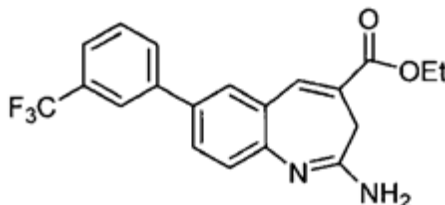
2-Amino-7-(2-cloro-3-metoxifenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

Etapa 1. Se disolvieron 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (354 mg, 0,695 mmoles), ácido (2-cloro-3-metoxifenil)borónico (154 mg, 0,826 mmoles), y carbonato de cesio (359 mg, 1,10 mmoles) en tolueno (4 mL), etanol (0,4 mL), y agua (1 mL). La mezcla se desgasificó, se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (36 mg, 0,031 mmoles), y se calentó en un baño de arena mantenido a 85°C durante 2 horas, después de lo cual la reacción fue casi completa. La mezcla se trató con ácido (2-cloro-3-metoxifenil)borónico y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) adicionales y se desgasificó. La mezcla se calentó durante otra hora y la reacción fue completa. El producto crudo se aisló usando acetato de etilo y NaCHO₃ ac., y se purificó en gel de sílice eluyendo con 20-40% EtOAc en hexanos. El producto intermedio obtenido después de evaporar (2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-7-(2-cloro-3-metoxifenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo; 360 mg; rendimiento = 82%; pureza = 91%) se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2. Se disolvió 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-7-(2-cloro-3-metoxifenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (360 mg, 0,57 mmoles) de la etapa previa en DCM (4,0 mL) y se trató con TFA (2,0 mL, 26 mmoles). Después de 1 hora a temperatura ambiente la reacción fue completa. Los volátiles se eliminaron y el residuo aceitoso se trató con 5 mL de éter para proporcionar una suspensión de sólidos. La suspensión de sólidos se filtró, se transfirió con 2,5 mL de éter, y la torta se lavó con 2,5 mL de éter. Después de secar el producto (como la sal de TFA) se convirtió en la base libre usando NaHCO₃ ac./DCM. El rendimiento final del producto deseado fue 120 mg (56% para esta etapa). MS (ESI+) consistente para C₂₀H₁₉ClN₂O₃ (M+H)⁺: *m/z* 371,1.

Síntesis del Compuesto 3126**2-Amino-7-[2-(trifluorometil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo**

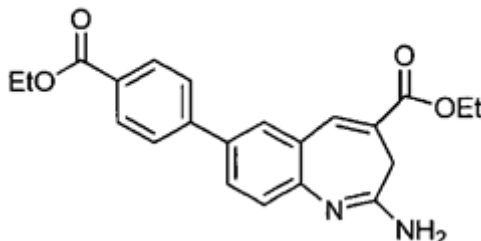
Se combinaron ácido 2-trifluorometilfenilborónico (233 mg, 1,23 mmoles), 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (269 mg, 0,870 mmoles), tolueno (5 mL), etanol (0,5 mL), carbonato de cesio (479 mg, 1,47 mmoles), y agua (1 mL) y la suspensión de sólidos se desgasificó con nitrógeno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 0,044 mmoles), la mezcla se desgasificó de nuevo, y se calentó en un baño de aceite mantenido a 80°C toda la noche. La suspensión de sólidos amarilla se volvió una disolución amarilla. Los ensayos indican una conversión completa, razonablemente limpia, al producto deseado. La reacción se filtró a través de una almohadilla de magnesol, lavando con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y disolución sat. ac. de NaCl y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de concentrar, se aisló un sólido crudo amarillo. El sólido se disolvió en EtOAc cerca del reflujo, después la disolución se enfrió, primero hasta temperatura ambiente, después a -10 a 0°C. La suspensión de sólidos filtrada se lavó con EtOAc frío y se secó para aislar 91 mg del producto deseado (rendimiento = 28%; pureza = 100%). Una segunda cosecha de 100 mg (rendimiento = 30%; pureza = 98%) se aisló del filtrado después de concentrar y triturar con MTBE. El rendimiento combinado de las dos cosechas de material deseado fue 191 mg (58%). MS (ESI+) consistente para C₂₀H₁₇F₃N₂O₂ (M+H)⁺: *m/z* 375,0.

Síntesis del Compuesto 3059**2-Amino-7-[3-(trifluorometil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo**

Se pusieron en suspensión de sólidos ácido 3-trifluorometilfenilborónico (553 mg, 2,91 mmoles), 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (600 mg, 2 mmoles), y carbonato de cesio (948 mg, 2,91 mmoles) en tolueno (10 mL), etanol (1 mL), y agua (4 mL) y se desgasificaron con N₂ soplado a través de la disolución durante 20 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (44,8 mg, 0,0388 mmoles) y la purga de N₂ continuó durante 5 min. La mezcla se calentó hasta 80°C toda la noche. La disolución se enfrió y se vertió en agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, y se pasaron a través de una almohadilla de magnesol y se concentraron hasta un sólido. El producto se recristalizó tres veces de

EtOAc y después una vez de MeOH. El rendimiento final del producto deseado fue 213 mg (30%). MS (ESI+) consistente para $C_{20}H_{17}F_3N_2O_2$ (M+H)⁺: *m/z* 375,0.

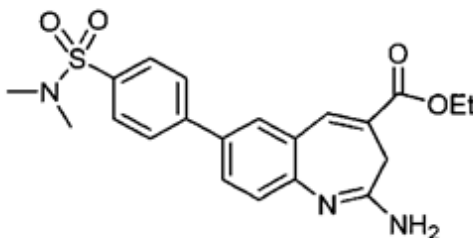
Síntesis del Compuesto 3101



2-Amino-7-[4-(etoxicarbonil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

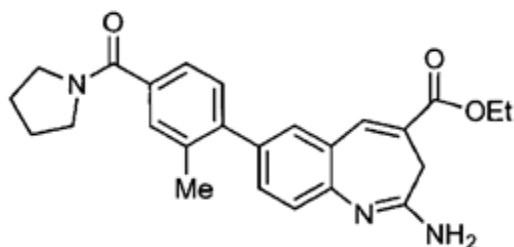
- 5 Se combinaron 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (255 mg, 0,825 mmoles), ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico (168 mg, 0,866 mmoles), carbonato de cesio (403 mg, 1,24 mmoles), tolueno (7 mL), y etanol (0,7 mL), se desgasificaron, y se trataron con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (19,1 mg, 0,0165 mmoles). La suspensión de sólidos se calentó en un baño de aceite mantenido a 75°C toda la noche. Por la mañana, esencialmente no había ocurrido ninguna reacción. La mezcla era todavía una suspensión de sólidos de manera que fue obvio que la solubilidad era una limitación. Se añadió una pequeña cantidad de agua y la mezcla se calentó de nuevo. Después de 4-5 horas, la mezcla era una disolución y el ensayo por HPLC indicó una buena conversión al producto deseado. El producto crudo se aisló después de diluir con EtOAc y lavar con NaHCO₃ ac. y secar sobre Na₂SO₄. El producto se purificó en una columna de gel de sílice después de adsorción en gel de sílice. La elución se realizó con 5-10% MeOH en DCM. El material purificado en la columna contenía aproximadamente 15% de un pico temprano que tenía la masa del ácido borónico de partida. El producto se recogió en DCM, se trató con NaHCO₃ ac., y se agitó toda la noche, pero el pico temprano sólo se redujo hasta aproximadamente 5%. En este punto, la cristalización de EtOAc eliminó la impureza limpiamente. El rendimiento final del producto deseado fue 150 mg (48%). MS (ESI+) consistente para $C_{22}H_{22}N_2O_4$ (M+H)⁺: *m/z* 379,1.

Síntesis del Compuesto 3055

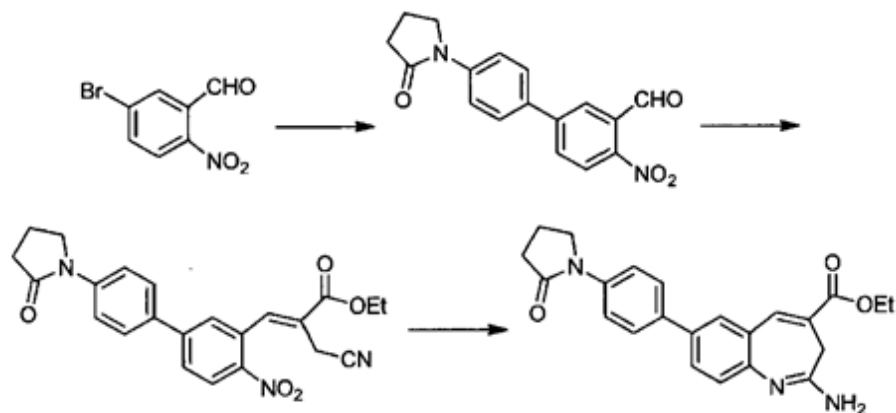


2-Amino-7-[4-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

- 20 Se pusieron en suspensión de sólidos 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (644 mg, 2,08 mmoles), ácido 4-[(dimetilamino)sulfonyl]fenilborónico (716 mg, 3,12 mmoles), y carbonato de cesio (1.020 mg, 3,12 mmoles) en etanol (1,1 mL), tolueno (10 mL), y agua (4 mL) y se desgasificó pasando N₂ a través de la mezcla durante 20 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (48,1 mg, 0,0417 mmoles) y la desgasificación continuó durante 5 min. La mezcla se calentó hasta 75°C toda la noche y después se enfrió. Los sólidos que precipitaron de la mezcla se filtraron y se lavaron con agua y EtOAc. Los sólidos crudos se recogieron en EtOAc y se calentaron para intentar recristalizar el producto pero no era soluble de manera que la mezcla se concentró y se recogió en EtOH y se calentó. Todavía no era soluble de manera que se trituró en EtOH caliente, se enfrió y la suspensión de sólidos se filtró y se lavó con MTBE para eliminar EtOH. Después de secado en vacío, el rendimiento final de producto deseado fue 540 mg (63%). MS (ESI+) consistente para $C_{21}H_{23}N_3O_4S$ (M+H)⁺: *m/z* 414,0, y MS (ESI-) consistente para $C_{21}H_{23}N_3O_4S$ (M-H)⁻: *m/z* 412,1.

Síntesis del Compuesto 3119**2-Amino-7-[2-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo**

Se combinaron 1-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil]pirrolidina (720 mg, 2,3 mmoles), 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (538 mg, 1,74 mmoles), tolueno (20 mL), etanol (2 mL), carbonato de cesio (999 mg, 3,07 mmoles), y agua (4 mL) y la suspensión de sólidos se desgasificó con N₂. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (110 mg, 0,0956 mmoles), la mezcla se desgasificó de nuevo, y se calentó en un baño de aceite mantenido a 80°C. Después de 3 horas, la reacción era una disolución. Después de 4 horas, la reacción se ensayó y, aunque permanecía una pequeña cantidad del bromuro, el reactivo boronado se consumió. La reacción se enfrió y mantuvo toda la noche hasta el procesamiento. El crudo se aisló con un procesamiento estándar de NaHCO₃ ac./EtOAc como un semi-sólido con aproximadamente 85% de pureza. Los intentos para cristalizar de EtOAc proporcionaron material que era solamente 94-97% puro y retuvo EtOAc. Se encontró que el mejor disolvente para la recristalización era MeOH, aunque la recuperación no fue grande. El rendimiento final del producto deseado fue 110 mg (15%), con 98,3% de pureza por LC y conteniendo 0,3% en peso de MeOH. MS (ESI+) consistente para C₂₅H₂₇N₃O₃ (M+H)⁺: m/z 418,2.

Síntesis del Compuesto 3190**2-Amino-7-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo**

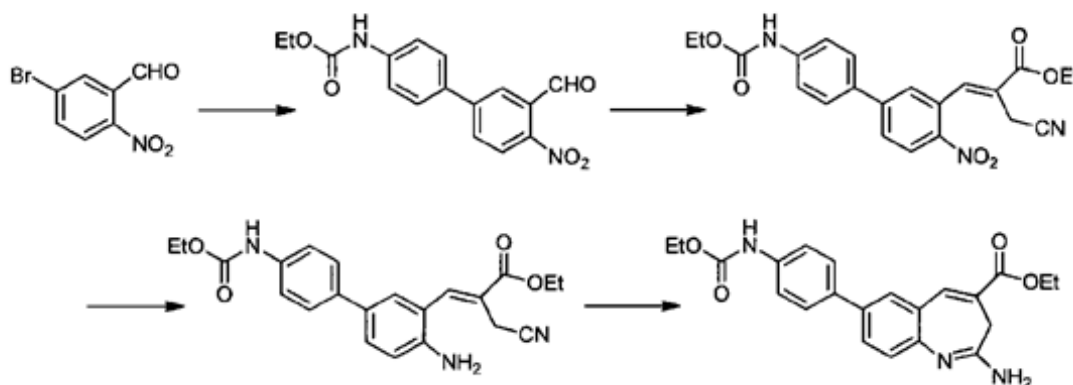
Etapa 1. Se combinaron 5-bromo-2-nitrobenzaldehído (1,0 g, 4,3 mmoles), 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]pirrolidin-2-ona (1,40 g, 4,87 mmoles), carbonato de cesio (2,12 g, 6,52 mmoles), tolueno (9,9 mL), agua (3,3 mL), y etanol (0,99 mL) en un matraz y se desgasificó burbujeando N₂ a través de la mezcla. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (30 mg, 0,03 mmoles) y la mezcla se calentó hasta 75°C toda la noche. El HPLC mostró la formación de un nuevo producto. La mezcla se enfrió hasta RT y se vertió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. La concentración de las capas de EtOAc combinadas proporcionó sólo una traza de un sólido naranja. La capa acuosa se acidificó con HCl y se filtró con la ayuda de DCM para eliminar algunos sólidos. Esto resultó en la lixiviación lenta de un material naranja. La concentración del extracto de DCM dejó un sólido naranja. Por RMN, el sólido pareció ser el producto junto con algo de boronato. El crudo se cristalizó de EtOAc-DCM por evaporación del DCM, produciendo un sólido naranja cristalino. La RMN mostró que éste era el producto deseado, 4-nitro-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)bifenil-3-carbaldehído (1,18 g, 87%).

Etapa 2. Se combinaron 4-nitro-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)bifenil-3-carbaldehído (0,800 g, 2,58 mmoles) y 3-ciano-2-(trifenilfosforaniliden)propanoato de etilo (1,10 g, 2,84 mmoles) en tolueno (15 mL) y se calentó hasta 80°C durante 2 horas, después de lo cual el color naranja había desaparecido. La disolución se dejó enfriar hasta RT punto en el que algunos sólidos cristalizaron de la reacción. Éstos se retiraron por filtración y se demostró que eran 625 mg de producto deseado por RMN. El licor madre se cromatógrafió en sílice con 75% EtOAc-heptano para rendir 410 mg

adicionales de producto. Las cosechas combinadas del producto deseado, (2E)-2-(cianometil)-3-[4-nitro-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)bifenil-3-il]acrilato de etilo, (1,03 g, 95%) se usaron directamente en la etapa siguiente.

5 Etapa 3. Se recogió (2E)-2-(cianometil)-3-[4-nitro-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)bifenil-3-il]acrilato de etilo (1,04 g, 2,48 mmoles) en etanol (15 mL) y AcOH (3,0 mL) y se trató con hierro (0,415 g, 7,44 mmoles) y se calentó hasta 80°C. La reacción fue completa en 2 hr. Se añadieron ácido etilendiaminotetraacético, sal de disodio dihidrato (2,77 g, 7,44 mmoles) y 15 mL de agua a la mezcla de reacción enfriada, resultando en que casi todas las sales de hierro entraron en disolución. La disolución fue de color marrón a amarillo. El producto se extrajo con dos partes de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaHCO₃ sat. y una vez con agua. La disolución se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró hasta un aceite. La RMN del material naranja mostró que todavía era la forma de anilina no ciclada. El material crudo se recogió en AcOH y se calentó hasta 80°C para dirigir la ciclación. A 1 hora, una muestra mostró aproximadamente 80% de conversión. Después de calentar durante el fin de semana, la reacción mostró producto limpio por HPLC. La mayoría del AcOH se eliminó bajo presión reducida. Los intentos para disolver el producto con EtOAc y NaHCO₃ sat. fracasaron. El EtOAc se eliminó y reemplazó con DCM (~300 mL). Después de agitar durante unos pocos minutos, la suspensión de sólidos se disolvió y la mezcla se volvió clara. La capa de DCM se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar un sólido. El sólido se redisolvió en DCM y después se concentró parcialmente para cristalizar el producto. Éste se filtró, se lavó con EtOAc, y se secó. La RMN mostró aproximadamente 1% en peso de EtOAc. El rendimiento final del producto deseado fue 540 mg (56%). MS (ESI+) consistente para C₂₃H₂₃N₃O₃ (M+H)⁺: m/z 390,1.

Síntesis del Compuesto 3199



20

2-Amino-7-(4-[(etoxicarbonil)amino]fenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

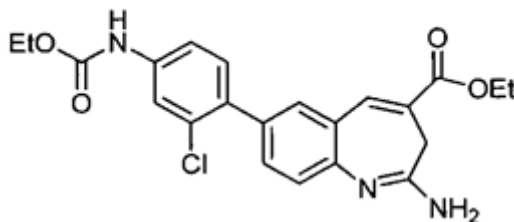
25 Etapa 1. Se combinaron 5-bromo-2-nitrobenzaldehído (0,512 g, 2,22 mmoles), [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de etilo (0,780 g, 2,68 mmoles), carbonato de cesio (1,09 g, 3,34 mmoles), tolueno (20 mL), etanol (2 mL), y agua (4 mL) y se desgasificaron. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (51,0 mg, 0,0441 mmoles) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 75°C durante 20 horas. El crudo se extrajo en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac., agua, y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto crudo, (3'-formil-4'-nitrobifenil-4-il)carbamato de etilo, se usó directamente en la etapa siguiente.

30 Etapa 2. Se pusieron en suspensión de sólidos (3'-formil-4'-nitrobifenil-4-il)carbamato de etilo (690 mg, 2,2 mmoles) y 3-ciano-2-(trifenilfosforaniliden)propanoato de etilo (1,02 g, 2,63 mmoles) en tolueno (7 mL) y se calentó a 100°C. Después de 45 minutos, el material de partida se había consumido. El tolueno se eliminó y el residuo se mantuvo en alto vacío. Después de un breve periodo, no se habían formado sólidos y la muestra se preparó para purificación en columna disolviendo en DCM mínimo. Antes de cargar la columna, se observaron sólidos en el matraz. La sonicación de la disolución de DCM proporcionó una suspensión de sólidos espesa. La suspensión de sólidos se diluyó con éter, se sonicó adicionalmente, después los sólidos se recogieron por filtración. Esto proporcionó 770 mg del producto deseado, (2E)-2-(cianometil)-3-[4'-[(etoxicarbonil)amino]-4-nitrobifenil-3-il]acrilato de etilo (rendimiento 80%; pureza 96%), que se usó directamente en la etapa siguiente.

40 Etapa 3. Se puso en suspensión de sólidos (2E)-2-(cianometil)-3-[4'-[(etoxicarbonil)amino]-4-nitrobifenil-3-il]acrilato de etilo (770 mg, 1,8 mmoles) en etanol (20 mL) y AcOH (2 mL). Esto se trató con hierro (0,33 g, 5,9 mmoles) y se calentó a 80°C. Después de 2 horas, el material de partida se había consumido y el producto deseado fue el producto principal. Estaba presente parte del material ciclado y una pequeña cantidad de óxido de trifenilfosfina. El producto se aisló mediante extracción con DCM después de agitar la mezcla de reacción con una disolución acuosa de EDTA disodio. El rendimiento crudo del producto deseado, (2E)-3-[4-amino-4'-[(etoxicarbonil)amino]bifenil-3-il]-2-(cianometil)acrilato de etilo, fue 690 mg (96%). Este material se usó sin purificación en la etapa siguiente.

Etapa 4. Se disolvió (2E)-3-[4-amino-4'-[(etoxicarbonil)amino]bifenil-3-il]-2-(cianometil)acrilato de etilo (0,690 g, 1,75 mmoles) en AcOH (12 mL) y se calentó a 80°C durante 2 horas, después de lo cual el material de partida se había consumido. El AcOH se eliminó en vacío y los sólidos se trituraron con MTBE y se filtraron para recuperar el producto deseado como la sal acetato. La sal se disolvió en DCM y se agitó con NaHCO₃ ac. durante 5 minutos. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó 2 veces adicionales con NaHCO₃ ac. Después de secar sobre Na₂SO₄ anhidro, la capa orgánica se concentró hasta un volumen bajo, la suspensión de sólidos resultante se recogió, y la torta del producto se lavó con éter. El rendimiento final del producto deseado fue 490 mg (71%). MS (ESI+) consistente para C₂₂H₂₃N₃O₄ (M+H)⁺: *m/z* 394,2.

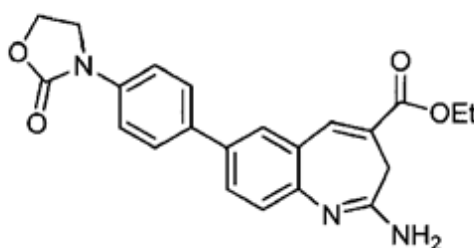
Síntesis del Compuesto 3261



10 2-Amino-7-(2-cloro-4-[(etoxicarbonil)amino]fenil)-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

Se pusieron en suspensión de sólidos 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (282 mg, 0,911 mmoles), [3-cloro-4(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de etilo (445 mg, 1,37 mmoles), y carbonato de cesio (445 mg, 1,37 mmoles) en etanol (0,47 mL), tolueno (6 mL), y agua (2 mL), y se desgasificó pasando N₂ a través de la mezcla durante 20 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (21,0 mg, 0,0182 mmoles) y la desgasificación continuó durante 5 min. La mezcla se calentó hasta 80°C toda la noche. Algo del material de partida permanecía de manera que el calentamiento continuó durante 4 horas más. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Algo del material de partida cristalizó y se retiró por filtración. El filtrado se cromatografió en sílice con 1.000:50:2,5 DCM:MeOH:amoniaco. Una fracción temprana demostró ser material de partida. El producto eluyó en una fracción tardía, más polar. Ésta se cristalizó de MeOH y se secó en vacío a 50°C para eliminar el disolvente residual. El rendimiento final del producto deseado fue 57 mg (15%). MS (ESI+) consistente para C₂₂H₂₂ClN₃O₄ (M+H)⁺: *m/z* 428,2, y MS (ESI-) consistente para C₂₂H₂₂ClN₃O₄ (M-H)⁻: *m/z* 426,2.

Síntesis del Compuesto 3300

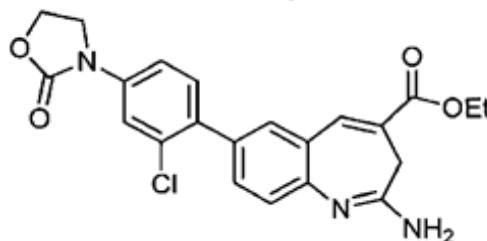


25 2-Amino-7-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

Se combinaron 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (0,631 g, 2,18 mmoles), 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (0,450 g, 1,46 mmoles), tolueno (10,0 mL), agua (2,5 mL), etanol (0,70 mL), y carbonato de cesio (1,42 g, 4,37 mmoles) y se desgasificaron burbujeando N₂ a través de la mezcla. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,0841 g, 0,0728 mmoles) y la desgasificación continuó. La mezcla se calentó hasta 80°C toda la noche. Al día siguiente, la LC mostró ausencia de reacción. Se añadió dioxano (4 mL) para mejorar la solubilidad junto con 80 mg adicionales de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Después de calentar de nuevo a 80°C toda la noche, la mezcla se volvió negra. El HPLC mostró que había disminuido el boronato de oxazolidinona. La LCMS mostró producto, que tenía un tiempo de retención similar a SM. La mezcla se enfrió y se vertió en agua y se extrajo con EtOAc y después con DCM. Las emulsiones hicieron que la reacción fuera difícil. Se hizo un intento para cromatografiar el producto pero pareció que el producto era tan insoluble que se asentó en la parte superior de la columna. La columna se lavó con 500:50:2 DCM:MeOH:amoniaco. El producto recuperado se puso en suspensión en MeOH en un intento de purificarlo por trituración. El HPLC mostró que esto fracasó. La trituración con DCM también fracasó. Un intento para cristalizar el producto de DCM también fracasó (el material no se disolvería). La suspensión de sólidos en DCM se trató con una pequeña cantidad de AcOH para preparar la sal. Resultó una disolución y la sal se eliminó por trituración. Esto se enfrió y el sólido se recogió por filtración. La pureza el sólido fue casi 97%. El sólido se disolvió en DCM y se trató con 50% NaHCO₃ sat. durante 1

hr. Las fases se separaron, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró. La concentración del filtrado rindió un sólido amarillo que se trituró en MeOH. El HPLC mostró que la pureza del producto había mejorado hasta >97%. Después de secar en vacío a 70°C , el rendimiento final de producto deseado fue 135 mg (24%). El producto fue altamente insoluble. MS (ESI+) consistente para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (M+H)⁺: m/z 392,1.

Síntesis del Compuesto 3387



5

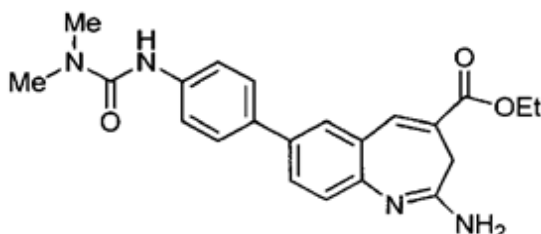
2-Amino-7-[2-cloro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

Se pusieron en suspensión de sólidos 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (440 mg, 1,4 mmoles), 3-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (691 mg, 2,13 mmoles), y carbonato de cesio (696 mg, 2,13 mmoles) en etanol (0,73 mL), tolueno (9 mL), y agua (3 mL) y se desgasificó pasando N_2 a través de la mezcla durante 20 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (32,9 mg, 0,0285 mmoles) y la desgasificación continuó durante 5 min. La mezcla se calentó hasta 80°C toda la noche. Algo del SM todavía permanecía. El calentamiento continuó durante 4 horas más y después la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua, y el producto se extrajo con EtOAc caliente. La disolución de EtOAc se concentró hasta un sólido. Éste se trituró con MeOH y se filtró para proporcionar un sólido blanquecino, 95% puro. Los sólidos se trituraron de nuevo con MeOH caliente, se enfriaron, y se filtraron para proporcionar 410 mg (68%) del producto deseado, con una pureza excelente por RMN. MS (ESI+) consistente para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (M+H)⁺: m/z 426,1.

10

15

Síntesis del Compuesto 3290



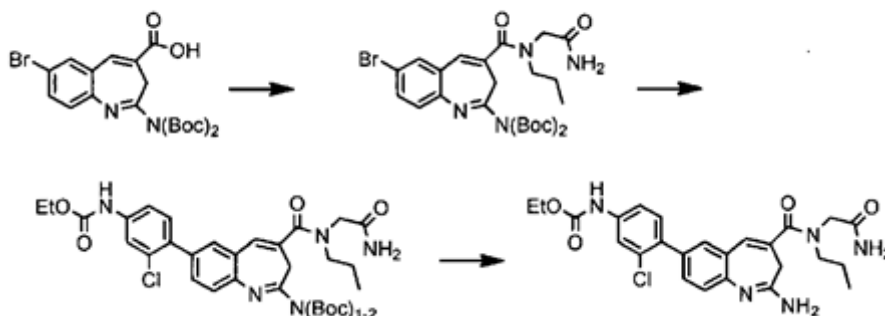
2-Amino-7-{4-[(dimetilcarbamoyl)amino]fenil}-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo

Se combinaron 2-amino-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxilato de etilo (279 mg, 0,901 mmoles), 1,1-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea (320 mg, 1,1 mmoles), fosfato de potasio (1,91 g, 9,01 mmoles), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), formando complejo con diclorometano (1:1) (81,0 mg, 0,0991 mmoles) y el matraz se rellenó tres veces con nitrógeno. A esto se añadió 1,4-dioxano (6,1 mL) y agua (3,3 mL). La mezcla se desgasificó hasta que el fosfato de potasio se disolvió, proporcionando una mezcla bifásica oscura. La mezcla se puso en un baño de aceite precalentado a 100°C . Después de 30 minutos, la reacción había finalizado y pareció, aparte del color oscuro, estar bastante limpia. El crudo se aisló por extracción con exceso de DCM y lavado con agua. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo en primer lugar con 10% metanol en DCM, después con 5% metanol (que contenía 10% 0,7 M NH_3) en DCM. El producto se aisló. Una muestra de este material se purificó en 5 inyecciones en un instrumento Prepstar LC para recuperar 55 mg (16%) del producto deseado. MS (ESI+) consistente para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H)⁺: m/z 393,1.

20

25

Síntesis del Compuesto 3336



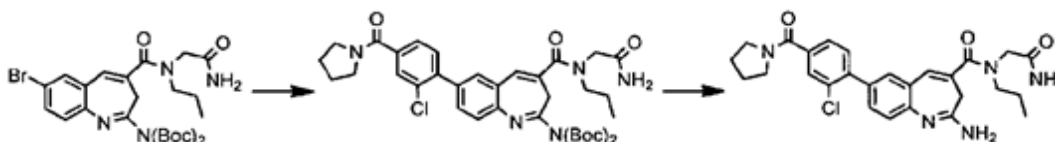
(4-{2-Amino-4-[(2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoyl]-3H-1-benzazepin-7-il}-3-clorofenil)carbamato de etilo

Etapa 1. Se trató ácido 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-7-bromo-3H-1-benzazepina-4-carboxílico (1,21 g, 2,51 mmoles) y cloruro de N-(2-amino-2-oxoetil)propan-1-aminio (403 mg, 2,64 mmoles) en DCM (20 mL) con N,N-diisopropiletilamina (1,09 mL, 6,28 mmoles) seguido de HOBt (357 mg, 2,64 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, momento en el que el HOBt se había disuelto. A esto, se añadió hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (723 mg, 3,77 mmoles) y la agitación continuó a RT. Después de 6 horas, el producto deseado se había formado. La reacción se procesó por dilución con NaHCO₃ sat. ac. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y se concentró para proporcionar producto crudo, que se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 10-25% acetona en DCM, para proporcionar 790 mg (54%) de {4-[(2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoyl]-7-bromo-3H-1-benzazepin-2-il}imidodicarbonato de di-terc-butilo.

Etapa 2. Se combinaron {4-[(2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoyl]-7-bromo-3H-1-benzazepin-2-il}imidodicarbonato de di-terc-butilo (320 mg, 0,55 mmoles), [3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de etilo (205 mg, 0,630 mmoles), y carbonato de cesio (270 mg, 0,83 mmoles) y se pusieron en suspensión de sólidos en tolueno (6 mL), etanol (0,6 mL), y agua (2 mL). La mezcla se desgasificó con N₂ y se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (32 mg, 0,028 mmoles). La mezcla se desgasificó de nuevo y se calentó en un baño de aceite mantenido a 80°C. Después de aproximadamente 3 horas, algo del producto deseado se estaba formando pero el material de partida permanecía. La reacción se trató con [3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de etilo adicional (55 mg; total de 1,4 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg; total de 0,16 equiv.) y después de desgasificar, la mezcla se calentó en un baño de aceite mantenido a 80°C toda la noche. Los materiales de partida se consumieron y se había formado un producto principal. El crudo se aisló por extracción con EtOAc y lavado con agua. El producto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 30% acetona en DCM para aislar 200 mg (60%) de (4-{4-[(2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoyl]-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3H-1-benzazepin-7-il}-3-clorofenil)carbamato de etilo. El material se usó tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 3. Se disolvió (4-{4-[(2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoyl]-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3H-1-benzazepin-7-il}-3-clorofenil)carbamato de etilo (200 mg, 0,3 mmoles) en DCM (2 mL) y se trató con TFA (0,6 mL, 8 mmoles). La mezcla se agitó a RT y después de 2-3 horas, el o los grupos BOC se habían eliminado. Los volátiles se eliminaron y el aceite resultante se trituró dos veces con éter para proporcionar un sólido. El sólido se trató con NaHCO₃ ac. en una mezcla de MeOH/DCM para proporcionar 55 mg (30%) de la base libre del producto final deseado. MS (ESI+) consistente para C₂₅H₂₈ClN₅O₄ (M+H)⁺: m/z 498,1, y MS (ESI-) consistente para C₂₅H₂₈ClN₅O₄ (M-H)⁻: m/z 496,1.

Síntesis del Compuesto 3342



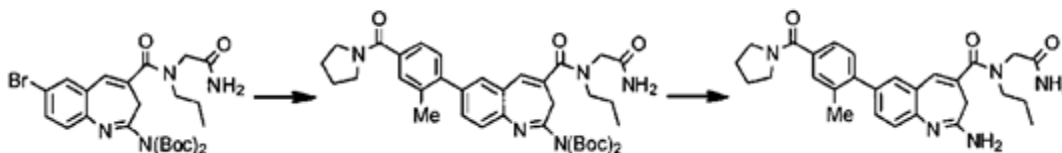
2-Amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-7-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]-N-propil-3H-1-benzazepina-4-carboxamida

Etapa 1. Se combinaron {4-[(2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoyl]-7-bromo-3H-1-benzazepin-2-il}imidodicarbonato de di-terc-butilo (444 mg, 0,766 mmoles), 1-[3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil]pirrolidina (312 mg, 0,930 mmoles), y carbonato de cesio (393 mg, 1,21 mmoles) y se pusieron en suspensión de sólidos en tolueno (8 mL), etanol (0,9 mL), y agua (3 mL). La mezcla se desgasificó con N₂ y se trató con

tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (92 mg, 0,080 mmoles). Después de desgasificación adicional, la mezcla se calentó en un baño de aceite mantenido a 80°C toda la noche. La reacción proporcionó un nuevo producto con la masa deseada. El crudo se aisló usando EtOAc y NaHCO₃ ac., después se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 40-60% acetona en DCM para recuperar 350 mg (64%) de {4-[(2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil]-7-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]-3H-1-benzazepin-2-il}imidodicarbonato de di-terc-butilo.

Etapa 2. Se disolvió {4-[(2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil]-7-[2-cloro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]-3H-1-benzazepin-2-il}imidodicarbonato de di-terc-butilo (350 mg, 0,49 mmoles) en DCM (10 mL) y se trató con TFA (3 mL). La reacción había finalizado después de aproximadamente 5 horas. Los volátiles se eliminaron y el compuesto se recogió en una mezcla de acetona/DCM (aproximadamente 10% acetona). La disolución se agitó con tres partes consecutivas de NaHCO₃ ac. y después la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La filtración y concentración proporcionaron un rendimiento final de 240 mg (96%) del producto deseado. MS (ESI+) consistente para C₂₇H₃₀CN₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* 508,2, y MS (ESI-) consistente para C₂₇H₃₀CIN₅O₃ (M-H)⁻: *m/z* 506,2.

Síntesis del Compuesto 3343



2-Amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-7-[2-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]-N-propil-3H-1-benzazepina-4-carboxamida

Etapa 1. Se combinaron {4-[(2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil]-7-bromo-3H-1-benzazepin-2-il}imidodicarbonato de di-terc-butilo (379 mg, 0,654 mmoles), 1-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil]pirrolidina (250 mg, 0,793 mmoles), y carbonato de cesio (335 mg, 1,03 mmoles) y se pusieron en suspensión de sólidos en tolueno (10 mL), etanol (1 mL), y agua (3 mL). La mezcla se desgasificó con N₂ y se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (78 mg, 0,068 mmoles). Después de desgasificación adicional, la mezcla se calentó en un baño de aceite mantenido a 80°C toda la noche. La reacción proporcionó un nuevo producto con la masa deseada. El crudo se aisló usando EtOAc y NaHCO₃ ac., después se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 40-60% acetona en DCM para recuperar 320 mg (71%) de {4-[(2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil]-7-[2-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]-3H-1-benzazepin-2-il}imidodicarbonato de di-terc-butilo.

Etapa 2. Se disolvió {4-[(2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil]-7-[2-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]-3H-1-benzazepin-2-il}imidodicarbonato de di-terc-butilo (320 mg, 0,46 mmoles) en DCM (10 mL) y se trató con TFA (3 mL). Después de 2 horas, la reacción había finalizado. Los volátiles se eliminaron y el producto (como la sal de TFA) se redisolvió en aproximadamente 100 mL de 10% acetona/DCM y se trató con tres partes consecutivas de NaHCO₃ ac. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró para proporcionar un rendimiento final de 220 mg (97%) del producto deseado. MS (ESI+) consistente para C₂₈H₃₃N₅O₃ (M+H)⁺: *m/z* 488,2, y MS (ESI-) consistente para C₂₈H₃₃N₅O₃ (M-H)⁻: *m/z* 486,3.

Ejemplo 2

Ensayos HEK/TLR

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

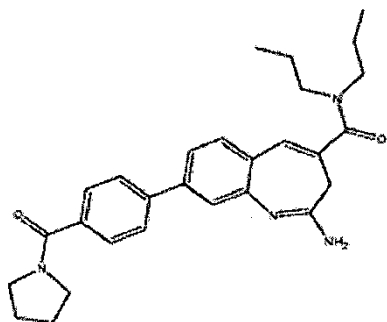
El ensayo de transfectante HEK-293 hTLR emplea células HEK293 transfectadas de forma estable con varios hTLR y co-transfectadas transitoriamente con un plásmido que contiene un gen informador de fosfatasa alcalina embrionaria secretada (SEAP) dirigido por NF-κB. La estimulación de los TLR activa sus rutas de señalización aguas abajo e induce la translocación nuclear del factor de transcripción NF-κB. La actividad del gen informador se mide entonces usando un ensayo espectrofotométrico.

Para medir la actividad antagonista, se preparan células de riñón embrionario humano (HEK) (por ejemplo, células 293XL-hTLR8 disponibles en InvivoGen, San Diego, CA) según las instrucciones del proveedor y se incuban con varias concentraciones del compuesto de ensayo toda la noche. La cantidad de luciferasa inducida se mide leyendo la absorbancia a 650 nm. Los compuestos de la invención tienen una CM₅₀ de 25 μM o menos, en el que CM₅₀ se define como la concentración a la que se observa el 50% de la inducción máxima.

Para los ensayos antagonistas de TLR8, las células se transfectan transitoriamente con el gen informador en el Día 1 según las instrucciones del proveedor. Los compuestos antagonistas se añaden a los cultivos en el Día 2 seguido de la adición de un agonista de TLR8 aproximadamente 2 horas después. Los cultivos se incuban toda la noche y la actividad SEAP se mide en el Día 3.

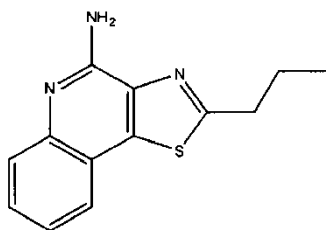
5 En un ensayo típico, se siembran 50.000 células HEK239 hTLR8 por pocillo de cultivo y se transfectan transitoriamente con el gen informador SEAP. Los antagonistas se añaden a los cultivos en medio de cultivo y >1% DMSO sobre un intervalo de concentración de 0,1 nanomolar a 10 micromolar. Los agonistas de TLR8 se añaden a los cultivos 2 horas después a una concentración fija (por ejemplo, 1 micromolar ó 10 micromolar de Compuesto A) y los cultivos se incuban durante 16-24 hrs a 37°C en un incubador de CO humidificado. Los antagonistas también se evalúan para actividad en ausencia de agonista.

El agonista de TLR8 Compuesto A (también descrito en la presente memoria como VTX-378) tiene la estructura:



. Véase WO 2007/ 024612.

3M002 (descrito en la presente memoria) tiene la estructura:



10

La actividad antagonista de TLR8 se midió en un formato de ensayo de hTLR8, midiendo los valores CI_{50} . Los compuestos se incubaron con células informadoras hTLR8 durante dos horas, entonces se añadió 1 μ M Compuesto A para inducir TLR8 toda la noche. Entonces, se calcularon las CI_{50} .

15 Los resultados de CI_{50} se muestran a continuación en la Tabla 2, en la que + indica una CI_{50} (nM) de más de o igual a 10.000, ++ indica un valor de 1.000-10.000, +++ indica un valor de menos de 1.000.

Tabla 2

No. de compuesto	CI50, nM, frente a				
	VTX-378			3M002	
	0,5 μ M	1 μ M	10 μ M	1 μ M	10 μ M
3009		++	+		
3058		++	+		
2937		+++	+		
3096		++	+		
3141	+++	++			
3272	++	++		+++	++
3162	++	++			

ES 2 620 606 T3

	CI50, nM, frente a				
	VTX-378			3M002	
No. de compuesto	0,5 μ M	1 μ M	10 μ M	1 μ M	10 μ M
3264	+++	+++			+++
3267	++	++			++
3098	++	+			++
3127	+++	+++		+++	++
3155	++	+			
3294	++	++			
3386	+++	+++			
3126	+++	++		+++	++
3059		++	+		+
3101	++	+			+
3055		++	+		
3119	+++	+++			+++
3322	+++	+++			+++
3190	+++	++			
3199	+++	+++			
3261	+++	+++			+++
3300	+++	+++		+++	+++
3387	+++	+++			+++
3290	+++	++		+++	++
3343	+++	+++			
3342	+++	+++			+++
3336	+++	++		+++	++
2946		++	+		
3128	+++	++		+++	++

No. de compuesto	CI50, nM, frente a				
	VTX-378			3M002	
	0,5 μ M	1 μ M	10 μ M	1 μ M	10 μ M
3125	++	++		++	+
3046		++	+		++
3093		+	+		+
3197		++	++		
3202		+++	+++		
3254	++	++			
2968	++	++	+		
2930		+	+		
3097	+++	++			++
3448	+++	+++			
3444	+++	+++			
3173	+++	+++			
3348	+++	+++			+++
3260	+++	+++			+++
2931		+++	++		
2984		+++	++		
2986		+++	+		
2987		+++	++		
2919		+	+		
2922		++	+		
2926		++	+		

Ejemplo 3**Ensayos de PBMC humanas**

5 La actividad antagonista de los compuestos de esta invención se demostró además usando células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humana. Las PBMC contienen una mezcla de células incluyendo monocitos y células dendríticas mieloides (mDC) que expresan TLR8. Cuando se estimulan con los agonistas de molécula pequeña de

TLR8, las PBMC producen niveles incrementados de IL-8. Se evaluó la capacidad de los antagonistas de TLR8 de inhibir la producción de TLR8 en PBMC humanas. Se observó una inhibición dependiente de la dosis cuando las células se estimularon con CL075, una tiazquinolina estructuralmente distinta agonista de TLR8. La Figura 1 muestra la inhibición dependiente de la dosis de la producción de IL-8 en PBMC humanas estimuladas con CL075.

5 Los datos mostrados en la Figura 1 son un experimento representativo de un donante evaluado en pocillos de cultivo en duplicado. Se añadieron concentraciones crecientes (de 3 a 1.000 nM) de los Compuestos 3348, 2987, 3261, 3387, y 3448 (marcados como VTX-3348, VTX-2987, VTX-3261, VTX-3387, VTX-3448 en la Figura 1) a PBMC humanas (50.000 células/pocillo en RPMI) y se incubaron durante 2 horas en un incubador a 37°C con CO₂ humidificado. CL075 (Invivogen) se añadió a una concentración final de 100 ng/ML (400 nM) y las células se
10 incubaron toda la noche. Al final de la incubación, las células se centrifugaron y los sobrenadantes del cultivo celular se analizaron para IL-8 por ELISA (kit de eBioscience) según las instrucciones del fabricante. La absorbancia (DO 450 nm) representativa de los niveles de IL-8 se muestra en el eje de las y de la Figura 1. En ausencia de ningún agonista o antagonista de TLR8 (NS) la DO fue 0,417 y la adición de CL075 incrementó la DO hasta 1,3777 (primeras dos barras a la izquierda de la Figura 1). Como se demuestra en la Figura 1, en presencia de
15 concentraciones crecientes de antagonistas de TLR8, los niveles de IL-8 se redujeron de una forma dependiente de la dosis.

El experimento mostrado en la Figura 1 se repitió en múltiples donantes y con adicionales moléculas antagonistas de TLR8 (véase la Figura 2). Las células se estimularon con CL075 (100 ng/mL) y se midió la inhibición de la producción de IL-8 como se describe en la Figura 1. El porcentaje de inhibición se muestra en el eje de las y, y las
20 concentraciones de antagonistas de TLR8 (3-1.000 nM) se muestran en el eje de las x en la Figura 2.

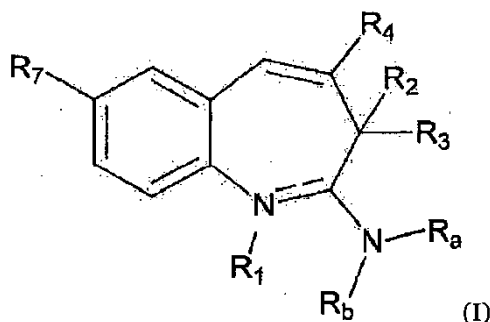
La descripción anterior se considera sólo como ilustrativa de los principios de la invención. Además, como numerosas modificaciones y cambios serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, no se desea limitar la invención a la construcción y proceso exactos mostrados como se describe anteriormente. De acuerdo con esto,
25 todas las modificaciones y equivalentes adecuados puede considerarse que se encuentran en el alcance de la invención como se define por las reivindicaciones que siguen.

Las palabras "comprenden", "que comprende", "incluyen", "que incluye", e "incluye" cuando se usan en esta especificación y en las reivindicaciones siguientes se pretende que especifiquen la presencia de características, números enteros, componentes, o etapas afirmadas, pero no descartan la presencia o adición de una o más otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos de éstos.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:

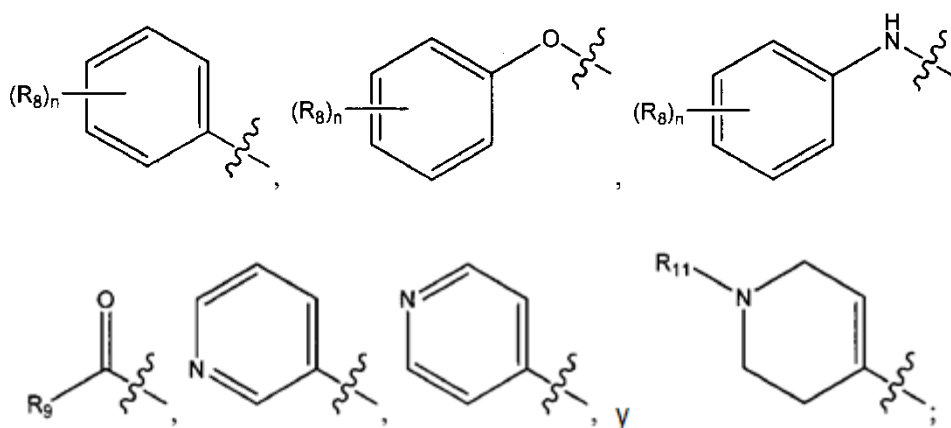


o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

5 en el que es un enlace doble o un enlace sencillo;

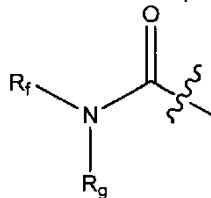
R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo, o R₂ y R₃, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 miembros, o R₃ y uno de R_a o R_b, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R₇ se selecciona del grupo que consiste en:



n es 0, 1, 2 ó 3;

15 cada R₈ se selecciona, independientemente, de alcoxi C₁-C₆ no sustituido o sustituido, halógeno, trihalometilo, alcoxicarbonilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, nitro, carbonilamino no sustituido o sustituido, sulfonamida no sustituida o sustituida, heterociclo no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y 1-4



heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en el que cada uno de dicho alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, carbonilamino, y sulfonamida está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquilamino C₁-C₆, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; y dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo(C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆) o dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆);

R₉ es alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o sustituido, o -NR_hR_j, en el que cada uno de dicho alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;

5 R_f y R_g son cada uno, independientemente, H, o alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo, o R_f y R_g, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

10 R_h y R_j son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo, o arilo C₆-C₁₀ que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo, o R_h y R_j, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

15 R₁₁ es H, alquil C₁-C₆ carbonilo no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ carbonilo no sustituido o sustituido, carbonilo sustituido con carbociclo de 3-7 miembros, o carbonilo sustituido con heterociclilo de 5-7 miembros, en el que dicho alquil C₁-C₆ carbonilo o alcoxi C₁-C₆ carbonilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;

R₄ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido, o-C(O)NR_cR_d, o -C(O)OR₁₀;

20 R_c y R_d se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con aminocarbonilo o hidroxilo;

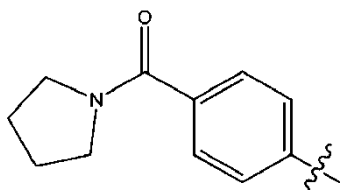
R₁₀ se selecciona de H y alquilo C₁-C₆, en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más -OH;

25 R_a y R_b se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alquino C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o sustituido, amino sustituido con alcoxi C₁-C₆ carbonilo, y R_e, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con uno o más -OR₁₀ o R_e, y cada uno de dicho alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, y alcoxi C₁-C₆, está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R₃ y uno de R_a y R_b junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

30 R_e se selecciona de -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)₂; y

R₁ está ausente cuando $\text{C}=\text{C}$ es un enlace doble, o cuando $\text{C}-\text{C}$ es un enlace sencillo, R₁ es H, o R₁ y uno de R_a o R_b están conectados para formar un heterociclo saturado, parcialmente insaturado, o insaturado que tiene 5-7 miembros en el anillo y el otro de R_a o R_b puede ser hidrógeno o estar ausente según sea necesario para acomodar la insaturación del anillo;

35 con la condición de que:

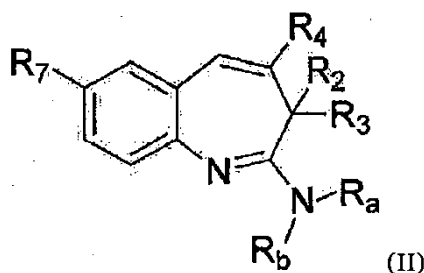


cuando R₇ es $\text{C}=\text{C}$, entonces R₄ no es -COOR₁₀ en el que R₁₀ es alquilo C₁-C₆, o -CONR_cR_d en el que ambos R_e y R_d son alquilo C₁-C₆ no sustituido, y R_a y R_b no se seleccionan ambos de H, alquilo C₁-C₆ no sustituido y R_e,

40 en el que "arilo" es un radical carbocíclico aromático monovalente que tiene un único anillo, múltiples anillos, o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático, que está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, trifluorometilo, arilo, heteroarilo, e hidroxilo y

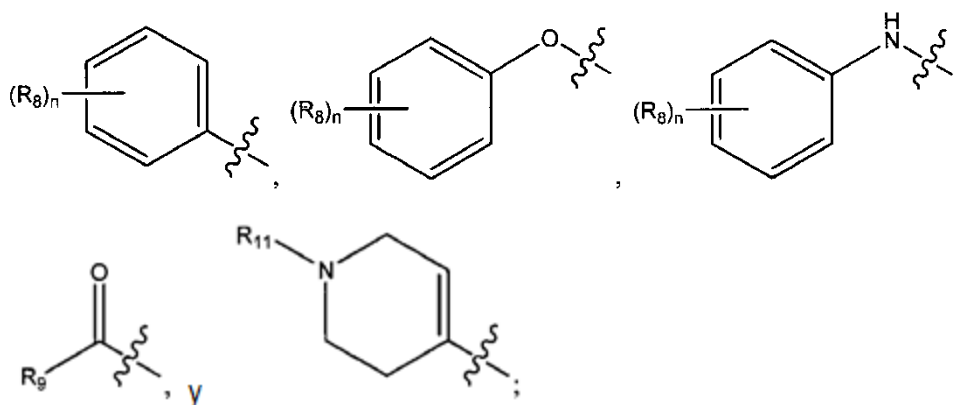
45 "heteroarilo" es un radical aromático monovalente con anillos de 5, 6, ó 7 miembros e incluye sistema de anillos fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula II



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,

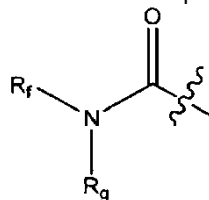
en el que R_7 se selecciona del grupo que consiste en:



5

n es 0, 1, 2 ó 3;

cada R_8 se selecciona, independientemente, de alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, alcoxi C_1-C_6 no sustituido o sustituido, halógeno, trihalometilo, alcoxi C_1-C_6 carbonilo no sustituido o sustituido, carbonilamino no sustituido o sustituido, sulfonamida no sustituida o sustituida, heterociclo no sustituido o sustituido que comprende 1 ó 2 anillos



- 10 de 5 ó 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en el que cada uno de dicho alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 carbonilo, carbonilamino, y sulfonamida está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; y dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino,
- 15 monoalquil(C_1-C_6)amino, dialquil(C_1-C_6)amino, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , aminoalquilo (C_1-C_6), monoalquil (C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6) o dialquil(C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6);

R_9 es alquilo C_1-C_6 no sustituido o sustituido, alcoxi C_1-C_6 no sustituido o sustituido o $-NR_hR_i$, en el que cada uno de dicho alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 está sustituido opcionalmente, independientemente, con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;

- 20 R_f y R_g son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R_f y R_g , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

- 25 R_h y R_i son cada uno, independientemente, H, o alquilo C_1-C_6 que está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ceto, amino, alquil C_1-C_6 amino, di(alquil C_1-C_6)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R_h y R_i , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo que comprende 1 ó 2 anillos de 5 ó 6 miembros y opcionalmente 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S;

R_{11} es H, alquil C_1-C_6 carbonilo no sustituido o sustituido, alcoxi C_1-C_6 carbonilo no sustituido o sustituido, carbonilo sustituido con carbociclo de 3-7 miembros, o carbonilo sustituido con heterociclilo de 5-7 miembros, en el que dicho

alquil C₁-C₆ carbonilo o alcoxi C₁-C₆ carbonilo está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo;

R₄ se selecciona de H, -C(O)NR_cR_d, -C(O)OR₁₀, halógeno, y alquilo C₁-C₆ no sustituido;

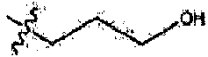
5 R_c y R_d se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con aminocarbonilo o hidroxilo;

R₁₀ es alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más -OH;

10 R_a y R_b se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alquino C₂-C₆ no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o sustituido, amino sustituido con alcoxi C₁-C₆ carbonilo, y R_e, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con uno o más -OH, -OR₁₀ o R_e, y cada uno de dicho alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, y alcoxi C₁-C₆, está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquil C₁-C₆ amino, di(alquil C₁-C₆)amino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo; o R₃ y uno de R_a o R_b junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

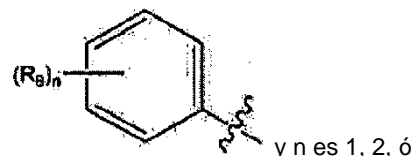
R_e se selecciona de -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), y -N(alquilo C₁-C₆)₂.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que R₄ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido, C(O)OR₁₀ en el que R₁₀ es alquilo, o -C(O)NR_cR_d en el que ambos R_c y R_d son alquilo, o en el que al menos uno de R_c o R_d es alquilo sustituido con un -OH.

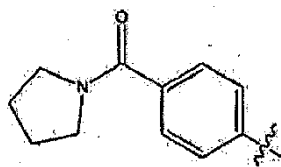
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R₄ es -C(O)OR₁₀ en el que R₁₀ es etilo; o R₄ es -C(O)NR_cR_d en el que ambos R_c y R_d son propilo, o uno de R_c y R_d es  y el otro es propilo.

20 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R₄ es Br, metilo o etilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R₇ es



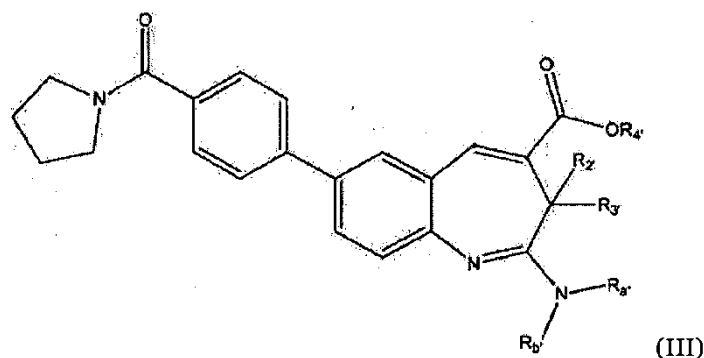
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, R₇ es



25 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que al menos uno de R_a y R_b no es hidrógeno; o uno de R_a y R_b es alquilo y el otro es hidrógeno; o uno o más de R_a y R_b es alquilo sustituido con R_e; o ambos R_a y R_b son alquilo; o uno de R_a y R_b es R_e y el otro de R_a y R_b es hidrógeno.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que al menos uno de R₂ y R₃ no es hidrógeno; o R₂ y R₃ están conectados para formar un carbociclo saturado, preferiblemente el carbociclo saturado es ciclopropilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto tiene la fórmula III:



o una sal de éste,

5 en el que R₂' y R₃' se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, en el que el alquilo C₁-C₆ está sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ceto, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, arilo, heteroarilo o hidroxilo, o R₂' y R₃' junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 miembros, o R₃' y uno de R_a' o R_b', junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros;

R₄' es alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con uno o más -OH; y

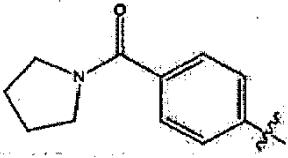
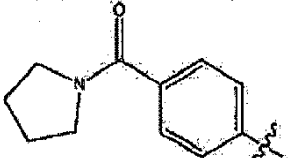
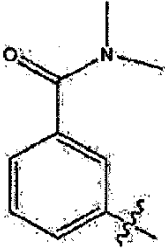
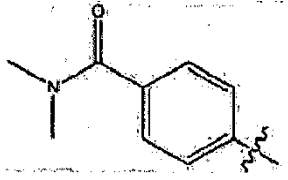
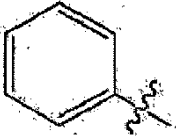
10 R_a' y R_b' se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, en el que el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más -OH, o R₃' y uno de R_a' o R_b' junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-7 miembros.

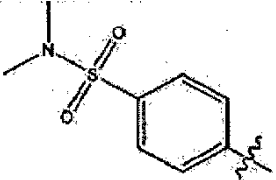
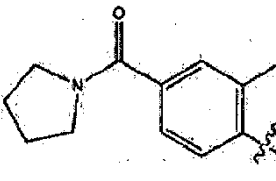
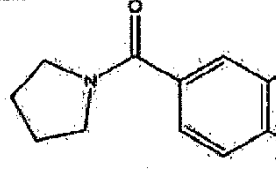
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R₂' y R₃' son cada uno H; o R₂' o R₃' es alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido; o R₂' o R₃' es metilo; o ambos R₂' y R₃' son cada uno metilo; o R₂' y R₃', junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo saturado que tiene de 3 a 7 miembros, preferiblemente un anillo ciclopropilo.

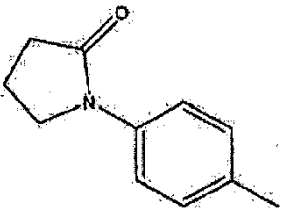
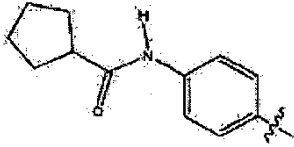
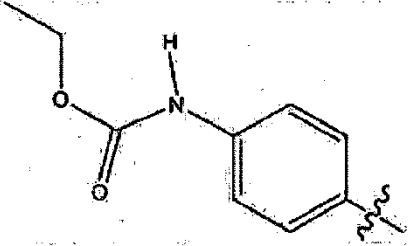
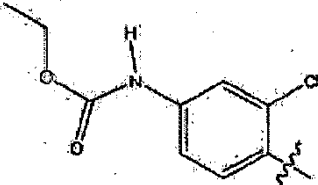
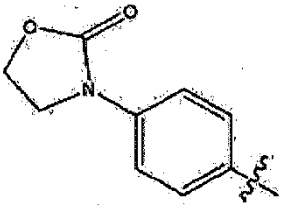
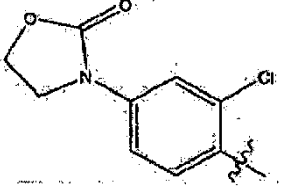
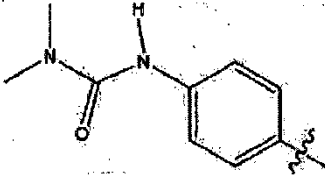
15 12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

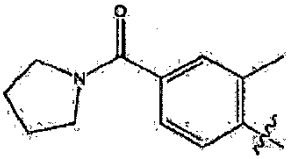
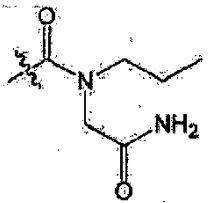
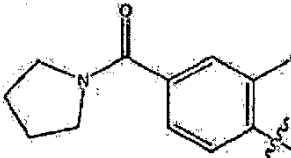
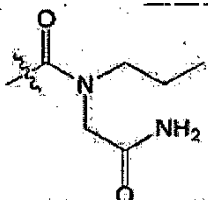
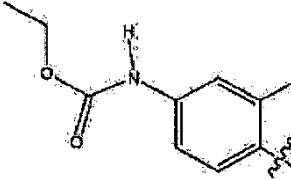
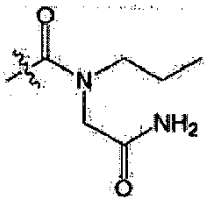
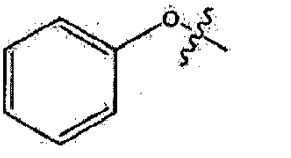
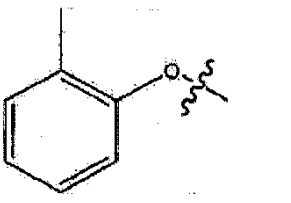
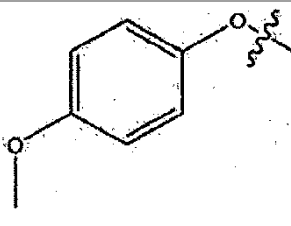
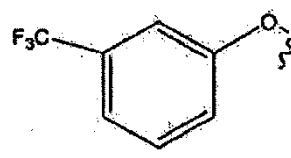
13. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R₇, R₄, R₂, R₃, R_a y R_b son como se muestra en la Tabla 1:

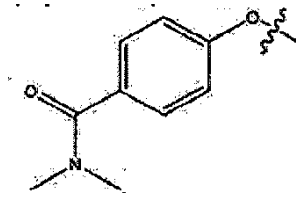
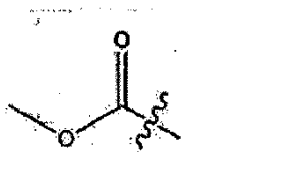
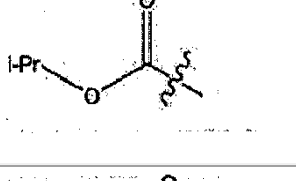
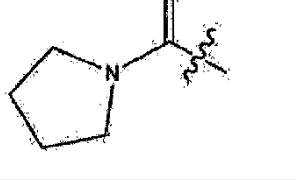
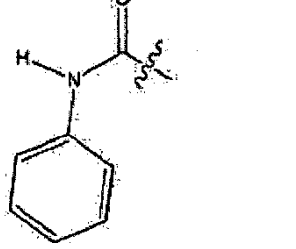
Tabla 1

No. de compuesto	R ₇	R ₄	R ₂ , R ₃	R _a	R _b
3010		COOH	H, H	H	H
3009		CONH-i-Pr	H, H	H	H
3058		COOEt	H, H	H	H
2937		COOEt	H, H	H	H
2882		COOEt	H, H	H	H

No. de compuesto	R ₇	R ₄	R ₂ , R ₃	R _a	R _b
3096	2-metilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3141	2-i-Pr-fenilo	COOEt	H, H	H	H
3287	3-metilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3272	4-metilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3162	2,6-dimetilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3264	2-metoxifenilo	COOEt	H, H	H	H
3267	3-metoxifenilo	COOEt	H, H	H	H
3098	4-metoxifenilo	COOEt	H, H	H	H
3127	2-clorofenilo	COOEt	H, H	H	H
3155	2,3-diclorofenilo	COOEt	H, H	H	H
3102	3,4-diclorofenilo	COOEt	H, H	H	H
3294	2-cloro-3-metilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3386	2-cloro-3-metoxifenilo	COOEt	H, H	H	H
3126	2-trifluorometilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3059	3-trifluorometilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3101	4-etoxicarbonilfenilo	COOEt	H, H	H	H
3156	4-nitro	COOEt	H, H	H	H
3055		COOEt	H, H	H	H
3119		COOEt	H, H	H	H
3322		COOEt	H, H	H	H

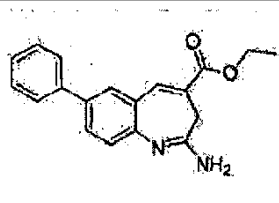
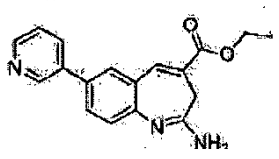
No. de compuesto	R ₇	R ₄	R ₂ , R ₃	R _a	R _b
3190		COOEt	H, H	H	H
3198		COOEt	H, H	H	H
3199		COOEt	H, H	H	H
3261		COOEt	H, H	H	H
3300		COOEt	H, H	H	H
3387		COOEt	H, H	H	H
3290		COOEt	H, H	H	H

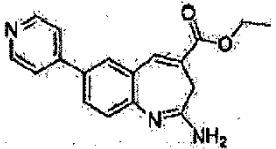
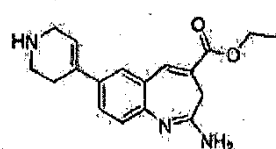
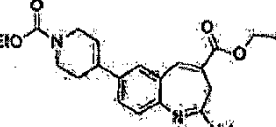
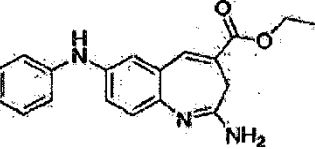
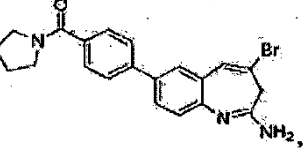
No. de compuesto	R ₇	R ₄	R ₂ , R ₃	R _a	R _b
3343			H, H	H	H
3342			H, H	H	H
3336			H, H	H	H
2946		COOEt	H, H	H	H
3128		COOEt	H, H	H	H
3125		COOEt	H, H	H	H
3046		COOEt	H, H	H	H

No. de compuesto	R ₇	R ₄	R ₂ , R ₃	R _a	R _b
3093		COOEt	H, H	H	H
3057		COOEt	H, H	H	H
3197		COOEt	H, H	H	H
3094		COOEt	H, H	H	H
3095		COOEt	H, H	H	H

14. Un compuesto de la reivindicación 2 seleccionado de uno de los compuestos de la Tabla 1A:

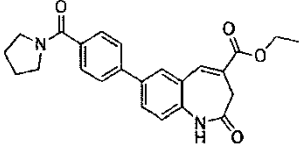
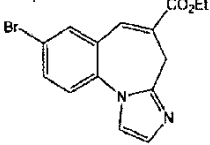
Tabla 1A

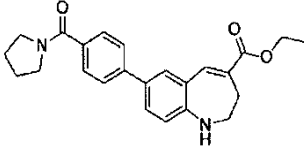
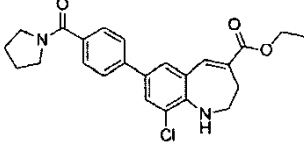
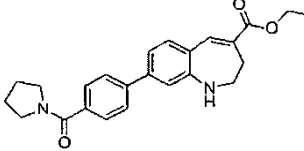
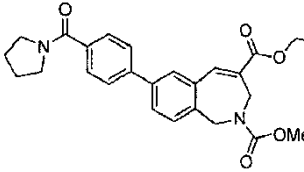
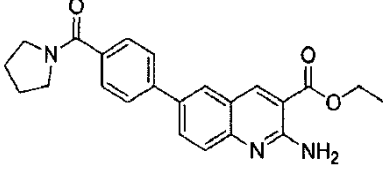
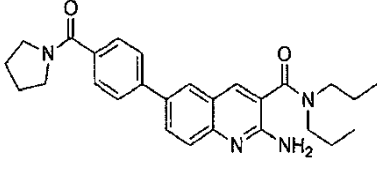
2882	
2935	

3036	
3142	
3202	
3097	
3444	

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

15. Un compuesto seleccionado de compuesto

764		
2895		

2997		
3054		
3062		
3228		
2881		, y
2988		

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

- 5 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y 13-15 para uso en el tratamiento de una afección seleccionada de cáncer, una enfermedad asociada con complejos inmunes, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, inmunodeficiencia, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto frente a huésped, alergia, enfermedad cardiovascular, enfermedad fibrótica, asma, y sepsis.

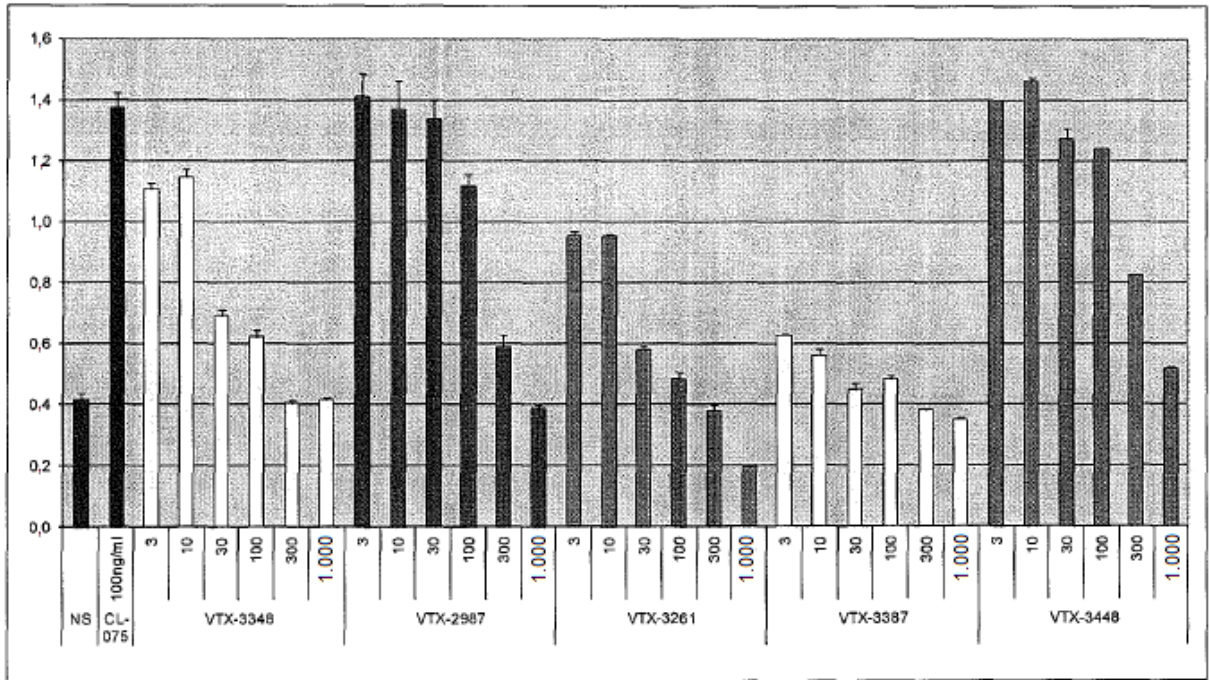


Figura 1

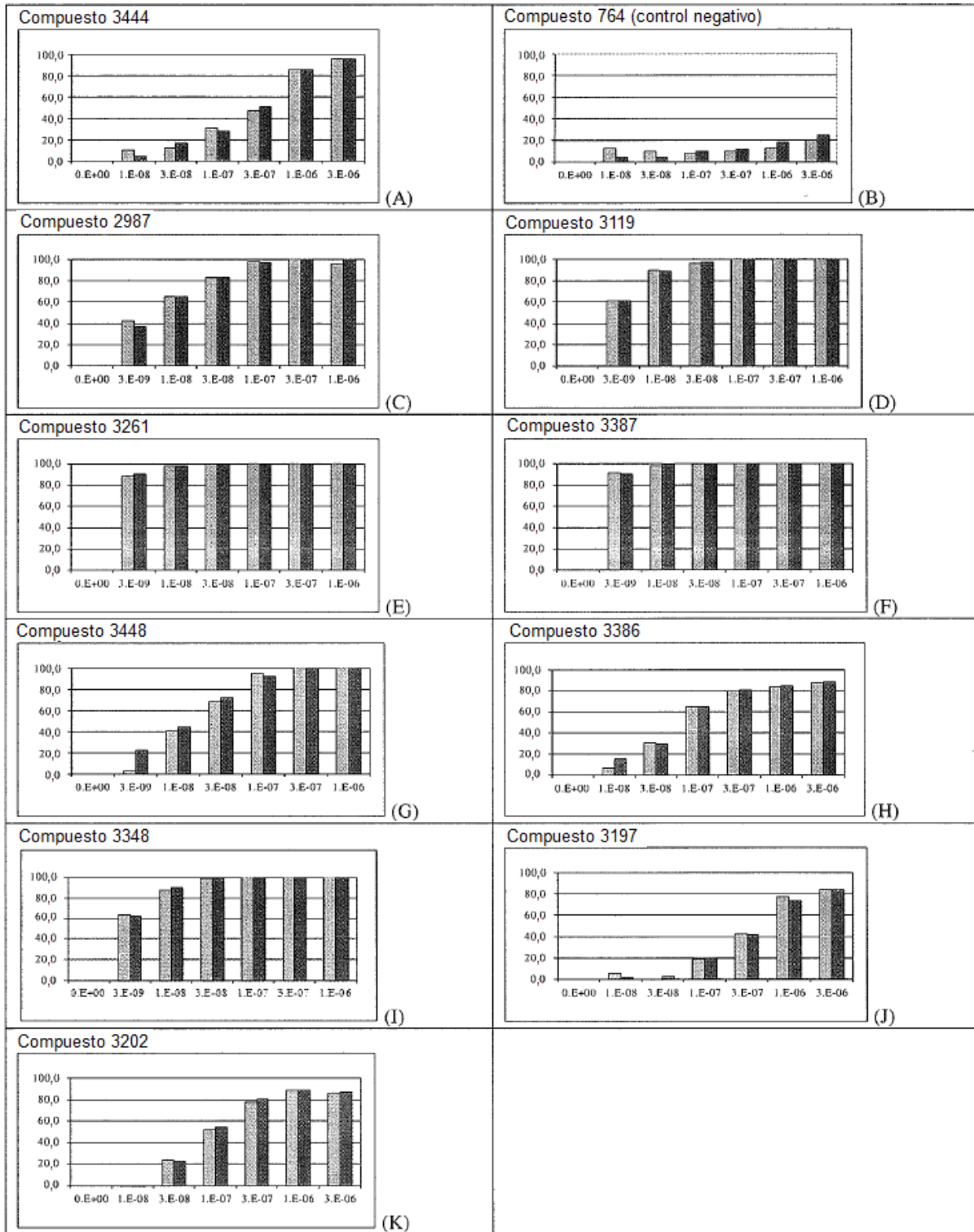


Figura 2