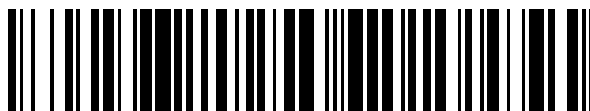


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 629**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 223/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2010 PCT/US2010/045934**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.02.2011 WO2011022508**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2010 E 10810563 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2467377**

54 Título: **Benzoazepinas sustituidas como moduladores del receptor tipo Toll**

30 Prioridad:

20.08.2009 US 235586 P
18.08.2009 US 234969 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%)
12651 High Bluff Drive Suite 200
San Diego, CA 92130, US y
ARRAY BIOPHARMA, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

HOWBERT, JAMES, JEFFRY;
DIETSCH, GREGORY;
HERSHBERG, ROBERT;
BURGESS, LAURENCE, E.;
LYSSIKATOS, JOSEPH, P.;
NEWHOUSE, BRAD y
YANG, HONG, WOON

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

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

ES 2 620 629 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 del receptor tipo Toll

Esta solicitud reivindica la prioridad a la Solicitud de la patente provisional U.S. N.º 61/234.969 presentada el 18 de agosto de 2009 y la Solicitud de la patente provisional U.S. N.º 61/235.586 presentada el 20 de agosto de 2009.

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

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

Descripción del estado de la técnica

10 La estimulación del sistema inmune, que incluye la estimulación de una o ambas inmunidad innata e inmunidad adaptativa, es un fenómeno complejo que puede producir resultados fisiológicos protectores o adversos para el huésped. En los últimos años ha aumentado el interés en los mecanismos subyacentes de inmunidad innata, que se considera para iniciar y apoyar la inmunidad adaptativa. Este interés se ha alimentado en parte por el reciente descubrimiento de una familia de proteínas receptoras de reconocimiento de patrones altamente conservadas
15 conocidas como receptores tipo Toll (TLRs) que se considera que están implicados en la inmunidad innata como receptores de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Por lo tanto, las composiciones y métodos útiles para modular la inmunidad innata son de gran interés, ya que pueden afectar los enfoques terapéuticos de afecciones que implican autoinmunidad, inflamación, alergia, asma, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra huésped (GvHD), infección, cáncer e inmunodeficiencia.

20 Los receptores tipo Toll (TLR) son proteínas de transmembrana tipo I que permiten a organismos (que incluyen 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 señales por medio de moléculas adaptadoras tales como MyD88 (factor de diferenciación mieloide
25 88). Existe una homología tan alta en los dominios citoplásmicos de los TLR que, inicialmente, se sugirió que existen vías de señalización similares para todos los TLR (Re, F., Strominger, J. L., Immunobiology 2004, 209: 191-198). En efecto, todos los TLRs pueden activar las NF- κ B y MAP quinasas; sin embargo, los perfiles de liberación de citoquinas/quimioquinas derivados de la activación de TLR parecen únicos para cada TLR. Además, la vía de señalización que estimulan los TLRs es muy similar a la vía que induce el receptor de citoquinas IL-1R. Esto puede ser debido a la homología que comparten estos receptores, es decir, los dominios TIR (homología de Toll/IL-1R). Una vez que se activa el dominio TIR en TLRs y se recluta MyD88, se produce la activación de la familia de IRAK de serina/treonina quinasas que finalmente promueve la degradación de I κ -B y la activación de NF- κ B (Means TK et al., Life Sci. , 68: 241 - 258). Aunque parece que esta cascada está diseñada para permitir que los estímulos extracelulares promuevan eventos intracelulares, existen pruebas de que algunos TLR migran a los endosomas
30 donde también se puede iniciar la señalización. Este proceso puede permitir un contacto íntimo con los microbios engullidos y se ajusta al papel que cumplen estos receptores en la respuesta inmune innata (Underhill, D. M., y col., Nature 1999, 401: 811-815). Este proceso también podría permitir que los ácidos nucleicos del huésped, liberados por los tejidos dañados (por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria) o la apoptosis desencadenen una respuesta a través de la presentación endosomal. Entre los mamíferos, hay 11 TLRs que coordinan esta respuesta rápida. En la actualidad se ha demostrado una hipótesis presentada hace años (Janeway, CA, Jr., Cold Spring Harb, Syrup, Quant. Biol. 1989, 54: 1-13) de que la respuesta inmune innata inicia la respuesta inmune adaptativa a través del patrón de activación de TLR causado por microbios. En consecuencia, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) presentados por un grupo diverso de organismos infecciosos producen una respuesta inmune innata que implica ciertas citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento, seguida de una respuesta inmune adaptativa precisa adaptada al patógeno infeccioso a través de la presentación del antígeno que da como resultado
45 la producción de anticuerpos y generación de células T citotóxicas.

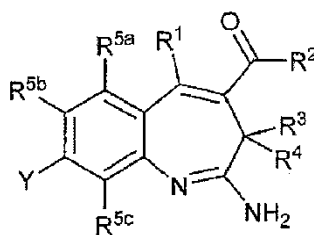
El lipopolisacárido bacteriano Gram-negativo (LPS) se ha apreciado durante mucho tiempo como un adyuvante e inmunoestimulante y como una herramienta farmacológica para inducir una reacción inflamatoria en mamíferos similar al choque séptico. Mediante el uso de un enfoque genético, TLR4 se identificó como el receptor de LPS. El descubrimiento de que el LPS es un agonista de TLR4 ilustra la utilidad de la modulación de TLR para la terapia con vacuna y enfermedad humana (Aderem, A. Ulevitch, R. J., Nature 2000, 406: 782-787). En la actualidad se aprecia que varios agonistas de TLR pueden activar células B, neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, células endoteliales y varios tipos de epitelios además de regular la proliferación y apoptosis de ciertos tipos de células.
50

Hasta la fecha, TLR7 y TLR8, que son algo similares, se han caracterizado como receptores de ARN de cadena simple hallados en los compartimientos endosómicos y por lo tanto se considera que son importantes para la respuesta inmune a la exposición viral. El imiquimod, un fármaco antiviral/anticanceroso tópico aprobado, se ha descrito recientemente como un agonista de TLR7 que ha demostrado eficacia clínica en ciertos trastornos de la piel (Miller RL et al., Int. J. Immunopharm., 1999, 21: 1 -14). Este fármaco de molécula pequeña se ha descrito como un
55

mimético estructural de ARNss. TLR8 se describió por primera vez en 2000 (Du, X. et al., European Cytokine Network 2000 (Sept.), 11 (3): 362-371) y rápidamente se le atribuyó estar involucrado con la respuesta inmune innata a la infección viral Miettinen, M., et al., Genes and Immunity 2001 (Oct.), 2 (6): 349 - 355).

5 Recientemente se informó que ciertos compuestos de 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. Immunol., 3: 499). Las imidazoquinolinas son potentes activadores sintéticos de células inmunes con propiedades antivirales y antitumorales. Usando macrófagos de ratones de tipo salvaje y deficientes en MyD88, Hemmi et al. informaron recientemente que dos imidazoquinolinas, imiquimod y resiquimod (R848), inducen el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina 12 (IL-12) y activan NF- κ B sólo en células de tipo salvaje, en consonancia 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 TLRs no produjeron citoquinas detectables en respuesta a estas imidazoquinolinas. Además, las imidazoquinolinas indujeron la proliferación dependiente de la dosis de células B esplénicas y la activación de cascadas de señalización intracelular en células de ratones de tipo salvaje pero no de TLR7 $-/-$. El análisis de luciferasa determinó que la expresión de TLR7 humano, pero no de TLR2 o TLR4, en células de riñón embrionarias humanas produce la activación de NF- κ B en respuesta al resiquimod. Los hallazgos de Hemmi et al. en consecuencia sugieren que estos compuestos de imidazoquinolina son ligandos no naturales de TLR7 que pueden inducir señalización a través de TLR7. Recientemente se informó que R848 es también un ligando para TLR8 humano (Jurk M., et al (2002) Nat. Immunol., 3: 499).

20 WO 2007/024612 se refiere a benzoazepinas 8-sustituidas como moduladores de TLR, es decir, compuestos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. Más específicamente, se proporcionan los compuestos de la fórmula I,



I

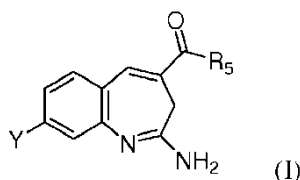
donde Y, R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, y R^{5c} son como se definen dicho documento de patente.

25 Teniendo en cuenta el gran potencial terapéutico de los compuestos que modulan los receptores tipo toll, y a pesar del trabajo que ya se ha realizado, existe una necesidad sustancial de ampliar su uso y beneficios terapéuticos.

Compendio de la invención

Las composiciones descritas en la presente son útiles para modular las respuestas inmunitarias in vitro e in vivo. Tales composiciones se usarán en una serie de aplicaciones clínicas, tales como en métodos para tratar o prevenir afecciones que implican actividad inmune indeseada, que incluye los trastornos inflamatorios y autoinmunes.

30 La invención se define en las reivindicaciones. Específicamente, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I:



o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

Y es $-(O)_x(CH_2)_iR^{11}$;

35 x se selecciona de 0 y 1;

y se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

R¹¹ se selecciona de arilo, heteroarilo y heterociclo saturado o parcialmente saturado, en donde cuando x es 0, dicho arilo o heteroarilo está sustituido con T;

R¹² se selecciona de cicloalquilo C₃-C₁₂ y arilo;

T se selecciona de heterociclo, $-(CHR^7)_zOR^9$, $-(O)_u(CH_2)_2C(O)R^8$, $-OSO_2R^{13}$ y $-CH(OH)CH_2OH$;

R^7 es H o $-OH$;

R^8 se selecciona de $-OR^{10}$ y alquilo C_1-C_{12} ;

R^9 se selecciona de alquilo C_1-C_{12} y H;

- 5 R^{10} se selecciona de alquilo C_1-C_{12} , $-(CH_2)R^{12}$ e hidrógeno, en donde dicho alquilo C_1-C_{12} está opcionalmente sustituido con halógeno, amina, alquil C_1-C_{12} -amina o di(alquil C_1-C_{12})amina;

R^{13} se selecciona de $-OH$, alquilo C_1-C_{12} , CF_3 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclo, arilo y heteroarilo;

u se selecciona de 0 y 1;

z se selecciona de 1, 2 y 3;

- 10 s se selecciona de 1 y 2;

R^5 se selecciona de $-NR^3R^4$ y $-OR^{10}$;

R^3 y R^4 se seleccionan, de modo independiente, de H, alquilo C_1-C_{12} y $-(O)_q(CH_2)_rP$; en donde dicho alquilo C_1-C_{12} está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$;

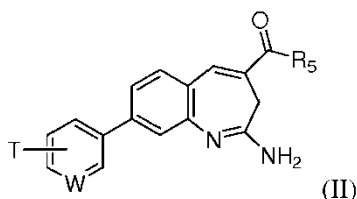
q se selecciona de 0 y 1;

- 15 r se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

P se selecciona de arilo, $-SO_2R^6$ y heterociclo; y

R^6 se selecciona de $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_{12})$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_{12})_2$,

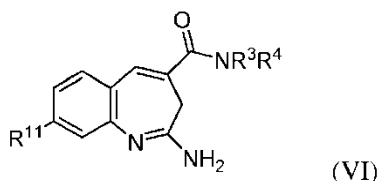
La invención también se refiere a un compuesto que tiene la fórmula II:



- 20 o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde:

W se selecciona de N, C-T y CH; y T y R^5 son como se definen en la fórmula I.

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



o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

- 25 R^{11} se selecciona de arilo y heterociclo saturado o parcialmente saturado, en donde dicho arilo está sustituido con T;

T se selecciona de heterociclo, $-(O)_u(CH_2)_s(O)R^8$ y $-CH(OH)CH_2OH$;

R^8 se selecciona de $-OR^{10}$ y alquilo C_1-C_{12} ;

R^{10} se selecciona de alquilo C_1-C_{12} , $-(CH_2)R^{12}$ e hidrógeno, en donde dicho alquilo C_1-C_{12} está opcionalmente sustituido con halógeno, amina, alquil C_1-C_{12} -amina o di(alquil C_3-C_{12})amina;

- 30 R^{12} se selecciona de cicloalquilo C_3-C_{12} y arilo;

u se selecciona de 0 y 1;

s se selecciona de 1 y 2; y

R³ y R⁴ son, de modo independiente, alquilo C₁-C₁₂; en donde dicho alquilo C₁-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

5 Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por consiguiente, esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal de este, en combinación con un segundo agente terapéutico.

También se describen métodos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende 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 este. En un aspecto, el método inhibe la señalización inmunoestimuladora mediada por TLR7 y/o TLR8.

10 También se describen métodos para modular la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto, que comprende administrar a un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar una inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8, un compuesto de la invención, o una sal de este, en una cantidad efectiva para inhibir la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en el sujeto.

15 También se describen métodos para modular la inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en un sujeto, que comprende administrar a un paciente que tiene o está en riesgo de desarrollar una inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8, un compuesto de la invención, o una sal de este, en una cantidad efectiva para promover la a inmunoestimulación mediada por TLR7 y/o TLR8 en el sujeto.

20 También describen métodos para para tratar o prevenir una enfermedad o afección mediante la modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8, que comprende 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 este.

También se describen métodos para modular el sistema inmune de un mamífero, que comprende administrar a un mamífero un compuesto de la invención, o una sal de este, en una cantidad efectiva para modular dicho sistema inmune.

25 También se proporciona un compuesto de la invención, o una sal de este para usar como medicamento en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas en la presente (por ejemplo, cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto y enfermedad de injerto versus huésped) en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que sufre de tal enfermedad o afección. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal de este, en la preparación de un medicamento para el
30 tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en la presente (por ejemplo, cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto y enfermedad de injerto versus huésped) en un mamífero, por ejemplo un ser humano, que sufre de tal enfermedad o afección.

35 También se proporciona un compuesto de la invención, o una sal de este para usar como medicamento en la prevención de las enfermedades o afecciones descritas en la presente (por ejemplo, cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto, enfermedad de injerto versus huésped) en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, expuesto o predispuesto a la enfermedad o afección, pero el mamífero todavía no experimenta ni exhibe síntomas de tal enfermedad o afección. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal de este, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las
40 enfermedades y afecciones descritas en la presente (por ejemplo, cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto y enfermedad de injerto versus huésped) en un mamífero, por ejemplo un humano, que sufre de tal enfermedad o afección.

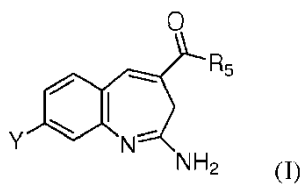
La enfermedad o afección se selecciona de, por ejemplo, cáncer, enfermedad autoinmune, enfermedad infecciosa, trastorno inflamatorio, rechazo de injerto y enfermedad de injerto versus huésped.

45 Esta invención también proporciona kits que comprenden uno o más compuestos de la invención, o una sal de este. El kit también puede comprender un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico.

50 Las ventajas adicionales y características novedosas de esta invención se expondrán en parte en la descripción que sigue y en parte se harán evidentes para los expertos en la técnica después del examen de la siguiente memoria descriptiva o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se pueden obtener y alcanzar por medio de las instrumentaciones, combinaciones, composiciones y métodos particularmente indicados en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

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



o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

Y es $-(O)_x(CH_2)_yR^{11}$;

x se selecciona de 0 y 1;

5 y se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

R^{11} se selecciona de arilo, heteroarilo y heterociclo saturado o parcialmente saturado, en donde cuando x es 0, dicho arilo o heteroarilo está sustituido con T;

R^{12} se selecciona de cicloalquilo C_3-C_{12} y arilo;

T se selecciona de heterociclo, $-(CHR^7)_zOR^9$, $-(O)_u(CH_2)_sC(O)R^8$, $-OSO_2R^{13}$ y $-CH(OH)CH_2OH$;

10 R^7 es H o $-OH$;

R^8 se selecciona de $-OR^{10}$ y alquilo C_1-C_{12} ;

R^9 se selecciona de alquilo C_1-C_{12} y H;

R^{10} se selecciona de alquilo C_1-C_{12} , $-(CH_2)R^{12}$ e hidrógeno, en donde dicho alquilo C_1-C_{12} está opcionalmente sustituido con halógeno, amina, alquil C_1-C_{12} -amina o di(alquil C_1-C_{12})amina;

15 R^{13} se selecciona de $-OH$, alquilo C_1-C_{12} , CF_3 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclo, arilo y heteroarilo;

u se selecciona de 0 y 1;

z se selecciona de 1, 2 y 3;

s se selecciona de 1 y 2;

R^5 se selecciona de $-NR^3R^4$ y $-OR^{10}$;

20 R^3 y R^4 se seleccionan, de modo independiente, de H, alquilo C_1-C_{12} y $-(O)_q(CH_2)_rP$; en donde dicho alquilo C_1-C_{12} está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$;

q se selecciona de 0 y 1;

r se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

P se selecciona de arilo, $-SO_2R^6$ y heterociclo; y

25 R^6 se selecciona de $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_{12}), $-N$ (alquilo C_1-C_{12})₂;

En una realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, donde R^{11} es arilo o heteroarilo y $x + y \geq 1$.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, donde R^{11} es arilo o heteroarilo y R^{11} está sustituido con T.

30 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, donde R^{11} es arilo o heteroarilo y R^5 es NR^3R^4 , donde al menos uno de R^3 o R^4 es $[(O)_q(CH_2)_rP]$ y $q + r \geq 1$.

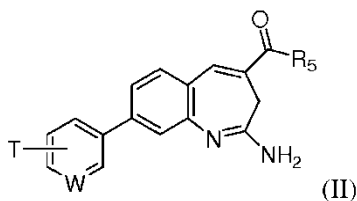
En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, donde R^{11} es arilo o heteroarilo, R^{11} está sustituido con T, T es $-(O)_u(CH_2)_sC(O)R^8$ y $u + s \geq 2$.

35 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, donde R^{11} es arilo o heteroarilo, R^{11} está sustituido con T y T se selecciona de heterociclo, $-(CHR^7)_zOR^9$, $-(O)_u(CH_2)_sC(O)R^8$ y $-OSO_2R^{13}$.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I, donde R^{11} se selecciona de arilo C_6-C_{10} , heteroarilo que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S y heterociclo saturado o parcialmente saturado que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde cuando x es 0, donde

dicho arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo comprende 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S está sustituido con T.

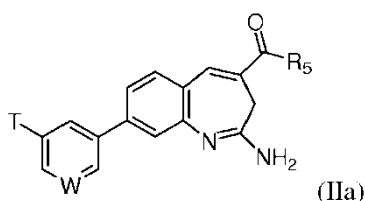
Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula II:



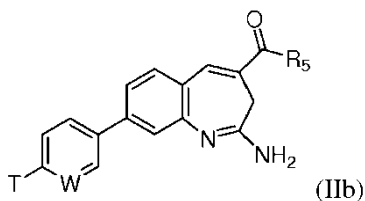
o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde:

5 W se selecciona de N, C-T y CH y T y R⁵ son como se definieron con anterioridad en la fórmula I.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula IIa:



o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula IIb:



10

o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables en donde

W se selecciona de N, C-T y CH y T y R⁵ son como se definieron con anterioridad en la fórmula I.

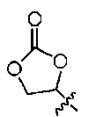
En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula II, IIa o IIb o una de sus sales, en donde W es CH.

15 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, II, IIa o IIb o una de sus sales, en donde T es -(O)_u(CH₂)_sC(O)R⁸. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde u es 1 y s es 1. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde u es 0 y s es 1. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde u es 0 y s es 2. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde R⁸ es -O-alquilo. En una
 20 realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde R⁸ es -O-alquilo y alquilo se selecciona de metilo, etilo, isopropilo e isobutilo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, II, IIa o IIb o una de sus sales, en donde T es heterociclo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde el heterociclo se selecciona de dihidrofuranona y dioxolanona. En una realización, la invención se refiere a a
 25 compuesto, en donde heterociclo se selecciona de



y



En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, II, IIa o IIb o una de sus sales, en donde T es $-(CHR^7)_zOR^9$.

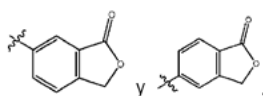
En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, II, IIa o IIb o una de sus sales, en donde T es $-OSO_2R^{13}$. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde R^{13} es $-CF_3$.

5 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula II, IIa o IIb o una de sus sales, en donde W es N. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde T es $-(CHR^7)_zOR^9$. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde z es 1 y R^7 y R^9 son ambos hidrógeno. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde z es 2, R^7 es OH o H y R^9 es H.

10 En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, que tiene la fórmula I, en donde $x = 0$ e $y = 3$.

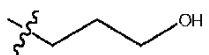
En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, que tiene la fórmula I, en donde R^{11} es fenilo.

15 En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, que tiene la fórmula I, en donde R^{11} es heterociclo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde dicho heterociclo es heterociclo parcialmente saturado. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde dicho heterociclo es morfolina. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde dicho heterociclo es isobenzofuranona. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde dicha isobenzofuranona se selecciona de

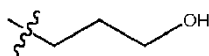


20 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales que tiene la fórmula I, II, IIa, IIb, en donde R^5 es $-OR^{10}$. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde R^{10} es alquilo C_1-C_{12} . En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde R^{10} es etilo.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto o su sal que tiene la fórmula I, II, IIa, IIb, en donde R^5 es $-NR^3R^4$. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde, R^3 y R^4 son ambos alquilo C_1-C_{12} . En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde R^3 y R^4 son ambos propilo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde al menos uno de R^3 o R^4 es alquilo C_1-C_{12} sustituido con un $-OH$. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde al menos uno de R^3 o R^4 es



30 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde uno de R^3 o R^4 es el R^3 restante o R^4 es propilo.



En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I o una de sus sales, en donde $t = 3$.

35 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I o una de sus sales, en donde P se selecciona de arilo, heterociclo y $-SO_2R^6$.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I o una de sus sales, en donde P es heterociclo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o su sal, en donde P se selecciona de piperidina y pirrolidina.

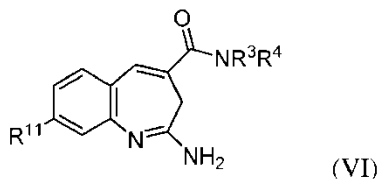
40 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I o una de sus sales, en donde P es arilo.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I o una de sus sales, en donde P es $-SO_2R^6$. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde dicho R^6 es $-NH_2$.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I o una de sus sales, en donde $x = 0$ e $y = 0$. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, en donde R^{11} es arilo.

45

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



o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R¹¹ se selecciona de arilo y heterociclo saturado o parcialmente saturado, en donde dicho arilo está sustituido con T;

5 T se selecciona de heterociclo, $-(O)_u(CH_2)_sC(O)R^8$ y $-CH(OH)CH_2OH$;

R⁸ se selecciona de $-OR^{10}$ y alquilo C₁-C₁₂;

R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, $-(CH_2)R^{12}$ e hidrógeno, en donde dicho alquilo C₁-C₁₂ está opcionalmente sustituido con halógeno, amina, alquil C₁-C₁₂-amina o di(alquil C₁-C₁₂)amina;

R¹² se selecciona de cicloalquilo C₃-C₁₂ y arilo;

10 u se selecciona de 0 y 1;

s se selecciona de 1 y 2; y

R³ y R⁴ son, de modo independiente, alquilo C₁-C₁₂; en donde dicho alquilo C₁-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

15 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula VI o una sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R¹¹ es arilo sustituido con $-(O)_u(CH_2)_sC(O)R^8$. En otra realización, dicho R⁸ es $-OR^{10}$.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula VI, en donde:

R¹¹ se selecciona de arilo y heterociclo saturado o parcialmente saturado, en donde dicho arilo está sustituido con T;

T se selecciona de heterociclo y $-(O)_u(CH_2)_sC(O)R^8$;

20 R⁸ se selecciona de $-OR^{10}$ y alquilo C₁-C₁₂;

R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, $-(CH_2)R^{12}$ e hidrógeno, en donde dicho alquilo C₁-C₁₂ está opcionalmente sustituido con halógeno, amina, alquil C₁-C₁₂-amina o di(alquil C₁-C₁₂)amina;

R¹² se selecciona de cicloalquilo C₃-C₁₂ y arilo;

u se selecciona de 0 y 1;

25 s se selecciona de 1 y 2; y

R³ y R⁴ son, de modo independiente, alquilo C₁-C₁₂; en donde dicho alquilo C₁-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula VI, en donde:

R¹¹ es arilo sustituido con T;

30 T se selecciona de $-(O)_u(CH_2)_s(O)R^8$ y $-CH(OH)CH_2OH$;

R⁸ se selecciona de $-OR^{10}$ y alquilo C₁-C₁₂;

R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, $-(CH_2)R^{12}$ e hidrógeno, en donde dicho alquilo C₁-C₁₂ está opcionalmente sustituido con halógeno, amina, alquil C₁-C₁₂-amina o di(alquil C₁-C₁₂)amina;

R¹² se selecciona de cicloalquilo C₃-C₁₂ y arilo;

35 u se selecciona de 0 y 1;

s se selecciona de 1 y 2; y

R³ y R⁴ son, de modo independiente, alquilo C₁-C₁₂; en donde dicho alquilo C₁-C₁₂ está opcionalmente sustituido con

uno o más -OH.

5 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula VI, en donde R³ y R⁴ son, de modo independiente, alquilo C₁-C₁₂; y también en donde uno de R³ y R⁴ está sustituido con uno o más -OH mientras que el otro no está sustituido. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula VI, en donde R³ y R⁴ son, de modo independiente, alquilo C₁-C₁₂ no sustituido. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula VI, en donde R¹¹ es arilo. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula VI, en donde R¹¹ es fenilo. En otra realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula VI, en donde R¹¹ es heterociclo saturado o parcialmente saturado.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, seleccionado de un compuesto en la Tabla 1. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, seleccionado del compuesto 196, 197, 183, 191, 192, 193, 199, 205, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 223, 224, 226 y 225. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, seleccionado del compuesto 113, 175, 116, 118 y 177. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, seleccionado del compuesto 148, 185, 184, 200, 198, 221 y 222. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, seleccionado del compuesto 198, 225, 191, 192, 193, 196, 197, 221, 205, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 222, 223 y 224. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, seleccionado del compuesto 198, 225, 191, 192, 193, 197, 221, 205, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 222 y 223. En una realización, la invención se refiere a un compuesto o una de sus sales, seleccionado del compuesto 191, 196 y 224.

20 En una realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula I. En una realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula II. En una realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula IIa. En una realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula IIb. En una realización, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula VI.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención o su sal, en donde la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

25 Otro aspecto de la invención se refiere a un kit para tratar una condición mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende:

(a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (b) opcionalmente instrucciones para usar.

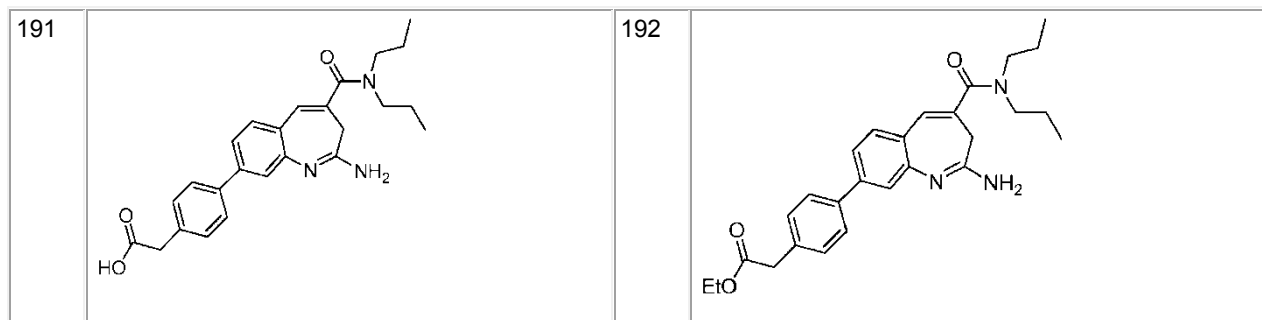
30 En una realización, el kit también comprende (c) una segunda composición farmacéutica, en donde la segunda composición farmacéutica comprende un segundo compuesto para tratar una condición mediada por TLR7 y/o TLR8.

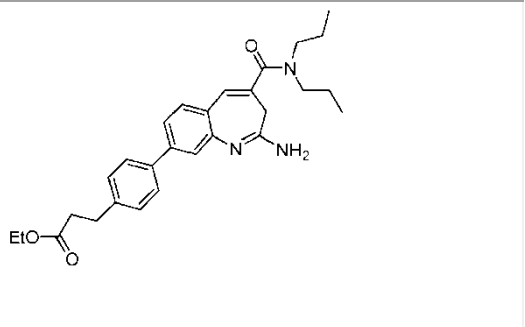
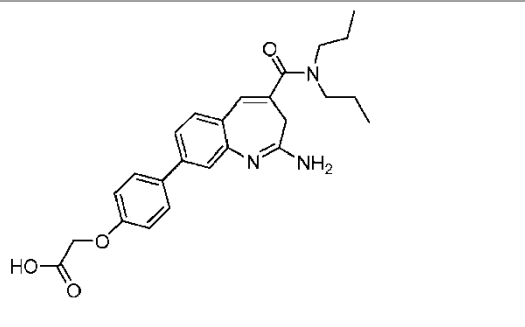
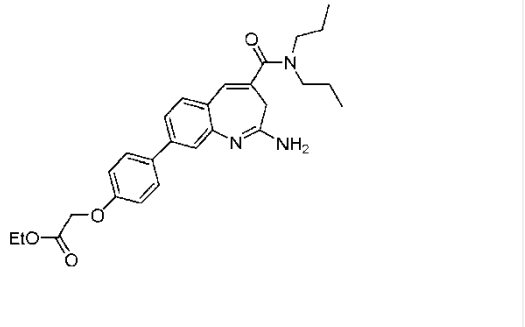
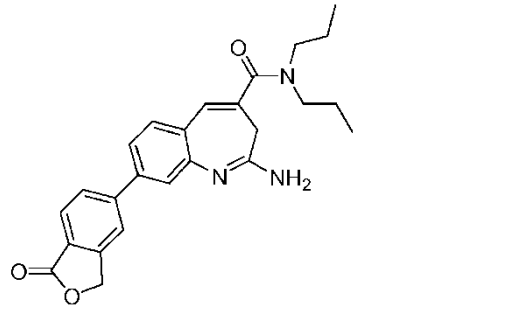
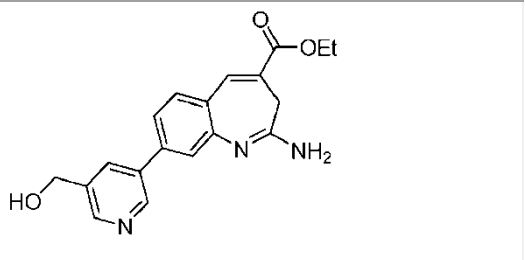
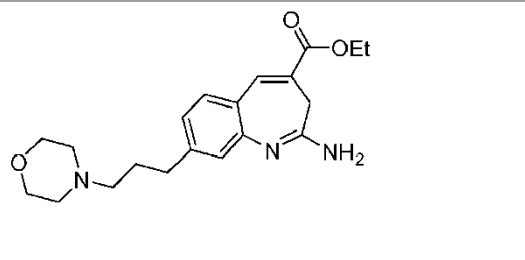
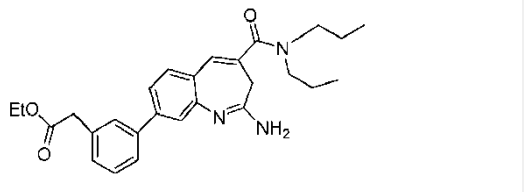
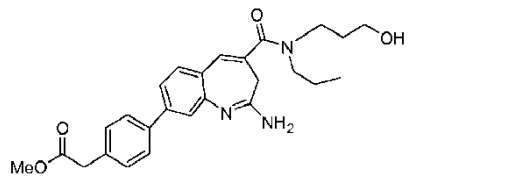
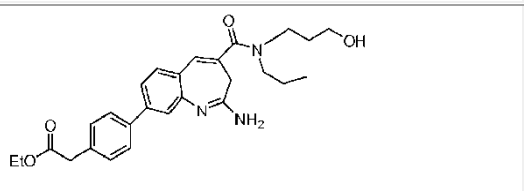
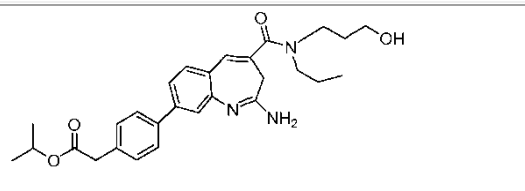
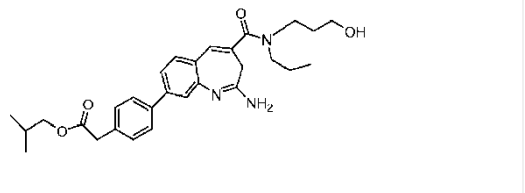
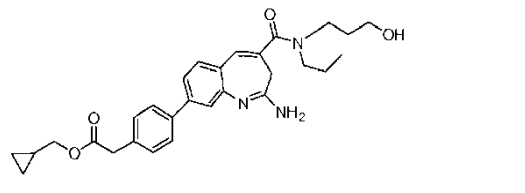
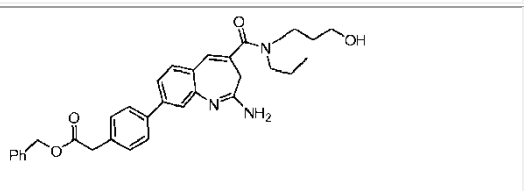
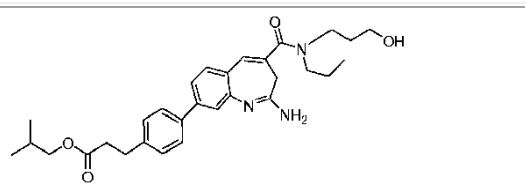
En una realización, el kit también comprende instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de dicha primera y segunda composición farmacéutica a un paciente que lo necesita.

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

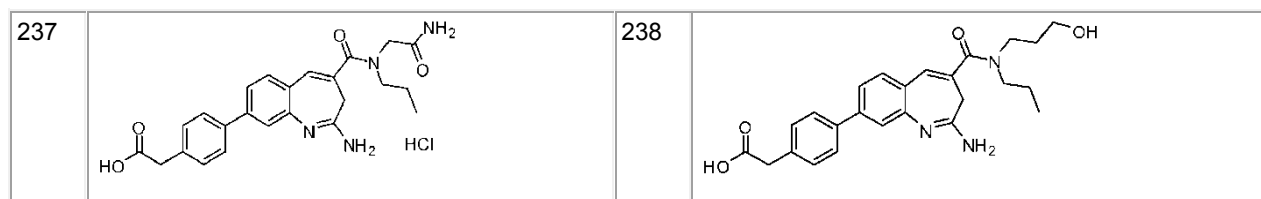
40 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención o su sal, para usar como un medicamento para tratar una condición mediada por TLR7 y/o TLR8 en un humano o animal. En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención o su sal, en la producción de un medicamento para el tratamiento de una condición de crecimiento celular anormal en un humano o animal.

También se describe un método de tratamiento de una condición mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o su sal.



193		196	
197		198	
199		200	
205		213	
214		215	
216		217	
218		219	

221		222	
223		224	
226		201	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	



5 En un aspecto, la invención incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un valor $MC_{50} \leq 25.000$ nM para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un valor $MC_{50} \leq 10.000$ nM para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un valor $MC_{50} \leq 1.000$ nM para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un valor $MC_{50} \leq 100$ nM para TLR8. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un valor $MC_{50} \leq 25$ nM para TLR8.

10 En un aspecto, la invención incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un valor $MC_{50} \leq 25.000$ nM para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un valor $MC_{50} \leq 10.000$ nM para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un valor $MC_{50} \leq 1.000$ nM para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un valor $MC_{50} \leq 100$ nM para TLR7. En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un valor $MC_{50} \leq 25$ nM para TLR7.

15 En un aspecto, la invención no incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un $MC_{50} > 25.000$ para TLR7. En un aspecto, la invención no incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con un $MC_{50} > 25.000$ para TLR8. En un aspecto, la invención no incluye un compuesto de la fórmula (I) o su sal, con valores $MC_{50} > 25.000$ tanto para TLR7 como para TLR8.

20 También se describen fármacos blandos (también conocidos como "antefármacos"). "Los fármacos blancos" se pueden definir como compuestos químicos biológicamente activos (fármacos) que se desactivan metabólicamente después de lograr su papel terapéutico en su sitio de acción designado. El uso de fármacos blandos, en vez de sus análogos no desactivables, pueden evitar efectos colaterales no deseados. En un aspecto, la disposición metabólica de los fármacos blandos tiene lugar con una tasa controlable de una manera predecible. Una realización de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) que son fármacos blandos. Específicamente, la invención se refiere a compuestos que se diseñan para escindirse in vivo, después de lograr su efecto terapéutico, en un resto menos activo. La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) que se diseñan para escindirse in vivo, después de lograr su efecto terapéutico, en un resto no tóxico. Los fármacos blandos de la invención incluyen compuestos tales como compuesto 225, 192, 193, 197, 198, 205, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 221, 222 y 223.

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

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

35 Una estructura química que muestra una representación de líneas de puntos para un enlace químico indica que el enlace está opcionalmente presente. Por ejemplo, una línea de puntos trazada cerca de un enlace simple sólido indica que el enlace puede ser un enlace simple o un enlace doble.

Cuando un enlace con un sustituyente se muestra a través de un enlace que conecta a dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente se puede unir con cualquier átomo en el anillo.

40 El término "alquilo" como se usa en la presente se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o de cadena ramificada lineal que tiene uno a doce, que incluyen 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 donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con uno o más sustituyentes descritos más abajo. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen restos hidrocarbonados tales como, sin limitación: 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, $CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 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 ($CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-2-butilo ($C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 3-metil-1-butilo ($CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$), 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 ($CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 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 ($CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 3-metil-3-pentilo (-

(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo y 1-octilo.

5 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 10 átomos de carbono (C₂-C₁₀), que incluyen 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 sin limitación, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo, y similares, en donde el radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con uno o más sustituyentes descritos en la presente e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, de modo alternativo, orientaciones "E" y "Z". El término "alquenilo" incluye alilo.

10 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono (C₂-C₁₂), que incluyen dos a diez 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 sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo, y similares, en donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con uno o más sustituyentes descritos en la presente.

15 Los términos "carbociclo", "carbociclilo" o "cicloalquilo" se usan indistintamente en la presente y se refieren a un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a doce átomos de carbono (C₃-C₁₂), que incluyen de tres a diez átomos de carbono (C₃-C₁₀) y de tres a seis átomos de carbono (C₃-C₆). El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), en donde las estructuras policíclicas opcionalmente incluyen un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado o un anillo arilo o heteroarilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Los carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos de anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o 9 ó 10 átomos de anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6] o como sistemas en puente tales como biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano y biciclo[3,2,2]nonano. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, en una o más posiciones sustituibles con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Estos grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más grupos seleccionados, de modo independiente, 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) y dialquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆).

30 El término "cicloalquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico parcialmente insaturado que tiene de tres a diez átomos de carbono (C₃-C₁₀), que incluyen de tres a seis átomos de carbono (C₃-C₆) y que tiene al menos un enlace doble dentro del carbociclo.

35 El término "heteroalquilo" se refiere a radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), que incluyen de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆) y de uno a cuatro átomos de carbono (C₁-C₄), en donde al menos uno de los átomos de carbono está reemplazado con un heteroátomo seleccionado de N, O o S y en donde el radical puede ser un radical carbonado o radical de heteroátomo (es decir, el heteroátomo puede aparecer en el medio o en el extremo del radical). El radical heteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con uno o más sustituyentes descritos en la presente. El término "heteroalquilo" comprende radicales alcoxi y heteroalcoxi.

40 Los términos "heterocicloalquilo", "heterociclo" y "heterociclilo" se usan indistintamente en la presente y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 8 átomos del anillo, en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde los átomos del anillo restante son C, donde uno o más átomos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con uno o más sustituyentes descritos más abajo. El radical puede ser un radical carbonado o radical de heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. El término también incluye sistemas de anillos fusionados que incluyen un heterociclo fusionado con un grupo aromático. "Heterocicloalquil" también incluye radicales donde los radicales heterociclo se fusionan con anillos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de anillos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, 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-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexano, 3-azabicyclo[4,1,0]heptano, azabicyclo[2,2,2]hexano, 3H-3H-indolilquinolizino y N-piridilureas. Los restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición.

50 Los grupos anteriores, como se deriva de los grupos enumerados con anterioridad, se pueden unir con C o unir con N, donde esto es posible. Por ejemplo, un grupo derivado del pirrol puede ser pirrol-1-il (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Un ejemplo de un grupo heterocíclico, en donde 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O), es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en la presente no están sustituidos o, según se especifica, en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, estos grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados, de modo independiente, de alquilo C₁-

C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil (C₁-C₆)amino, dialquil (C₁-C₆)amino, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, aminoalquilo (C₁-C₆), monoalquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆) o dialquil (C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆).

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

10 El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de 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. 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, cinnolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, isobenzofuran-1(3H)-ona y fupiridinilo. Los restos espiró también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de como independiente, de por ejemplo halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo, arilo, heteroarilo e hidroxilo.

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

El término "oxo" representa =O.

25 En general, los diversos restos o grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes apropiados a los fines de esta invención incluyen, pero sin limitación, oxo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, -NR¹SO₂R², -SO₂NR¹R², -C(O)R¹, -C(O)OR¹, -OC(O)R¹, -NR¹C(O)OR², -NR¹C(O)R², -C(O)NR¹R², -NRC(O)NR¹, -NRC(NCN)NR¹R², -OR¹, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocíclico y heterocíclicolalquilo, donde R¹, R² y R³ son, de modo independiente, H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alqueno, alquino, arilo o heteroarilo.

30 Un grupo "(alquil)arilo", como se usa en la presente, es un sustituyente de arilo que se liga con un compuesto por medio de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono. En un aspecto, el sustituyente de arilo está ligado con un compuesto por medio de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono. El resto de alquilo del grupo (alquil)arilo está opcionalmente sustituido. En una realización, el arilo es un arilo de 6 miembros. Por ejemplo, arilo es fenilo.

35 Un grupo "(alquil)heterocicloalquilo", como se usa en la presente, es un sustituyente de heterociclo que se liga con un compuesto por medio de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono. En un aspecto, el heterociclo sustituyente se liga con un compuesto por medio de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono. El resto de alquilo del grupo (alquil)heterociclo está opcionalmente sustituido.

40 Un grupo "(alquil)cicloalquilo", como se usa en la presente, es un sustituyente de cicloalquilo que se liga con un compuesto por medio de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono. En un aspecto, el sustituyente de cicloalquilo se liga con un compuesto por medio de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono. El resto de alquilo del grupo (alquil)cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

45 Un grupo "(alquil)cicloalqueno", como se usa en la presente, es un sustituyente de cicloalqueno que se liga con un compuesto por medio de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono. En un aspecto, el sustituyente de cicloalqueno se liga con un compuesto por medio de un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono. El resto de alquilo del grupo (alquil)cicloalqueno está opcionalmente sustituido.

50 Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos en consecuencia se pueden producir como (R) - o (S) -estereoisómeros individuales o como mezclas de estos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o designación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretende incluir enantiómeros individuales, mezclas de diastereoisómeros, racémicas o no, de estos. Por consiguiente, esta invención también incluye todos estos isómeros, que incluyen las mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos y fórmulas descritos en la presente.

55 Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias químicas físicas por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante

5 cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar mediante la conversión de la mezcla de enantiómeros en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, hidrólisis) de los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna HPLC quiral. Los métodos para la determinación de estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (ver la discusión en el capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4th edition, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

10 En las estructuras mostradas en la presente, en las que no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral particular, entonces se contemplan y se incluyen todos los estereoisómeros como los compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica se especifica mediante una cuña entera o una línea discontinua que representa una configuración particular, entonces dicho estereoisómero se especifica y define de este modo.

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

20 En el método (1), las sales diastereoméricas se pueden formar por reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil-13-feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que portan funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas se pueden inducir a 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 producir a la formación de las sales diastereoméricas.

25 Alternativamente, por el método (2), el sustrato para resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diastereoméricos se pueden formar mediante la reacción de los compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por la separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica la fabricación de ésteres quirales, por ejemplo un éster de mentilo tal como cloroformiato de (-) mentilo, en presencia de base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi-(trifluorometil)fenilo (Jacob III, 1982) J. Org. Chem. 47: 4165), de la mezcla racémica, y análisis del espectro de RMN para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisómeros. Los diastereoisómeros estables de compuestos atropisómeros se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Por el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía usando una fase estacionaria quiral (Chiral Liquid Chromatography (1989), WJ Lough, Ed., Chapman and Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., 513: 375 - 378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

30 "Tautómero" se refiere a un compuesto cuyas estructuras difieren notablemente en la disposición de los átomos, pero que existen en un equilibrio fácil y rápido. Se debe entender que los compuestos de la invención se pueden representar como diferentes tautómeros. También se debe entender que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, se pretende que todas las formas tautoméricas estén dentro del alcance de la invención, y la designación de los compuestos no excluye ninguna forma tautómera.

35 La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, e isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

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

45 Una "sal farmacéuticamente aceptable", a menos que se indique lo contrario, incluye sales que retienen la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del compuesto especificado y que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Un compuesto de la invención puede poseer un grupo funcional suficientemente ácido, suficientemente básico o ambos, y por consiguiente reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y con ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales

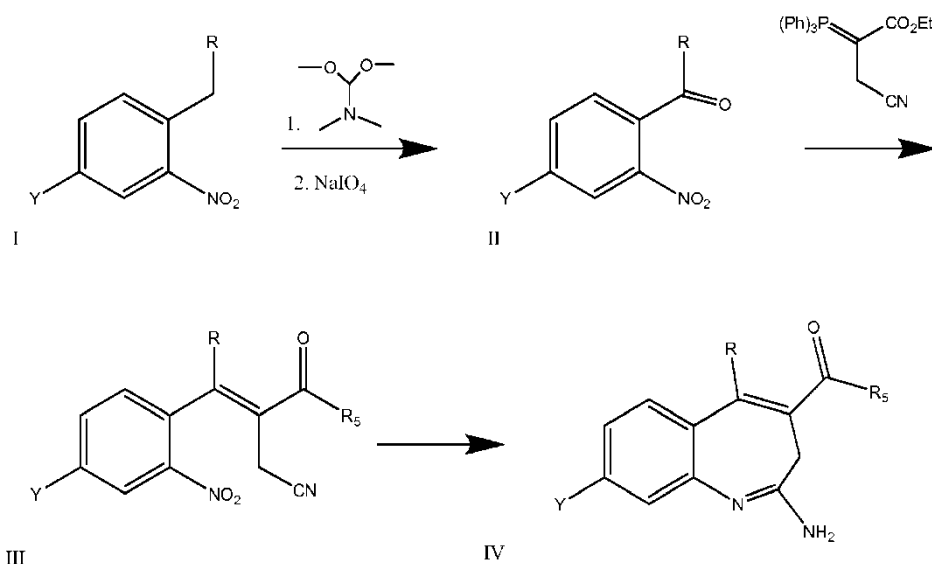
5 farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base inorgánica, tales sales que incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrógeno-fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin 1,4 dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metansulfonatos, propansulfonatos, naftalen- 1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos. Debido a que un único compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un solo compuesto.

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

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

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

30 Los compuestos de la invención se pueden preparar usando las vías de reacción y los esquemas de síntesis como se describe en el Esquema I, empleando las técnicas disponibles en la técnica usando materiales de partida que están fácilmente disponibles.



Esquema I

35 En el Esquema I, los compuestos de la fórmula II se pueden preparar a partir de un alquil areno de la fórmula I mediante tratamiento con dimetilformamida dimetilacetil con o sin el uso de pirrolidina (J. Org. Chem., (1986), 51 (26), 5106- 5110) en DMF a 70-90 ° C. El intermediario bruto (no mostrado) se puede escindir al aldehído de la fórmula II con NaIO₄ en tampón de fosfato THF/pH 7,2 a o alrededor de la temperatura ambiente. El aldehído de la

fórmula II se puede olefinar con iluro de fosfonio en tolueno a temperaturas que varían de 70 a 110 °C (1 - 16 horas) para dar compuestos de la fórmula III. Los compuestos de la fórmula IV se pueden preparar a partir de un compuesto de la fórmula III usando polvo de hierro en ácido acético. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas de aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 3 - 14 horas.

- 5 Se observa que algunas de las preparaciones de compuestos de la invención descritas en la presente pueden requerir protección de funcionalidades remotas. La necesidad de dicha protección variará de acuerdo con la naturaleza de la funcionalidad y las condiciones utilizadas en los métodos de preparación y puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica. Tales métodos de protección/desprotección son bien conocidos por los expertos en la técnica.
- 10 Los compuestos de la invención se usan en una variedad de aplicaciones. Por ejemplo, en ciertos aspectos, la invención proporciona métodos para modular la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. Los métodos de la invención son útiles, por ejemplo, cuando es deseable alterar la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8 en respuesta a un ligando TLR7 y/o TLR8 adecuado o un agonista de señalización TLR7 y/o TLR8.
- 15 Como se usa en la presente, los términos "ligando TLR7 y/o TLR8", "ligando para TLR7 y/o TLR8" y "agonista de señalización TLR7 y/o TLR8" se refieren a una molécula, diferente de un compuesto de la invención, que interactúa directa o indirectamente con TLR7 y/o TLR8 e induce la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8. En ciertas realizaciones, un ligando TLR7 y/o TLR8 es un ligando natural, es decir, un ligando TLR7 y/o TLR8 que se encuentra en la naturaleza. En ciertas realizaciones, un ligando TLR7 y/o TLR8 se refiere a una molécula diferente de un ligando natural de TLR7 y/o TLR8, por ejemplo, una molécula preparada por actividad humana.
- 20 El término "modular" tal como se usa en la presente con respecto a los receptores TLR7 y/o TLR8 significa la mediación de una respuesta farmacodinámica en un sujeto al (i) inhibir o activar el receptor, o (ii) afectar directa o indirectamente la regulación normal de la actividad del receptor. Los compuestos que modulan la actividad del receptor incluyen agonistas, antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos y compuestos que afectan directa o indirectamente a la regulación de la actividad del receptor.
- 25 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 se puede combinar indirectamente con un receptor, por ejemplo, (a) formando un complejo con otra molécula que se une directamente al receptor, o (b) produciendo de otro modo la modificación de otro compuesto de manera que el otro compuesto se une directamente al receptor. Un agonista se puede denominar 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. Los ensayos relacionados con TLR7 y TLR8 son conocidos en la técnica (por ejemplo, Gorden et al., *Journal of Immunology* 177, pp. 8164-8170 (2006) and Zhu et al., *Molecular Immunology*, vol. 45 (11), pp. 3238-3242 (2008)).
- 30 El término antagonista, como se usa en la presente, se refiere a un compuesto que compite con un agonista o agonista parcial para unirse a un receptor, de este modo se bloquea la acción de un agonista o agonista parcial sobre el receptor. Más específicamente, un antagonista es un compuesto que inhibe la actividad de un agonista de TLR7 o TLR8 en el receptor TLR7 o TLR8, respectivamente.
- 35 "Inhibir" se refiere a cualquier reducción medible de la actividad biológica. Por lo tanto, tal como se utiliza en la presente memoria, "inhibir" o "inhibición" se puede referir como un porcentaje de un nivel normal de actividad.
- 40 También se describe 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 proviene de la función TLR7 y/o TLR8.
- 45 Las afecciones y trastornos que se pueden tratar mediante los métodos de esta descripción incluyen, pero sin limitación, cáncer, enfermedades asociadas a complejos inmunes, enfermedades o trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, inmunodeficiencia, rechazo de injerto, enfermedad de injerto versus huésped, alergias, enfermedades cardiovasculares, enfermedad fibrótica, asma, infección y sepsis.
- 50 También se describen métodos útiles en el tratamiento de afecciones que implican cáncer (vacuna terapéutica o anti-cáncer), enfermedad alérgica (por ejemplo dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma), enfermedad infecciosa (profilaxis con vacuna y antiviral) e inmunodeficiencia emplearán compuestos de la invención que inhiben la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8.
- 55 También se describen métodos útiles en el tratamiento de afecciones que implican enfermedad autoinmune, CF, sepsis, rechazo de injerto y GVHD emplearán generalmente compuestos de la invención que aumentan la señalización mediada por TLR7 y/o TLR8.
- En algunos casos, las composiciones se pueden usar para inhibir o promover la señalización mediada por TLR7 y/o

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

El término "tratar" como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, significa al menos la mitigación de una enfermedad o afección que incluye, pero sin limitación, la modulación y/o la inhibición de una enfermedad o afección existente y/o el alivio de la enfermedad o afección a la cual se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal enfermedad o afección. El término "tratamiento", como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar como "tratamiento" se define inmediatamente antes. El tratamiento terapéutico se refiere al tratamiento iniciado después de la observación de los síntomas y/o una sospecha de exposición 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.

Como se usa en la presente, "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 pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad o afección, pero todavía no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad o afección. El tratamiento profiláctico significa que un compuesto de la invención se administra a un sujeto antes de la observación de síntomas y/o una sospecha de exposición a un agente causante 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 caso de que el sujeto desarrolle la afección.

Como se usa en la presente, los términos "enfermedad autoinmune", "trastorno autoinmune" y "autoinmunidad" se refieren a lesión aguda o crónica mediada inmunológicamente a un tejido u órgano derivado del huésped. Los términos abarcan tanto los fenómenos autoinmunes mediados por anticuerpos como los anticuerpos, así como la autoinmunidad específica de órganos y no específica de órganos. Las enfermedades autoinmunes incluyen diabetes mellitus dependiente de insulina, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, aterosclerosis y enfermedad inflamatoria intestinal. Las enfermedades autoinmunes también incluyen, sin limitación, espondilitis anquilosante, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Behcet, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain Barre, tiroiditis de Hashimoto, trombocitopenia idiopática, miastenia gravis, anemia perniciosa, poliarteritis nodosa, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis biliar primaria, psoriasis, sarcoidosis, colangitis esclerosante, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica (esclerodermia y síndrome CREST), arteritis de Takayasu, arteritis temporal y granulomatosis de Wegener. Las enfermedades autoinmunes también incluyen ciertas enfermedades asociadas al complejo inmune.

Como se usa en la presente, el término "enfermedad fibrótica" se refiere a enfermedades o trastornos que implican una formación excesiva y persistente de tejido cicatricial asociado con falla orgánica en una variedad de enfermedades crónicas que afectan a los pulmones, riñones, ojos, corazón, hígado y piel. Aunque la remodelación y cicatrización del tejido es parte del proceso normal de cicatrización de la herida, las lesiones o traumatismos repetidos pueden llevar cicatrices persistentes y excesivas y, en última instancia, a falla orgánica.

Las afecciones fibróticas incluyen enfermedad pulmonar fibrótica difusa, enfermedad renal crónica, que incluyen enfermedad renal diabética; fibrosis hepática (por ejemplo, enfermedad hepática crónica (CLD) causada por lesiones continuas y repetidas en el hígado por causas tales como hepatitis viral B y C, cirrosis alcohólica o enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) o colangitis esclerosante primaria), una enfermedad rara caracterizada por destrucción inflamatoria fibrosante de los conductos biliares dentro y fuera del hígado, que lleva 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 de órganos, que incluyen la piel, vasos sanguíneos, corazón, pulmones y riñones).

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

Como se usa en la presente, el término "enfermedad cardiovascular" se refiere a enfermedades o trastornos del sistema cardiovascular que implican un componente inflamatorio y/o la acumulación de placa, que incluyen sin limitación enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, aterosclerosis y arteriosclerosis.

Como se usa en la presente, los términos "cáncer" y "tumor" se refieren a una afección en la que células que se replican anormalmente de origen huésped están presentes en una cantidad detectable en un sujeto. El cáncer puede ser un cáncer maligno o no maligno. Los cánceres o tumores incluyen, pero sin limitación, cáncer de vías biliares; cáncer de cerebro; cáncer de mama; cáncer de cuello uterino; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer endometrial; cáncer de esófago; cáncer gástrico (estómago); neoplasias intraepiteliales; leucemias; linfomas; cáncer de hígado; cáncer de pulmón (por ejemplo, de célula pequeña y célula no pequeña); melanoma; neuroblastomas; cáncer oral;

cáncer de ovarios; cáncer de páncreas; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer renal (riñón); sarcomas; cáncer de piel; cáncer testicular; cáncer de tiroides; así como otros carcinomas y sarcomas. Los cánceres pueden ser primarios o metastáticos.

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

10 Como se usa en la presente, el término "enfermedad inmune asociada a complejos" se refiere a cualquier enfermedad caracterizada por la producción y/o deposición en tejidos de complejos inmunes (es decir, cualquier conjugado que incluye un anticuerpo y un antígeno específicamente unido por el anticuerpo), que incluyen, pero sin limitación, lupus eritematoso (SLE) y enfermedades relacionadas con el tejido conectivo, artritis reumatoide, enfermedad de complejo inmune relacionado 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.

15 Como se usa en la presente, "inmunodeficiencia" se refiere a una enfermedad o trastorno en el que el sistema inmunitario del sujeto no está funcionando en la capacidad normal o en el que sería útil para aumentar la respuesta inmunitaria de un sujeto, por ejemplo para eliminar un tumor o cáncer (por ejemplo, tumores del cerebro, pulmón (por ejemplo, células pequeñas y 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.

20 Como se usa en la presente, "rechazo de injerto" se refiere a una lesión hiperaguda, aguda o crónica mediada inmunológicamente a un tejido u órgano derivado de una fuente diferente del huésped. El término abarca tanto el rechazo mediado por células como por anticuerpos, así como el rechazo tanto de aloinjertos como de xenoinjertos.

25 "Enfermedad de injerto versus huésped" (GvHD) es una reacción de la médula ósea donada contra el propio tejido del paciente. La GvHD se observa con mayor frecuencia en los casos en que el donante de médula de la sangre no está relacionado con el paciente o cuando el donante está relacionado con el paciente, pero no es una coincidencia perfecta. Hay dos formas de GVHD: una forma temprana llamada GVHD aguda que ocurre poco después del trasplante cuando los glóbulos blancos están en aumento y una forma tardía llamada GVHD crónica.

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

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

35 Como se usa en la presente, "asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías respiratorias y aumento de la reactividad de las vías respiratorias a los agentes inhalatorios. El asma es frecuente, aunque no exclusivamente asociado con síntomas atópicos o alérgicos. Por ejemplo, el asma se puede precipitar por exposición a un alérgeno, exposición al aire frío, infección respiratoria y esfuerzo.

40 Como se usa en la presente, 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 un tejido normalmente estéril o un compartimento normalmente estéril de un sujeto. Los organismos y agentes infecciosos incluyen virus, bacterias, hongos y parásitos. Los términos abarcan infecciones agudas y crónicas, así como sepsis.

Como se usa en la presente, 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.

45 También se proporciona un compuesto de la invención, o una sal de este, para usar como un medicamento en el tratamiento de las enfermedades o afecciones descritas anteriormente en un mamífero, por ejemplo, un ser humano que sufre de tal enfermedad o afección. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal de este, 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 sufre tal trastorno.

50 Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención y métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos por modulación de las 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 este, a un paciente que lo necesita.

55 Con el fin de utilizar un compuesto de la invención o una sal de este para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos que incluyen los seres humanos, se formula normalmente de acuerdo con la

práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

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

- 5 Para preparar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal de este (solo o junto con un agente terapéutico adicional como se describe en la presente) se mezcla íntimamente, por ejemplo, con un portador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica para producir una dosis. Un portador puede adaptar una amplia variedad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral. Los ejemplos de portadores adecuados incluyen cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, adyuvantes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de absorción, edulcorantes, estabilizadores (para promover el almacenamiento a largo plazo), emulsionantes, aglutinantes, agentes espesantes, sales, conservantes, solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de absorción, agentes saborizantes y materiales diversos tales como tampones y absorbentes que pueden ser necesarios para preparar una composición terapéutica particular. El uso de tales medios y agentes con sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con un compuesto de la invención, se contempla su uso en las composiciones y preparaciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios en las composiciones y preparaciones como se describen en la presente.

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

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; 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 antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimidos pueden estar sin recubrir o recubrir para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del ingrediente activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o aspecto, en ambos casos, usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura 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 blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen generalmente el ingrediente activo en forma finamente pulverizada junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspártamo).

Las suspensiones oleosas se pueden formular por la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal (tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición

de agua 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, aromatizantes y colorantes.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales tales como goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos naturales tales como porotos de soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitano) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

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

15 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión acuosa o oleosa inyectable estéril, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, que se han mencionado anteriormente. Para formulaciones parenterales, el portador usualmente comprenderá agua estéril, solución acuosa de cloruro de sodio, 1,3-butanodiol, o cualquier otro diluyente o solvente adecuado no tóxico aceptable para uso parenteral. Se pueden incluirse otros ingredientes, incluidos los que ayudan a la dispersión. Obviamente, cuando se va a usar agua estéril y mantener como estéril, las composiciones y los portadores también se deben esterilizar. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares.

25 Las formulaciones de supositorios se pueden prepararse mediante la mezcla del 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 polietilenglicoles.

Las formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, se pueden obtener generalmente mediante la formulación de un ingrediente activo con un portador o diluyente aceptable por vía tópica convencional, usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

30 Las composiciones para la administración mediante la insuflación pueden estar en forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de un diámetro promedio de, por ejemplo, 30 micrones o mucho menos, el polvo mismo comprende el ingrediente activo solo o diluido con uno o más portadores fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para la insuflación se conserva entonces convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, de 1 a 50 mg de ingrediente activo para uso con un dispositivo turbo-inhalador, tal como se utiliza para la insuflación del conocido agente cromoglicato sódico.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el ingrediente activo ya sea como un aerosol que contiene gotitas sólidas o líquidas finamente divididas. Se pueden usar propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos y el dispositivo de aerosol está convenientemente dispuesto para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

45 Las composiciones para administración transdérmica pueden estar en forma de parches cutáneos transdérmicos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de liberación programada, liberación retardada o liberación sostenida. Tales sistemas pueden evitar las administraciones repetidas de los compuestos, lo que aumenta la conveniencia para el sujeto y el médico. Muchos tipos de sistemas de liberación están disponibles y son conocidos por los expertos en la técnica. Incluyen sistemas de bases poliméricas tales como poli(láctido-glicólido), copolioxalatos, policaprolactonas, poliesteramidas, poliortoésteres, ácido polihidroxibutírico y polianhídridos. Las microcápsulas de los polímeros anteriores que contienen fármacos se describen, por ejemplo, en la Patente U.S. N° 5.075.109. Los sistemas de administración incluyen también sistemas no poliméricos que son: lípidos que incluyen esteroides tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras tales como mono-di-y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera; comprimidos prensados usando aglutinantes y excipientes convencionales; implantes parcialmente fundidos; y similares. Los ejemplos específicos incluyen, pero sin limitación: (a) sistemas erosivos en los que un agente de la invención está contenido en una forma dentro de una matriz tal como las descritas en las Patentes U.S. Nros 4.452.775, 4.675.189 y 5.736.152, y b) sistemas de difusión en los que un componente activo penetra a una velocidad controlada a partir de un polímero tal como el descrito en las Patentes U.S. Nros 3.854.480, 5.133.974 y 5.407.686. Además, se pueden utilizar sistemas de administración de hardware basados en bombas, algunos de los cuales están adaptados para implantación.

Las composiciones se pueden administrar en forma de una solución, por ejemplo, agua o solución salina isotónica, regulada o sin regular, o como una suspensión, para administración intranasal como gotas o como un spray. Preferiblemente tales soluciones o suspensiones son isotónicas con 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 a modo de ejemplo, tampones de fosfato. Por ejemplo, se describe un descongestionante nasal representativo como regulado a un pH de aproximadamente 6,2 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Ed. By Arthur Osol, pág. 1445 (1980)). Obviamente, el profesional experto puede determinar fácilmente un contenido salino adecuado y un pH para un portador acuoso inocuo para administración nasal.

Otros ejemplos no limitantes de formas de dosis intranasal que contienen la composición incluyen geles nasales, cremas, pastas o ungüentos con una viscosidad de, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 3000 cps, o de aproximadamente 2500 a 6500 cps, o mayor, que puede proporcionar un contacto más sostenido con las superficies de la mucosa nasal. Tales formulaciones viscosas del portador se pueden basar, simplemente a modo de ejemplo, en portadores poliméricos tales como alquilcelulosas y/u otros portadores biocompatibles de alta viscosidad bien conocidos en la técnica (ver por ejemplo, Remington, citado supra). El portador que contiene la composición también puede ser embebido en un material de tela, tal como gasa, que se puede aplicar a las superficies de la mucosa nasal para permitir que las sustancias activas en la fracción aislada penetren en la mucosa.

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

Además, para la administración nasal de soluciones o suspensiones de la composición, están disponibles en la técnica varios dispositivos para la generación de gotas, gotitas y aerosoles. Por ejemplo, las soluciones que comprenden la fracción aislada se pueden administrar en los conductos nasales por medio de un gotero simple (o pipeta) que incluye un tubo dispensador de vidrio, plástico o metal desde el cual se expulsan los contenidos gota a gota mediante presión de aire provista por una bomba accionada manualmente, por ejemplo, un bulbo de caucho flexible, unida a un extremo. Se pueden proporcionar gotitas finas y sprays mediante un dispensador de bomba intranasal accionada en forma manual o eléctrica o un frasco comprimible bien conocidos en la técnica, por ejemplo, que están diseñados 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 dosis única variará necesariamente de acuerdo con el sujeto tratado, la gravedad del trastorno o afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y el criterio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosis efectiva está en el rango 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 dosis únicas o divididas. Por ejemplo, una dosis es de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 2,5 g/día. Por ejemplo, una dosis es de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 1 g/día en dosis únicas o divididas. En algunos casos, los niveles de dosis por debajo del límite inferior del rango mencionado antes pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis todavía mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

Para más información sobre vías de administración y regímenes de dosis, ver Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente en la presente como referencia.

El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la invención variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con los principios bien conocidos de medicina. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosis para cualquier sujeto particular pueden variar y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico de la invención, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y el tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la afección particular, pero sin embargo puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica.

Un compuesto de la invención o sal de este 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 en mezcla con otro agente terapéutico o se administra en una formulación separada. Cuando se administra en formulaciones separadas, se administra en forma sustancialmente simultánea o secuencial un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En un aspecto, se administra un compuesto de la invención a un sujeto en combinación con otro agente terapéutico para tratar una afección o enfermedad. En un aspecto, 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, se administra un compuesto de la invención a un sujeto en combinación con una vacuna para prevenir una afección o enfermedad. En un aspecto, se

administra un compuesto de la invención a un sujeto en combinación con una vacuna contra enfermedad infecciosa. En un aspecto, un compuesto de la invención se administra a un sujeto en combinación con una vacuna de cáncer.

Un compuesto de la invención puede ser útil como un adyuvante de vacuna para usar en conjunción con cualquier material que genere una respuesta inmune mediada por humor o por células, tal como, por ejemplo, inmunógenos virales, bacterianos o parasitarios vivos; inmunógenos, toxoides, toxinas inactivadas virales, derivados de tumores, protozoarios, derivados de organismos, fúngicos o bacterianos; auto-antígenos; polisacáridos; proteínas; glicoproteínas; péptidos; vacunas celulares; vacunas de ADN; proteínas recombinantes; glicoproteínas; péptidos y similares; para usar en relación con, por ejemplo, BCG, cólera, peste, fiebre tifoidea, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, gripe A, gripe B, parainfluenza, poliomieltis, rabia, sarampión, paperas, rubéola, fiebre amarilla, tétanos, difteria, gripe B por hemophilus, tuberculosis, vacunas contra el meningococo y neumococo, adenovirus, VIH, varicela, citomegalovirus, dengue, leucemia felina, peste aviar, HSV-1 y HSV-2, cólera porcino, encefalitis japonesa, rotavirus, virus del papiloma, fiebre amarilla y enfermedad de Alzheimer.

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

Tal tratamiento de combinación puede incluir, además de un compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales: (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de estos; (ii) agentes citostáticos; (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas; (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento; (v) agentes antiangiogénicos; (vi) agentes dañinos vasculares; (vii) terapias antisentido; (viii) enfoques de terapia génica; (ix) interferón; y (x) enfoques de inmunoterapia.

Los agentes terapéuticos para tratar o prevenir enfermedades respiratorias que se pueden administrar en combinación con un compuesto de la invención en un método sujeto incluyen, pero sin limitación beta adrenérgicos que incluyen broncodilatadores que incluyen albuterol, sulfato de isoproterenol, sulfato de metaproterenol, sulfato de terbutalina, acetato de pirbuterol y salmeterol formoterol; esteroides que incluyen dipropionato de beclometasona, flunisolida, fluticasona, budesonida y acetónido de triamcinolona. Los fármacos antiinflamatorios utilizados en relación con el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias incluyen esteroides tales como dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, flunisolida y fluticasona. Otros fármacos antiinflamatorios incluyen cromoglicatos tales como cromolín sódico. Otros fármacos respiratorios que pueden calificar como broncodilatadores incluyen anticolinérgicos que incluyen bromuro de ipratropio. Los antihistamínicos incluyen, pero sin limitación, difenidramina, carbinoxamina, clemastina, dimenhidrinato, prilamina, tripeleminamina, 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, se administra un compuesto de la invención 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 estos. Para el tratamiento o prevención de la enfermedad intersticial pulmonar, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática.

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 la CF incluyen, pero sin limitación, antibióticos; agentes antiinflamatorios; ADNasa (por ejemplo, ADNasa recombinante humana, pulmozima, dornasa alfa); agentes mucolíticos (por ejemplo, N-acetilcisteína, Mucomyst™, Mucosil™); descongestionantes; broncodilatadores (por ejemplo, teofilina, bromuro de ipratropio); y similares.

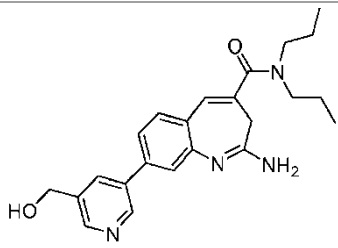
En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra profilácticamente para la prevención de enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, aterosclerosis.

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

En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende una composición de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. 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 modulación selectiva del sistema inmunitario en un sujeto. El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto sobre o asociado con el recipiente. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas, envases blíster, etc. El recipiente puede estar formado a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente contiene un compuesto de la invención o una formulación farmacéutica de este en una cantidad efectiva para tratar o prevenir la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable

- por una aguja de inyección hipodérmica). La etiqueta o prospecto indica que la composición se usa para tratar o prevenir la afección de elección. En una realización, la etiqueta o prospecto indica que la composición que comprende un compuesto de la invención se puede usar, por ejemplo, para tratar o prevenir un trastorno que se puede tratar mediante la modulación de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8. La etiqueta o prospecto también puede indicar que la composición se puede usar para tratar o prevenir otros trastornos. En forma alternativa, o adicional, el kit puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponante con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. También puede incluir otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.
- El kit puede también comprender directivas 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 también puede comprender directivas para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.
- En otra realización, los kits son adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de la invención, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit incluye, por ejemplo, un número de dosis unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tiene las dosis orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de tal kit es un "envase blíster". Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y son ampliamente utilizados para envasar formas de dosis unitarias farmacéuticas. Si se desea, se puede proporcionar un auxiliar de memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o con un inserto de calendario, que designa los días en el esquema de tratamiento en los que se pueden administrar las dosis.
- De acuerdo con una realización, el kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de la invención contenido allí; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida allí, donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto que puede ser efectivo en el tratamiento o la prevención de una afección o trastorno por modulación selectiva de las actividades celulares mediadas por TLR7 y/o TLR8. En forma alternativa, o adicional, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponante con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, que incluyen otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.
- En algunas otras realizaciones en las que el kit comprende una formulación farmacéutica de un compuesto de la invención y una segunda formulación que comprende un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las formulaciones separadas, tal como un frasco dividido o un sobrecito de aluminio dividida; sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un recipiente único no dividido. Típicamente, el kit comprende directivas para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran en diferentes formas de dosis (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosis o cuando el médico que prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.
- La actividad de los compuestos se puede evaluar de acuerdo con los procedimientos descritos en, por ejemplo, Gordon et al., *Journal of Immunology* 177, pp. 8164-8170 (2006) and Zhu et al., *Molecular Immunology*, vol. 45 (11), pp. 3238-3242 (2008)

Los valores MC_{50} para la actividad de TLR8 son, por ejemplo, como se muestra más abajo:

Compuesto	Estructura	TLR8 (MC_{50})
183		8 nM

Compuesto	Estructura	TLR8 (MC ₅₀)
214		54 nM
222		33 nM
223		195 nM
224		363 nM

Los valores MC₅₀ para la actividad de TLR7 son, por ejemplo, como se muestra más abajo:

Compuesto	Estructura	TLR7 (MC ₅₀)
222		358 nM

Ejemplos

- 5 A fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se ha de entender que estos ejemplos no limitan la invención y sólo pretenden sugerir un método de poner en práctica la invención. Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas se pueden adaptar con facilidad para preparar una cantidad de otros compuestos de la invención y también se pretende que los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención estén dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos
- 10 no ejemplificados de acuerdo con la invención se pueden realizar en forma exitosa por modificaciones obvias para los expertos en la técnica, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos de interferencia, utilizando otros reactivos apropiados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o haciendo modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. De modo alternativo, se reconocerá que otras reacciones reveladas en la presente o conocidas en la técnica tendrán aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.
- 15 En los ejemplos descritos más abajo, a menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se establecen en

grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, Acros, TCI, Alpha Aesar o Maybridge y se usaron sin ulterior purificación, a menos que se indique otra cosa.

5 En los ejemplos descritos más abajo, la expresión "Ejemplo N.º N.º N.º " se refiere a "Compuesto N.º N.º N.º ". Por ejemplo, Ejemplo 113 se refiere a compuesto 113 y/o procedimientos de síntesis respecto del compuesto 113.

Las reacciones establecidas más abajo se realizaron en general bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca otra cosa) en disolventes anhidros y los recipientes de reacción se equiparon normalmente con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos por medio de una jeringa. La vajilla se secó en horno y/o se secó con calor.

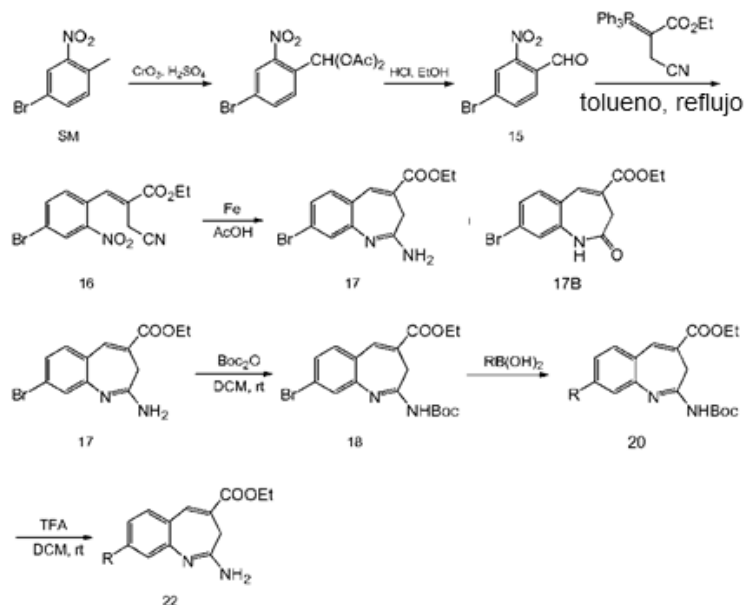
10 Las reacciones de microondas se realizaron en el sistema Biotage Initiator.

La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage o columna Isolute Flash Si SPE (fabricante: Biotage AB) con una columna de gel de sílice o en un cartucho de sílice SepPak (Waters). Los espectros de ¹H y ¹⁹F RMN se registraron en un instrumento Varian que operaba a 400 MHz y 376 MHz, respectivamente. Los espectros de ¹H-RMN se obtuvieron como soluciones de CDCl₃ o d₆-DMSO (informados en ppm), usando cloroformo (7,26 ppm) o tetrametilsilano (0 ppm) como los estándares de referencia. Cuando se informan multiplicidades pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), br (amplio), dd (doblete de dobletes), dt (doble de tripletes), m (multiplete).

Ejemplo 1

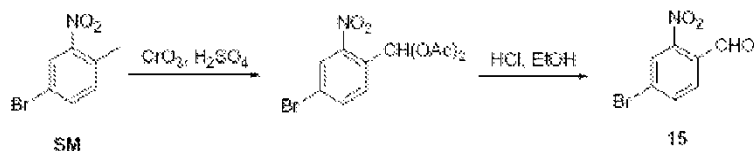
Procedimientos de síntesis

Esquema II. Ruta de síntesis general



20

1. Síntesis del compuesto 15



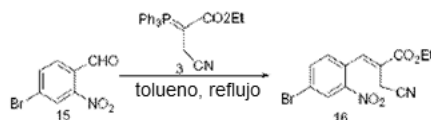
25

En un recipiente de tres bocas provisto de un agitador mecánico, embudo de goteo y termómetro, rodeado por un baño de sal y hielo, se colocan 400 mL de anhídrido acético y 50 g (0,23 moles) de 4-bromo-1-metil-2-nitrobeneno. A esta solución se añade lentamente con agitación 54 mL de ácido sulfúrico concentrado. Cuando la mezcla se había enfriado hasta 0 °C, se añade una solución de 64 g de trióxido de cromo en 360 mL de anhídrido acético lentamente con agitación; a tal velocidad que la temperatura no excediera 10 y la agitación se continúa durante 2 horas a 5-10 °C en un baño de agua helada después completar la adición. Los contenidos del recipiente se vierten en la mezcla de hielo y agua. El sólido se filtró y se lavó con agua hasta que los lavados sean incoloros. El producto se suspende en 300 mL de solución acuosa al 2% de carbonato de sodio y se agita. Después de una buena mezcla, el sólido se filtró y se lavó con agua y se secó.

30

Una suspensión de diacetato en una mezcla de 272 mL de ácido clorhídrico concentrado, 250 mL de agua y 80 mL de etanol se agitó y se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla luego se agitó hasta TA y el sólido se filtró y se lavó con agua. El producto crudo se purifica por columna (22 g, 42%).

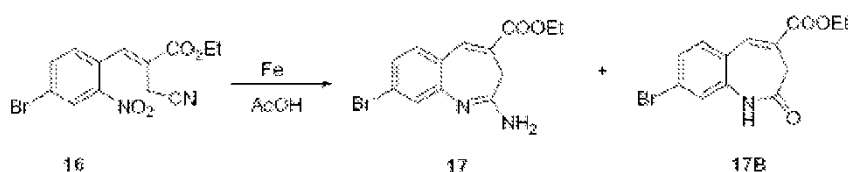
2. Síntesis del compuesto 16



5

Una mezcla del aldehído (0,73 g, 3,17 mmol) y el iluro (1,42 g, 3,65 mmol) en tolueno (8 mL) se calentó a reflujo moderadamente durante 2,5 hrs. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se usó directamente sin ulterior purificación.

3. Síntesis del compuesto 17 y 17B

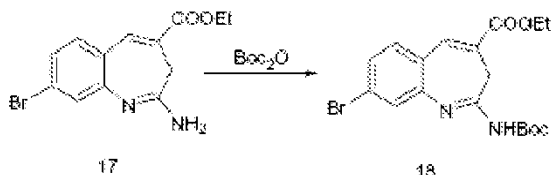


10

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

15

4. Síntesis del compuesto 18



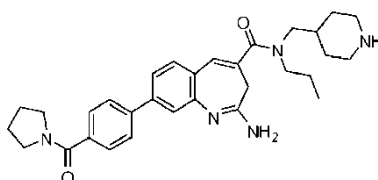
20

A la benzazepina (2,34 g, 7,57 mmol) en DCM (25 mL) se añadió BoC₂O (2,06 g, 9,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 hrs. La mezcla resultante se lavó consecutivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (10% de EtOAc en hexanos) para obtener 1,64 g (52,9%) del producto deseado.

25

5. Síntesis de especies

Ejemplo 113



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

Etapa A: Preparación de 4-((benciloxicarbonilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo: 4-4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,611 g, 2,851 mmol) y diisopropiletilamina (0,479 g, 3,706 mmol) se disolvieron en 30 ml de diclorometano seco. A esta mezcla se añadió cloroformiato de bencilo (0,552 g, 3,136 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla luego se diluyó con 50 ml de

35

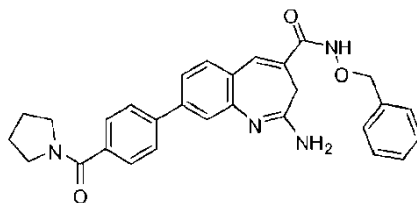
diclorometano, se lavó una vez con HCl acuoso 1 N, una vez con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida a 950 mg (96%) del compuesto del título y se usó directamente sin ulterior purificación.

5 Etapa B: Preparación de 4-(((benciloxicarbonil)(propil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo: 4-(((benciloxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,950 g, 2,726 mmol) se disolvió en DMF seca (25 ml). A ello se añadió hidruro de sodio (0,164 g, 4,090 mmoles, 60% de dispersión en aceite mineral) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Yoduro de propilo (0,695 g, 4,090 mmoles) luego se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se diluyó con salmuera (200 ml), se extrajo dos veces con EtOAc, los extractos se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía flash (cartucho de 100 g Biotage Snap, 30% de EtOAc/Hexanos) para dar 0,280 g (26%) del compuesto del título.

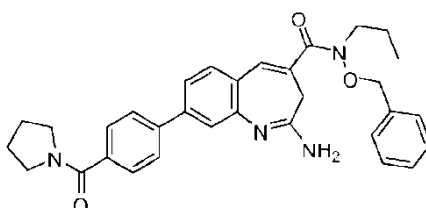
15 Etapa C: Preparación de 4-((propilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo: A una solución de 4-(((benciloxicarbonil)(propil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (0,280 g, 0,717 mmol) en 7 ml de metanol se añadió hidróxido de paladio (II) (0,200 g, 20 % en peso de Pd(OH)₂ sobre carbón, tipo Degussa). Esta mezcla se hidrogenó bajo un balón de hidrógeno durante 1,5 horas, luego se filtró a través de papel filtrante GF/F y el filtrado se concentró. Se obtuvieron 0,169 g (92%) del compuesto del título y se usó directamente sin ulterior purificación.

20 Etapa D: Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(piperidin-4-ilmetil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y 4-((propilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de ter-butilo. Preparación de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo: Una mezcla de ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol), HOBt (114 mg, 0,84 mmol) y EDCI (161 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió trietilamina (0,12 mL, 0,84 mmol) y propan-1-amina (0,043 mL, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo crudo que se usó directamente sin ulterior purificación. Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: A una solución de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo (450 mg, 0,87 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,36 mL, 17,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (15 mL) otra vez. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo otra vez que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (1 al 5% de MeOH en CH₂Cl₂, gradiente). *m/z* (APCI-pos) M+1 = 514,3.

El siguiente ejemplo, 116, se preparó por medio de estos procedimientos usando ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y las aminas apropiadas (2-metil-1-(propilamino)propan-2-ol se preparó por el procedimiento informado en J. Am. Chem. Soc. 1939, 61, 3562) o la hidroxilamina. Preparación de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo: Una mezcla de ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol), HOBt (114 mg, 0,84 mmol) y EDCI (161 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió trietilamina (0,12 mL, 0,84 mmol) y propan-1-amina (0,043 mL, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y se lavó con NH₄Cl saturado acuoso. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo crudo que se usó directamente sin ulterior purificación. Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: A una solución de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo (450 mg, 0,87 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,36 mL, 17,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (15 mL) otra vez. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo otra vez que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (1 al 5% de MeOH en CH₂Cl₂, gradiente).

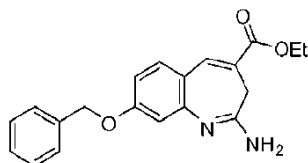
Ejemplo 116**(1E,4E)-2-amino-N-(benciloxi)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,59 (br s, 1H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,33-7,53 (m, 8H), 4,91 (s, 2H), 3,40-3,53 (m, 4H), 3,03 (s, 2H), 1,80-1,92 (m, 4H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 481,2.

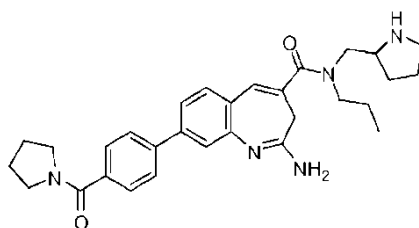
Ejemplo 118**(1E,4E)-2-amino-N-(benciloxi)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida**

Etapa A: Preparación de O-bencil-N-propilhidroxilamina: A una solución de propan-1-ol (6,25 mL, 83,2 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (11,6 mL, 99,8 mmol) en CH₂Cl₂ (500 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió gota a gota anhídrido trifluorometansulfónico (14,0 mL, 83,2 mmol). Después de agitar durante 30 min a -78 °C, una solución de O-bencilhidroxilamina (10,7 ml, 91,5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (250 mL) y la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (100 mL) y salmuera (100 mL). Las capas acuosas se extrajeron otra vez con EtOAc (1 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂). A la fracción que contenía el producto y 2,6-dimetilpiridina se añadió KOH acuoso 2 M (100 mL), que luego se lavó con MTBE. La capa acuosa luego se llevó a un pH de ~5 con HCl acuoso 1 M y luego se extrajo con MTBE (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 11,2 g (75%) de O-bencil-N-propilhidroxilamina.

Etapa B: Preparación de (1E,4E)-4-(benciloxi(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo: El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y O-bencil-N-propilhidroxilamina. Preparación de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo: Una mezcla de ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol), HOBt (114 mg, 0,84 mmol) y EDCI (161 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió trietilamina (0,12 mL, 0,84 mmol) y propan-1-amina (0,043 mL, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y se lavó con NH₄Cl saturado acuoso. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo crudo que se usó directamente sin ulterior purificación. Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: A una solución de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo (450 mg, 0,87 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,36 mL, 17,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (15 mL) otra vez. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo otra vez que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (1 al 5% de MeOH en CH₂Cl₂, gradiente). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,71 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 8H), 4,84 (s, 2H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,62-3,71 (m, 2H), 3,48-3,54 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,87-2,01 (m, 4H), 1,74-1,84 (m, 2H), 0,96-1,02 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 523,2.

Ejemplo 148**(1E,4E)-etil 2-amino-8-(benciloxi)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato**

- El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando 4-(benciloxi)-1-metil-2-nitrobenzoceno.
- 5 Preparación de (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina: Una solución de 4-bromo-2-nitrotolueno (100 g, 463 mmol), pirrolidina (46,2 mL, 565 mmol), y N,N-dimetilformamida dimetilacetil (75,6 mL, 565 mmol) se calentó a reflujo durante 4 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar la (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina cruda que se usó directamente sin ulterior purificación.
- 10 Preparación de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído: A una solución de peryodato de sodio (298 g, 1,40 mol) en THF-H₂O (4 L, 1:1) a 0 °C se añadió (E)-1-(4-bromo-2-nitroestiril)pirrolidina (138 g, 464 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h y luego se filtró para remover precipitados sólidos. La capa acuosa del filtrado se separó y se extrajo con EtOAc (4 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 200 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (5% de EtOAc en hexanos).
- 15 Preparación de (E)-etil 2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)acrilato: Una mezcla de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído (20,0 g, 61,7 mmol) y α -cianometilcarboetoxietiliditridenilfosforano (26,3 g, 67,8 mmol) en tolueno (200 mL) se calentó a reflujo moderadamente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el (E)-etil 2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)acrilato crudo que se usó directamente sin ulterior purificación.
- 20 Preparación de (1E,4E)-etil 2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato: A una solución del (E)-etil 2-(cianometil)-3-(3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-il)acrilato crudo en AcOH (650 mL) se añadió hierro (29,1 g, 521 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con CH₂Cl₂ (250 mL). Los sólidos se filtraron y se lavaron con CH₂Cl₂ (200 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se diluyó con CH₂Cl₂ (250 mL) otra vez. A esta mezcla se añadió lentamente Na₂CO₃ saturado acuoso (~330 mL) con agitación vigorosa hasta que se volviera básica (pH ~9-10). La mezcla resultante se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ ~250 mL. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron para dar el material crudo que se diluyó con EtOAc (70 mL). La mezcla se mantuvo durante 16 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró. Los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOAc (100 mL) para dar el producto crudo que se lavó
- 30 con una pequeña cantidad de CH₂Cl₂.

Ejemplo 175**(1E,4E)-2-amino-N-propil-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida**

- 35 Etapa A: Preparación de pirrolidin-2-ilmetanol: A una solución de DL-prolina (100 g, 869 mmol) en MeOH (1500 mL) se añadió lentamente SOCl₂ a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se disolvió en THF (1700 mL) otra vez. A esta mezcla se añadió en porciones LiAlH₄ (132 g, 3,47 mol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante la noche. El exceso de LiAlH₄ se neutralizó con KOH. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con MeOH (1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo que se purificó por destilación para obtener 15,8 g (18%) de pirrolidin-2-ilmetanol.
- 40 Etapa B: Preparación de 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo: A una solución de pirrolidin-2-ilmetanol (505 mg, 4,99 mmol) y TEA (1,0 g, 9,9 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió una solución de BOC₂O (1,31 g, 6 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:100) para obtener 14,2 g (48%) de 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-
- 45

carboxilato de ter-butilo. LCMS ESI (+) m/z 202 (M+1) detectado.

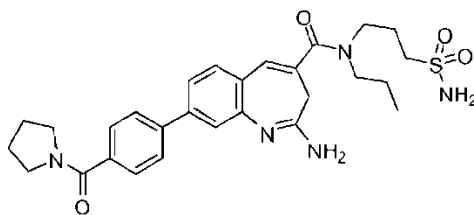
5 Etapa C: Preparación de 2-((metilsulfonilo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo: A una solución de 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (1,0 g, 5,0 mmol) y TEA(1,0 g, 9,9 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) se añadió lentamente MsCl (0,63 g, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -20 °C y luego se añadió agua (60 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el 2-((metilsulfonilo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo crudo que se usó directamente sin ulterior purificación.

10 Etapa D: Preparación de 2-((propilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo: Una solución de 2-((metilsulfonilo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo (5,0 g, 18 mmol) y propan-1-amina (20,0 g, 339 mmol) en tolueno (50 mL) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener el 2-((propilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo crudo que se usó directamente sin ulterior purificación. LCMS ESI (+) m/z 243 (M+1) detectado.

15 Etapa E: Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-propil-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico y 2-((propilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo. Preparación de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbomato de ter-butilo: Una mezcla de ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol), HOBt (114 mg, 0,84 mmol) y EDCI (161 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió trietilamina (0,12 mL, 0,84 mmol) y propan-1-amina (0,043 mL, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y se lavó con NH₄Cl saturado acuoso. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbomato de ter-butilo crudo que se usó directamente sin ulterior purificación. Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: Una solución de (1E,4E)-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbomato de ter-butilo crudo en CH₂Cl₂ anhidro (15 mL) se burbujeó con HCl (gas) durante 4 h a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que la reacción estuviera completa. A esta mezcla se añadió NaHCO₃ saturado a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:50).

25 En este caso, el producto se obtuvo como sal de HCl. MS APCI (+) m/z 536 (M+1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,62-7,66 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,48 (br s, 5H), 3,32 (m, 3H), 2,17 (br s, 2H), 1,92-1,99 (m, 8H), 0,87 (t, 3H).

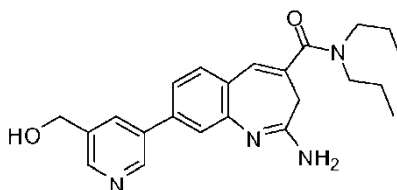
Ejemplo 177



40 **(1E,4E)-2-amino-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-N-(3-sulfamoilpropil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida**

MS APCI (+) m/z 538 (M+1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 3,42 (br s, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,14 (br s, 2H), 1,87-1,99 (m, 4H), 1,59-1,64 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ejemplo 183

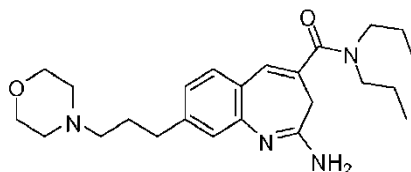


45

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

El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo y ácido 3-((ter-butildimetilsililo)metil)fenilborónico. Preparación de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído, excepto que en este caso que se usó Cs₂CO₃ como una base: A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (20,2 g, 87,9 mmol), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (21,2 g, 96,7 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (508 mg, 0,440 mmol) en tolueno (200 mL) se añadió EtOH (40 mL) seguido por Na₂CO₃ (70,0 mL, 140 mmol, solución acuosa 2 M) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo que se combinó con otro lote del material crudo obtenido de una corrida adicional en la misma escala de reacción. El material crudo combinado se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ al 1% de MeOH en CH₂Cl₂) para obtener 51 g (90%) de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído. Preparación de (1E,4E)-4-(dipropilcarbamoil)-8-(4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo: A una solución de (1E,4E)-8-(4-((R)-3-(ter-butildimetilsililo)pirrolidin-1-carbonil)fenil)-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo (225 mg, 0,327 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C se añadió una solución de TBAF (0,34 mL, 0,34 mmol, solución 1 M en THF). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lava con salmuera (2x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró a presión reducida para dar el (1E,4E)-4-(dipropilcarbamoil)-8-(4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo crudo que se usó directamente sin ulterior purificación. Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: Una solución de (1E,4E)-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo crudo en CH₂Cl₂ anhidro (15 mL) se burbujeó con HCl (gas) durante 4 h a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que la reacción estuviera completa. A esta mezcla se añadió NaHCO₃ saturado a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:50).

MS APCI (+) m/z 393 (M+1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,47 (br s, 4H), 2,80 (s, 2H), 1,63-1,72 (m, 4H), 0,94 (t, 6H).

Ejemplo 184**(1E,4E)-2-amino-8-(3-morfolinopropil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida**

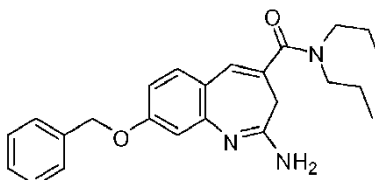
Etapa A: Preparación de 4-(3-(9-borabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)propil)morfolina: A una solución de 4-alilmorfolina (2,54 g, 20 mmol) en THF (40 mL) se añadió 9-BBN (2,44 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta completar la reacción. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dar la 4-(3-(9-borabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)propil)morfolina cruda que se usó directamente sin ulterior purificación. LCMS ESI (+) m/z 250 (M+1) detectado.

Etapa B: Preparación de (1E,4E)-2-amino-8-(3-morfolinopropil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo y 4-(3-(9-borabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)propil)morfolina. Preparación de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído, excepto que en este caso un cosolvente de EtOH/tolueno/agua (2:1:1) y Cs₂CO₃ como una base were used: A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (20,2 g, 87,9 mmol), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (21,2 g, 96,7 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (508 mg, 0,440 mmol) en tolueno (200 mL) se añadió EtOH (40 mL) seguido por Na₂CO₃ (70,0 mL, 140 mmol, solución acuosa 2 M) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo que se combinó con otro lote del material crudo obtenido de una corrida adicional en la misma escala de reacción. El material crudo combinado se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ al 1% de MeOH en CH₂Cl₂). Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: Una solución del (1E,4E)-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo crudo en CH₂Cl₂ anhidro (15 mL) se burbujeó con HCl (gas) durante 4 h a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta

temperatura ambiente y se agitó hasta que la reacción estuviera completa. A esta mezcla se añadió NaHCO_3 saturado a 0°C . La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:50$).

- 5 MS APCI (+) m/z 413 (M+1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (d, 1H), 7,07 (br s, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,72 (t, 4H), 3,45 (br s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,43 (br s, 4H), 2,38 (t, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 4H), 0,92 (t, 6H).

Ejemplo 185

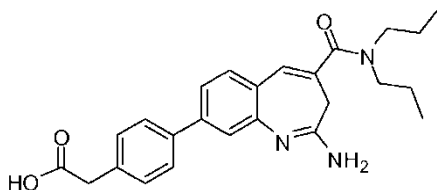


10 (1E,4E)-2-amino-8-(benciloxi)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando (1E,4E)-etil 2-amino-8-(benciloxi)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato y dipropilamina. Preparación de (1E,4E)-etil 2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato: A una mezcla de (1E,4E)-etil 2-amino-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato (9,60 g, 23,8 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) se añadió BoC_2O (5,97 mg, 27,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La mezcla resultante se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO_4 se filtró y se concentró a presión reducida para dar 12,7 g de (1E,4E)-etil 2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato crudo que se usó directamente sin ulterior purificación. Preparación de ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico: A una solución de (1E,4E)-etil 2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato (12,0 g, 23,8 mmol) en THF-EtOH (60 mL/60 mL) se añadió LiOH acuoso 4 N (23,8 mL, 95,3 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 21 h. 6 mL más de LiOH acuoso 4 N se añadió dos veces después de 21 h y 24 h. Después de agitar durante 6 h más, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se diluyó con agua (50 mL) y se acidificó hasta un pH de $\sim 3,5$ con ácido fosfórico acuoso 1 N (~ 450 mL). ~ 50 mL de CH_2Cl_2 se añadieron durante la acidificación para extraer el producto crudo de la suspensión viscosa. Los sólidos formados durante la acidificación se filtraron usando un filtro de vidrio empaquetado con Celite. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducidas para dar el ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico crudo que se usó directamente sin ulterior purificación. Preparación de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo: Una mezcla de ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol), HOBt (114 mg, 0,84 mmol) y EDCI (161 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió trietilamina (0,12 mL, 0,84 mmol) y propan-1-amina (0,043 mL, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y se lavó con NH_4Cl saturado acuoso. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), NaHCO_3 saturado acuoso (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 se filtró y se concentró a presión reducida para dar el (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo crudo que se usó directamente sin ulterior purificación. Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: Una solución de (1E,4E)-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo crudo en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) se burbujeó con HCl (gas) durante 4 h a 0°C . La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que la reacción estuviera completa. A esta mezcla se añadió NaHCO_3 saturado a 0°C . La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:50$).

MS APCI (+) m/z 392 (M+1) detectado; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,46 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,73-6,76 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,45 (br s, 4H), 2,77 (s, 2H), 1,60-1,70 (m, 4H), 0,92 (t, 6H).

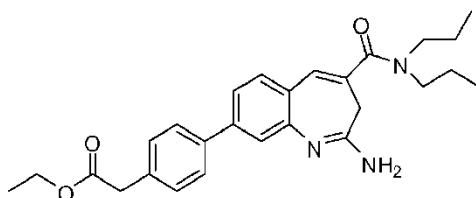
50

Ejemplo 191**Ácido 2-(4-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acético**

5 Etapa A: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de bencilo (41%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A descrita más abajo, alcohol bencilico para etanol.

10 Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de bencilo (33%) se preparó como sigue, sustituyendo 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de bencilo por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 510,3.

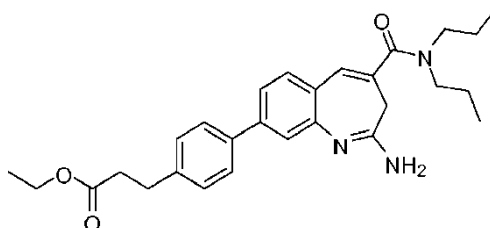
15 Etapa C: ácido 2-(4-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acético (28%) se preparó como sigue, sustituyendo 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de bencilo por 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo. 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo (0,025 g, 0,0504 mmol) se suspendió en 1 ml de metanol y se añadieron 25 mg de 10% de Pd/C (tipo Degussa) y la mezcla se hidrogenó bajo un balón de hidrógeno durante una hora. Esta mezcla luego se filtró a través de papel filtrante GF/F y el filtrado se concentró. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 420,2.

Ejemplo 192**2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de etilo**

25 Etapa A: ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (0,18 mg, 0,67 mmol) se disolvió en THF seco (7 ml). A esta solución se añadió etanol (0,037 ml, 0,81 mmol) y trifenilfosfina ligada a resina (0,93 g, 2,014 mmol, 2,16 mmol/g). Esta mezcla se agitó moderadamente a temperatura ambiente durante 20 minutos. Diisopropilazidodicarboxilato (0,34 ml, 1,68 mmol) luego se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se filtró y la resina se enjuagó varias veces con EtOAc. El filtrado se concentró y el material resultante se purificó por Flash 40 Biotage (cartucho 40M, 30% de EtOAc/Hexanos) para dar 137 mg (70%) de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de etilo en forma de un aceite anaranjado.

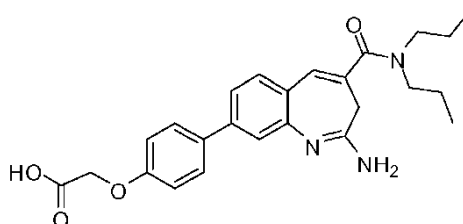
35 Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de etilo (20%) se preparó como sigue, sustituyendo el 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de etilo por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 5,50 (ver broad s, 1H), 4,14-4,23 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,38 -3,52 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 1,59-1,72 (m, 4H), 1,22-1,32 (m, 3H), 0,88-0,97 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 448,2.

40

Ejemplo 193**3-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoi)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)propanoato de etilo**

5 Etapa A: 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo (24%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A descrita con anterioridad, sustituyendo ácido 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoico por ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético.

10 Etapa B: 3-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoi)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)propanoato de etilo (27%) se preparó como sigue, sustituyendo 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de etilo por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,60 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 5,22 (singulete muy amplio, 1H), 4,11-4,17 (m, 2H), 3,41-3,51 (m, 4H), 2,95-3,04 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,64-2,69 (m, 2H), 1,58-1,72 (m, 4H), 1,20-1,30 (m, 3H), 0,88-0,99 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 462,3.

Ejemplo 196**20 Ácido 2-(4-((1E,4E)-2-Amino-4-(dipropilcarbamoi)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenoxi)acético**

25 Etapa A: (1E,4E)-2-Amino-8-(4-(benciloxi)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (36%) se preparó como sigue, sustituyendo el ácido 4-(benciloxi)fenilborónico por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 468,2.

30 Etapa B: (1E,4E)-2-Amino-8-(4-(benciloxi)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (0,100 g, 0,214 mmol), di-ter-butil-dicarbonato (0,117 g, 0,535 mmol) y dimetilaminopiridina (0,026 g, 0,214 mmol) se combinaron en 3 ml de diclorometano seco y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se colocó luego directamente en una columna Flash 40 Biotage (40M, 3:1 Hexano:EtOAc) para dar 0,056 g (40%) de producto. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 667,9.

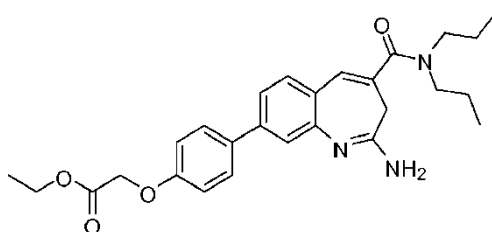
35 Etapa C: El producto de la Etapa B (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 1 ml de EtOAc y se añadieron 0,050 g de 10% de Pd/C. La mezcla se hidrogenó bajo un balón de hidrógeno durante 1 hora. Otros 0,050 g de catalizador se añadieron y la mezcla se hidrogenó durante 1,5 horas más, luego se filtró a través de papel GF/F. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 37 mg (87%) de producto. *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 577,9.

40 Etapa D: El producto de la Etapa C (0,030 g, 0,519 mmol) se disolvió en 1 ml de DMF seca. A ello se añadió carbonato de cesio (0,051 g, 0,156 mmol) y bencil-2-bromoacetato (0,012 ml, 0,078 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc, se lavó varias veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante luego se disolvió en 1 ml de diclorometano y luego se añadió 1 ml de TFA. Después de 1 hora, la mezcla se concentró a presión

reducida y el residuo resultante se neutralizó con hidróxido de amonio concentrado y agua, se extrajo con diclorometano, los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) dio como resultado 0,015 g (55%) de 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenoxi)acetato de bencilo. m/z (APCI-pos) $M+1 = 526,2$.

Etapa E: ácido 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenoxi)acético (46%) se preparó como sigue, sustituyendo 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenoxi)acetato de bencilo por 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo. 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo (0,025 g, 0,0504 mmol) se suspendió en 1 ml de metanol y se añadieron 25 mg de 10% de Pd/C (tipo Degussa) y la mezcla se hidrogenó bajo un balón de hidrógeno durante una hora. Esta mezcla luego se filtró a través de papel filtrante GF/F y el filtrado se concentró. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48-7,56 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 3H), 6,93-7,00 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,45-1,61 (m, 4H), 0,74-0,92 (m, 6H); m/z (APCI-neg) $M-1 = 434,0$.

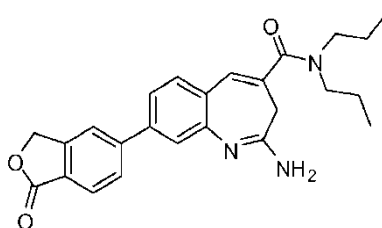
Ejemplo 197



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

Etapa A: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenoxi)acetato de etilo (21%) se preparó como sigue, sustituyendo el 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acetato de etilo por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58-7,63 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,15-4,22 (m, 2H), 3,25-3,34 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 1,50-1,61 (m, 4H), 1,19-1,26 (m, 3H), 0,73-0,90 (m, 6H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 464,3$.

Ejemplo 198

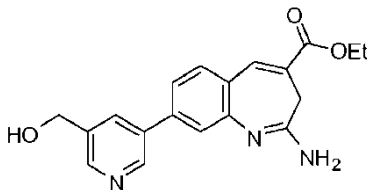


(1E,4E)-2-Amino-8-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

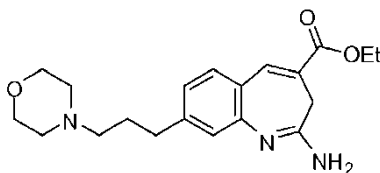
Etapa A: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona (57%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 224/225, Etapa C descrita más abajo.

Etapa B: (1E,4E)-2-Amino-8-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida se preparó como sigue, sustituyendo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol,

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96-8,00 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,60-3,71 (m, 2H), 3,39-3,53 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 1,59-1,75 (m, 4H), 0,90-0,99 (m, 6H); m/z (APCI-pos) $M+1 = 418,2$.

Ejemplo 199**(1E,4E)-etil 2-amino-8-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato**

- 5 El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando (1E,4E)-etil 8-bromo-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato y ácido 3-((ter-butildimetilsililo)metil)fenilborónico. Preparación de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído, excepto que en este caso se usó $C_{52}CO_3$: A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (20,2 g, 87,9 mmol), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (21,2 g, 96,7 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (508 mg, 0,440 mmol) en tolueno (200 mL) se añadió EtOH (40 mL) seguido por Na_2CO_3 (70,0 mL, 140 mmol, solución acuosa 2 M) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100 °C
- 10 durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo que se combinó con otro lote del material crudo obtenido de una corrida adicional en la misma escala de reacción. El material crudo combinado se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 al 1% de MeOH en CH_2Cl_2).
- 15 Preparación de (1E,4E)-4-(dipropilcarbamoil)-8-(4-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo: A una solución de (1E,4E)-8-(4-((R)-3-(ter-butildimetilsililo)pirrolidin-1-carbonil)fenil)-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo (225 mg, 0,327 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C se añadió una solución de TBAF (0,34 mL, 0,34 mmol, solución 1 M en THF). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 hr. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lava con salmuera (2x). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el (1E,4E)-4-(dipropilcarbamoil)-8-(4-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo crudo que se usó directamente sin ulterior purificación.
- 20 Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: Una solución de (1E,4E)-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo crudo en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) se burbujeó con HCl (gas) durante 4 h a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que la reacción estuviera completa. A esta mezcla se añadió $NaHCO_3$ saturado a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice ($MeOH:CH_2Cl_2 = 1:50$).
- 25 MS APCI (+) m/z 338 (M+1) detectado; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,33 (q, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,40 (t, 3H).
- 30

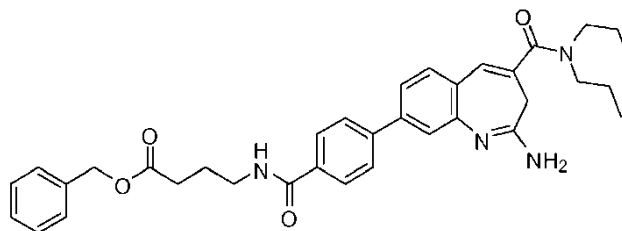
Ejemplo 200**(1E,4E)-etil 2-amino-8-(3-morfolinopropil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato**

- 35 El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando (1E,4E)-etil 8-bromo-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxilato y 4-(3-(9-borabicyclo[3,3,1]nonan-9-il)propil)morfolina. Preparación de 3-nitro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)bifenil-4-carbaldehído, excepto que en este caso se usaron un cosolvente de EtOH/tolueno/agua (2:1:1) y $C_{52}CO_3$: A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (20,2 g, 87,9 mmol), ácido 4-(pirrolidin-1-carbonil)fenilborónico (21,2 g, 96,7 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (508 mg, 0,440 mmol) en tolueno (200 mL) se añadió EtOH (40 mL) seguido por Na_2CO_3 (70,0 mL, 140 mmol, solución acuosa 2 M) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo que se combinó con otro lote del material crudo obtenido de una corrida adicional en la misma escala de reacción. El material crudo combinado se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 al 1% de MeOH en CH_2Cl_2).
- 40 Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: Una solución de (1E,4E)-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo crudo en
- 45

CH₂Cl₂ anhidro (15 mL) se burbujeó con HCl (gas) durante 4 h a 0 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que la reacción estuviera completa. A esta mezcla se añadió NaHCO₃ saturado a 0 °C. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:50).

MS APCI (+) m/z 358 (M+1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,30 (q, 2H), 3,72 (t, 4H), 2,94 (s, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,43 (br s, 4H), 2,38 (t, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,37 (t, 3H).

Ejemplo 201

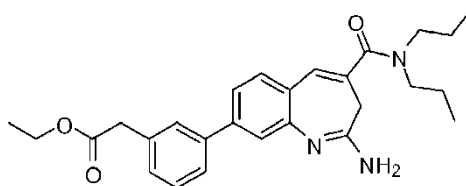


10 4-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzamido)butanoato de bencilo

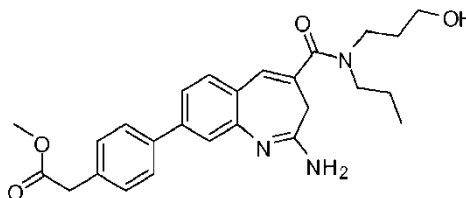
Etapa A: Preparación de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamido)butanoato de bencilo: El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico y 4-aminobutanoato 4-metilbencensulfonato de bencilo. Preparación de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo: Una mezcla de ácido (1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxílico (200 mg, 0,42 mmol), HOBt (114 mg, 0,84 mmol) y EDCI (161 mg, 0,84 mmol) en DMF (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió trietilamina (0,12 mL, 0,84 mmol) y propan-1-amina (0,043 mL, 0,53 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y se lava con NH₄Cl saturado acuoso. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), NaHCO₃ saturado acuoso (5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró a presión reducida para dar (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo crudo que se usó directamente sin ulterior purificación. MS APCI (+) m/z 424 (M+1) detectado.

Etapa B: Preparación de 4-(4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzamido)butanoato de bencilo: El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamido)butanoato de bencilo. Preparación de (1E,4E)-8-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo, excepto que en este caso se usó un cosolvente de MeCN-agua (1,5:1): a Na₂CO₃ (129 mg, 1,214 mmol) en un recipiente de base redonda de 50 mL se añadió agua (3,7 mL) se burbujeó con N₂ durante 10 min. A esta mezcla se añadieron (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo (200 mg, 0,40 mmol) en EtOH (4,9 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se burbujeó con N₂ durante 10 min. Pd(OAc)₂ (9,3 mg, 0,040 mmol) y hidrato dipotásico de ácido 4,4'-(fenilfosfinidene)bisbencensulfónico (45 mg, 0,081 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 65 °C con burbujeo de N₂. A esta mezcla se añadió una solución de ácido 4-(dimetilcarbamoil)fenilborónico (97 mg, 0,49 mmol) en EtOH (0,6 mL). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se diluyó con agua (5 mL) y EtOAc (10 mL). La mezcla se filtró a través de un filtro GF/F. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ hasta el 2% de MeOH en CH₂Cl₂). Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: A una solución de (1E,4E)-4-(propilcarbamoil)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo (450 mg, 0,87 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,36 mL, 17,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (15 mL) otra vez. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo otra vez que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (1 al 5% de MeOH en CH₂Cl₂, gradiente).

MS APCI (+) m/z 581 (M+1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82-7,84 (m, 2H), 7,70-7,72 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,30-7,38 (m, 7H), 6,83 (s, 1H), 6,53 (t, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,54 (q, 2H), 3,47 (br s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 4H), 0,93 (t, 6H).

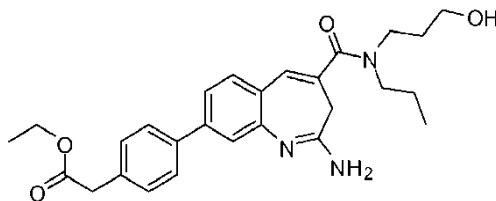
Ejemplo 205**2-(3-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de etilo**

- 5 Etapa A: a ácido 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (0,50 g, 1,91 mmol) en 20 ml de DMF seca se añadió carbonato de cesio (1,24 g, 3,82 mmol) y yodoetano (0,20 ml, 2,48 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se diluyó con salmuera, se extrajo dos veces con EtOAc, los extractos se lavaron con salmuera (2X), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar 360 mg (65%) de 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de etilo en forma de un aceite transparente.
- 10 Etapa B: 2-(3-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de etilo se preparó como sigue, sustituyendo 2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de etilo por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,60 (m, 3H), 7,26-7,42 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,12-4,21 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,42-3,52 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 1,56-1,74 (m, 4H), 1,23-1,30 (m, 3H), 0,90-0,97 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 448,3.
- 20

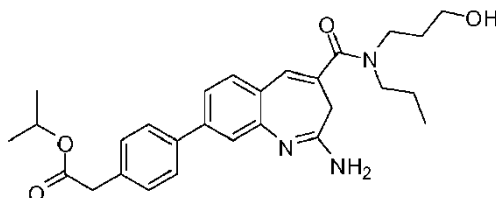
Ejemplo 213**2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de metilo**

- 25 Etapa A: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de metilo se preparó como sigue, sustituyendo el ácido 4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenilborónico por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. El 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (44%) se preparó como sigue, sustituyendo (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo por (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y se añadió 1 ml de hidróxido de amonio concentrado y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) se usó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,66 (m, 2H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,70 (m, 6H), 3,45-3,53 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 0,90-0,96 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 450,2.
- 30
- 35
- 40

45

Ejemplo 214**2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de etilo**

5 Etapa A: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(Propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de etilo (40%) se preparó como sigue, sustituyendo el ácido 4-(2-etoxi-2-oxoetil)fenilborónico por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (44%) se preparó como sigue, sustituyendo el (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo por 1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y el ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) se usó. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60-7,68 (m, 2H), 7,20-7,41 (m, 5H), 6,73-6,85 (m, 3H), 4,42-4,52 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,24-3,52 (m, 6H, parcialmente oscurecido por pico de agua), 2,75 (s, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,15-1,23 (m, 3H), 0,75-0,92 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 464,2.

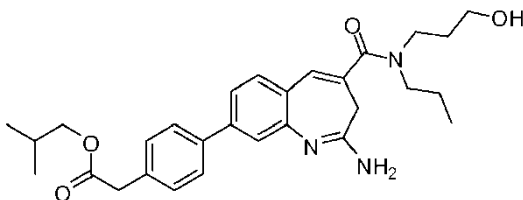
Ejemplo 215**2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de isopropilo**

30 Etapa A: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de isopropilo (59%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A descrita con anterioridad, sustituyendo 2-propanol por etanol.

Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de isopropilo (42%) se preparó como sigue, sustituyendo 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de isopropilo por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (44%) se preparó como sigue, sustituyendo (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo por 1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con

agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) se usó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,64 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 5,00-5,08 (m, 1H), 3,58-3,69 (m, 6H), 3,44-3,51 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,23-1,28 (m, 6H), 0,90-0,97 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 478,3.

Ejemplo 216

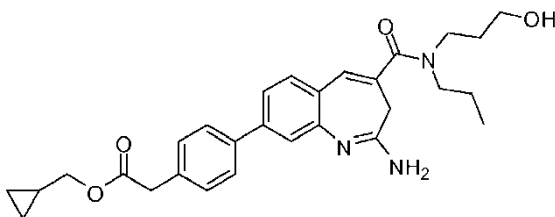


2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de isobutilo

Etapa A: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de isobutilo (54%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A descrita con anterioridad, sustituyendo 2-metilpropan-1-ol por etanol.

Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de isobutilo (40%) se preparó como sigue, sustituyendo 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de isobutilo por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (44%) se preparó como sigue, sustituyendo (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo por 1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) se usó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 5,08 (br s, 1H), 3,87-3,92 (m, 2H), 3,58-3,71 (m, 6H), 3,45-3,52 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,78-1,99 (m, 3H), 1,64-1,77 (m, 2H), 0,87-0,97 (m, 9H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 492,2.

Ejemplo 217



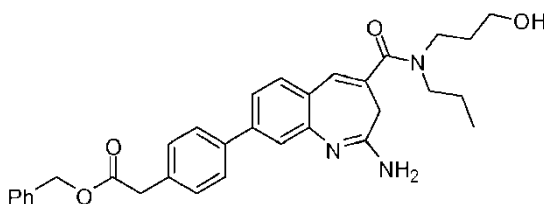
2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de ciclopropilmetilo

Etapa A: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de ciclopropilmetilo (47%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A descrita con anterioridad, sustituyendo ciclopropilmetanol por etanol.

Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de ciclopropilmetilo (31%) se preparó como sigue, sustituyendo 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de ciclopropilmetilo por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (44%) se preparó como sigue, sustituyendo (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo por 1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-

benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) se usó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,65 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 5,18 (br s, 1H), 3,92-3,99 (m, 2H), 3,58-3,72 (m, 6H), 3,43-3,53 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 1H), 0,90-0,98 (m, 3H), 0,53-0,60 (m, 2H), 0,24-0,31 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 490,2.

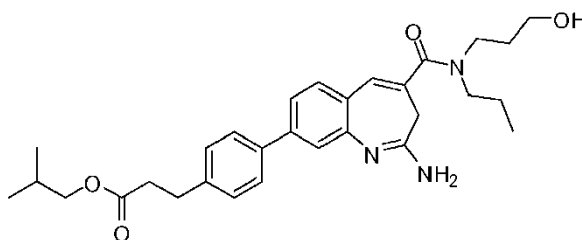
Ejemplo 218



2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de bencilo

Etapa A: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de bencilo (31%) se preparó como sigue, sustituyendo 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de bencilo por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (44%) se preparó como sigue, sustituyendo (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoato de ter-butilo por 1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) se usó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,64 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 9H), 6,88 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,58-3,69 (m, 4H), 3,45-3,52 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 526,2.

Ejemplo 219



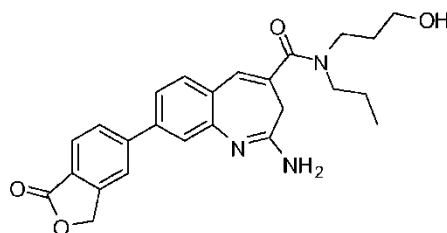
3-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)propanoato de isobutilo

Etapa A: 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de isobutilo (67%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A descrita con anterioridad, sustituyendo ácido 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)fenil)propanoico por ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético y 2-metilpropan-1-ol por etanol.

Etapa B: 3-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxipropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)propanoato de isobutilo (31%) se preparó como sigue, sustituyendo 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de isobutilo por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (44%) se preparó como sigue, sustituyendo (1E,4E)-8-bromo-4-((3-ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo por 1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) se usó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,60 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 5,08 (br s, 2H), 3,85-3,89 (m, 2H), 3,58-3,69 (m, 5H), 3,45-3,52 (m, 2H), 2,97-3,03 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,65-2,71 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 3H), 1,66-1,76 (m, 2H), 0,88-0,97 (m, 9H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 506,3.

25 Ejemplo 221

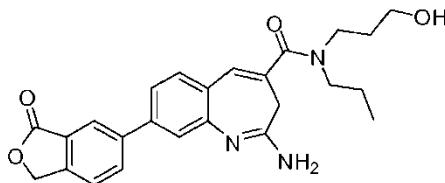


(1E,4E)-2-Amino-N-(3-hidroxipropil)-8-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-N-propil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida

Etapa A: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona (57%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 224/225, Etapa C descrita más abajo, sustituyendo 5-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona por 4-(4-bromofenil)-1,3-dioxolan-2-ona.

Etapa B: (1E,4E)-2-Amino-N-(3-hidroxipropil)-8-(1-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-N-propil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (33%) se preparó como sigue, sustituyendo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (44%) se preparó como sigue, sustituyendo (1E,4E)-8-bromo-4-((3-ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo por 1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) se usó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95-8,00 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,12 (br s, 1H), 3,58-3,71 (m, 4H), 3,43-3,55 (m, 3H), 2,82 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 2H), 0,90-0,99 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 434,2.

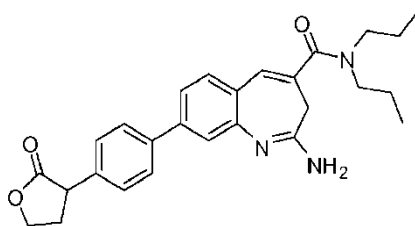
Ejemplo 222

**(1E,4E)-2-Amino-N-(3-hidroxipropil)-8-(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-N-propil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida**

5 Etapa A: 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona (67%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 224/225, Etapa C descrita más abajo, sustituyendo 6-bromoisobenzofuran-1(3H)-ona por 4-(4-bromofenil)-1,3-dioxolan-2-ona.

Etapa B: (1E,4E)-2-Amino-N-(3-hidroxipropil)-8-(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-N-propil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (36%) se preparó como sigue, sustituyendo 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isobenzofuran-1(3H)-ona por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (44%) se preparó como sigue, sustituyendo (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo por 1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) se usó. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08-8,13 (m, 1H), 8,03-8,06 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 6,91 (br s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,45-4,50 (m, 1H), 53,37-3,48 (m, 2H), 3,28-3,37 (m, 4H, oscurecido por pico de agua), 2,75 (s, 2H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,51-1,62 (m, 2H), 0,72-0,91 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 434,2.

Ejemplo 223

**(1E,4E)-2-Amino-8-(4-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida**

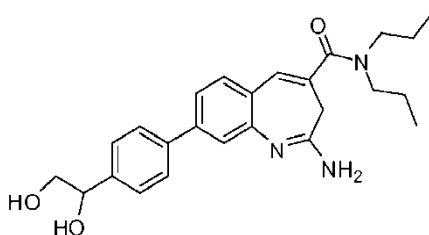
Etapa A: ácido 4-Bromofenilacético (1,00 g, 4,65 mmol) se disolvió en 45 ml de THF seco y se enfrió rápidamente hasta -78 °C. A ello se añadió LDA (9,30 ml, 18,6 mmol, 2 M en THF/heptano), dando como resultado un color oscuro y esta mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos. (2-bromoetoxi)(ter-butil)dimetilsilano (1,20 ml, 5,58 mmol) luego se añadió por medio de una jeringa y luego el baño de enfriamiento se removió para dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Después de calentar, la mezcla se volvió de un color ámbar. Una vez a temperatura ambiente, se añadieron luego 50 ml de HCl acuoso 1 N y la mezcla se agitó vigorosamente durante 16 horas, luego se extrajo con EtOAc (2X), los extractos se lavaron con carbonato de sodio acuoso 2 M, se secó sobre sulfato de sodio y se concentraron en un aceite anaranjado. Flash 40 Biotage (cartucho 40M, 3:1 Hexano:EtOAc) dio como resultado 211 mg (19%) de 3-(4-bromofenil)dihidrofuran-2(3H)-ona en forma de un aceite anaranjado.

Etapa B: 3-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona (40%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 224/225, Etapa C descrita más abajo.

45 Etapa C: (1E,4E)-2-Amino-8-(4-(2-oxotetrahidrofuran-3-il)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (9%)

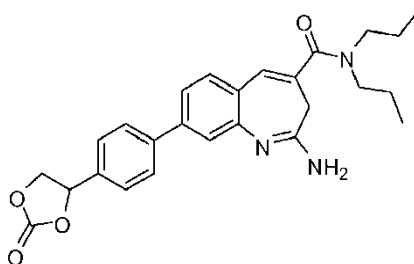
se preparó como sigue, sustituyendo 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona por ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico. (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64-7,68 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 4,48-4,55 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,41-3,50 (m, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,44-2,56 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 4H), 0,88-0,98 (m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 446,2.

Ejemplo 224



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

Ejemplo 225



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

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

Etapa A: 4-Bromoestireno (1,00 g, 5,46 mmol) se disolvió en 25 ml de 2:1 de agua y acetona. A ello se añadió N-óxido de 4-metilmorfolina (0,704 g, 6,01 mmol) y tetróxido de osmio (0,167 g, 0,061 mmol, 2,5% en t-BuOH). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se diluyó con EtOAc, se lavó una vez con HCl acuoso 1 N, una vez con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó por Flash 40 Biotage (cartucho 40M, 100% de EtOAc como el eluyente) para dar 335 mg (28%) de 1-(4-bromofenil)etano-1,2-diol en forma de un sólido blanco.

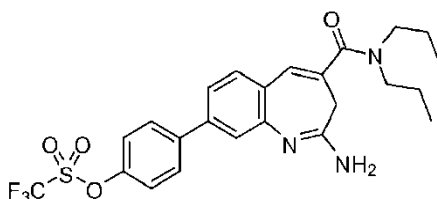
Etapa B: 1-(4-bromofenil)etano-1,2-diol (0,15 g, 0,69 mmol) se disolvió en 7 ml de acetonitrilo seco, seguido por la adición de carbonildiimidazol (0,17 g, 1,04 mmol). Esta mezcla se calentó hasta 40 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro de amonio, agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La purificación 10g Sep Pak (1:1 EtOAc:Hexanos) dio como resultado 0,095 g de 4-(4-bromofenil)-1,3-dioxolan-2-ona (57%) en forma de un sólido blanco.

Etapa C: 4-(4-Bromofenil)-1,3-dioxolan-2-ona (0,093 g, 0,383 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,117 g, 0,459 mmol), acetato de potasio (0,113 g, 1,15 mmol) y aducto de dicloro 1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno paladio (II) diclorometano (0,0094 g, 0,012 mmol) se combinaron en dioxano y se calentó hasta 100 °C durante 3 horas. La mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo dos veces con EtOAc; los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación 10g Sep Pak (100% DCM como el eluyente) dio como resultado 0,070 g de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3-dioxolan-2-ona (63%) en forma de un sólido blanco.

Etapa D: La reacción de (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,3-dioxolan-2-ona como sigue dio (1E,4E)-2-amino-8-(4-(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (9%). (1E,4E)-2-amino-8-bromo-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (75,0 mg, 0,206 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (55,6 mg, 0,309 mmol, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,8 mg, 0,021 mmol), carbonato de potasio acuoso 2 M (0,309 ml, 0,618 mmol) se

combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) luego se usó. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74-7,80 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,26-7,42 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 5,89-5,96 (m, 1H), 4,88-4,95 (m, 1H), 4,45-4,52 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,50-1,63 (m, 4H), 0,71-0,93 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 448,2. (1E,4E)-2-amino-8-(4-(1,2-dihidroxiethyl)fenil)-N,N-dipropil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida (19%) se obtuvo como el producto más polar. (19%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59-7,64 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,23-5,27 (m, 1H), 4,71-4,75 (m, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,28-3,35 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 1,51-1,61 (m, 4H), 0,73-0,90 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 422,2.

Ejemplo 226

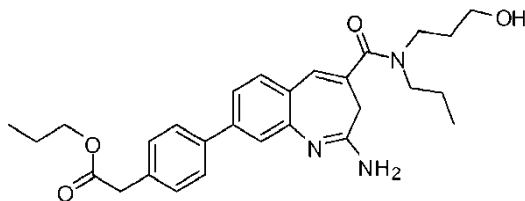


4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil trifluorometansulfonato

Etapa A: Preparación de (1E,4E)-4-(dipropilcarbamoyl)-8-(4-hidroxifenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo: El compuesto del título se preparó por medio de estos procedimientos usando (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo y ácido 4-hidroxifenilborónico. Preparación de (1E,4E)-8-(4-(dimetilcarbamoyl)fenil)-4-(dipropilcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo: a Na₂CO₃ (129 mg, 1,214 mmol) en un recipiente de base redonda de 50 mL se añadió agua (3,7 mL) se burbujeó con N₂ durante 10 min. A esta mezcla se añadió (1E,4E)-8-bromo-4-(dipropilcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo (200 mg, 0,40 mmol) en EtOH (4,9 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se burbujeó con N₂ durante 10 min. Se añadieron Pd(OAc)₂ (9,3 mg, 0,040 mmol) e hidrato dipotásico de ácido 4,4'-(fenilfosfinidene)bisbencensulfónico (45 mg, 0,081 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 65 °C con burbujeo de N₂. A esta mezcla se añadió una solución de ácido 4-(dimetilcarbamoyl)fenilborónico (97 mg, 0,49 mmol) en EtOH (0,6 mL). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se diluyó con agua (5 mL) y EtOAc (10 mL). La mezcla se filtró a través de filtro GF/F. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ al 2% de MeOH en CH₂Cl₂). MS APCI (+) *m/z* 478 (*M*+1) detectado.

Etapa B: Preparación de 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-(dipropilcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil trifluorometansulfonato: A una solución de (1E,4E)-4-(dipropilcarbamoyl)-8-(4-hidroxifenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo (699 mg, 1,30 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metansulfonamida (698 mg, 1,95 mmol) en CH₂Cl₂ (7 mL) se añadió TEA (0,27 mL, 1,95 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 23 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (25 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (15 mL) seguido por salmuera (15 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (10 al 30% de EtOAc en hexanos, gradiente) para obtener 526 mg (66%) de 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-(dipropilcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil trifluorometansulfonato. MS APCI (+) *m/z* 610 (*M*+1) detectado.

Etapa C: Preparación de 4-((1E,4E)-2-amino-4-(dipropilcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil trifluorometansulfonato: El compuesto del título se preparó por estos procedimientos. Preparación de (1E,4E)-2-amino-N-propil-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida: A una solución de (1E,4E)-4-(propilcarbamoyl)-8-(4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo (450 mg, 0,87 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,36 mL, 17,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el material crudo que se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y NaHCO₃ saturado acuoso (15 mL) otra vez. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso (2 x 10 mL) y salmuera (1 x 10 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo otra vez que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (1 al 5% de MeOH en CH₂Cl₂, gradiente). MS APCI (+) *m/z* 510 (*M*+1) detectado; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69-7,72 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33-7,37 (m, 3H), 7,24-7,26 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,47 (br s, 4H), 2,81 (s, 2H), 1,62-1,72 (m, 4H), 0,94 (t, 6H); ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -73,2.

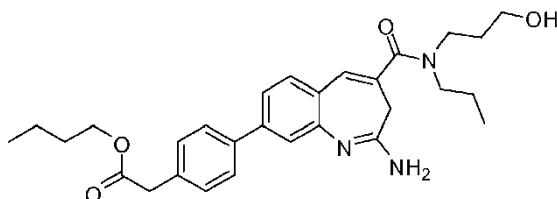
Ejemplo 227**2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de propilo**

5 Etapa A: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de propilo (43%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A, sustituyendo propanol por etanol.

Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de propilo (10%) se preparó como sigue:

10 Etapa 1: (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo, 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de propilo (1,5 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato de potasio acuoso 2 M (3 equiv) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) dio como resultado 2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de propilo.

20 Etapa 2: 2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de propilo se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) dio como resultado 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de propilo. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60-7,68 (m, 2H), 7,20-7,41 (m, 5H), 6,73-6,85 (m, 3H), 4,42-4,52 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,24-3,52 (m, 6H, parcialmente oscurecido por pico de agua), 2,75 (s, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,15-1,23 (m, 3H), 0,75-0,92 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 464,2.

Ejemplo 228**2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de butilo**

30 Etapa A: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de butilo (40%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A, sustituyendo 1-butanol por etanol.

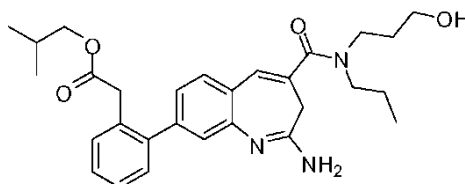
Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de butilo (8%) se preparó como sigue:

35 Etapa 1: (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo, 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de butilo (1,5 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato de potasio acuoso 2 M (3 equiv) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) dio como resultado 2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de butilo.

40 Etapa 2: 2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de butilo se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de

aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) dio como resultado 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de butilo. 1H RMN (400 MHz, CDC₁₃) δ 7,59-7,63 (m, 2H), 7,50-7,51 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,32-7,34 (m, 2H), 6,88 (s, 2H), 4,09-4,14 (m, 2H), 3,58-3,68 (m, 6H), 3,45-3,51 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,57-1,76 (m, 4H), 1,30-1,42 (m, 2H), 0,89-0,96 (m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 492,2.

10 Ejemplo 229



2-(2-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de isobutilo

Etapa A: ácido 2-(2-Bromofenil)acético (1,00 g, 4,65 mmol) se disolvió en 45 ml de diclorometano seco. A esta solución se añadió cloruro de oxalilo (0,609 ml, 6,98 mmol), seguido por una gota de DMF. Esta mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente, luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano seco (45 ml) y 2 ml de 2-metilpropan-1-ol luego se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, luego se concentró a 2-(2-bromofenil)acetato de isobutilo (100%).

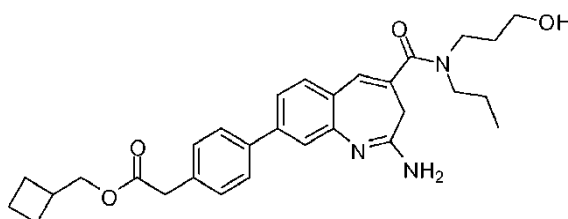
Etapa B: 2-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de isobutilo (49%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 224/225, Etapa C, sustituyendo 2-(2-bromofenil)acetato de isobutilo por 4-(4-bromofenil)-1,3-dioxolan-2-ona.

Etapa C: 2-(2-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de isobutilo (30%) se preparó como sigue:

Etapa 1: (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-il)carbamoilato de ter-butilo, 2-(2-bromofenil)acetato de isobutilo (1,5 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato de potasio acuoso 2 M (3 equiv) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) dio como resultado 2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de isobutilo.

Etapa 2: 2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de isobutilo se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) dio como resultado 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de isobutilo. 1H RMN (400 MHz, CDC₁₃) δ 7,27-7,39 (m, 5H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,80-3,85 (m, 2H), 3,58-3,69 (m, 6H), 3,46-3,53 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,80-1,89 (m, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 0,90-0,98 (m, 3H), 0,81-0,87 (m, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 492,3.

Ejemplo 230



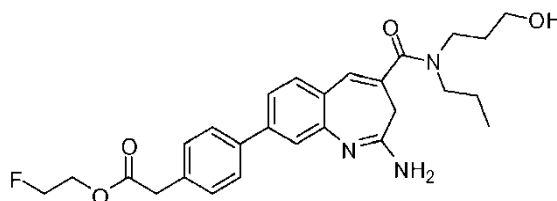
2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de ciclobutilmetilo

Etapa A: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de ciclobutilmetilo (100%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A, sustituyendo ciclobutilmetanol por etanol.

- 5 Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de ciclobutilmetilo (10%) se preparó como sigue:

10 Etapa 1: (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo, 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de ciclobutilmetilo (1,5 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato de potasio acuoso 2 M (3 equiv) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) dio como resultado 2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de ciclobutilmetilo.

15 Etapa 2: 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de ciclobutilmetilo se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) dio como resultado 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de ciclobutilmetilo. 1H RMN (400 MHz, CDC₁₃) δ 7,59-7,64 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 4,06-4,12 (m, 2H), 3,57-3,70 (m, 6H), 3,44-3,53 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,56-2,67 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 2H), 1,66-1,92 (m, 8H), 0,91-0,97 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 504,2.

Ejemplo 231**2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 2-fluoroetilo**

- 30 Etapa A: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de 2-fluoroetilo (35%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A, sustituyendo 2-fluoroetanol por etanol.

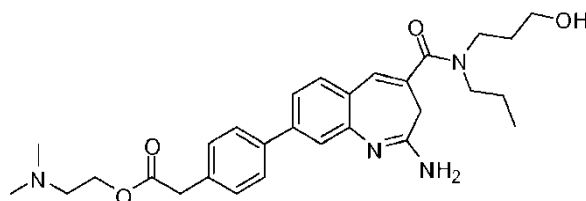
Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 2-fluoroetilo (25%) se preparó como sigue:

35 Etapa 1: (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo, 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de 2-fluoroetilo (1,5 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato de potasio acuoso 2 M (3 equiv) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) dio como resultado 2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 2-fluoroetilo.

45 Etapa 2: 2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 2-fluoroetilo se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) dio como resultado 0,012 g (35%) de 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 2-fluoroetilo. 1H RMN (400 MHz, CDC₁₃) δ 7,60-7,65 (m, 2H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 4,66-4,69 (m, 1H), 4,54-4,58 (m, 1H), 4,39-4,43 (m, 1H), 4,32-4,36 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,58-3,68 (m, 4H), 3,43-3,52 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H),

0,90-0,96 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 482,2.

Ejemplo 232



5 **2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 2-(dimetilamino)etilo**

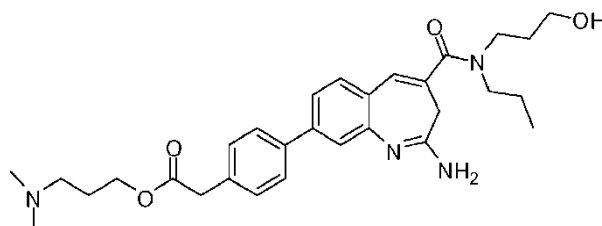
Etapa A: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de 2-(dimetilamino)etilo (60%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A, sustituyendo 2-(dimetilamino)etanol por etanol.

Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 2-(dimetilamino)etilo (5%) se preparó como sigue:

10 Etapa 1: (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo, 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de 2-(dimetilamino)etilo (1,5 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato de potasio acuoso 2 M (3 equiv) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) dio como resultado 2-(dimetilamino)etil-2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato.

20 Etapa 2: 2-(dimetilamino)etil-2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) dio como resultado 2-(dimetilamino)etil-2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato. 1H RMN (400 MHz, CDC₁₃) δ 7,59-7,64 (m, 2H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 4,19-4,24 (m, 2H), 3,58-3,74 (m, 6H), 3,44-3,52 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,54-2,61 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,65-1,76 (m, 2H), 0,89-0,97 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 507,2.

Ejemplo 233



30 **2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)propilo**

Etapa A: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)propilo (45%) se preparó de acuerdo con el Ejemplo 192, Etapa A, sustituyendo 3-(dimetilamino)propan-1-ol por etanol.

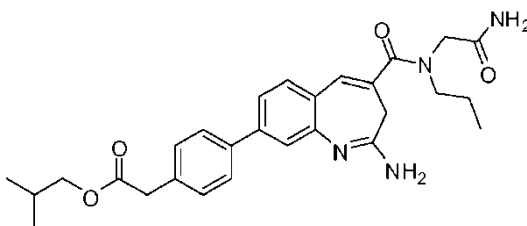
35 Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)propilo (6%) se preparó como sigue:

40 Etapa 1: (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililo)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo, 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)propilo (1,5 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato de potasio acuoso 2 M (3 equiv) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM)

dio como resultado 2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)propilo.

5 Etapa 2: 2-(4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)propilo se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en
10 capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) dio como resultado 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 3-(dimetilamino)propilo. 1H RMN (400 MHz, CDC₁₃) δ 7,57-7,65 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 4H), 6,87 (s, 2H), 4,07-4,21 (m, 2H), 3,56-3,71 (m, 6H), 3,40-3,54 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,26-2,36 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,59-1,87 (m, 6H), 0,86-0,99 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 521,3.

Ejemplo 234



15 **2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de isobutilo** de

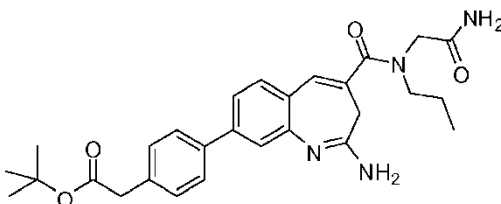
20 Etapa A: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de isobutilo (23%) se preparó como se describe más abajo en las etapas 1 y 2, excepto porque se sustituye 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de isobutilo por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico y (1E,4E)-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-8-bromo-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo por (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo.

25 [000301] Etapa 1: (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamato de ter-butilo, ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico (1,5 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato de potasio acuoso 2 M (3 equiv) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) dio como resultado 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo.

30 [000302] Etapa 2: 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los
35 extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) dio como resultado 0,012 g (35%) de 4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo.

40 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59-7,66 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 2H), 3,83-3,87 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 2H), 0,84-0,89 (m, 9H); m/z (APCI-pos) M+1 = 491,2.

Ejemplo 235



2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de ter-butilo

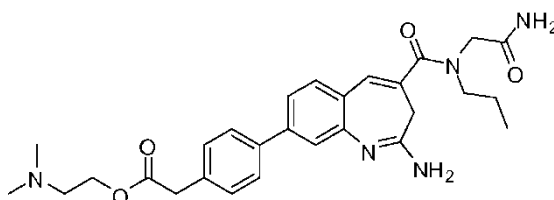
Etapa A: ácido 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (0,250 g, 0,954 mmol) se disolvió en 10 ml de THF seco. A esta solución se añadió N,N'-diisopropilcarbamidato de (Z)-ter-butilo (3,82 g, 19,08 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla luego se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por un cartucho de 50g Snap (Biotage, 10% de EtOAc/Hexanos) para dar 280 mg (92%) de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de ter-butilo en forma de un aceite espeso.

Etapa B: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de ter-butilo (32%) se preparó como se describe más abajo en las etapas 1 y 2, excepto porque se sustituye 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de isobutil ter-butilo por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico y (1E,4E)-2-amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-8-bromo-N-propil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida por (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo.

Etapa 1: (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo, ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico (1,5 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato de potasio acuoso 2 M (3 equiv) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) dio como resultado 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo.

Etapa 2: 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) dio como resultado 0,012 g (35%) de 4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50-7,65 (m, 2H), 7,23-7,36 (m, 5H), 7,09-7,14 (br s, 1H), 6,84-6,91 (br s, 1H), 3,92-4,00 (br s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,51 (s, 1H), 2,77 (br s, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,73-0,91 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 491,2.

Ejemplo 236**2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 2-(dimetilamino)etilo**

Etapa A: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de 2-(dimetilamino)etilo (19%) se preparó como se describe más abajo en las etapas 1 y 2, excepto porque se sustituye 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de 2-(dimetilamino)etilo por ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico y (1E,4E)-2-amino-N-(2-amino-2-oxoetil)-8-bromo-N-propil-3H-benzo[b]azepin-4-carboxamida por (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo.

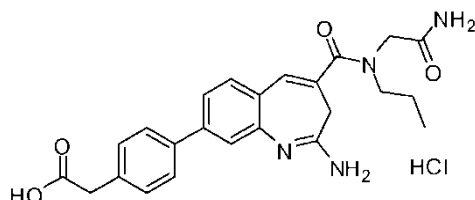
Etapa 1: (1E,4E)-8-bromo-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-2-ilcarbamoilato de ter-butilo, ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico (1,5 equiv), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato de potasio acuoso 2 M (3 equiv) se combinaron en 2 ml de acetonitrilo en un vial de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un microondas hasta 100 °C durante 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 7% de MeOH/DCM) dio como resultado 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo.

Etapa 2: 4-((1E,4E)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-4-((3-(ter-butildimetilsililoxi)propil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo (0,050 g, 0,075 mmol) se disolvió en 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de TFA. Después de aproximadamente una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante luego se redisolvió en diclorometano y 1 ml de hidróxido de amonio concentrado se añadió y la mezcla se agitó

vigorosamente durante 15 minutos. Esta mezcla luego se diluyó con agua, se extrajo con diclorometano (2X), los extractos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía preparativa en capa fina (placas de 2 x 0,5 mm, 10% de MeOH/DCM/0,5% de NH₄OH) dio como resultado 0,012 g (35%) de 4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de etilo.

- 5 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60-7,64 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,11 (br s, 1H), 6,75-6,90 (br m, 3H), 4,11-4,16 (m, 2H), 3,96 (br s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,50-1,62 (m, 2H), 0,75-0,91 (m, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 506,2.

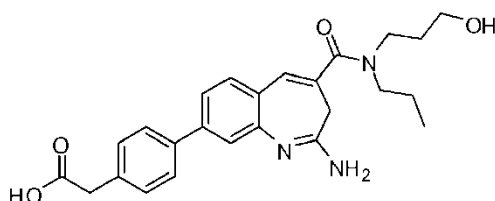
Ejemplo 237



- 10 **Clorhidrato de ácido 2-(4-((1E,4E)-2-Amino-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acético**

Etapa A: 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de terbutilo (0,037 g, 0,0754 mmol) se disolvió en 1 ml de dioxano y se enfrió rápidamente hasta 0 °C. Gas HCl se burbujeó en 15 minutos, el recipiente de reacción se selló herméticamente y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La presión del gas se liberó con cuidado y la mezcla se concentró en clorhidrato de ácido 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((2-amino-2-oxoetil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acético (100%). m/z (APCI-pos) M+1 = 435,1.

Ejemplo 238



- 20 **Ácido 2-(4-((1E,4E)-2-Amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acético**

Etapa A: ácido 2-(4-((1E,4E)-2-Amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acético (8%) se preparó como se describe más abajo en Etapa 1, excepto porque se sustituye 2-(4-((1E,4E)-2-amino-4-((3-hidroxiopropil)(propil)carbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)fenil)acetato de bencilo por 4-((1E,4E)-2-amino-4-((dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo.

25 Etapa 1: 4-((1E,4E)-2-amino-4-((dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoato de bencilo (0,025 g, 0,0504 mmol) se suspendió en 1 ml de metanol y se añadieron 25 mg de 10% de Pd/C (tipo Degussa) y la mezcla se hidrogenó bajo un balón de hidrógeno durante una hora. Esta mezcla luego se filtró a través de papel filtrante GF/F y el filtrado se concentró en 16 mg de ácido 4-((1E,4E)-2-amino-4-((dipropilcarbamoil)-3H-benzo[b]azepin-8-il)benzoico (78%).

30 m/z (APCI-pos) M+1 = 436,2.

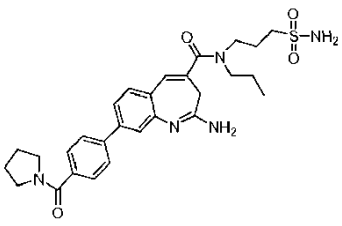
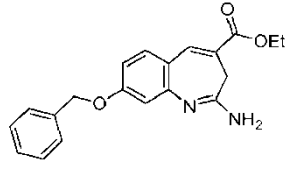
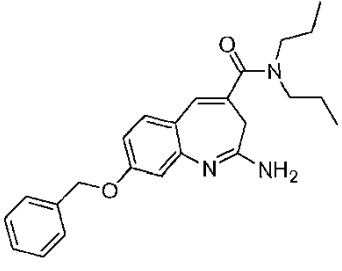
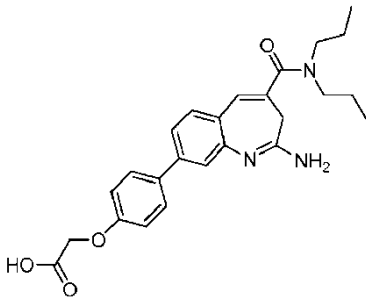
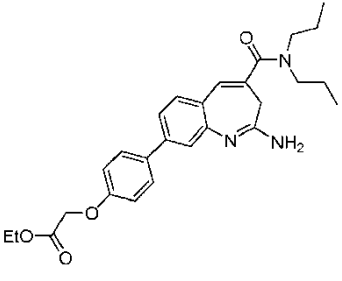
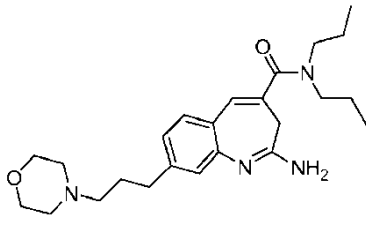
Ejemplo 2

Ensayos HEK/TLR

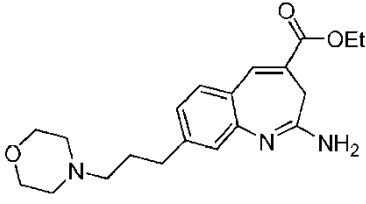
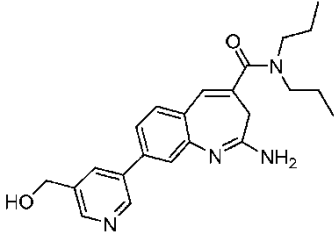
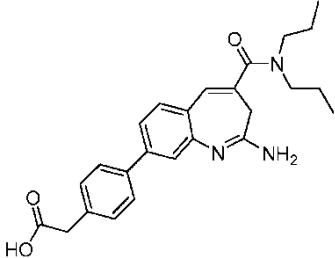
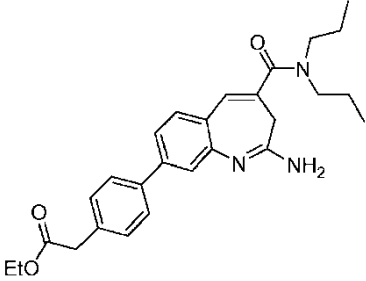
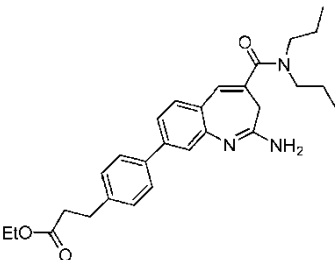
La actividad de los compuestos de esta invención se puede determinar mediante los siguientes ensayos.

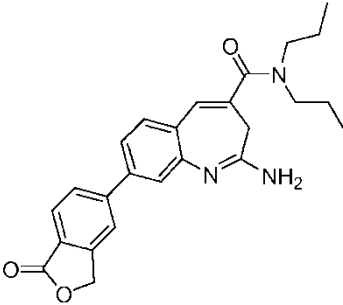
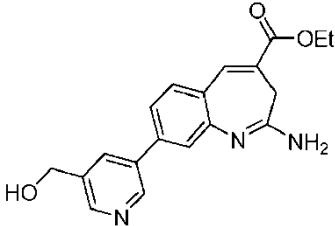
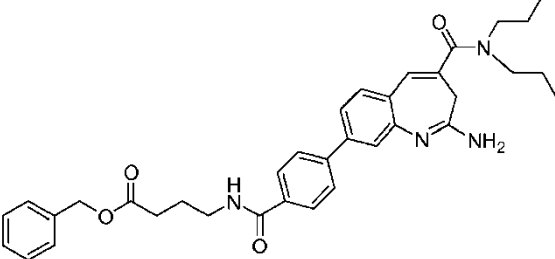
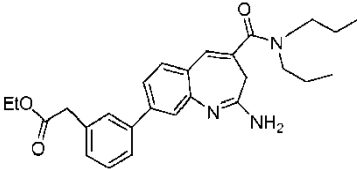
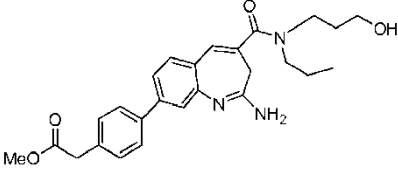
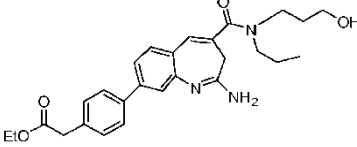
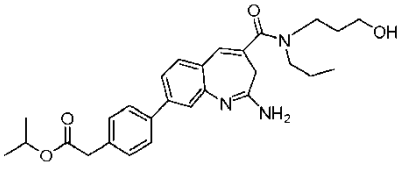
35 El ensayo del transfectante hTLR HEK-293 emplea células HEK293 transfectadas de forma estable con varios hTLRs y co-transfectadas transitoriamente con un plásmido que contiene un gen indicador de fosfato alcalino embrionario secretado (SEAP) dirigido por NF-κB. La estimulación de los TLRs activa sus vías de señalización corriente abajo e induce la translocación nuclear del factor de transcripción NF-κB. La actividad del gen indicador se mide a continuación usando un ensayo espectrofotométrico.

40 Para medir la actividad agonista, se preparan células de riñón embrionario humano (HEK) que expresan de forma estable varios genes TLR humanos, que incluyen TLR7 y TLR8, y un gen indicador de NFκB-luciferasa (por ejemplo, células 293XL-hTLR8 disponibles de InvivoGen, San Diego, CA) de acuerdo con las instrucciones del proveedor y se

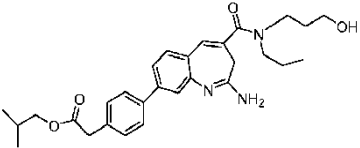
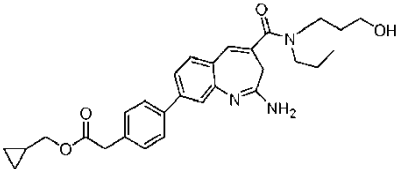
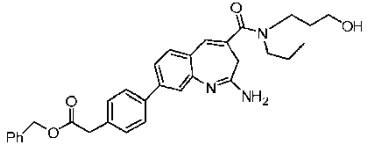
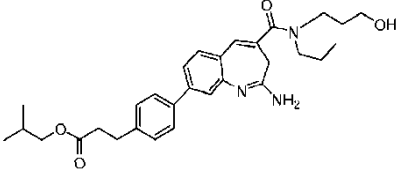
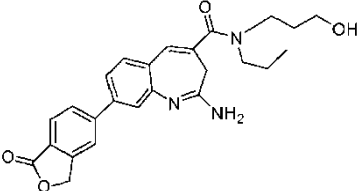
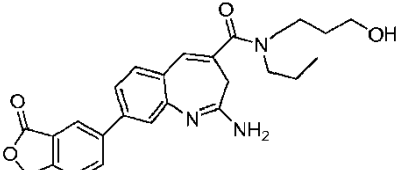
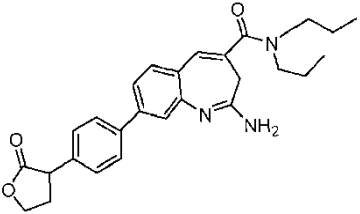
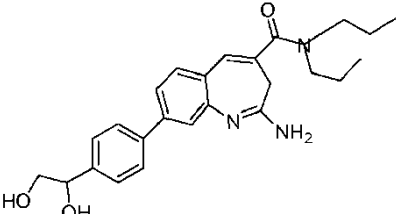
Comp. N.º	Estructura	TLR8 MC ₅₀
177		+++
148		+++
185		+++
196		+
197		+++
184		++++

ES 2 620 629 T3

Comp. N.º	Estructura	TLR8 MC ₅₀
200		++++
183		++++
191		++
192		+++
193		++

Comp. N.º	Estructura	TLR8 MC ₅₀
198		+++
199		++++
201		+++
205		+++
213		+++
214		++++
215		++++

ES 2 620 629 T3

Comp. N.º	Estructura	TLR8 MC ₅₀
216		++++
217		++++
218		+++
219		++
221		+++
222		++++
223		+++
224		+++

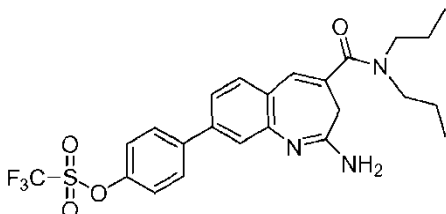
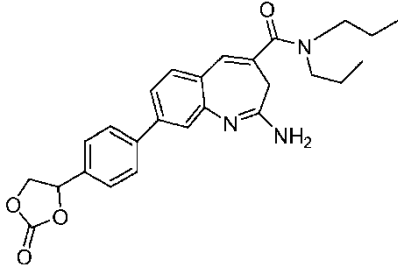
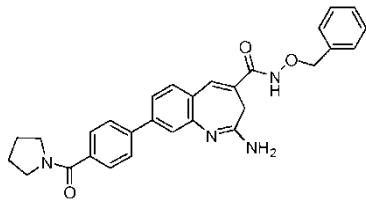
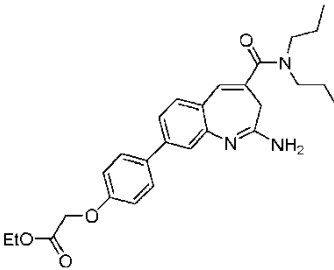
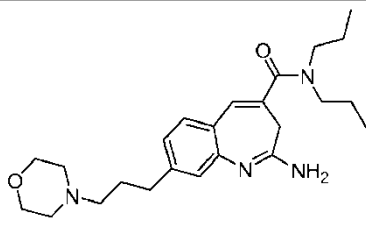
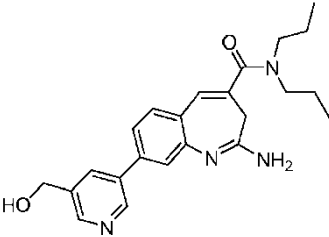
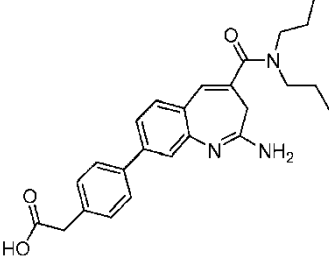
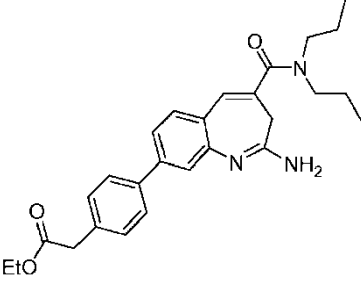
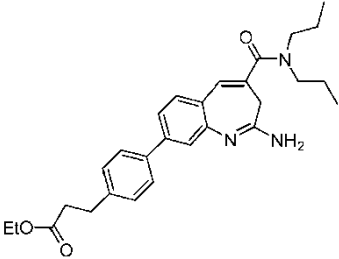
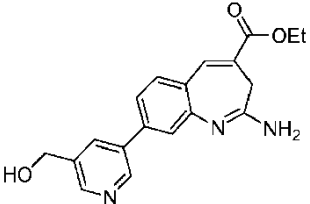
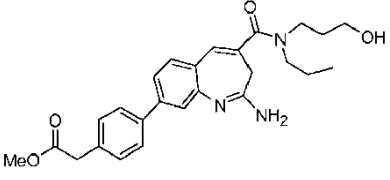
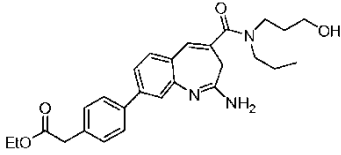
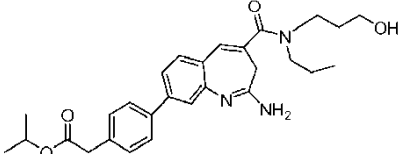
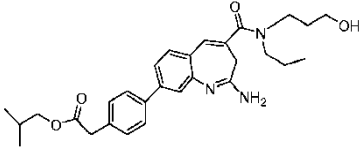
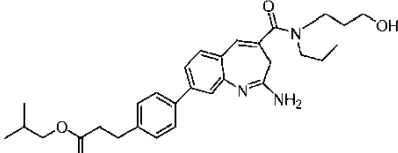
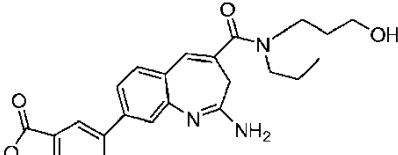
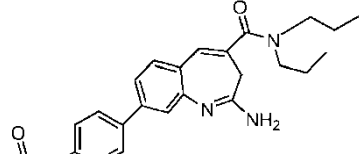
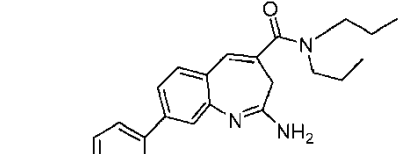
Comp. N.º	Estructura	TLR8 MC ₅₀
226		+++
225		+++

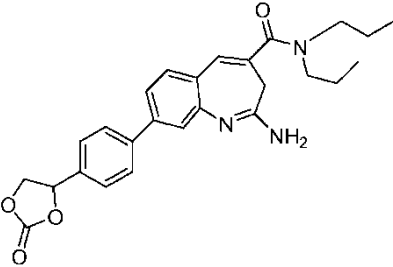
Tabla 3.

Comp N.º	Estructura	TLR7 MC ₅₀
116		+
197		++
184		++

ES 2 620 629 T3

Comp N.º	Estructura	TLR7 MC ₅₀
183		++
191		+
192		+
193		++
199		++
213		++

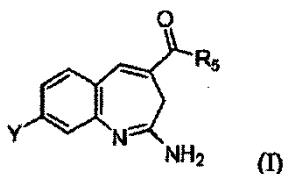
Comp N.º	Estructura	TLR7 MC ₅₀
214		++
215		+
216		+
219		++
222		+++
223		++
224		+

Comp N.º	Estructura	TLR7 MC ₅₀
225		+

5 Las expresiones "comprende", "que comprende", "incluye", "que incluye" e "incluyen" cuando se usan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones pretenden especificar la presencia de las características establecidas, números enteros, componentes o etapas, pero no impiden la presencia o la adición de una u otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos más.

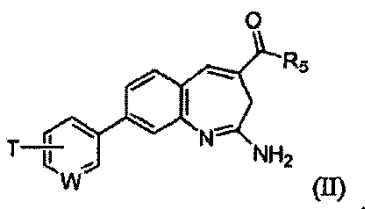
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



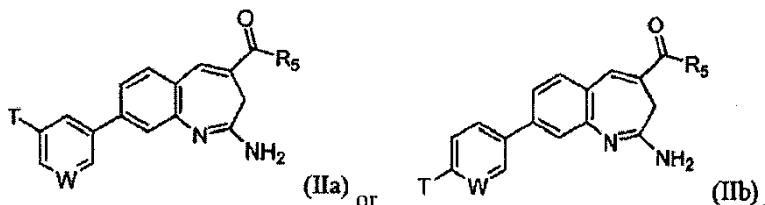
o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

- 5 Y es $-(O)_x(CH_2)_yR^{11}$;
 x se selecciona de 0 y 1;
 y se selecciona de 0, 1, 2 y 3;
 R^{11} se selecciona de arilo, heteroarilo y heterociclo saturado o parcialmente saturado,
 en donde cuando x es 0, dicho arilo o heteroarilo está sustituido con T;
- 10 R^{12} se selecciona de cicloalquilo C_3-C_{12} y arilo;
 T se selecciona de heterociclo, $-(CHR^7)_zOR^9$, $-(O)_u(CH_2)_sC(O)R^8$, $-OSO_2R^{13}$ y $-CH(OH)CH_2OH$;
 R^7 es H o $-OH$;
 R^8 se selecciona de $-OR^{10}$ y alquilo C_1-C_{12} ;
 R^9 se selecciona de alquilo C_1-C_{12} y H;
- 15 R^{10} se selecciona de alquilo C_1-C_{12} , $-(CH_2)_rR^{12}$ e hidrógeno, en donde dicho alquilo C_1-C_{12} está opcionalmente sustituido con halógeno, amina, alquil C_1-C_{12} -amina o di(alquil C_1-C_{12})amina;
 R^{13} se selecciona de $-OH$, alquilo C_1-C_{12} , CF_3 , cicloalquilo C_3-C_{12} , heterociclo, arilo y heteroarilo;
 u se selecciona de 0 y 1;
 z se selecciona de 1, 2 y 3;
- 20 s se selecciona de 1 y 2;
 R^5 se selecciona de $-NR^3R^4$ y $-OR^{10}$;
 R^3 y R^4 se seleccionan, de modo independiente, de H, alquilo C_1-C_{12} , $-(O)_q(CH_2)_rP$; en donde dicho alquilo C_1-C_{12} está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$;
 q se selecciona de 0 y 1;
- 25 r se selecciona de 0, 1, 2 y 3;
 P se selecciona de arilo, $-SO_2R^6$ y heterociclo; y
 R^6 se selecciona de $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo } C_1-C_{12})$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_{12})_2$;
2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula II:



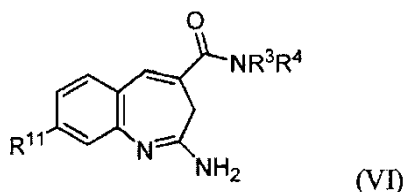
- 30 o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:
 W se selecciona de N, C-T y CH.

3. El compuesto según la reivindicación 2, que tiene la fórmula IIa o IIb:



un tautómero, enantiómero o sal preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula VI:



5

o uno de sus tautómeros, enantiómeros o sales, en donde:

R¹¹ se selecciona de arilo y heterociclo saturado o parcialmente saturado, en donde dicho arilo está sustituido con T;

T se selecciona de heterociclo, -(O)_u(CH₂)_sC(O)R⁸ y -CH(OH)CH₂OH;

R⁸ se selecciona de -OR¹⁰ y alquilo C₁-C₁₂;

10 R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, -(CH₂)R¹² e hidrógeno, en donde dicho alquilo C₁-C₁₂ está opcionalmente sustituido con halógeno, amina, alquil C₁-C₁₂-amina o di(alquil C₁-C₁₂)amina;

R¹² se selecciona de cicloalquilo C₃-C₁₂ y arilo;

u se selecciona de 0 y 1;

s se selecciona de 1 y 2; y

15 R³ y R⁴ son, de modo independiente, alquilo C₁-C₁₂; en donde dicho alquilo C₁-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

5. El compuesto según la reivindicación 4, en donde:

R¹¹ se selecciona de arilo y heterociclo saturado o parcialmente saturado, en donde dicho arilo está sustituido con T;

20 T se selecciona de heterociclo y -(O)_u(CH₂)_sC(O)R⁸ se selecciona, preferiblemente, de -(O)_u(CH₂)_sC(O)R⁸ y -CH(OH)CH₂OH;

R⁸ se selecciona de -OR¹⁰ y alquilo C₁-C₁₂;

R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, -(CH₂)R¹² e hidrógeno, en donde dicho alquilo C₁-C₁₂ está opcionalmente sustituido con halógeno, amina, alquil C₁-C₁₂-amina o di(alquil C₁-C₁₂)amina;

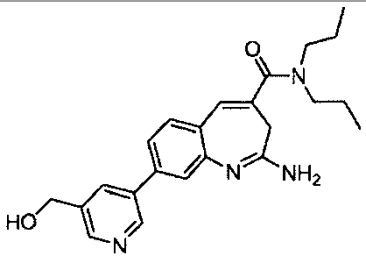
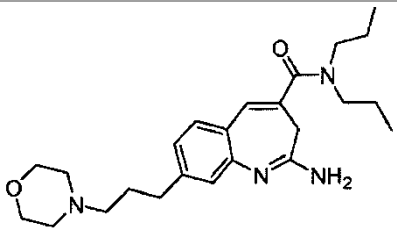
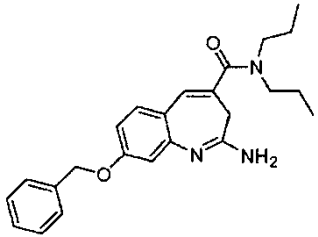
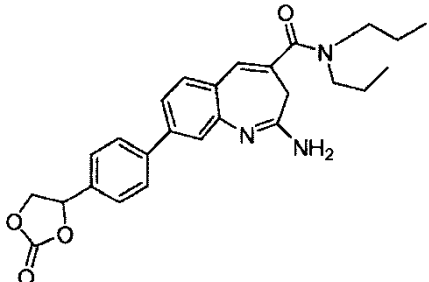
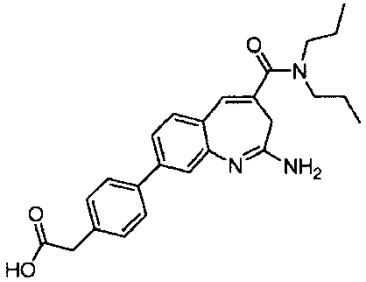
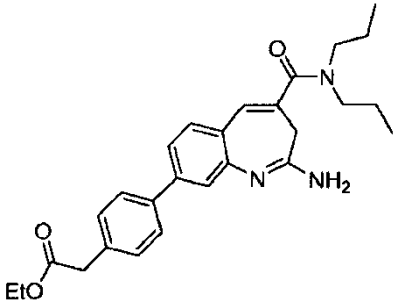
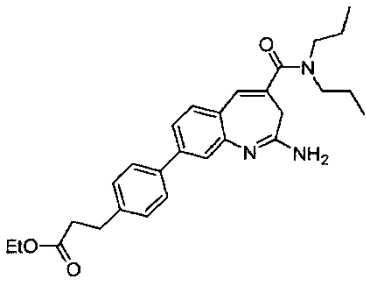
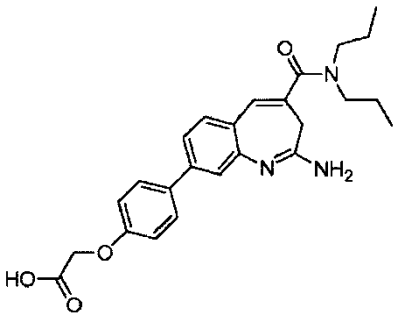
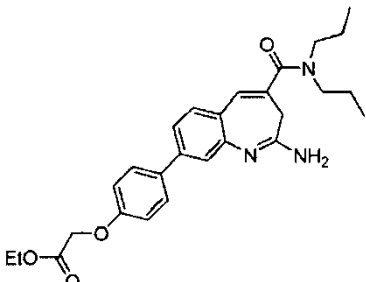
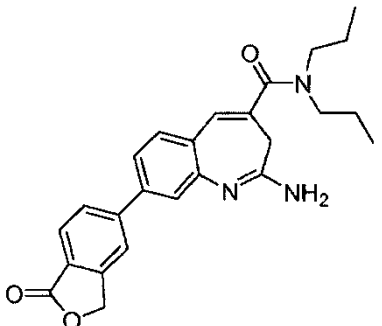
R¹² se selecciona de cicloalquilo C₃-C₁₂ y arilo;

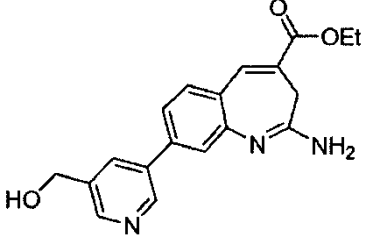
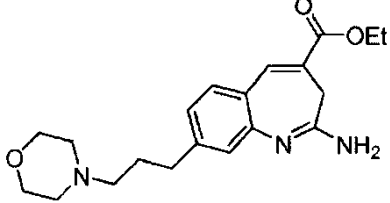
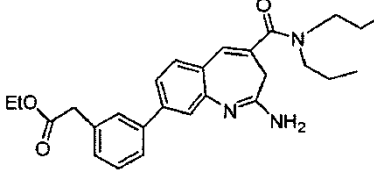
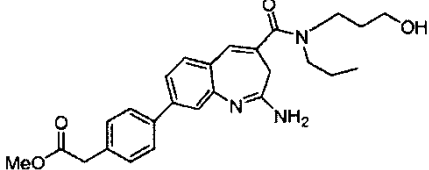
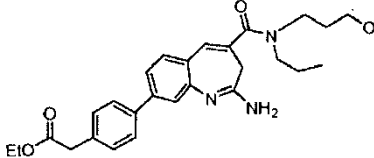
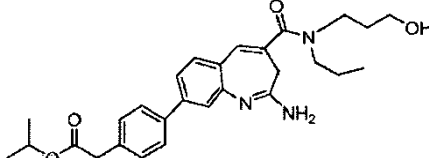
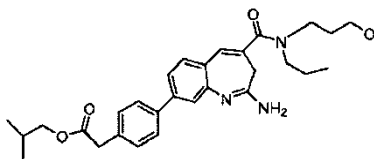
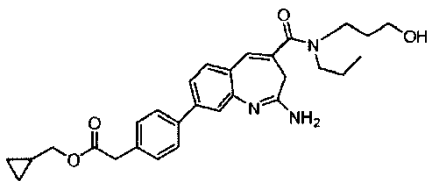
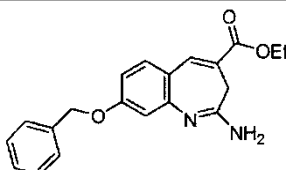
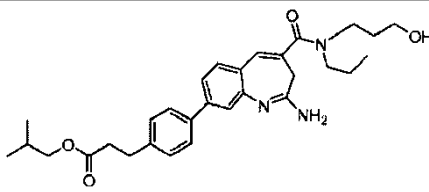
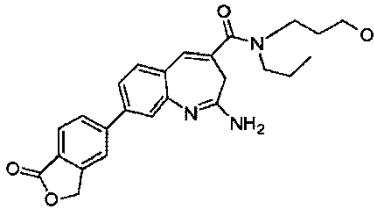
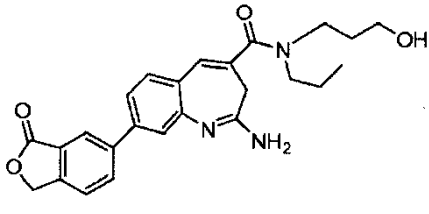
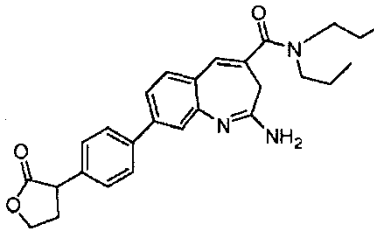
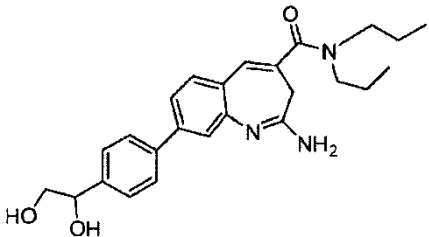
25 u se selecciona de 0 y 1;

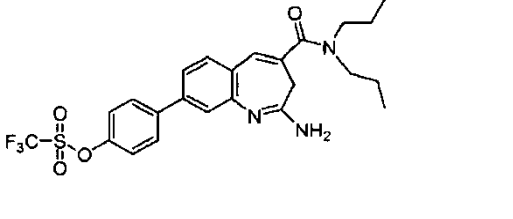
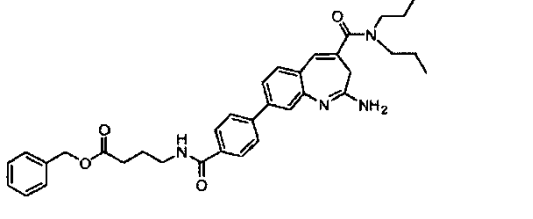
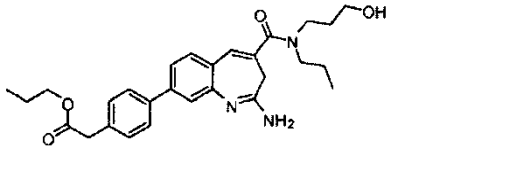
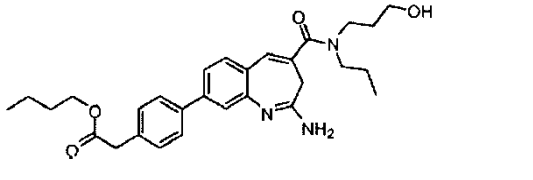
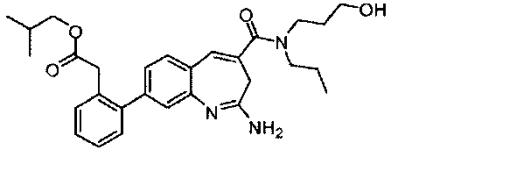
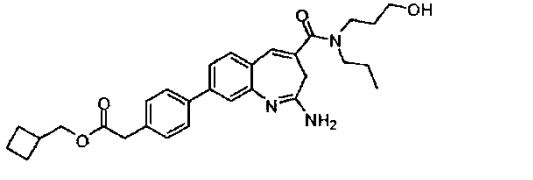
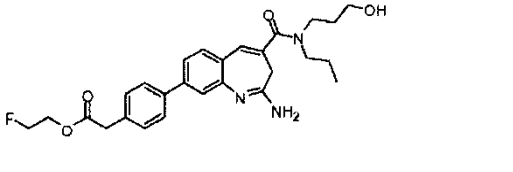
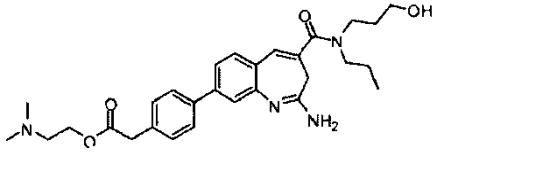
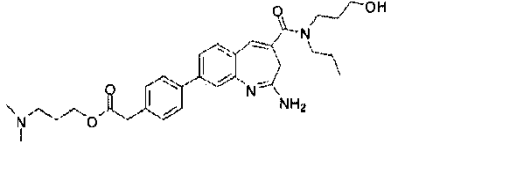
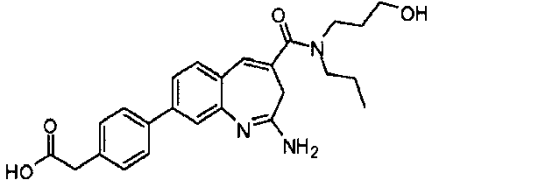
s se selecciona de 1 y 2; y

R³ y R⁴ son, de modo independiente, alquilo C₁-C₁₂; en donde dicho alquilo C₁-C₁₂ está opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

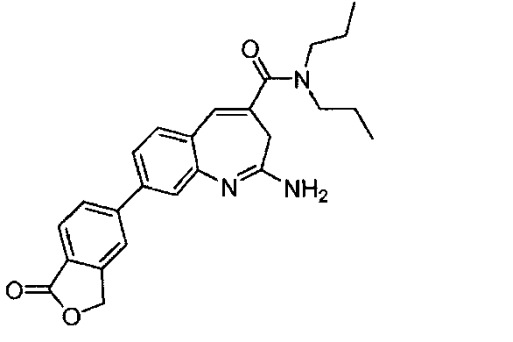
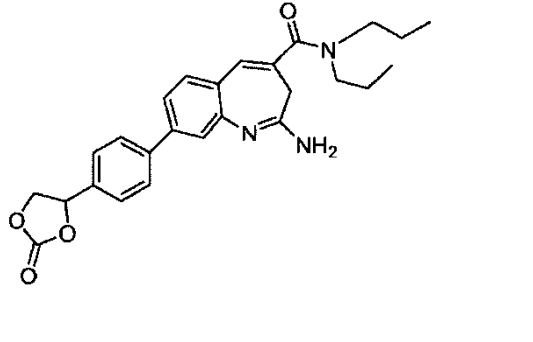
183		184	
185		225	
191		192	
193		196	
197		198	

199		200	
205		213	
214		215	
216		217	
148		219	
221		222	
223		224	

226		201	
227		228	
229		230	
231		232	
233		238	

y sus tautómeros, enantiómeros y sales, preferiblemente, sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto según la reivindicación 6, seleccionado del grupo que consiste en:

198		225	
-----	---	-----	--

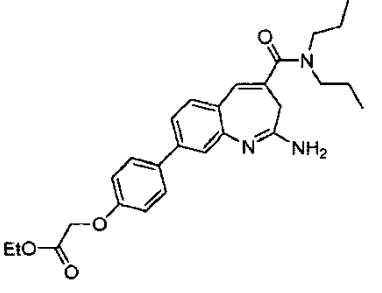
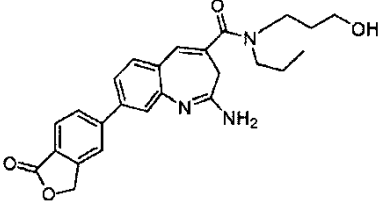
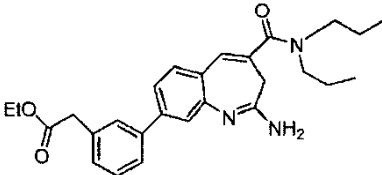
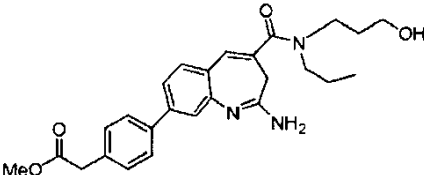
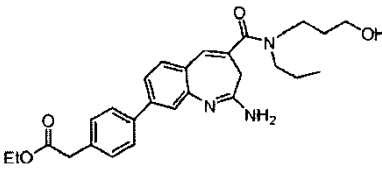
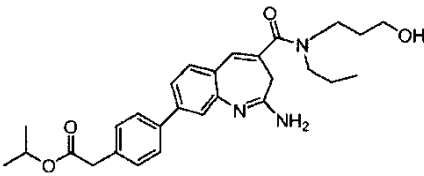
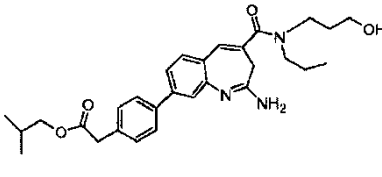
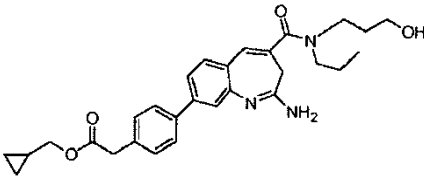
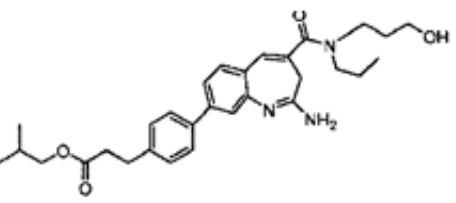
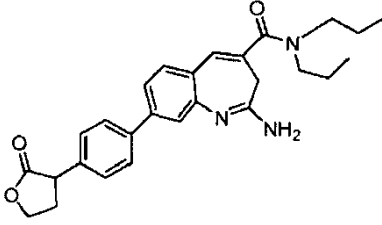
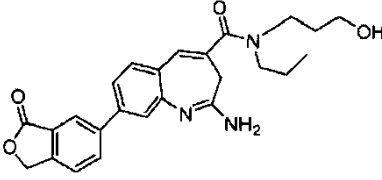
191		192	
193		196	
197		221	
205		213	
214		215	
216		217	

		219	
223		224	
222			

y sus tautómeros, enantiómeros y sales, preferiblemente, sus sales farmacéuticamente aceptables.

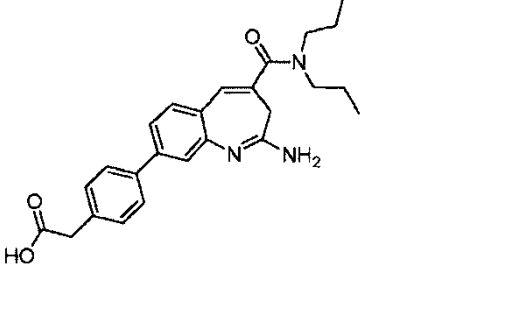
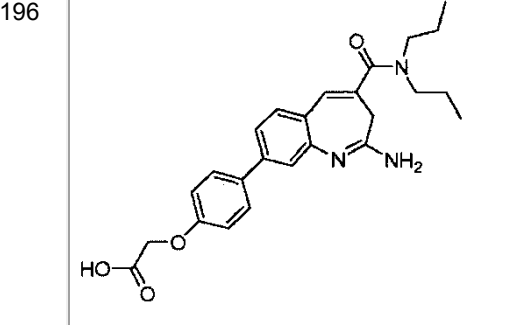
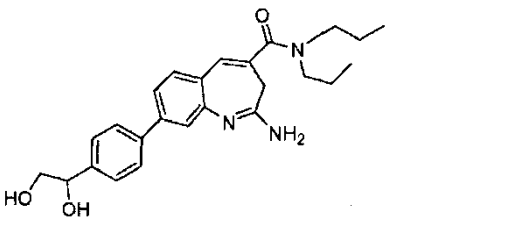
8. El compuesto según la reivindicación 6, seleccionado del grupo que consiste en:

198		225	
193		192	

197		221	
205		213	
214		215	
216		217	
		219	
223		222	

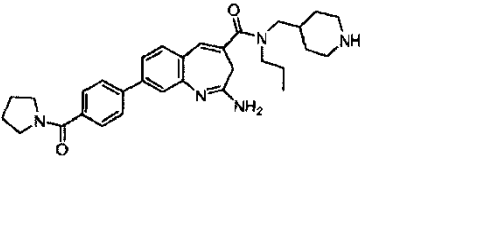
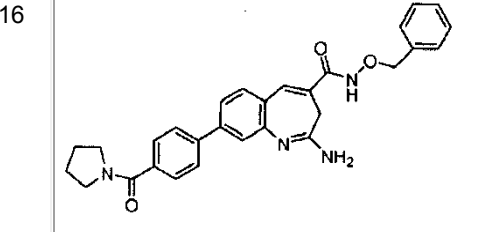
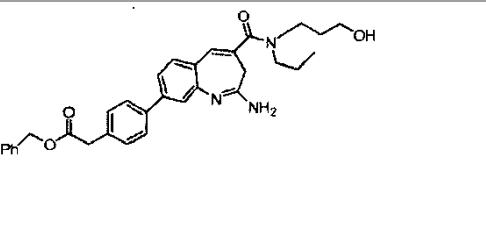
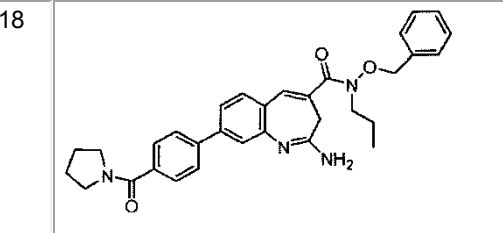
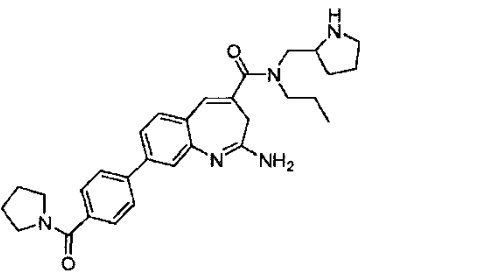
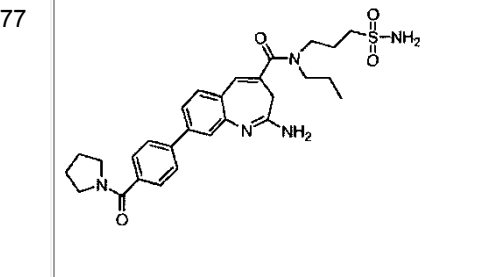
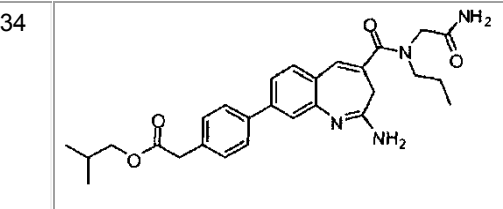
y sus tautómeros, enantiómeros y sales, preferiblemente, sus sales farmacéuticamente aceptables.

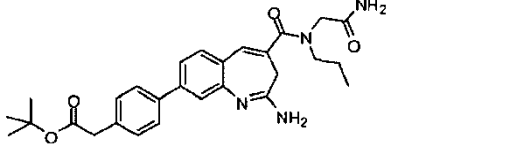
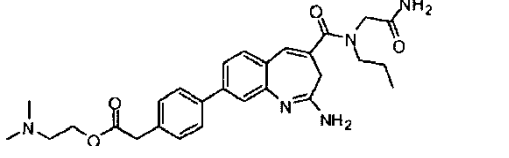
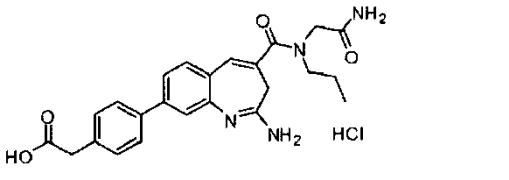
9. El compuesto según la reivindicación 6, seleccionado del grupo que consiste en:

191		196	
224			

y sus tautómeros, enantiómeros y sales, preferiblemente, sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

113		116	
218		118	
175		177	
		234	

235		236	
237			

11. Un kit para tratar una condición mediada por TLR7 y/o TLR8, que comprende:

a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y

5 b) opcionalmente instrucciones para usar.

12. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o un tautómero, enantiómero o sal, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-10 o uno de sus tautómeros, enantiómeros o sales, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una condición mediada por TLR7 y/o TLR8.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-10 o uno de sus tautómeros, enantiómeros o sales, preferiblemente, una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en la modulación del sistema inmune de un paciente.