

R U 2 5 8 0 3 2 0 C 2



(19) RU (11) 2 580 320<sup>(13)</sup> C2

(51) МПК  
C07D 223/16 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 401/10 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 403/10 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012110246/04, 18.08.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
18.08.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
18.08.2009 US 61/234,971

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2013 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 10.04.2016 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2007/024612 A2, 01.03.2007. EP 825186 A1, 25.02.1998. US 2002/0128208 A1, 12.09.2002. SU 845778 A3, 07.07.1981. LIM HEE NAM et al.: "Synthesis of methyl 2-amino-3H-1-benzazepine-4-carboxylates and 2-(cyanomethyl)-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylates from Morita-Baylis-Hillman acetates of 2-(acylamino) benzaldehydes", SYNTHESIS, 2007, vol.21, p.3376-3384.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 19.03.2012

(86) Заявка РСТ:  
US 2010/045935 (18.08.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/022509 (24.02.2011)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.  
3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ХАУБЕРТ Джеймс Джейфри (US),  
ДИТШ Грегори (US),  
ХЕРШБЕРГ Роберт (US),  
БЕРДЖЕСС Лоренс И. (US),  
ДОУХЕРТИ Джордж Э. (US),  
ЭРИ К. Тодд (US),  
ГРОУНЕБЕРГ Роберт Д. (US),  
ДЖОУНС Зэчери (US)

(73) Патентообладатель(и):

ВЕНТИРКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.  
(US),  
АРРЭЙ БАЙОФАРМА, ИНК (US)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ БЕНЗОАЗЕПИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ TOLL-ПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА

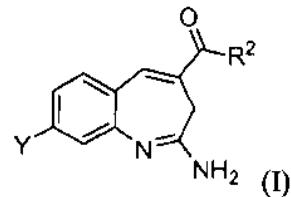
(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формулы (I), где Y означает 6-членный гетероарил, содержащий 1-2 атома азота; R<sup>2</sup> выбирают из OR<sup>14</sup> и NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>

независимо выбирают из H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> циклоалкила, 6-членного гетероцикла, содержащего 1 атом азота, или бензила, где указанные алкил, циклоалкил или бензил необязательно замещены одной или более

группами, независимо выбираемыми из -F, -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомом азота, к которому присоединены, образуют 5-6 членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота, и указанное 5-6 членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более -OH; R<sup>8</sup> выбирают из водорода и C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкила, и каждый из R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> независимо выбирают из H и C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкила, где указанный алкил необязательно замещен -OH; или их таутомерам, энантиомерам или фармацевтически приемлемым солям. Также изобретение относится к конкретным

производным бензо[b]азепина, указанным в п.3, к набору для лечения TLR7- и/или TLR8-опосредованного состояния, фармацевтической композиции и способам лечения TLR7- и/или TLR8-опосредованных состояний. Технический результат - производные бензо[b]азепина, обладающие агонистической активностью в отношении рецептора TLR7 и/или TLR8. 6 н. и 8 з.п. ф-лы, 3 табл., 222 пр.





(51) Int. Cl.  
*C07D 223/16* (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 401/10* (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01)  
*C07D 403/10* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01)  
*A61K 31/55* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2012110246/04, 18.08.2010

(24) Effective date for property rights:  
18.08.2010

Priority:

(30) Convention priority:  
18.08.2009 US 61/234,971

(43) Application published: 27.09.2013 Bull. № 27

(45) Date of publication: 10.04.2016 Bull. № 10

(85) Commencement of national phase: 19.03.2012

(86) PCT application:  
US 2010/045935 (18.08.2010)(87) PCT publication:  
WO 2011/022509 (24.02.2011)Mail address:  
129090, Moskva, ul. Bolshaja Spasskaja, 25, str. 3,  
OOO "JUridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

KHAUBERT Dzhejms Dzheffri (US),  
DITSH Gregori (US),  
KHERSHBERG Robert (US),  
BERDZHESS Lorens I. (US),  
DOUKHERTI Dzhordzh E. (US),  
ERI K. Todd (US),  
GROUNEBERG Robert D. (US),  
DZHOUNS Zecheri (US)

(73) Proprietor(s):

VENTIRKS FARMASJUTIKALZ, INK. (US),  
ARREJ BAJOFARMA, INK (US)

C2

2 5 8 0 3 2 0

U

R

R  
U

2 5 8 0 3 2 0

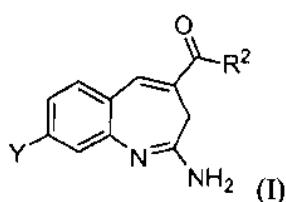
C 2

## (54) SUBSTITUTED BENZOAZEPINES AS TOLL-LIKE RECEPTOR MODULATORS

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to formula



compounds, where

Y stands for 6-membered heteroaryl, containing 1-2 nitrogen atoms; R<sup>2</sup> is selected from OR<sup>14</sup> and NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; each of R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is independently selected from H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> cycloalkyl, 6-membered heterocycle, containing 1 nitrogen atom, or benzyl, where said alkyl, cycloalkyl or benzyl are optionally substituted with one or more groups, independently selected from -F, -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

or R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>, together with nitrogen atom, which they are bound to, form 5-6-membered heterocyclic ring, containing 1 nitrogen atom, and said 5-6-membered heterocyclic ring is optionally substituted with one or more -OH; R<sup>8</sup> is selected from hydrogen and C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, and each of R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> and R<sup>14</sup> is independently selected from H and C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, where said alkyl is optionally substituted with -OH; or their tautomers, enantiomers or pharmaceutically acceptable salts. The invention also relates to particular derivatives of benzo [b]azepine, given on i. 3, to set for treating TLR7- and/or TLR8-mediated condition, pharmaceutical composition and methods for treating TLR7- and/or TLR8-mediated conditions.

EFFECT: derivatives, possessing agonistic activity with respect to TLR7 or TLR8 receptor.

14 cl, 3 tbl, 222 ex

R U 2 5 8 0 3 2 0 C 2

R U 2 5 8 0 3 2 0 C 2

Родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 61/234971, поданной 18 августа 2009. Содержание вышеупомянутой заявки полностью включено в настоящий документ в качестве ссылки.

5 Уровень техники

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] Настоящее изобретение относится к способам и композициям для модуляции иммунной функции. Более конкретно, настоящее изобретение относится к композициям и способам модуляции TLR7- и/или TLR8-опосредованной передачи сигнала.

10 Описание известного уровня техники

[0003] Стимуляция иммунной системы, которая включает стимуляцию любого из двух или обоих вместе: врожденного иммунитета и приобретенного иммунитета, является сложным явлением, которое может привести либо к защитным, либо к неблагоприятным для хозяина физиологическим последствиям. В последние годы возрос интерес к

15 механизмам, лежащим в основе врожденного иммунитета, который, как полагают, инициирует и поддерживает приобретенный иммунитет. Такой интерес порожден отчасти недавним обнаружением семейства высококонсервативных белков образраспознающих рецепторов, известных как Toll-подобные рецепторы (TLR), которые, как полагают, вовлечены во врожденный иммунитет в качестве рецепторов

20 распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP). Композиции и способы, полезные для модуляции врожденного иммунитета, представляют, таким образом, большой интерес, поскольку могут изменить тактику лечения состояний, включающих такие состояния, как аутоиммунное заболевание, воспаление, аллергия, астма, отторжение трансплантата, реакция трансплантата против хозяина (GvHD),

25 инфекционная болезнь, рак и иммунодефицитное состояние.

[0004] Toll-подобные рецепторы (TLR) являются трансмембранными белками типа I, которые позволяют организмам (включая млекопитающих) обнаружить микробы и инициировать врожденный иммунный ответ (Beutler, B., *Nature* 2004, **430**:257-263).

30 Указанные рецепторы содержат гомологичные цитоплазматические домены и богатые лейцином внеклеточные домены, и, как правило, образуют гомодимеры, которые воспринимают внеклеточные (или интернализированные) сигналы и затем инициируют каскад трансдукции сигнала через молекулы адаптора, такие как MyD88 (фактор миелоидной дифференцировки 88). Существует такая высокая гомология в цитоплазматических доменах TLR, что, сначала, предполагали, будто подобные

35 сигнальные пути существуют для всех TLR (Re, F., Strominger, J. L., *Immunobiology* 2004, **209**:191-198). Действительно, все TLR могут активировать NF-кВ и МАР-киназы; однако, профили высвобождения цитокина/хемокина, полученные при TLR-активации, уникальны для каждого TLR. Кроме того, сигнальный путь, который стимулируют TLR, очень похож на путь, который индуцирует цитокиновый рецептор IL-1R. Данный

40 факт можно объяснить гомологией, которую разделяют указанные рецепторы, т.е. TIR- (Toll/IL-1R-гомологическими) доменами. Как только TIR-домен активируется в TLR, и привлекается MyD88, происходит активация IRAK-семейства серин/треонин киназ, что, в конечном счете, промотирует распад Iк-В и активацию NF-кВ (Means T. K., et al. *Life Sci.* 2000, **68**:241-258). Хотя, кажется, что данный каскад предназначен для обеспечения

45 промотирования внеклеточным стимулом внутриклеточных событий, существуют подтверждения того, что некоторые TLR мигрируют в эндосомы, где также возможна инициация передачи сигнала. Данный процесс может обеспечить непосредственный контакт с поглощенными микробами и соответствует роли, которую указанные

рецепторы играют во врожденном иммунном ответе (Underhill, D. M., et al., *Nature* 1999, 401:811-815). Указанный процесс может также позволять нуклеиновым кислотам хозяина, высвобождаемым поврежденными тканями (например, при воспалительном заболевании) или при апоптозе, запускать ответ через эндосомальное презентирование.

- 5 У млекопитающих, существует 11 TLR, которые координируют такую быструю ответную реакцию. Выдвинутая несколько лет назад гипотеза (Janeway, C. A., Jr., *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1989, 54:1-13) о том, что врожденный иммунный ответ инициирует адаптивный иммунный ответ через паттерн TLR-активации, вызванной микробами, теперь доказана. Таким образом, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны  
10 (PAMP), обеспечиваемые разнообразной группой возбудителей инфекции, приводят к врожденному иммунному ответу, вовлекающему некоторые цитокины, хемокины и факторы роста, с последующим точным адаптивным иммунным ответом, индивидуализированным для инфекционного патогена через презентацию антигена, приводящую к продуцированию антитела и генерации цитотоксических Т-клеток.

- 15 [0005] Грам-отрицательный бактериальный липополисахарид (LPS) долгое время ценился как адьювант и иммуностимулятор, и в качестве фармакологического инструмента для индуцирования воспалительной реакции у млекопитающих, подобной септическому шоку. С использованием генетического подхода, TLR4 был  
20 идентифицирован как рецептор для LPS. Открытие того, что LPS является агонистом TLR4, иллюстрирует полезность TLR-модуляции для вакцины и терапии заболеваний человека (Aderem, A.; Ulevitch, R. J., *Nature* 2000, 406:782-787). Теперь понятно, что различные агонисты TLR могут активировать В-клетки, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, эндотелиальные клетки и некоторые типы эпителия, в дополнение к регуляции пролиферации и апоптоза некоторых типов клеток.

- 25 [0006] До настоящего времени TLR7 и TLR8, которые несколько подобны, характеризовались как рецепторы для однонитевой РНК, найденной в эндосомальных компартментах, и поэтому считались важными для иммунного ответа на вирусную провокационную пробу. Имиквимод, одобренное антивирусное/антираковое лекарственное средство для местного применения, недавно был описан как агонист  
30 TLR7, проявляющий клиническую эффективность при некоторых поражениях кожи (Miller R. L., et al., *Int. J. Immunopharmac.* 1999, 21:1-14). Данное низкомолекулярное лекарственное средство описано как структурный миметик ssRNA. TLR8 впервые описан в 2000 (Du, X., et al., *European Cytokine Network* 2000 (Sept.), 11(3):362-371), и было быстро установлено, что TLR8 вовлечен во врожденный иммунный ответ на вирусную инфекцию  
35 (Miettinen, M., et al., *Genes and Immunity* 2001 (Oct.), 2(6):349-355).

- 40 [0007] Недавно сообщалось, что некоторые имидазохинолиновые соединения, обладающие антивирусной активностью, являются лигандами TLR7 и TLR8 (Hemmi H., et al. (2002) *Nat. Immunol.* 3:196-200; Jurk M., et al. (2002) *Nat. Immunol.* 3:499). Имидазохинолины являются сильнодействующими синтетическими активаторами иммуноцитов с антивирусными и противоопухолевыми свойствами. Используя макрофаги дикого типа и MyD88-дефицитных мышей, Hemmi и др. недавно сообщили, что два имидазохинолина, имиквимод и резиквимод (R848), индуцируют фактор некроза опухоли (TNF) и интерлейкин-12 (IL-12) и активируют NF- $\kappa$ B только в клетках дикого типа, в соответствии с активацией через TLR (Hemmi H., et al. (2002) *Nat. Immunol.* 3:196-200). Макрофаги мышей, дефицитных по TLR7, но не по другим TLR, продуцируют не поддающиеся обнаружению цитокины в ответ на указанные имидазохинолины. Кроме того, имидазохинолины индуцируют дозозависимую пролиферацию селезеночных В-клеток и активацию внутриклеточных сигнальных каскадов в клетках мышей дикого

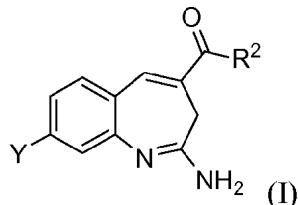
типа, но не TLR7-/- мышей. Люциферазным анализом установлено, что экспрессия человеческих TLR7, но не TLR2 или TLR4, в человеческих эмбриональных клетках почек приводит к активации NF-KB в ответ на резивимод. Результаты Hemmi и др., таким образом, указывают на то, что данные имидазохинолиновые соединения являются 5 искусственными лигандами TLR7, которые могут индуцировать передачу сигнала через TLR7. Недавно сообщалось, что R848 является также лигандом человеческого TLR8 (Jurk M., et al. (2002) *Nat. Immunol.* 3:499).

[0008] Ввиду высокой терапевтической возможности соединений, модулирующих toll-подобные рецепторы, и, несмотря на работу, которая уже выполнена, существует 10 значительная постоянная потребность в расширении применения указанных соединений и терапевтических эффектов.

Сущность изобретения

[0009] Описанные в настоящей заявке композиции полезны для модуляции иммунных 15 ответов *in vitro* и *in vivo*. Такие композиции могут найти применение в ряде клинических применений, таких как способы лечения или профилактики состояний с вовлечением нежелательной иммунной активности, включающих воспалительные и аутоиммунные нарушения.

[00010] В частности, изобретение относится к соединению формулы I:



25 или его таутомеру, энантиомеру или соли, где:

Y означает замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, где указанные замещенный арил или замещенный гетероарил замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из CN, OH, -C(=O)R<sup>9</sup>, галогена и -CH=CHC(=O)R<sup>9</sup>;

30 R<sup>9</sup> выбирают из алкила, OR<sup>15</sup> и NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>15</sup> выбирают из H, алкила и -CH<sub>2</sub>O(алкил),

каждый из R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо означает алкил, где указанный алкил необязательно замещен -OH, или R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо 35 необязательно замещено одним или более -OH;

R<sup>2</sup> выбирают из OR<sup>14</sup> и NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбирают из H, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила или бензила, где указанные алкил, циклоалкил или бензил 40 необязательно замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из -F, -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где, кроме того, указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более -OH;

45 R<sup>8</sup> выбирают из водорода и алкила, и

каждый из R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> и R<sup>14</sup> независимо выбирают из H и алкила, где указанный алкил необязательно замещен -OH;

при условии, что

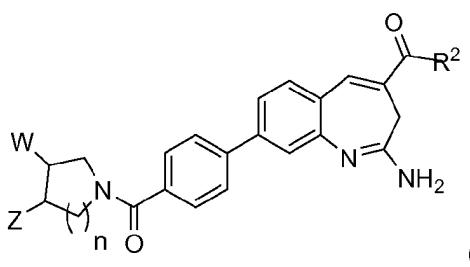
а) когда Y означает арил, замещенный или , то R<sup>2</sup> не является -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

(-OEt),

или

б) когда Y означает арил, замещенный -C(=O)R<sup>9</sup> и R<sup>9</sup>=NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, и R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный пирролидиновый цикл, то R<sup>2</sup> не является -OEt или -N(пропил)<sub>2</sub>.

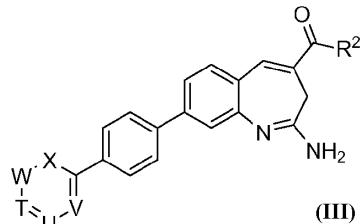
[00011] Изобретение также относится к соединению формулы II:



или его таутомеру, энантиомеру или соли, где W означает H или -OH; Z означает H или -OH; n равно 1 или 2 и R<sup>2</sup> соответствует определению для формулы I;

20 при условии, что когда W и Z оба означают H и n равно 1, то R<sup>2</sup> не является -OEt или -N(пропил)<sub>2</sub>.

[00012] Изобретение также относится к соединению формулы III:



30 или его таутомеру, энантиомеру или соли, где

T означает CH, CZ или N;

U означает CH, CZ или N;

V означает CH, CZ или N;

X означает CH, CZ или N;

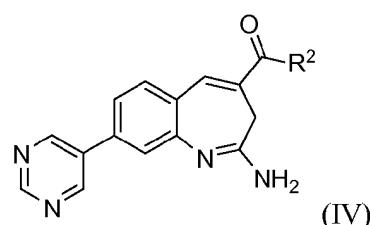
35 W означает CH, CZ или N;

Z выбирают из галогена, -CN, -CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -COOR<sup>18</sup>, -CH=CHCOOR<sup>18</sup> и -OR<sup>19</sup>;

каждый из R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> независимо выбирают из H, алкила и -CH<sub>2</sub>O(алкил); и

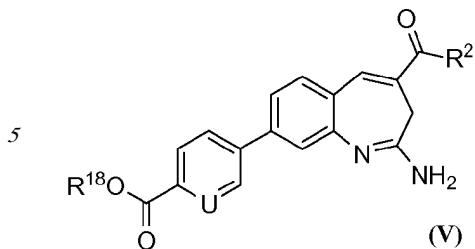
40 R<sup>2</sup> соответствует определению для формулы I.

[00013] Изобретение также относится к соединению формулы IV:



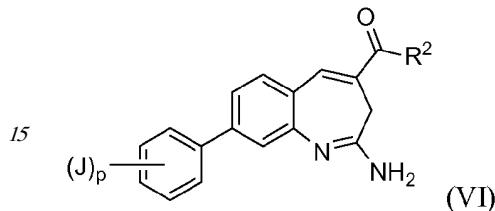
или его таутомеру, энантиомеру или соли, где R<sup>2</sup> соответствует определению для формулы I.

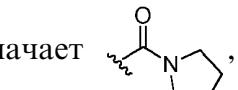
[00014] Изобретение также относится к соединению формулы V:



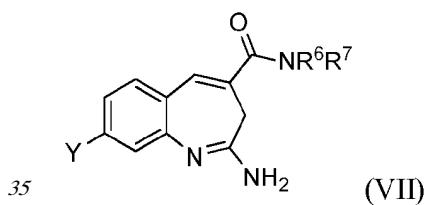
или его таутомеру, энантиомеру или соли, где U означает N или CZ и Z означает 10 галоген; и R<sup>2</sup> соответствует определению для формулы I.

[00015] Изобретение также относится к соединению формулы VI:



или его таутомеру, энантиомеру или соли, где  
20 J независимо выбирают из галогена, -C(=O)R<sup>9</sup> и -CH=CHC(=O)R<sup>9</sup>;  
р выбирают из 1, 2 и 3; и R<sup>2</sup> соответствует определению для формулы I;  
25 при условии, что когда р равно 1 и J означает , присоединенный в 4-положение арильного цикла, то R<sup>2</sup> не является -OEt, и, кроме того, при условии, что когда р равно 1 и J означает , присоединенный в 4-положение арильного цикла, то R<sup>2</sup> не является -OEt или -N(пропил)<sub>2</sub>.

30 [00016] Изобретение также относится к соединению формулы VII:



или его таутомеру, энантиомеру или соли, где  
40 Y означает замещенный арил или замещенный гетероарил, где указанные арил или гетероарил замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из -C(=O)R<sup>9</sup>, галогена и -CH=CHC(=O)R<sup>9</sup>;  
R<sup>9</sup> выбирают из алкила, OR<sup>15</sup> и NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;  
R<sup>15</sup> выбирают из H, алкила и -CH<sub>2</sub>O(алкил);  
45 каждый из R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо означает алкил, где указанный алкил необязательно замещен -OH, или R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более -OH; и  
каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбирают из H, алкила или алкенила, где указанные

алкил или алкенил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из -F или -OH; при условии, что когда Y означает арил, замещенный -C (=O)R<sup>9</sup>, и R<sup>9</sup>=NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, и R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный пирролидиновый цикл, то R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> оба не являются пропилом.

[00017] Соединения по изобретению могут быть использованы в комбинации с другими известными терапевтическими средствами. Следовательно, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, или его соли, в комбинации со вторым терапевтическим средством.

[00018] Кроме того, настоящее изобретение относится к способам модуляции TLR7- и/или TLR8-опосредованной передачи сигнала, включающих контактирование клетки, экспрессирующей TLR7 и/или TLR8, с эффективным количеством соединения по изобретению, или его соли. В одном из аспектов, способ состоит в ингибиции TLR7- и/или TLR8-опосредованной иммуностимулируемой передачи сигнала.

[00019] Настоящее изобретение также относится к способам модуляции TLR7- и/или TLR8-опосредованной иммуностимуляции у субъекта, включающих введение пациенту с наличием, или с повышенным риском развития, TLR7- и/или TLR8-опосредованной иммуностимуляции, соединения по изобретению, или его соли, в количестве, эффективном для ингибиции TLR7- и/или TLR8-опосредованной иммуностимуляции у субъекта.

[00020] Настоящее изобретение также относится к способам модуляции TLR7- и/или TLR8-опосредованной иммуностимуляции у субъекта, включающих введение пациенту с наличием, или с повышенным риском развития, TLR7- и/или TLR8-опосредованной иммуностимуляции, соединения по изобретению, или его соли, в количестве, эффективном для промотирования TLR7- и/или TLR8-опосредованной иммуностимуляции у субъекта.

[00021] Настоящее изобретение относится также к способам лечения или профилактики заболевания или состояния путем модуляции TLR7- и/или TLR8-опосредованных клеточных активностей, включающих введение теплокровному животному, такому как млекопитающее, например, человеку, с наличием, или с повышенным риском развития указанного заболевания или состояния, соединения по изобретению, или его соли.

[00022] Настоящее изобретение относится также к модуляции иммунной системы млекопитающего, включающих введение млекопитающему соединения по изобретению, или его соли, в количестве, эффективном для модуляции указанной иммунной системы.

[00023] Кроме того, предложено соединение по изобретению, или его соль для применения в качестве лекарственного средства в терапии указанных здесь заболеваний или состояний (например, таких как рак, аутоиммунное заболевание, инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, отторжение трансплантата и болезнь “трансплантат против хозяина”) у млекопитающего, например человека, страдающего таким заболеванием или состоянием. Также предложено применение соединения по изобретению, его соли, в получении лекарственного средства для лечения указанных здесь заболеваний или состояний (например, таких как рак, аутоиммунное заболевание, инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, отторжение трансплантата и болезнь “трансплантат против хозяина”) у млекопитающего, например, человека, страдающего таким заболеванием или состоянием.

[00024] Кроме того, предложено соединение по изобретению, или его соль для применения в качестве лекарственного средства, для профилактики указанных здесь

заболеваний или состояний (например, таких как рак, аутоиммунное заболевание, инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, отторжение трансплантата и болезнь “трансплантат против хозяина”) у млекопитающего, например, человека, подвергнутого, или предрасположенного к, заболеванию или состоянию, но

- 5 млекопитающего, еще не испытывающего или не проявляющего симптомы указанного заболевания или состояния. Также предложено применение соединения по изобретению, его соли, в получении лекарственного средства для лечения указанных здесь заболеваний или состояний (например, таких как рак, аутоиммунное заболевание, инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, отторжение трансплантата и болезнь 10 “трансплантат против хозяина”) у млекопитающего, например, человека, страдающего таким заболеванием или состоянием.

[00025] Заболевание или состояние выбирают из группы, включающей, например, рак, аутоиммунное заболевание, инфекционное заболевание, воспалительное заболевание, отторжение трансплантата и болезнь “трансплантат против хозяина”.

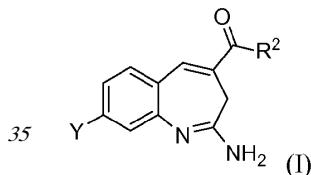
- 15 [00026] Настоящее изобретение также относится к наборам, включающим одно или более соединений по изобретению, или их соль. Набор может дополнительно включать второе соединение или состав, включающий второе фармацевтическое средство.

- 20 [00027] Другой аспект относится к промежуточным соединениям для получения соединений формулы I. Некоторые соединения формулы I могут быть использованы в качестве промежуточных соединений для других соединений формулы I.

- 25 [00028] Дополнительные преимущества и новые признаки настоящего изобретения частично изложены в последующем описании, и, частично, станут понятны специалисту в данной области после изучения последующего описания, или могут быть выявлены при практическом осуществлении изобретения. Преимущества изобретения могут быть реализованы и достигнуты с помощью технических средств, комбинаций, композиций и способов, подробно указанных в приложенных пунктах формулы изобретения.

#### Подробное описание изобретения

- 30 [00029] В некоторых аспектах, изобретение относится к композициям и способам, полезным для модуляции TLR7- и/или TLR8-опосредованной передача сигнала. Более конкретно, один из аспектов настоящего изобретения относится к соединению формулы I:



или его таутомеру, энантиомеру или соли, где:

- 40 Y означает замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, где указанный замещенный арил или замещенный гетероарил замещен одной или более группами, независимо выбираемыми из CN, OH, -C(=O)R<sup>9</sup>, галогена и -CH=CHC(=O)R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup> выбирают из алкила, OR<sup>15</sup> и NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>15</sup> выбирают из H, алкила и -CH<sub>2</sub>O(алкил),

- 45 каждый из R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо означает алкил, где указанный алкил необязательно замещен -OH, или R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup>, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более -OH;

$R^2$  выбирают из  $OR^{14}$  и  $NR^6R^7$ ;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают из H, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила или бензила, где указанные алкил, циклоалкил или бензил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из -F, -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, или  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где, кроме того, указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более -OH;

$R^8$  выбирают из водорода и алкила, и

каждый из  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо выбирают из H и алкила, где указанный алкил необязательно замещен -OH;

при условии, что

а) когда Y означает арил, замещенный  или , то  $R^2$  не является -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

(-OEt),

или

б) когда Y означает арил, замещенный -C(=O)R<sup>9</sup> и  $R^9=NR^{10}R^{11}$ , и  $R^{10}$  и  $R^{11}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный пирролидиновый цикл, то  $R^2$  не является -OEt или -N(пропил)<sub>2</sub>.

[00030] Например, соединение по изобретению представляет собой соединение

формулы I, где Y означает арил, замещенный  или , и  $R^2$  не является -OEt.

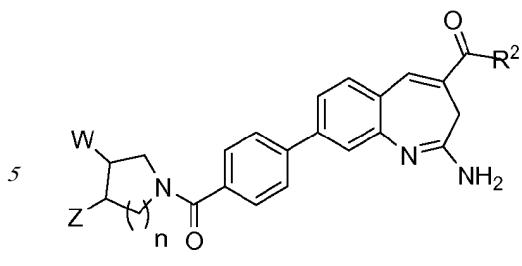
[00031] В другом варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение формулы I, где Y означает арил, замещенный -C(=O)R<sup>9</sup>, R<sup>9</sup> означает  $NR^{10}R^{11}$ , и  $R^{10}$  и  $R^{11}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидиновый цикл, и  $R^2$  не является -OEt или -N(пропил)<sub>2</sub>.

[00032] В другом варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение формулы I, где Y означает замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, где указанный замещенный арил или замещенный гетероарил замещен одной или более группами, независимо выбираемыми из -C(=O)R<sup>9</sup> и -CH=CHC

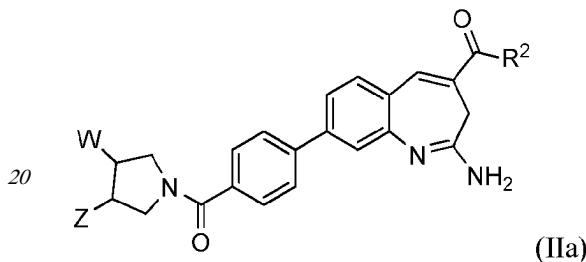
(=O)R<sup>9</sup>. В другом варианте осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение формулы I, где Y означает замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, где указанный замещенный арил или замещенный гетероарил замещен -C(=O)R<sup>9</sup>. В другом варианте осуществления, соединение по изобретению

представляет собой соединение формулы I, где Y означает замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, где указанный замещенный арил или замещенный гетероарил замещен -CH=CHC(=O)R<sup>9</sup>.

[00033] Один из аспектов изобретения относится к соединению формулы II:

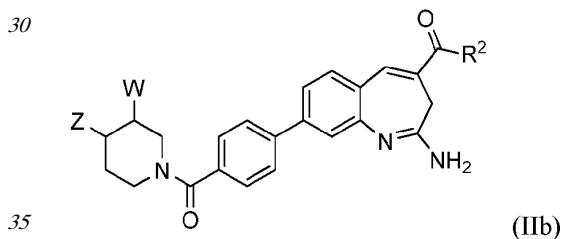


[00034] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению формулы IIa:



или его таутомеру, энантиомеру или соли, где W означает H или -OH; Z означает H или -OH, и R<sup>2</sup> соответствует определению для формулы I. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли формулы IIa, при условии, что когда W и Z оба означают H, то R<sup>2</sup> не является -OEt или -N(пропил)<sub>2</sub>.

[00035] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению формулы IIb:



или его таутомеру, энантиомеру или соли, где W означает H или -OH; Z означает H или -OH и R<sup>2</sup> соответствует определению для формулы I.

[00036] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли формулы II или IIa, где W означает H и Z означает H. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где один из W или Z означает H, а другой означает -OH. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где W означает H и Z означает -OH. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где W означает -OH и Z означает H. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли, где W означает -OH и Z означает -OH.

[00037] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли формулы II или IIa, где стереохимия стереогенного центра, смежного с Z, отвечает R-конфигурации. В одном из вариантов осуществления изобретение относится

к соединению, или его соли, где стереохимия стереогенного центра, смежного с Z, отвечает S-конфигурации. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где стереохимия стереогенного центра, смежного с W, отвечает R-конфигурации. В одном из вариантов осуществления изобретение относится

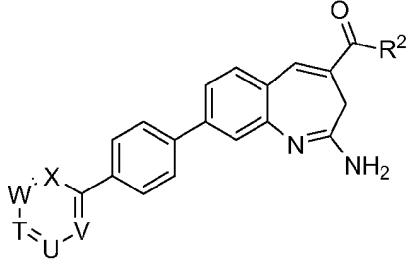
5 к соединению, или его соли, где стереохимия стереогенного центра, смежного с  $W$ , отвечает  $S$ -конфигурации. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где стереохимия стереогенного центра, смежного с  $Z$ .

одинаково, или его соли, где стереоцентра стероидного центра, смежного с W, отвечает R-конфигурации, и стереоцентра, смежного с W, отвечает S-конфигурации. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где стереохимия стероидного центра, смежного с Z, отвечает R-конфигурации, и

10 Где стереохимия стереогенного центра, смежного с Z, отвечает K-конфигурации, и стереоцентра, смежного с W, отвечает R-конфигурации. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где стереохимия стереогенного центра, смежного с Z, отвечает S-конфигурации, и стереоцентра, смежного с W, отвечает R-конфигурации. В одном из вариантов осуществления изобретение

<sup>15</sup> относится к соединению, или его соли, где стереохимия стереогенного центра, смежного с Z, отвечает S-конфигурации, и стереоцентра, смежного с W, отвечает S-конфигурации.

[00038] Один из аспектов изобретения относится к соединению формулы III:



(III)

или его таутомеру, энантиомеру или соли, где

Т означает CH, CZ или N;

U означает CH, CZ или N;

V означает CH, CZ или N;

Х означает CH, CZ или N;

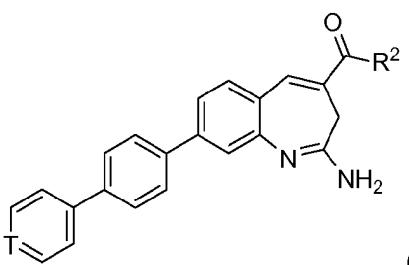
W означает CH, CZ или N;

З выбирают из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ ,  $-\text{COOR}^{18}$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCOOR}^{18}$  и  $-\text{OR}^{19}$ ;

каждый из  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  и  $R^{19}$  независимо выбирают из H, алкила и  $-CH_2O$ (алкил); и

$R^2$  соответствует определению для формулы I.

[00039] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению формулы Ша:

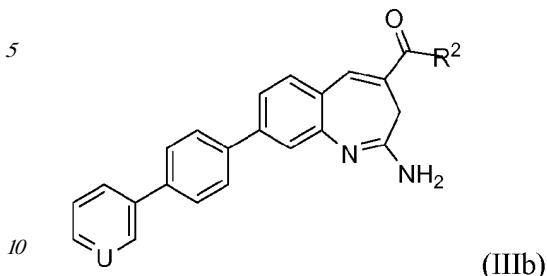


(IIIa)

или его таутомеру, энантиомеру или соли, где Т означает CH, CZ или N; Z выбирают из галогена, -CN, -CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -COOR<sup>18</sup>, -CH=CHCOOR<sup>18</sup> и -OR<sup>19</sup>; и каждый из R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> независимо выбирают из H, алкила и -CH<sub>2</sub>O(алкил); и R<sup>2</sup> соответствует

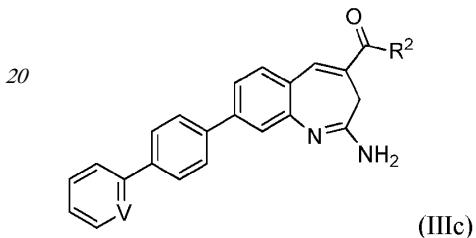
определению для формулы I.

[00040] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению формулы IIIb:



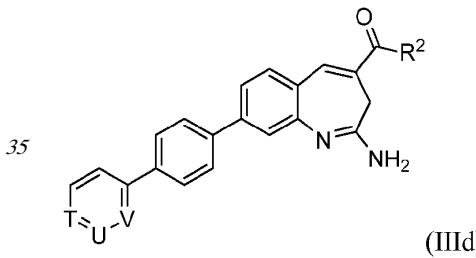
или его таутомеру, энантиомеру или соли, где U означает CH, CZ или N; Z выбирают из галогена, -CN, -CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -COOR<sup>18</sup>, -CH=CHCOOR<sup>18</sup> и -OR<sup>19</sup>; и каждый из R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> независимо выбирают из H, алкила и -CH<sub>2</sub>O(алкил); и R<sup>2</sup> соответствует определению для формулы I.

[00041] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению формулы IIIc:



25 или его таутомеру, энантиомеру или соли, где V означает CH, CZ или N; Z выбирают из галогена, -CN, -CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -COOR<sup>18</sup>, -CH=CHCOOR<sup>18</sup> и -OR<sup>19</sup>; каждый из R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> независимо выбирают из H, алкила и -CH<sub>2</sub>O(алкил); и R<sup>2</sup> соответствует определению для формулы I.

30 [00042] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению формулы IIId:



40 или его таутомеру, энантиомеру или соли, где каждый из T, U и V независимо выбирают из CH, CZ или N; Z выбирают из галогена, -CN, -CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -COOR<sup>18</sup>, -CH=CHCOOR<sup>18</sup> и -OR<sup>19</sup>; и каждый из R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> и R<sup>19</sup> независимо выбирают из H, алкила и -CH<sub>2</sub>O(алкил); и R<sup>2</sup> соответствует определению для формулы I.

45 [00043] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли формулы III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, или соответствующей соли, где Z означает CN.

[00044] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли формулы III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, или соответствующей соли, где Z означает

CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> оба означают алкил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил выбирают из метила и этила. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил означает метил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил означает этил.

[00045] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли формулы III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, или соответствующей соли, где Z означает

COOR<sup>18</sup>. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где R<sup>18</sup> означает H. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где R<sup>18</sup> означает алкил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил выбирают из метила и этила.

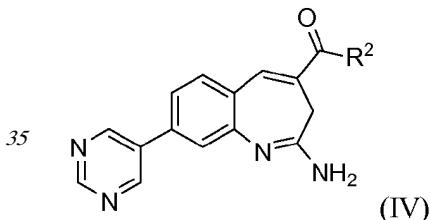
[00046] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли формулы III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, или соответствующей соли, где Z означает OR<sup>19</sup>. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где R<sup>19</sup> означает H.

[00047] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли формулы III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, или соответствующей соли, где Z означает -CH<sub>2</sub>O(алкил). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил означает этил.

[00048] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли формулы III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, или соответствующей соли, где Z означает галоген.

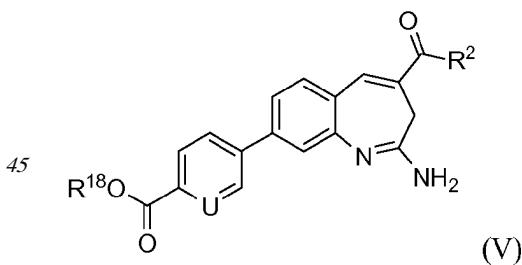
[00049] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли формулы III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, или соответствующей соли, где Z означает -CH=CHCOOR<sup>18</sup>.

[00050] Один из аспектов изобретения относится к соединению формулы IV:



или его таутомеру, энантиомеру или соли, где R<sup>2</sup> соответствует определению для формулы I.

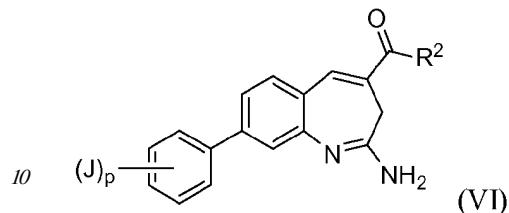
40 [00051] Один из аспектов изобретения относится к соединению формулы V:



или его таутомеру, энантиомеру или соли, где U означает N или CZ; Z означает

галоген;  $R^{18}$  выбирают из H, алкила и  $-CH_2O$ (алкил); и  $R^2$  соответствует определению для формулы I. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $R^{18}$  означает этил или метил.

5 [00052] Один из аспектов изобретения относится к соединению формулы VI:



или его таутомеру, энантиомеру или соли, где

15  $J$  независимо выбирают из галогена,  $-C(=O)R^9$  и  $-CH=CHC(=O)R^9$ ;

р выбирают из 1, 2 и 3;

15  $R^2$  выбирают из  $OR^{14}$  и  $NR^6R^7$ ;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают из H, алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила или бензила, где указанные алкил, циклоалкил или бензил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из -F,

20  $-OR^8$ ,  $-NR^{12}SO_2R^{13}$ ,  $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ , или  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более -OH;

25  $R^8$  выбирают из водорода и алкила;

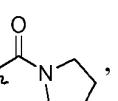
25  $R^9$  выбирают из алкила,  $OR^{15}$  и  $NR^{10}R^{11}$ ;

каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо означает алкил, где указанный алкил необязательно замещен -OH, или  $R^{10}$  и  $R^{11}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более -OH;

30  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо выбирают из H и алкила; и

$R^{15}$  выбирают из H, алкила и  $-CH_2O$ (алкил). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли формулы VI, при условии, что когда

35  $r$  равно 1 и  $J$  означает  , присоединенный в 4-положение арильного цикла, то

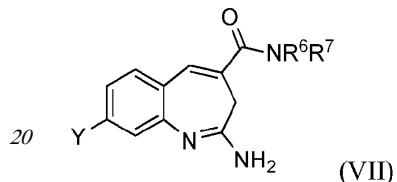
$R^2$  не является -OEt, и, кроме того, при условии, что когда  $r$  равно 1 и  $J$  означает  ,

40 присоединенный в 4-положение арильного цикла, то  $R^2$  не является -OEt или  $-N(\text{пропил})_2$ .

[00053] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли формулы VI, где  $J$  присоединен в 4-положение арильного цикла. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $J$  присоединен в 3-положение арильного цикла. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $J$  присоединен во 2-положение арильного цикла. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $J$  означает  $-CH=CHC(=O)R^9$ .

[00054] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли формулы VI, где J означает  $-C(=O)R^9$ . В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где p равно 2, один из J означает  $-C(=O)R^9$ , а другой J означает галоген. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $R^9$  означает  $OR^{15}$ . В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли, где  $R^{15}$  означает алкил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $R^{15}$  выбирают из этила и метила. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли, где один из J означает  $-C(=O)R^9$ , а другой J означает F. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $R^9$  означает  $OR^{15}$ . В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению или его соли, где  $R^{15}$  означает  $-CH_2O(\text{алкил})$ .

[00055] Один из аспектов изобретения относится к соединению формулы VII:



или его таутомеру, энантиомеру или соли, где:

Y означает замещенный арил или замещенный гетероарил, где указанные арил или гетероарил замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из  $-C(=O)R^9$ , галогена и  $-CH=CHC(=O)R^9$ ;

$R^9$  выбирают из алкила,  $OR^{15}$  и  $NR^{10}R^{11}$ ;

$R^{15}$  выбирают из H, алкила и  $-CH_2O(\text{алкил})$ ;

30 каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо означает алкил, где указанный алкил необязательно замещен  $-OH$ , или  $R^{10}$  и  $R^{11}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более  $-OH$ ; и

35 каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают из H, алкила или алкенила, где указанные алкил или алкенил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из -F или -OH;

40 при условии, что когда Y означает арил, замещенный  $-C(=O)R^9$ , и  $R^9=NR^{10}R^{11}$ , и  $R^{10}$  и  $R^{11}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный пирролидиновый цикл, то  $R^6$  и  $R^7$  не могут оба означать пропил.

[00056] В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы VII, где:

Y означает замещенный арил или замещенный гетероарил, где указанные арил или гетероарил замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из  $-C(=O)R^9$ , галогена и  $-CH=CHC(=O)R^9$ ;

$R^9$  означает  $OR^{15}$ ;

$R^{15}$  выбирают из H, алкила и  $-CH_2O(\text{алкил})$ ; и

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают из H, алкила или алкенила, где указанные алкил или алкенил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из -F или -OH.

[00057] В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению 5 формулы VII, где:

Y означает замещенный арил, где указанный арил замещен  $-C(=O)R^9$ ;

$R^9$  выбирают из алкила,  $OR^{15}$  и  $NR^{10}R^{11}$ ;

$R^{15}$  выбирают из H, алкила и  $-CH_2O$ (алкил),

$R^{10}$  и  $R^{11}$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 10 гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более -OH; и

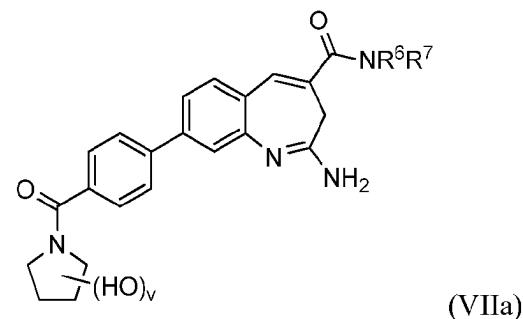
каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают из H, алкила или алкенила, где указанные 15 алкил или алкенил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из -F или -OH;

при условии, что когда  $R^9=NR^{10}R^{11}$ , и  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный пирролидиновый цикл, то  $R^6$  и  $R^7$  не могут 20 оба означать пропил.

[00058] В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению

формулы VII, где каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо означает алкил, где указанный алкил замещен одной или более группами, независимо выбираемыми из -F и -OH. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы VII, где каждый 25 из  $R^6$  и  $R^7$  независимо означает алкил, где указанный алкил является незамещенным. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы VII, где Y означает замещенный арил. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы VII, где Y означает замещенный фенил. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы VII, где Y 30 означает замещенный гетероарил.

[00059] В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы VIIa:



или его таутомеру, энантиомеру или соли, где:

v равно 0, 1 или 2;

45  $R^6$  выбирают из H, аллила, проп-1-енила и пропила, где указанный пропил необязательно замещен одним или более -OH;

$R^7$  выбирают из аллила, проп-1-енила и пропила, где указанный пропил необязательно замещен одним или более -OH;

при условии, что когда  $v$  равно 0, то  $R^6$  и  $R^7$  не могут оба означать пропил.

[00060] В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению

формулы VIIa, где каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо означает пропил, где указанный

пропил необязательно замещен одним или более -OH. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы VIIa, где каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо означает пропил, где один из  $R^6$  или  $R^7$  замещен одним или более -OH, а другой является незамещенным. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению

формулы VIIa, где каждый из  $R^6$  и  $R^7$  означает незамещенный пропил. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы VIIa, где  $v$  равно 0. В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы VIIa, где  $v$  равно 1 или 2.

[00061] Один из аспектов изобретения относится к соединению или его соли формулы

I, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IV, V или VI, где  $R^2$  означает -OR<sup>14</sup>. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $R^2$  означает алкил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил означает этил.

[00062] Один из аспектов изобретения относится к соединению или его соли формулы

I, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IV, V или VI, где  $R^2$  означает -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где один из  $R^6$  или  $R^7$  означает H, а другой означает алкил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где оба,  $R^6$  и  $R^7$ , каждый независимо, означают алкил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где каждый алкил независимо выбирают из изопропила, пропила, изобутила и втор-бутила. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил необязательно замещен одним или более -OH. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил замещен одним -OH. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где стереоцентр, смежный с группой -OH, имеет S-конфигурацию.

[00063] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где стереоцентр, смежный с группой -OH, имеет R-конфигурацию. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил замещен двумя -OH. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил необязательно замещен одной или более группами -O(алкил). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил замещен одной группой -O(алкил). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил замещен двумя группами -O(алкил).

[00064] Один из аспектов изобретения относится к соединению или его соли формулы

I, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IV, V или VI, где  $R^2$  означает -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где один из  $R^6$  или  $R^7$  означает алкил, а другой означает бензил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где бензил замещен -OH.

[00065] Один из аспектов изобретения относится к соединению или его соли формулы I, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IV, V или VI, где  $R^2$  означает  $-NR^6R^7$ . В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где, по меньшей мере, один из  $R^6$  или  $R^7$  означает алкил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где один алкил замещен  $-NR^{12}SO_2R^{13}$ . В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $R^{12}$  означает H. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $R^{13}$  означает метил.

[00066] Один из аспектов изобретения относится к соединению или его соли формулы I, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IV, V или VI, где  $R^2$  означает  $-NR^6R^7$ . В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где, по меньшей мере, один из  $R^6$  или  $R^7$  означает алкил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где один алкил замещен  $-C(=O)NR^{12}R^{13}$ . В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где оба  $R^{12}$  и  $R^{13}$  означают H.

[00067] Один из аспектов изобретения относится к соединению или его соли формулы I, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IV, V или VI, где  $R^2$  означает  $-NR^6R^7$ . В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где, по меньшей мере, один из  $R^6$  или  $R^7$  означает алкил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где алкил замещен галогеном.

[00068] Один из аспектов изобретения относится к соединению или его соли формулы I, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IV, V или VI, где  $R^2$  означает  $-NR^6R^7$ . В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $R^6$  и  $R^7$  оба означают пропил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где один из  $R^6$  или  $R^7$  означает циклоалкил, а другой означает гетероциклоалкил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где циклоалкил означает циклопропил. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где гетероциклоалкил означает пиперидин.

[00069] Один из аспектов изобретения относится к соединению или его соли формулы I, II, III, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IV, V или VI, где  $R^2$  означает  $-NR^6R^7$ . В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, где  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, где гетероциклическое кольцо выбирают из пирролидина и пиперидина.

[00070] Один из аспектов изобретения относится к соединению, или его соли, выбираемому из соединений таблицы 1 (формула I). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, выбираемому из соединений 156, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 112, 117, 119, 120, 174, 176, 178, 127, 128, 129, 130, 182, 115, 121, 122, 126 и 202 (формула II). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, выбираемому из соединений 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 112, 117, 119, 120, 174, 176, 178, 127, 128, 129, 130,

182, 115, 121, 122 и 202 (формула IIa). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, выбирамому из соединений 126 и 156 (формула IIb). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, выбирамому из соединений 143, 146, 154, 155, 124, 125, 134, 137, 139, 188, 190, 195, 202, 206, 207, 208, 209 и 220 (формула IIIa). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, выбирамому из соединений 142, 145, 147, 133, 136, 138, 186, 187 и 194 (формула IIIb). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, выбирамому из соединений 141, 203 и 204 (формула IIIc). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, выбирамому из соединений 144 и 135 (формула IV). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, выбирамому из соединений 210, 211 и 212 (формула V). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, выбирамому из соединений 139, 220, 211, 187, 190, 203, 204, 206, 207, 208, 212 и 210 (формула VI). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, выбирамому из соединений 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 138, 139, 220, 186, 182, 187, 188, 190, 202, 203, 204, 206, 207, 208, 209, 212, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238 и 239 (формула VII). В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению, или его соли, выбирамому из соединений 101, 104, 105, 106, 109, 110, 127, 128, 129, 130, 182, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238 и 239 (формула VIIa).

[00071] Один из аспектов изобретения относится к соли соединения по изобретению, где соль является фармацевтически приемлемой солью.

[00072] Один из аспектов изобретения относится к набору для лечения TLR7- и/или TLR8-опосредованного состояния, включающего:

- первую фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению или его соль; и
- необязательно, инструкции по применению.

[00073] В одном из вариантов осуществления изобретение относится к набору, дополнительно включающему (с) вторую фармацевтическую композицию, где вторая фармацевтическая композиция включает второе соединение для лечения TLR7- и/или TLR8-опосредованного состояния. В одном из вариантов осуществления, изобретение относится к набору, дополнительно включающему инструкции по одновременному, последовательному или раздельному введению указанных первой и второй фармацевтических композиций нуждающемуся в такой терапии пациенту.

[00074] Один из аспектов изобретения относится к фармацевтической композиции, которая включает соединение по изобретению, или его соли, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[00075] Один из аспектов изобретения относится к соединению по изобретению для применения в качестве лекарственного средства для лечения TLR7- и/или TLR8-опосредованного состояния у человека или животного. В одном из вариантов осуществления изобретение относится к соединению по изобретению, или его соли, в изготовлении лекарственного средства для лечения состояния аномального клеточного роста у человека или животного.

[00076] Один из аспектов изобретения относится к способу лечения TLR7- и/или TLR8-опосредованного состояния, включающего введение нуждающемуся в такой терапии пациенту эффективного количества соединения по изобретению, или его соли.

[00077] Один из аспектов изобретения относится к способу модуляции иммунной

системы пациента, включающему введение нуждающемуся в такой терапии пациенту эффективного количества соединения по изобретению, или его соли.

[00078] Изобретение включает соединение, выбираемое из соединений, перечисленных в таблице 1.

5

Таблица 1

№	Химическая структура	№	Химическая структура
101		102	
103		104	
105		106	
107		112	
109		110	
115		117	

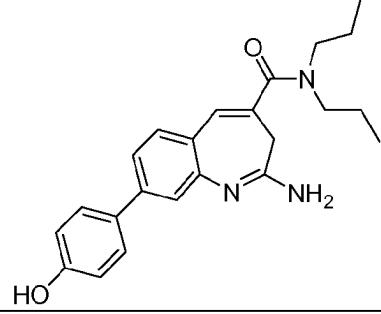
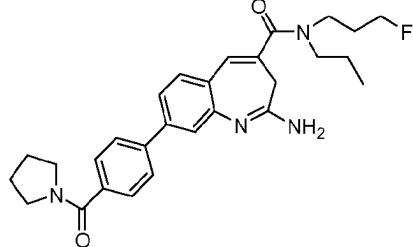
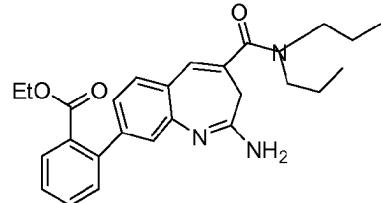
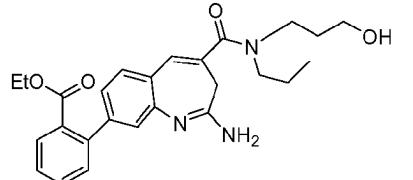
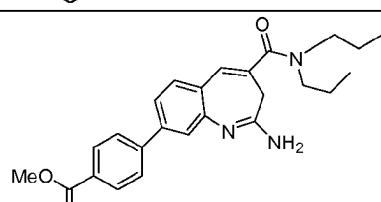
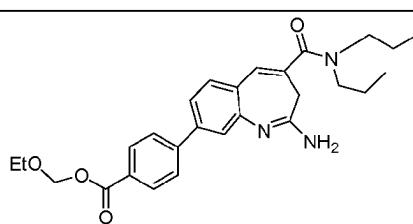
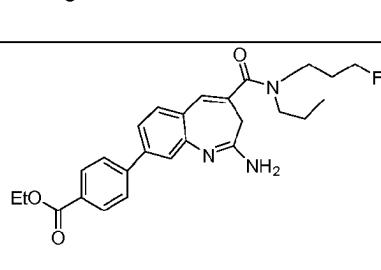
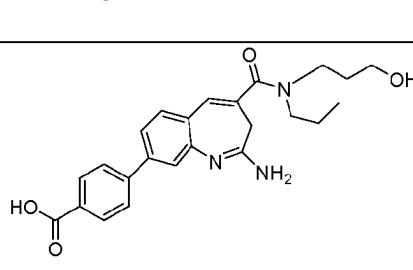
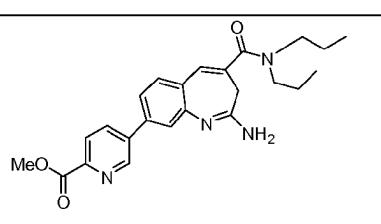
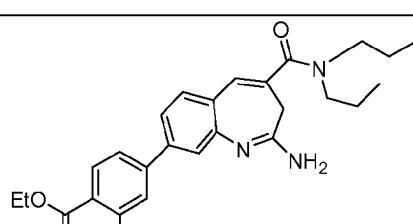
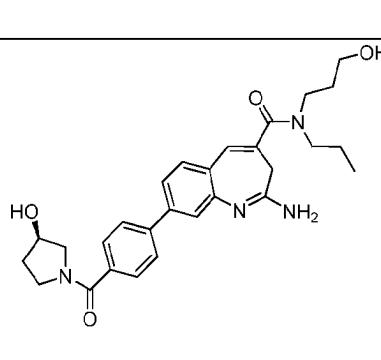
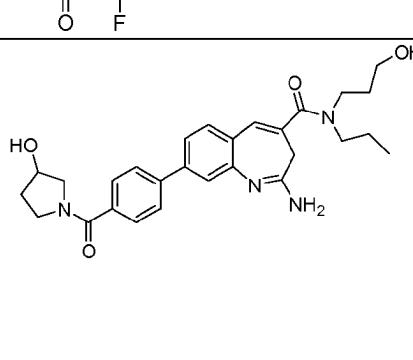
40

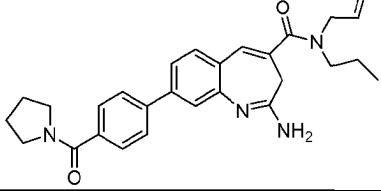
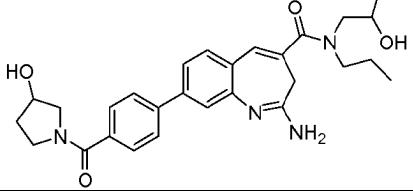
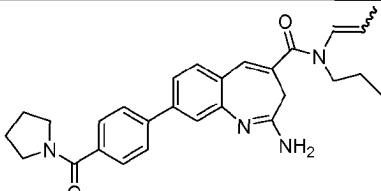
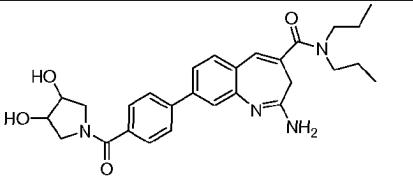
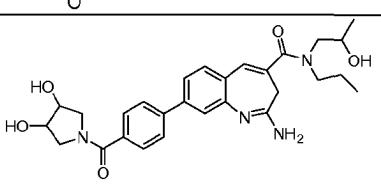
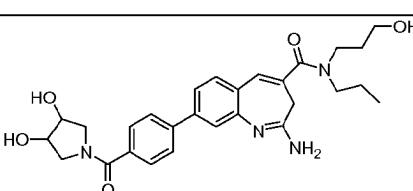
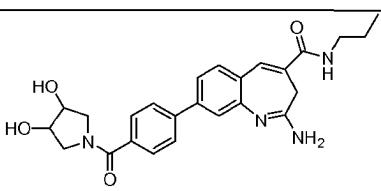
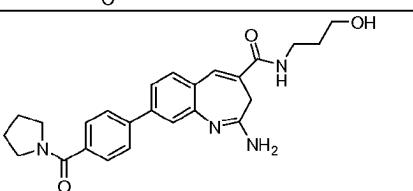
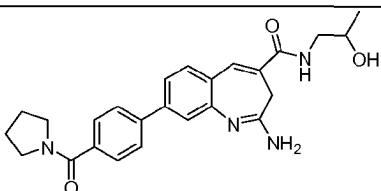
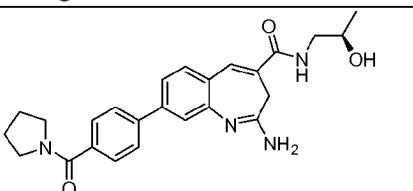
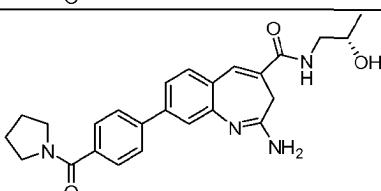
45







195		202	
203		204	
206		207	
208		209	
212		210	
227		228	

5	229 	230 
10	231 	232 
15	233 	234 
20	235 	236 
25	237 	238 
30	239 	

[00079] В одном из аспектов изобретение включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50} \leq 25,000$  нМ для TLR8. В другом аспекте, изобретение включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50} \leq 10,000$  нМ для TLR8. В другом аспекте изобретение включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50} \leq 1,000$  нМ для TLR8. В другом аспекте изобретение включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50} \leq 100$  нМ для TLR8. В другом аспекте изобретение включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50} \leq 25$  нМ для TLR8.

[00080] В одном из аспектов изобретение включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50} \leq 25,000$  нМ для TLR7. В другом аспекте изобретение включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50} \leq 10,000$  нМ для TLR7. В другом аспекте изобретение включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50} \leq 1,000$  нМ для TLR7. В другом аспекте изобретение включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50} \leq 100$  нМ для TLR7. В другом аспекте изобретение включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50} \leq 25$  нМ для TLR7.

[00081] В одном из аспектов изобретение не включает соединение или его соль, с

величиной  $MC_{50}>25,000$  нМ для TLR7. В одном из аспектов изобретение не включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50}>25,000$  нМ для TLR8. В одном из аспектов изобретение не включает соединение или его соль, с величиной  $MC_{50}>25,000$  нМ для 5 TLR7 и для TLR8.

[00082] Другой аспект изобретения относится к слабым наркотикам (известным также как "локально-стабильные лекарственные средства"). "Слабые наркотики" могут быть определены как биологически активные химические соединения (лекарственные средства), которые метаболическиdezактивируются после выполнения своей 10 терапевтической роли на заданном месте приложения действия. Применение слабых наркотиков, вместо недезактивируемых аналогов, позволяет избежать нежелательных побочных эффектов. В одном из аспектов метаболическое распределение слабых наркотиков происходит прогнозируемым способом с контролируемой скоростью. Один из вариантов осуществления изобретения относится к соединениям, являющимся 15 слабыми наркотиками. Более конкретно, изобретение относится к соединениям, предназначенным расщепляться *in vivo*, после выполнения своей терапевтической роли, до менее активного соединения. Изобретение относится к соединениям, предназначенным расщепляться *in vivo*, после выполнения своей терапевтической роли, до нетоксичного соединения. Слабые наркотики по изобретению включают соединения, 20 такие как соединения 139, 220, 211, 187, 190, 203, 204, 206, 207, 208, 212 и 210.

[00083] Термин "соединение по изобретению" относится к соединениям, представленным в качестве примеров, и соединениям, охватываемым указанными здесь формулами.

[00084] Термин "замещенный", как использован здесь, означает, что любой один или 25 более водородных атомов на указанном атоме замещены группой, выбираемой из указанных, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышается и что замещение приводит к устойчивому соединению. Когда заместителем является кето (т.е. =O), то на атоме замещаются 2 водорода. Циклические двойные связи, как использовано здесь, являются двойными связями, образованными между двумя 30 смежными атомами цикла (например, C=C, C=N или N=N).

[00085] Химическая структура, показанная пунктирной линией при обозначении химической связи, указывает на то, что связь необязательно присутствует. Например, пунктирная линия, проведенная рядом со сплошной простой связью, указывает на то, что связь может быть либо простой связью, либо двойной связью.

[00086] Когда связь с заместителем показана как пересекающая связь, соединяющая 35 два атома в цикле, то такой заместитель может быть связан с любым атомом цикла.

[00087] Термин "алкил", как использован здесь, означает насыщенный линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с 1-12 атомами углерода, включая 1-10 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), 1-6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) и 1-4 атома углерода 40 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), где алкильный радикал может быть необязательно независимо замещен одним или более указанными ниже заместителями. Примеры алкильных радикалов включают углеводородные составляющие, такие как, но не в порядке ограничения: метил (Me, -CH<sub>3</sub>), этил (Et, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-пропил (n-Pr, н-пропил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пропил (i-Pr, изо- 45 пропил, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1-бутил (n-Bu, н-бутил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-1-пропил (i-Bu, изо-бутил, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-бутил (s-Bu, втор-бутил, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-метил-2-пропил (t-Bu, трет-бутил, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1-пентил (н-пентил, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-пентил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

3-метил-2-бутил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-1-бутил (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-гексил (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-гексил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-гексил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-метил-2-пентил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-метил-2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-метил-2-пентил (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-метил-3-пентил (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-метил-3-пентил (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 1-гептил и 1-октил.

[00088] Термин "алкенил" означает линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с 2-10 атомами углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), включая 2-6 атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) и 2-4 атома углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), и, по меньшей мере, с одной двойной связью, и включает, но не в порядке ограничения, этенил, пропенил, 1-бут-3-енил, 1-пент-3-енил, 1-гекс-5-енил и тому подобное, где алкенильный радикал может быть, необязательно, независимо замещен одним или более указанными здесь заместителями, и включает радикалы "цис-" и "транс-" ориентаций или, альтернативно, "E-" и "Z-" ориентаций. Термин "алкенил" включает аллил.

[00089] Термин "алкинил" означает линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с 2-12 атомами углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), включая 2-10 атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), 2-6 атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) и 2-4 атома углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), и, по меньшей мере, с одной тройной связью. Примеры включают, но не в порядке ограничения, этинил, пропинил, бутинил, пентин-2-ил и тому подобное, где алкинильный радикал может быть необязательно независимо замещен одним или более указанными здесь заместителями.

[00090] Термины "карбоцикл", "карбоциклиз" или "циклоалкил" используются здесь взаимозаменяющими и означают насыщенный или частично ненасыщенный циклический углеводородный радикал с 3-12 атомами углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), включая от 3 до 10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) и от 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). Термин "циклоалкил" включает моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) циклоалкильные структуры, где полициклические структуры необязательно включают насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, конденсированный с насыщенным или частично ненасыщенным циклоалкильным или гетероциклоалкильным циклом, или арильным или гетероарильным циклом. Примеры циклоалкильных групп включают, но не в порядке ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и тому подобное. Бициклические карбоциклы содержат 7-12 циклических атомов, например расположенных в виде бицикло- [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] системы, или 9 или 10 циклических атомов, расположенных в виде бицикло- [5,6] или [6,6] системы, или в виде мостиковых систем, таких как бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и бицикло[3.2.2]нонан. Циклоалкил может быть необязательно независимо замещен по одному или более конкурирующим положениям одним или более указанными здесь заместителями. Такие циклоалкильные группы могут быть, необязательно, замещены, например, одной или более группами, независимо выбираемыми из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, галогена, гидрокси, циано, нитро, амино, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, амино(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила.

[00091] Термин "циклоалкенил" означает частично ненасыщенный циклический углеводородный радикал, содержащий от 3 до 10 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), включая от 3 до 6 атомов углерода (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), и имеющий, по меньшей мере, одну двойную связь внутри карбоцикла.

[00092] Термин "гетероалкил" означает насыщенный линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал из 1-12 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), включая от 1 до 6 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) и от 1 до 4 атомов углерода (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), где, по меньшей мере, один из атомов углерода замещен гетероатомом, выбираемым из N, O или S, и где радикал может быть углеродным радикалом или гетероатомным радикалом (т.е. гетероатом может присутствовать в середине или на конце радикала). Гетероалкильный радикал может быть необязательно независимо замещен одним или более указанными здесь заместителями. Термин "гетероалкил" охватывает алкокси- и гетероалкокси- радикалы.

[00093] Термины "гетероциклоалкил", "гетероцикл" и "гетероциклик" используются здесь взаимозаменяющими и означают насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклический радикал из 3-8 циклических атомов, в котором, по меньшей мере, один циклический атом означает гетероатом, выбираемый из азота, кислорода и серы, остальные циклические атомы являются C, где один или несколько циклических атомов могут быть необязательно независимо замещены одним или более указанными ниже заместителями. Радикал может быть углеродным радикалом или гетероатомным радикалом. Термин "гетероцикл" включает гетероциклоалкокси. Термин, к тому же, охватывает конденсированные циклические системы, которые включают гетероцикл, конденсированный с ароматической группой. "Гетероциклоалкил" также включает радикалы, где гетероциклические радикалы конденсированы с ароматическими или гетероароматическими циклами. Примеры гетероциклоалкильных циклов включают, но не в порядке ограничения, пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропирианил, дигидропирианил, тетрагидротиопирианил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропирианил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинилимидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, азабицикло[2.2.2]гексанил, 3Н-индолил-, хинолизинил- и N-пиридил-мочевины. Спиро-производные также входят в рамки объема данного определения. Вышеуказанные группы, в виде производных вышеупомянутых групп, могут быть C-присоединенными или N-присоединенными, где такое возможно.

Например, группой, производной от пиррола, может быть пиррол-1-ил (N-присоединенный) или пиррол-3-ил (C-присоединенный). Далее, группой, производной от имидазола, может быть имидазол-1-ил (N-присоединенный) или имидазол-3-ил (C-присоединенный). Примером гетероциклической группы, где 2 циклических атома углерода замещены оксо- (=O) группами, является 1,1-диоксотиоморфолинил. При этом гетероциклические группы являются незамещенными или, как указано, замещенными по одному или более конкурирующим положениям различными группами. Например, такие гетероциклические группы могут, необязательно, быть замещены, например, одной или более группами, независимо выбираемыми из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, галогена, гидрокси, циано, нитро, амино, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино, ди(C<sub>1</sub>

-C<sub>6</sub>)алкиламино, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкокси, амино(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, моно(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила.

5 [00094] Термин "арил" означает одновалентный ароматический карбоциклический радикал с одним циклом (например, фенил), множественными циклами (например, бифенил) или множественными конденсированными циклами, в которых, по меньшей мере, один цикл является ароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидрофенил, нафтил и проч.), который необязательно замещен одним или более заместителями, независимо 10 выбираемыми из, например, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, трифторметила, арила, гетероарила и гидрокси. В одном из вариантов осуществления, арил представляет собой 6-членный арил. Например, арил означает фенил.

15 [00095] Термин "гетероарил" означает одновалентный ароматический радикал из 5-, 6- или 7-членных циклов и включает конденсированные циклические системы (по меньшей мере, одна из которых является ароматической) из 5-10 атомов, содержащие 20 по меньшей мере от одного и до четырех гетероатомов, выбираемых из азота, кислорода и серы. Примерами гетероарильных групп являются пиридинил, имидазолил, пиридинил, пиразолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, 25 бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридинил, тиазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, изобензофuran-1(3Н)-он и фуропиридинил. Гетероарильные группы необязательно замещены одним или более 30 заместителями, независимо выбираемыми из, например, галогена, низшего алкила, низшего алкокси, галогеналкила, арила, гетероарила и гидрокси.

[00096] Термин "галоген" означает фтор, бром, хлор и иод.

[00097] Термин "оксо" означает =O.

30 [00098] Как правило, различные составляющие или функциональные группы соединений по изобретению могут быть необязательно замещены одним или более заместителями. Примеры заместителей, пригодных для целей данного изобретения, включают, но не в порядке ограничения, оксо, галоген, циано, нитро, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, азидо, -NR"SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R", -C(O)R', -C(O)OR, -OC 35 (O)R, -NR"C(O)OR', -NR"C(O)R', -C(O)NR'R", -NRC(O)NR", -NRC(NCN)NR'R", -OR, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, гетероциклик и гетероцикликалкил, где R', R" и R"" независимо означают H, алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкенил, алкинил, арил или гетероарил.

40 [00099] Группа "(алкил)арил", как использовано здесь, означает арильный заместитель, связанный с соединением линейной или разветвленной алкильной группой с 1-12 атомами углерода. В одном из аспектов, арильный заместитель связан с соединением линейной или разветвленной алкильной группой с 1-6 атомами углерода. Алкильная составляющая (алкил)арильной группы является необязательно замещенной. В одном из вариантов осуществления, арил представляет собой 6-членный арил. 45 Например, арил означает фенил.

[00100] Группа "(алкил)гетероциклоалкил", как использовано здесь, означает гетероциклический заместитель, связанный с соединением линейной или разветвленной алкильной группой с одним-двенадцатью атомами углерода. В одном из аспектов,

гетероциклический заместитель связан с соединением линейной или разветвленной алкильной группой с 1-6 атомами углерода. Алкильная составляющая (алкил) гетероциклической группы является необязательно замещенной.

[000101] Группа "(алкил)циклоалкил", как использовано здесь, означает

5 циклоалкильный заместитель, связанный с соединением линейной или разветвленной алкильной группой с одним-двенадцатью атомами углерода. В одном из аспектов, циклоалкильный заместитель связан с соединением линейной или разветвленной алкильной группой с 1-6 атомами углерода. Алкильная составляющая (алкил) циклоалкильной группы является необязательно замещенной.

10 [000102] Группа "(алкил)циклоалкенил", как использовано здесь, означает циклоалкенильный заместитель, связанный с соединением линейной или разветвленной алкильной группой с 1-12 атомами углерода. В одном из аспектов, циклоалкенильный заместитель связан с соединением линейной или разветвленной алкильной группой с 1-6 атомами углерода. Алкильная составляющая (алкил)циклоалкенильной группы

15 является необязательно замещенной.

10 [000103] Соединения по данному изобретению могут обладать одним или более асимметрическими центрами; поэтому такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде смесей указанных стереоизомеров. Если не указано иное, подразумевается, что изображение или название конкретного 20 соединения в описании и формуле изобретения включает оба отдельных энантиомера, смеси диастереомеров, рацемические или иные. Следовательно, данное изобретение охватывает также все такие изомеры, включая диастереомерные смеси, чистые диастереомеры и чистые энантиомеры соединений указанных здесь формул.

25 [000104] Диастереомерные смеси могут быть разделены на отдельные диастереомеры на основе физико-химических различий известными специалисту в данной области методами, например, хроматографией или фракционной кристаллизацией. Энантиомеры могут быть разделены превращением энантиомерной смеси в диастереомерную смесь при взаимодействии с соответствующим оптически активным соединением (например, спиртом), разделением диастереомеров и превращением (например, гидролизом) 30 отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры могут быть также разделены с применением хиральной ВЭЖХ-колонки. Методы установления стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны из уровня техники (см., обсуждение в главе 4 "Advanced Organic Chemistry", 4-е издание, J.March, John Wiley and Sons, New York, 1992).

35 [000105] В изображенных здесь структурах, когда стереохимия любого конкретного хирального атома не указана, то все стереоизомеры считаются предусмотренными и включенными в качестве соединений по изобретению. Когда стереохимия задана сплошной клиновидной полосой или пунктирной линией, представляющей конкретную конфигурацию, то такой стереоизомер является точно указанным и определенным.

40 [000106] Отдельный стереоизомер, например, энантиomer, практически не содержащий свой стереоизомер, может быть получен разделением рацемической смеси с использованием метода, такого как получение диастереомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 45 113(3):283-302). Рацемические смеси хиральных соединений по изобретению могут быть разделены и соответствующие хиральные соединения выделены любым подходящим методом, включающим: (1) получение ионных, диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими методами, (2)

получение диастереомерных соединений с хиральными реагентами для получения производных, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) разделение, по существу, чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях. См.: Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology,

5 Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

[000107] По методу (1), диастереомерные соли могут быть получены взаимодействием энантиомерно чистых хиральных оснований, таких как бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин, а-метил-13-фенилэтиламин (амфетамин) и тому подобное, с асимметрическими соединениями, содержащими кислотную функциональность, такими как карбоновая

10 кислота и сульфоновая кислота. Осуществлять разделение диастереомерных солей можно фракционной кристаллизацией или ионной хроматографией. При разделении оптических изомеров амино-соединений, добавление хиральных карбоновых или сульфоновых кислот, таких как камфорсульфоновая кислота, винная кислота, миндальная кислота или молочная кислота, может приводить к получению

15 диастереомерных солей.

[000108] Альтернативно, по методу (2), разделяемый субстрат подвергают взаимодействию с одним энантиомером хирального соединения, с образованием диастереомерной пары (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p.322). Диастереомерные соединения могут быть получены

20 взаимодействием асимметрических соединений с энантиомерно чистыми хиральными реагентами для получения производных, такими как ментиловые производные, с последующим разделением диастереомеров, и гидролизом, что дает чистые или обогащенные энантиомеры. Способ определения оптической чистоты включает получение хиральных сложных эфиров, например, ментилового эфира, такого как (-)-

25 ментилхлорформиат, в присутствии основания или эфира Мошера, а-метокси-а-(трифторметил)фенилацетата (Jacob III, (1982) J. Org. Chem. 47:4165), рацемической смеси, и анализ по ЯМР-спектру на наличие двух атропоизомерных энантиомеров или диастереомеров. Устойчивые диастереомеры атропоизомерных соединений могут быть разделены и выделены нормально- и обращенно-фазовой хроматографией согласно

30 способам разделения атропоизомерных нафтилизохинолинов (WO 96/15111). По методу (3), рацемическая смесь двух энантиомеров может быть разделена хроматографией с применением хиральной неподвижной фазы (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378).

Обогащенные или очищенные энантиомеры можно различать методами, используемыми 35 для распознавания других хиральных молекул с асимметрическими атомами углерода, такими как оптическое вращение и круговой дихроизм.

[000109] "Таутомер" относится к соединению, структуры которого заметно различаются расположением атомов, но существуют в неустойчивом и быстром равновесии. Понятно, что соединения по изобретению могут быть изображены как 40 различные таутомеры. Следует также понимать, что когда соединения имеют таутомерные формы, подразумевается, что все таутомерные формы входят в рамки объема изобретения, и название соединений не исключает никакую таутомерную форму.

[000110] Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, существующих в рассматриваемом соединении. Изотопы включают атомы, имеющие 45 то же самое атомное число, но различные массовые числа. В качестве общего примера и не в порядке ограничения, изотопы водорода включают тритий и дейтерий, и изотопы углерода включают C-13 и C-14.

[000111] Кроме соединений по изобретению, изобретение также включает

фармацевтически приемлемые соли таких соединений.

[000112] "Фармацевтически приемлемая соль", если не указано иное, включает соли, которые сохраняют биологическую эффективность свободных кислот и оснований указанного соединения, но которые не являются биологически или иным образом

5 нежелательными. Соединение по изобретению может содержать достаточно кислотные, достаточно основные или те и другие функциональные группы, и, следовательно, взаимодействовать с любым соединением из числа неорганических или органических оснований, и неорганических и органических кислот, с образованием фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли,

10 полученные взаимодействием соединений по настоящему изобретению с минеральной или органической кислотой, или неорганическим основанием, такие соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты,

15 изобутираты, кaproаты, гептансоаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксибензоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ-гидроксибутираты, гликоляты,

20 тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты. Поскольку отдельное соединение по настоящему изобретению может содержать несколько кислотных или основных функциональностей, соединения по настоящему изобретению могут включать моно-, ди- или три- соли в одном соединении.

25 [000113] Если соединение по изобретению является основанием, требуемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, известным из уровня техники, например, обработкой свободного основания кислотным соединением, в частности, неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная

30 кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как лимонная кислота или

35 винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как π-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или тому подобное.

[000114] Если соединение по изобретению является кислотой, требуемая

40 фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием. Примеры подходящих неорганических солей включают соли, образованные с щелочными и щелочноземельными металлами, такими как литий, натрий, калий, барий и кальций. Примеры подходящих органических основных солей включают,

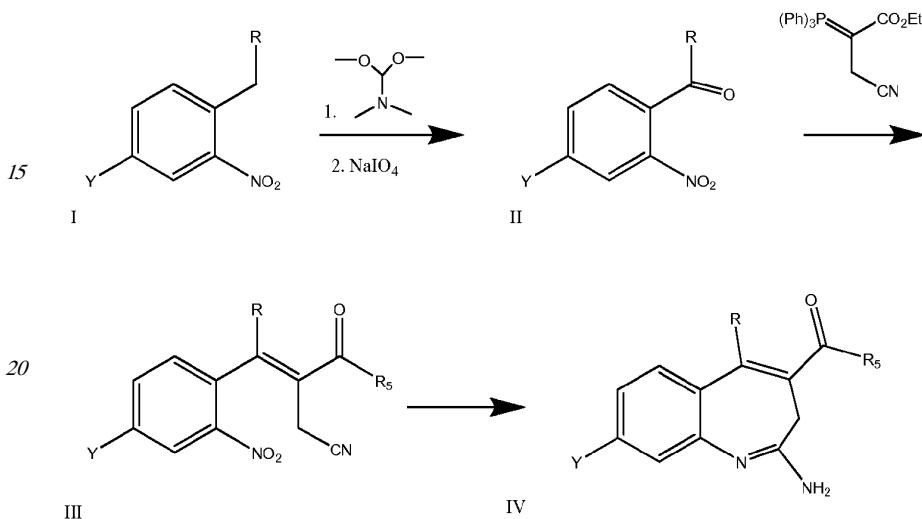
45 например, соли аммония, дibenзиламмония, бензиламмония, 2-гидроксиэтиламмония, бис-(2-гидроксиэтил)аммония, фенилэтилбензиламина, дibenзилэтилендиамина и тому подобные. Другие соли кислотных функциональностей включают, например, соли, образованные прокайном, хинином и N-метилглюкозамином, плюс соли, образованные

основными аминокислотами, такими как глицин, орнитин, гистидин, фенилглицин, лизин и аргинин.

[000115] Настоящее изобретение также относится к солям соединений по изобретению, которые необязательно являются фармацевтически приемлемыми солями, но могут быть полезны в качестве промежуточных соединений для получения и/или очистки соединений по изобретению и/или разделения энантиомеров соединений по изобретению.

[000116] Соединения по изобретению могут быть получены согласно реакционным путям и синтетическим схемам, представленным схемой I, с использованием методик, известных из уровня техники, и применением легкодоступных исходных материалов.

10 Схема I



[000117] По схеме I, соединения формулы II могут быть получены из алкиларена формулы I обработкой диметилацеталем диметилформамида, с применением, или без применения, пирролидина (J. Org. Chem., (1986), 51(26), 5106-5110), в ДМФА при 70-90°C. Сырое промежуточное соединение (не показано) может быть расщеплено до альдегида формулы II с помощью NaIO4 в смеси ТГФ/фосфатный буфер, pH 7,2, при комнатной, или близкой к комнатной, температуре. Альдегид формулы II может быть олефинирован илидом фосфония в толуоле при температуре в диапазоне от 70 до 110°C (1-16 часов), с получением соединений формулы III. Соединения формулы IV могут быть получены из соединения формулы III с использованием железного порошка в уксусной кислоте. Взаимодействие может быть проведено при температуре около 90°C в течение примерно 3-14 часов.

[000118] Следует отметить, что некоторые описанные здесь способы получения соединений по изобретению могут требовать защиты удаленных функциональностей. Необходимость такой защиты зависит от характера функциональности и условий, используемых в способах получения, и легко может быть установлена специалистом в данной области. Такие способы защиты/снятия защиты хорошо известны специалистам в данной области.

[000119] Соединения по изобретению находят применение в ряде областей. Например, в некоторых аспектах изобретение относится к способам модуляции TLR7- и/или TLR8-опосредованной передачи сигнала. Способы по изобретению полезны, например, когда желательно изменить TLR7- и/или TLR8-опосредованную передачу сигнала в ответ на подходящий TLR7- и/или TLR8-лиганд или TLR7- и/или TLR8-сигнальный агонист.

[000120] Как использовано здесь, термины "TLR7- и/или TLR8-лиганд", "лиганд для TLR7 и/или TLR8" и "TLR7- и/или TLR8-сигнальный агонист" означают молекулу, иную,

5 чем соединение по изобретению, которая взаимодействует непосредственно или опосредованно с TLR7- и/или TLR8- и индуцирует TLR7- и/или TLR8-опосредованную передачу сигнала. В некоторых вариантах осуществления, TLR7- и/или TLR8-лиганд является естественным лигандом, т.е. TLR7- и/или TLR8-лигандом, существующим в природе. В некоторых вариантах осуществления, TLR7- и/или TLR8-лиганд означает молекулу, иную, чем естественный лиганд для TLR7 и/или TLR8, например, молекулу, полученную в результате человеческой деятельности.

10 [000121] Термин "модулировать", как использован здесь в отношении TLR7- и/или TLR8-рецепторов, означает медиацию фармакодинамического ответа у субъекта путем

15 (i) ингибирования или активации рецептора или (ii) прямого или опосредованного воздействия на нормальную регуляцию рецепторной активности. Соединения, модулирующие рецепторную активность, включают агонисты, антагонисты, смешанные агонисты/антагонисты и соединения, прямо или опосредованно воздействующие на регуляцию рецепторной активности.

20 [000122] Термин "агонист" означает соединение, которое, в комбинации с рецептором (например, TLR), может вызывать клеточный ответ. Агонист может представлять собой лиганд, который непосредственно связывается с рецептором. Альтернативно, агонист может объединяться с рецептором опосредованно, например, (a) путем образования комплекса с другой молекулой, которая непосредственно связывается с рецептором,

25 или (b) иным способом приводить к модификации другого соединения, чтобы другое соединение непосредственно связывалось с рецептором. Агонист может означать агонист определенного TLR (например, TLR7- и/или TLR8-агонист). Термин "частичный агонист" означает соединение, которое вызывает частичный, но не полный клеточный ответ. Анализ на связанный TLR7 и TLR8 известен из уровня техники (например, Gorden

25 *et al., Journal of Immunology* 177, pp.8164-8170 (2006) и Zhu *et al., Molecular Immunology*, vol.45 (11), pp.3238-3242 (2008)).

30 [000123] Термин "антагонист", как использован здесь, означает соединение, которое конкурирует с агонистом или частичным агонистом за связывание рецептора, тем самым, блокируя действие агониста или частичного агониста на рецептор. В частности,

35 антагонист является соединением, которое ингибирует активность TRL7 или TLR8 на TLR7- или TLR8-рецепторе, соответственно. "Ингибирует" означает любое измеримое снижение биологической активности. Так, как использовано здесь, "ингибировать" или "ингибирование" может указывать на процент от нормального уровня активности.

40 [000124] В одном из аспектов настоящего изобретения, способ лечения или

35 профилактики состояния или нарушения, излечиваемого модуляцией TLR7- и/или TLR8- опосредованных клеточных активностей у субъекта, включает введение указанному субъекту композиции, включающей соединение по изобретению в количестве, эффективном для лечения или предупреждения состояния или нарушения. Термин "TLR7- и/или TLR8-опосредованный" означает биологическую или биохимическую

40 активность, следующую из функции TLR7 и/или TLR8.

45 [000125] Состояния и нарушения, которые можно излечивать способами по настоящему изобретению, включают, но не в порядке ограничения, рак, иммунокомплексные ассоциированные заболевания, аутоиммунные заболевания или нарушения, воспалительные заболевания, иммунодефицитное состояние, отторжение

45 трансплантата, реакцию трансплантат против хозяина, аллергические реакции, сердечно-сосудистое заболевание, фиброзную болезнь, астма, инфекционную болезнь и сепсис.

50 [000126] В частности, в способах, полезных для лечения состояний, включающих рак (терапевтическая или противораковая вакцина), аллергическую болезнь (например,

атопический дерматит, аллергический ринит, астма), инфекционное заболевание (профилактика вакциной и антивирусным препаратом) и иммунодефицитное состояние, используют соединения по изобретению, которые ингибируют TLR7- и/или TLR8-опосредованную передачу сигнала.

5 [000127] Альтернативно, в способах, полезных для лечения состояний, включающих аутоиммунное заболевание, СF, сепсис, отторжение трансплантата и GVHD, обычно используют соединения по изобретению, которые усиливают TLR7- и/или TLR8-опосредованную передачу сигнала.

10 [000128] В ряде случаев композиции могут быть использованы для ингибиования или промотирования TLR7- и/или TLR8-опосредованной передачи сигнала в ответ на TLR7- и/или TLR8-лиганд или сигнальный агонист. В других случаях композиции могут быть использованы для ингибиования или промотирования TLR7-и/или TLR8-опосредованной иммуностимуляции у субъекта.

15 [000129] Термин "лечение", как использован здесь, если не указано иное, означает, по меньшей мере, облегчение заболевания или состояния, и включает, но не в порядке ограничения, модулирование и/или ингибиование существующего заболевания или состояния, и/или уменьшение интенсивности заболевания или состояния, к которому такой термин применяется, или одного или нескольких симптомов такого заболевания или состояния. Термин "терапия", как использован здесь, если не указано иное, означает 20 акт лечения, как термин "лечение" определен непосредственно выше. Терапевтическое воздействие относится к терапии, начатой после наблюдения симптомов и/или предполагаемого воздействия возбудителя болезни или состояния. Обычно, терапевтическое воздействие может снижать тяжесть и/или длительность проявления симптомов, сопровождающих заболевание или состояние.

25 [000130] Как использовано здесь, "профилактика" означает вызывание клинических симптомов заболевания или состояния, но не развитие, т.е. ингибиование начала заболевания или состояния у субъекта, подвергнутого, или предрасположенного к, заболеванию или состоянию, но еще не испытывающего или не проявляющего симптомы указанного заболевания или состояния. Профилактическое воздействие означает, что 30 соединение по изобретению вводят субъекту до наблюдения симптомов и/или предполагаемого воздействия возбудителя состояния (например, патогенного микроорганизма или канцероген). Обычно, профилактическое воздействие может снижать (а) вероятность того, что у субъекта, получившего лечение, разовьется состояние и/или (б) длительность и/или тяжесть симптомов в случае, если у субъекта развивается 35 состояние.

35 [000131] Как использовано здесь, термины "аутоиммунное заболевание", "аутоиммунное нарушение" и "аутоиммунность" означают иммунологически опосредованное острое или хроническое повреждение ткани или органа, унаследованное от хозяина. Термины охватывают и клеточно-, и антитело-опосредованные 40 аутоиммунные явления, равно как орган-специфическую и орган-неспецифическую аутоиммунную реакцию. Аутоиммунные заболевания включают такие заболевания, как инсулинов зависимый сахарный диабет, ревматоидный артрит, системная эритематозная волчанка, рассеянный склероз, атеросклероз и воспалительные заболевания кишечника. Аутоиммунные заболевания также включают, не в порядке 45 ограничения, такие заболевания, как анкилозирующий спондилоартрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Бехчета, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, тиреоидит Хашимото, идиопатическая тромбоцитопения, миастения гравис, пернициозная анемия, нодозный полиартрит, полимиозит/

дерматомиозит, первичный склероз желчных путей, псориаз, саркоидоз, склерозирующий холангит, синдром Шегрена, системный склероз (склеродермия и CREST-синдром), синдром Такаясу, темпоральный артериит и гранулематоз Вегенера. Аутоиммунные заболевания также включают некоторые иммунокомплексные ассоциированные

5 заболевания.

[000132] Как используется здесь, термин "фиброзная болезнь" означает болезни или расстройства, вовлекающие чрезмерное и постоянное формирование рубцовой ткани, связанное с органной недостаточностью при различных хронических заболеваниях, поражающих легкие, почки, глаза, сердце, печень и кожу. Хотя перестройка и рубцевание

10 ткани являются частью нормального процесса заживления ран, повторное повреждение или инсульт может приводить к непрерывному и избыточному рубцеванию и, в конечном счете, органной недостаточности.

[000133] Фиброзные состояния включают такие состояния, как диффузная фиброзирующая болезнь легких, хроническое заболевание почек, включая диабетическое

15 заболевание почек; фиброз печени (например, хроническое заболевание печени (CLD), вызванное непрерывными и многократными поражениями печени в результате таких причин, как вирусный гепатит B и C, алкогольный цирроз или неалкогольный стеатогепатит (NAFLD), или первичный склерозирующий холангит (PSC), редкое

заболевание, характеризующееся фиброзирующей воспалительной деструкцией желчных

20 протоков внутри и снаружи печени, приводящее к застою желчи, фиброзу печени и, в конечном счете, к циррозу, и заболеванию печени в терминальной стадии); фиброз легких (например, идиопатический легочный фиброз (IPF)) и системный склероз (дегенеративное нарушение, при котором чрезмерный фиброз наблюдается во

множественных системах органов, включая кожу, кровеносные сосуды, сердце, легкие

25 и почки).

[000134] Другие примеры включают кистозный фиброз поджелудочной железы и легких; инъекционный фиброз, который может возникать как осложнение при внутримышечных инъекциях, в особенности, у детей; эндомиокардиальный фиброз; медиастинальный фиброз, миелофиброз; ретроперитонеальный фиброз;

30 прогрессирующий массивный фиброз, осложнение пневмокониоза у рабочих угольных шахт; нефрогенный системный фиброз и осложнение после некоторых типов хирургических имплантатов (например, возникновение при попытках создания искусственной поджелудочной железы для лечения сахарного диабета).

[000135] Как использован здесь, термин "сердечно-сосудистое заболевание" означает

35 заболевания или нарушения сердечно-сосудистой системы, с вовлечением воспалительного компонента и/или аккумуляцией бляшки, вовлекающие, не в порядке ограничения, такие заболевания или нарушения, как болезнь коронарных артерий, цереброваскулярное расстройство, периферическая артериальная болезнь, атеросклероз и артериосклероз.

40 [000136] Как использованы здесь, термины "рак" и "опухоль" означают состояние, при котором аномально реплицирующие клетки хозяина присутствуют у субъекта в обнаружимом количестве. Новообразование может быть злокачественным или доброкачественным новообразованием. Злокачественные новообразования или опухоли включают, но не в порядке ограничения, такие как рак желчевыводящих путей; рак

45 мозга; рак молочной железы; рак шейки матки; хориокарцинома; рак толстой кишки; эндометриальный рак; рак пищевода; гастральный рак (рак желудка); интракапиллярные неоплазмы; лейкоз; лимфома; рак печени; рак легких (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный); меланома; нейробластома; рак полости рта;

рак яичников; рак поджелудочной железы; рак предстательной железы; рак прямой кишки; ренальный (почечный) рак; саркома; рак кожи; рак яичка; рак щитовидной железы; а также другие карциномы и саркомы. Рак может быть первичным и метастатическим.

5 [000137] Как использованы здесь, термины «воспалительное заболевание» и «воспалительное нарушение» означают состояние, характеризующееся воспалением, например, местную защитную реакцию ткани на раздражение, повреждение или инфекцию, характеризующуюся болью, покраснением, припухлостью и иногда утратой функции. Воспалительные заболевания или нарушения включают, например, такие как

10 аллергия, астма и аллергическая сыпь.

[000138] Как использовано здесь, термин "иммунокомплексное ассоциированное заболевание" означает любое заболевание, характеризующееся продуцированием и/или отложением в тканях иммунных комплексов (т.е. любого коньюгата, включающего антитело и антиген, специфически связанный антителом), включающее, но не в порядке ограничения, такое заболевание, как системная эритематозная волчанка (SLE) и родственные болезни соединительной ткани, ревматоидный артрит, гепатит С- и гепатит В-ассоциированная болезнь иммунных комплексов (например, криоглобулинемия), синдром Бехчета, аутоиммунный гломерулонефрит и васкулопатия, связанная с наличием LDL/анти-LDL-иммунных комплексов.

20 [000139] Как использовано здесь, "иммунодефицитное состояние" означает заболевание или нарушение, при котором иммунная система субъекта не функционирует в нормальном объеме или при котором было бы полезно повысить иммунную реакцию субъекта, например, устранив опухоли или рака (например, опухолей мозга, легких (например, мелкой клетки и немелкой клетки), яичника, молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, а также других карцином и сарком) или инфекционной болезни у субъекта. Иммунодефицитное состояние может быть приобретенным или врожденным.

25 [000140] Как использовано здесь, "отторжение трансплантата" означает иммунологически опосредованное сверхострое, острое или хроническое повреждение ткани или органа, иного происхождения, чем от хозяина. Таким образом, термин охватывает как клеточно-, так и антитело-опосредованное отторжение, равно как отторжение и аллотрансплантатов, и ксенотрансплантатов.

30 [000141] "Реакция трансплантат против хозяина" (GVHD) означает реакцию донорского костного мозга против собственной ткани пациента. GVHD обнаруживается чаще всего в случаях, когда донор крови и костного мозга не является родственником пациенту или когда донор является родственником пациенту, но нет идеальной совместимости. Существуют две формы GVHD: ранняя форма носит название острой GVHD, которая проявляется вскоре после трансплантации, когда растут лейкоциты, и поздняя форма, называемая хронической GVHD.

35 [000142] Т<sub>H2</sub>-опосредованные, атопические болезни включают, но не в порядке ограничения, такие болезни, как атопический дерматит или экзема, эозинофилия, астма, аллергия, аллергический ринит и синдром Оммена.

40 [000143] Как использовано здесь, "аллергия" означает приобретенную гиперчувствительность к веществу (аллергену). Аллергические состояния включают такие состояния, как экзема, аллергический ринит или ринит, поллиноз, астма, крапивница (аллергическая сыпь) и пищевая аллергия, и другие атопические состояния.

45 [000144] Как использовано здесь, "астма" означает нарушение респираторной системы, характеризующееся воспалением, сужением дыхательных путей и повышенной

реактивностью дыхательных путей к ингалируемым агентам. Астма часто, хотя не исключительно, связана с атопическими или аллергическими симптомами. Например, астма может быть спровоцирована под воздействием аллергена, холодного воздуха, респираторной инфекции и под действием нагрузки.

5 [000145] Как использовано здесь, термины "инфекция" и, эквивалентный, "инфекционная болезнь", означают состояние, при котором возбудитель инфекции или агент присутствует в обнаружимом количестве в крови или в нормально стерильной ткани или нормально стерильном компартменте субъекта. Возбудители инфекции и агенты включают вирусы, бактерии, грибки и паразитов. Термины охватывают как

10 острые, так и хронические инфекции, а также сепсис.

[000146] Как использован здесь, термин "сепсис" означает наличие бактерий (бактериемия) или других возбудителей инфекции или токсинов в крови (септицемия) или других тканях организма.

15 [000147] Кроме того, предложено соединение по изобретению, или соли указанного соединения, для применения в качестве лекарственного средства в лечении вышеуказанных заболеваний или состояний у млекопитающего, например, человека, страдающего таким заболеванием или состоянием. Также предложено применение соединения по изобретению, или его соли, в получении лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний у млекопитающего, например, человека,

20 страдающего таким нарушением.

25 [000148] Настоящее изобретение также охватывает фармацевтические композиции, содержащие соединение по изобретению, и способы лечения или профилактики состояний и нарушений модуляцией TLR7- и/или TLR8-опосредованных клеточных активностей путем введения фармацевтической композиции, включающей соединение по изобретению, или его соли, нуждающуюся в такой терапии пациенту.

30 [000149] С целью применения соединения по изобретению или его соли для терапевтического лечения (включая профилактическое лечение) млекопитающих, включая человека, общепринято формулирование, в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, в виде фармацевтической композиции.

35 [000150] Согласно данному аспекту изобретения, предложена фармацевтическая композиция, включающая вышеуказанное соединение по изобретению, или его соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

40 [000151] Для получения фармацевтической композиции по данному изобретению, терапевтически или профилактически эффективное количество соединения по изобретению или его соли (отдельно или вместе с дополнительным терапевтическим средством, как описано здесь) однородно смешивают, например, с фармацевтически приемлемым носителем, согласно обычной техники приготовления фармацевтических препаратов, получая соответствующую дозу. Носитель можно выбирать из широкого ряда форм, в зависимости от требуемой формы введения препарата, например,

45 пероральной или парентеральной. Примеры подходящих носителей включают все и любые растворители, дисперсионную среду, вспомогательные вещества, вещества для покрытия оболочкой, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и замедлители всасывания, подсластители, стабилизаторы (способствующие длительному хранению), эмульгаторы, связующие вещества, загустители, соли,

50 консерванты, растворители, дисперсионную среду, вспомогательные вещества, вещества для покрытия оболочкой, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и замедлители всасывания, корригенты и прочие вещества, такие как буферы и абсорбенты, которые могут понадобиться для получения конкретной

терапевтической композиции. Использование таких сред и веществ вместе с фармацевтически активными веществами хорошо известно из уровня техники. За исключением случаев, когда общепринятая среда или вещество несовместимо с соединением по изобретению, предусматривается применение таких сред или веществ в терапевтической композиции и препаратах. Дополнительные активные ингредиенты 5 также могут быть включены в композиции и препараты, как описано здесь.

[000152] Композиции по изобретению могут быть в форме, пригодной для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых и мягких капсул, водных и масляных супспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, 10 сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или супспензий), для введения путем ингаляции (например, в виде тонко измельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонко измельченного порошка) или для 15 парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, под кожного или внутримышечного дозирования, или в виде суппозиторий для ректального дозирования). Например, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, к примеру, один или несколько красителей, подсластителей, корригентов и/или консервантов.

[000153] Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества для 20 лекарственной формы в виде таблеток включают, например, инертные разбавители, такие как лактоза, карбонат натрия, фосфат кальция или карбонат кальция, гранулирующие вещества и вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, такие как крахмал; скользящие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или 25 тальк; консерванты, такие как этил- или пропил-п-гидроксибензоат, и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота. Лекарственные формы в виде таблеток могут быть без оболочки или покрыты оболочкой, либо для модификации распада и последующего всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, либо для улучшения 30 стабильности и/или внешнего вида, в обоих случаях, с использованием веществ для образования покрытия и технологий, хорошо известных из уровня техники.

[000154] Композиции для перорального применения могут быть в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, таким как карбонат кальция, фосфат кальция или каолин, или 35 в форме мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, таким как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

[000155] Водные супспензии обычно содержат активный ингредиент в тонко измельченной форме вместе с одним или более супспендирующими средствами, такими как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; 40 диспергирующими или смачивающими веществами, такими как лецитин или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, полиоксиэтиленстеарат), или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, производными жирных кислот и гексита, такими как 45 полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, производными жирных кислот и гекситовых ангидридов, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные супспензии могут также содержать один или несколько консервантов (таких как этил- или пропил-п-гидроксибензоат),

антиоксидантов (таких как аскорбиновая кислота), красителей, корригентов и/или подсластителей (таких как сахароза, сахарин или аспартам).

[000156] Масляные сусpenзии могут быть формулированы путем сусpenдирования активного ингредиента в растительном масле (таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло) или в минеральном масле (таком как жидкий парафин). Масляные сусpenзии могут также содержать загустители, такие как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как указано выше, и корригенты могут быть добавлены для получения приятного на вкус перорального препарата. Для сохранения таких композиций можно добавлять антиоксидант, такой как аскорбиновая кислота.

[000157] Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для получения водной сусpenзии добавлением воды, обычно содержат активный ингредиент вместе с диспергирующим или смачивающим веществом, сусpenдирующим средством и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие вещества и сусpenдирующие средства иллюстрируются уже упомянутыми выше. Дополнительные вспомогательные вещества, такие как подсластители, корригенты и красители, также могут присутствовать.

[000158] Фармацевтические композиции по изобретению могут также быть в форме эмульсий масло-в-воде. Масляной фазой может являться растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин, или смесь любых указанных масел. Подходящими эмульгирующими средствами могут быть, например, природные камеди, такие как гуммиарабик или трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как соевые бобы, лецитин, эфиры или неполные эфиры, образованные жирными кислотами и гекситовыми ангидридами (например, сорбитанмоноолеат), и продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, таким как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители, корригенты и консерванты.

[000159] Сиропы и эликсиры могут быть формулированы с подсластителями, такими как глицерин, пропиленгликоль, сорбит, аспартам или сахароза, и могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, корригент и/или краситель.

[000160] Фармацевтические композиции могут также быть в форме стерильной водной или масляной сусpenзии для инъекции, которая может быть формулирована по известным технологиям с использованием одного или нескольких подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и сусpenдирующих средств, упомянутых выше. Для парентеральных лекарственных форм, носитель обычно включает стерильную воду, водный раствор хлорида натрия, 1,3-бутандиол или любой другой подходящий нетоксичный, парентерально приемлемый разбавитель или растворитель. В состав могут быть введены другие ингредиенты, включая ингредиенты, способствующие образованию дисперсии. Разумеется, когда стерильная вода используется и поддерживается как стерильная, композиции и носители также должны быть стерилизованными. Также могут быть получены сусpenзии для инъекций, при этом могут быть использованы подходящие жидкые носители, сусpenдирующие средства и тому подобное.

[000161] Лекарственные формы в виде суппозиторий могут быть получены смешением активного ингредиента с подходящим нераздражающим наполнителем, являющимся твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре, и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Подходящие

вспомогательные вещества включают, например, масло какао и полиэтиленгликоли.

[000162] Лекарственные формы для местного применения, такие как кремы, мази, гели и водные или масляные растворы или суспензии, обычно могут быть получены формулением активного ингредиента с обычным, приемлемым для местного применения разбавителем или средой, с использованием общепринятых технологий, хорошо известных из уровня техники.

[000163] Композиции для введения инсуффляцией могут быть в форме тонко измельченного порошка, содержащего частицы со средним диаметром, например, 30 микрон или много меньше, сам по себе, порошок включает либо активный ингредиент в отдельности, либо разбавленный одним или более физиологически приемлемыми носителями, такими как лактоза. Порошок для инсуффляция затем обычно хранят в капсуле, содержащей, например, 1-50 мг активного ингредиента, для употребления с ингалятором турбо, таким как используют для инсуффляции известного средства, хромгликата натрия.

[000164] Композиции для введения ингаляцией могут быть в форме общепринятого аэрозоля под давлением, устроенного так, чтобы отпускать активный ингредиент в виде аэрозоля, содержащего или тонко измельченное твердое вещество, или в виде жидких капель. Могут быть использованы обычные пропелленты для аэрозоля, такие как летучие фторированные углеводороды или углеводороды, и аэрозольный баллончик удобно устроен таким образом, чтобы высвобождать дозированное количество активного ингредиента.

[000165] Композиции для трансдермального введения могут быть в форме трансдермальных пластырей, хорошо известных специалисту в данной области. Другие системы доставки могут включать системы с высвобождением в течение времени, отсроченным высвобождением или замедленным высвобождением. Такие системы позволяют избежать повторного введения соединения, повышая комфортность для пациента и врача. Многие типы систем доставки с высвобождением доступны и известны специалистам в данной области. Такие системы включают системы на основе полимеров, таких как полилактид-гликолид, сополиоксалаты, поликапролактоны, сложные полиэфирамиды, сложные полиртоэфиры, полигидроксимасляная кислота и полиангидриды. Микрокапсулы из вышеупомянутых полимеров, содержащих лекарственные вещества, описаны, например, в патенте США № 5075109. Системы доставки также включают неполимерные системы, которые представляют собой: липиды, включающие стерины, такие как холестерин, холестериновые эфиры и жирные кислоты или нейтральные жиры, такие как моно-ди- и три-глицериды; гидрогелевые системы высвобождения; силастиковые системы; системы на основе пептидов; парафиновые покрытия; прессованные таблетки с использованием общепринятых связующих веществ и вспомогательных веществ; частично конденсирующие импланты и тому подобное. Характерные примеры включают, но не в порядке ограничения: (a) эрозионные системы, в которых средство по изобретению содержится в форме включения в матрицу, такие как описаны в патентах США №№ 4452775, 4675189 и 5736152, и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент распространяется с регулируемой скоростью из полимера, такие как описаны в патентах США №№ 3854480, 5133974 и 5407686. Кроме того, могут быть использованы системы доставки на основе помпы, отдельные из которых адаптированы для имплантации.

[000166] Композиции могут быть введены в форме раствора, например, водного или изотонического солевого, забуференного или незабуференного, или в форме суспензии, интраназального введения в виде капель или в виде спрея. Предпочтительно, такие

растворы или сусpenзии являются изотоническими относительно назальной секреции и приблизительно того же pH, изменяющегося, например, от приблизительно pH 4,0 до приблизительно pH 7,4 или от pH 6,0 до pH 7,0. Буферные растворы должны быть физиологически совместимыми и включают, просто в качестве примера, фосфатные буферы. Например, характерное средство против заложенности носа предусмотрено как забуференное до pH около 6,2 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Ed. By Arthur Osol, p.1445 (1980)). Разумеется, что средний специалист легко может определить подходящее солевое содержание и pH для безвредного водного носителя для назального введения.

[000167] Другие, неограничивающие примеры интраназальных лекарственных форм, содержащих композицию, включают назальные гели, кремы, пасты или мази с вязкостью, например, от приблизительно 10 до приблизительно 3000 спз или от приблизительно 2500 до 6500 спз, или выше, обеспечивающей более длительный контакт с поверхностью слизистой оболочки носа. Такие несущие вязкие составы могут быть основаны, просто в качестве примера, на полимерных носителях, таких как алкилцелллюозы и/или другие биологически совместимые носители высокой вязкости, хорошо известные из уровня техники (см., например, Ремингтона, цитируемого выше). Носителями, содержащими композицию, может также быть пропитан тканевый материал, такой как марля, который может быть наложен на поверхности слизистой оболочки носа, что позволяет активным веществам в изолированной фракции проникать в слизистую оболочку.

[000168] Другие ингредиенты, такие как известные из уровня техники консерванты, красители, скользящие вещества или вязкие минеральные или растительные масла, отдушки, натуральные или синтетические растительные экстракты, такие как ароматические масла, и увлажнятели и усилители вязкости, такие как, например, глицерин, также могут быть включены для обеспечения дополнительной вязкости, влагоудержания и приятной консистенции и запаха состава.

[000169] Кроме того, для назального введения растворов или сусpenзий композиции, из уровня техники доступны различные устройства для получения капель, мелких капелек и спреев. Например, растворы, включающие изолированную фракцию, могут быть введены в носовой ход с помощью простой капельницы (или пипетки), которая включает стеклянную, пластиковую или металлическую дозирующую трубку, из которой содержимое вытесняется по каплям под давлением воздуха, обеспечиваемым приводимым в действие вручную насосом, например, мягким резиновым баллоном, присоединенным к одному концу. Мелкие капельки и спреи могут быть получены с помощью клапана интраназального пульверизатора насосного типа, приводимого в действие вручную или работающего от электропривода, или легкоожимаемой пластиковой бутылки-пульверизатора, хорошо известных из уровня техники, например, предназначенных вдувать смесь воздуха и мелких капелек в носовой ход.

[000170] Количество соединения по данному изобретению, комбинируемое с одним или более вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы неизбежно меняется в зависимости от излечиваемого субъекта, тяжести заболевания или состояния, скорости введения, распределения соединения и по усмотрению лечащего врача. Однако, эффективная дозировка изменяется в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг на кг массы тела в день, например, от приблизительно 0,05 до приблизительно 35 мг/кг/день, в разовой или разделенной общей дозе. Например, дозировка составляет от примерно 0,0005 до примерно 2,5 г/день. Например, дозировка составляет от примерно 0,0005 до примерно 1 г/день в разовой или разделенной общей дозе. В некоторых случаях, более чем адекватными

могут быть уровни дозировок ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона, тогда как в других случаях могут использоваться еще более высокие дозы, не вызывающие никакого вредного побочного эффекта, при условии, что такие более высокие дозы первоначально подразделяются на несколько малых доз для введения в течение дня.

5 [000171] Для дополнительной информации о путях введения и режимах дозирования, см., главу 25.3 в томе 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, полностью включенного в настоящий документ в качестве ссылки.

10 [000172] Размер дозы для терапевтических или профилактических целей соединения по изобретению неизбежно меняется в зависимости от излечиваемого характера и тяжести состояния, возраста и пола животного или пациента и пути введения, согласно хорошо известным принципам медицины. Понятно, что точный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного субъекта могут меняться и зависит от ряда факторов, включающих активность специфического соединения по изобретению, 15 препарат, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету субъекта, метод и время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного состояния, но могут, однако стандартно быть установлены специалистом в данной области.

20 [000173] Соединение по изобретению или его соли, согласно некоторым аспектам, вводят субъекту в комбинации (например, в той же лекарственной форме или отдельных лекарственных формах) с другим терапевтическим средством ("комбинированная терапия"). Соединение по изобретению вводят в смеси с другим терапевтическим средством или вводят в отдельной лекарственной форме. При введении в отдельных лекарственных формах, соединение по изобретению и другое терапевтическое средство 25 вводят в основном одновременно или последовательно. В одном из аспектов, соединение по изобретению вводят субъекту в комбинации с другим терапевтическим средством для лечения состояния или заболевания. В одном из аспектов, соединение по изобретению вводят субъекту в комбинации с другим терапевтическим средством для профилактики состояния или заболевания. В одном из аспектов, соединение по изобретению вводят 30 субъекту в комбинации с вакциной для профилактики состояния или заболевания. В одном из аспектов, соединение по изобретению вводят субъекту в комбинации с вакциной против инфекционных болезней. В одном из аспектов, соединение по изобретению вводят субъекту в комбинации с противораковой вакциной.

35 [000174] Соединение по изобретению может быть полезно в качестве адьюванта к вакцине для применения в сочетании с любым веществом, повышающим как гуморальный, так и/или клеточно-опосредованный иммунный ответ, таким как, например, живой вирус, бактериальные или паразитические иммуногены; инактивированный вирус, опухолевые, протозойные, микробные, грибковые или бактериальные иммуногены, токсиды, токсины; собственные антигены; полисахариды; 40 белки; гликопротеины; пептиды; клеточные вакцины; ДНК-вакцины; рекомбинантные белки; гликопротеины; пептиды; и тому подобное, для использования, например, применительно к БЦЖ, холерной, чумной, тифозной, гепатитной А, гепатитной В, гепатитной С, гриппозной А, гриппозной В, парагриппозной, полиомиелитной, против бешенства, коревой, паротитной, против краснухи, против желтой лихорадки, 45 столбнячной, дифтерийной, гемофильной гриппозной В, туберкулезной, менингококковой и пневмококковой вакцинам, аденоовирусной, ВИЧ, против ветряной оспы, цитомегаловирусной, против лихорадки денге, против лейкоза кошачьих, против чумы домашней птицы, против HSV-1 и HSV-2, против чумы свиней, против японского

энцефалита, от респираторно-синцитиального вируса, ротавирусной, против вируса папилломы, против желтой лихорадки, и против болезни Альцгеймера вакцинам.

[000175] Соединение по изобретению может также быть полезно для индивидуумов с ослабленной иммунной системой. Например, соединение по изобретению может быть использовано для лечения или профилактики оппортунистических инфекций и опухолей, возникающих после ослабления клеточно-опосредованного иммунитета, например, у пациентов после трансплантации, пациентов со злокачественным новообразованием и пациентов с ВИЧ.

[000176] Такая комбинированная терапия может включать, в дополнение к

10 соединению по изобретению, обычную хирургию или радиотерапию, или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать одну или несколько категорий противоопухолевых средств: (i) антипrolиферативные/ противоопухолевые лекарственные средства и комбинации указанных средств; (ii) цитостатические лекарственные средства; (iii) средства, ингибирующие инвазию раковых клеток; (iv) ингибиторы функции фактора 15 роста; (v) антиangiогенные средства; (vi) средства против сосудистых повреждений; (vii) антисмыловые терапии; (viii) генно-терапевтический подход; (ix) интерферон; и (x) иммунотерапевтические подходы.

[000177] Терапевтические средства для лечения или профилактики респираторных заболеваний, которые могут быть введены в комбинации с соединением по изобретению

20 в рассматриваемом способе, включают, но не в порядке ограничения, бета-адренергетики, которые включают бронходилататоры, включающие альбутерол, изопротеренолсульфат, мета-протеренолсульфат, тербуталин сульфат, пирбутеролацетат и сахнетерол формотерол; стероиды, включающие беклометазондипропионат, флунизолид, флутиказон, будесонид и триамцинолона ацетонид. Противовоспалительные 25 лекарственные средства, используемые в связи с лечением или профилактикой респираторных заболеваний, включают стероиды, такие как беклометазондипропионат, триамцинолона ацетонид, флунизолид и флутиказон. Другие противовоспалительные лекарственные средства включают хромогликаты, такие как кромолин-натрий. Другие респираторные средства, относящиеся к бронходилататорам, включают

30 антихолинергетики, включающие ипратропия бромид. Антигистамины включают, но не в порядке ограничения, дифенгидрамин, карбинаксамин, клемастин, дименгидринат, пириламин, трипеленнамин, хлорфенирамин, бромфенирамин, гидроксизин, циклизин, меклизин, хлорциклидин, прометазин, доксиламин, лоратадин и терфенадин. Конкретные антигистамины включают rhinolast (Astelin(R)), кларатин (Claritin®), кларатин D (Claritin 35 D®), телфаст (Allegra®), Zyrtec® и беконаз.

[000178] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению вводят при комбинированной терапии с интерфероном-гамма (IFN-гамма), кортикостероидом, таким как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон, кортизон, дексаметазон, бетаметазон и проч., или с их комбинацией, для лечения или профилактики 40 интерстициального заболевания легких, например, идиопатического легочного фиброза.

[000179] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению вводят при комбинированной терапии с известным терапевтическим средством, используемым для лечения кистозного фиброза ("CF"). Терапевтические средства, используемые для 45 лечения CF, включают, но не в порядке ограничения, антибиотики;

противовоспалительные средства; ДНКазу (например, рекомбинантную человеческую ДНКазу; пульмозим; дорназу альфа); муколитические средства (например, N-ацетилцистеин; MucomystTM; MucosilTM); противозастойные или противоотечные средства; бронходилататоры (например, теофиллин; ипратропия бромид); и тому

подобное.

[000180] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению вводят профилактически для предупреждения сердечно-сосудистого заболевания, например, атеросклероза.

5 [000181] В другом варианте осуществления по изобретению, представлено изделие промышленного производства или "набор", содержащий вещества, полезные для лечения или профилактики вышеуказанных заболеваний.

10 [000182] В одном из вариантов осуществления, набор включает контейнер, содержащий композицию из соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов осуществления, изобретение представляет набор для лечения или профилактики TLR7- и/или TLR8-опосредованного расстройства. В другом варианте осуществления, изобретение представляет набор для состояния или заболевания, излечиваемого избирательной модуляцией иммунной системы субъекта. Набор может дополнительно включать этикетку или листовку-вкладыш в упаковке или присоединенную к контейнеру. Подходящие контейнеры включают, например, бутылочки, флаконы, шприцы, блистерную упаковку и проч. Контейнер может быть формован из различных материалов, таких как стекло и пластик. Контейнер содержит соединение по изобретению или фармацевтический состав, включающий указанное соединение, в количестве, эффективном для лечения или профилактики состояния, и

15 может иметь стерильное входное отверстие (например, контейнер может представлять собой внутривенный катетер с баллоном для раствора или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожной инъекции). Этикетка или листовка-вкладыш в упаковке указывает, как композицию применять для лечения или профилактики выбранного состояния. В одном из вариантов осуществления, этикетка или листовка-  
20 вкладыш в упаковке указывает, что композицию, включающую соединение по изобретению, можно применять, например, для лечения или профилактики нарушения, излечиваемого модуляцией TLR7- и/или TLR8-опосредованных клеточных активностей. Этикетка или листовка-вкладыш в упаковке может также указывать, что композицию можно применять для лечения или профилактики других нарушений. Альтернативно,  
25 или дополнительно, набор может также содержать второй контейнер, включающий фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекции (BWFI), забуференный фосфатом физиологический раствор, раствор Рингера и раствор декстрозы. Набор может дополнительно содержать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и точки зрения потребителя, включающие другие буфера,  
30 разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

35 [000183] Набор может также содержать инструкции по введению соединения по изобретению и, если имеется, второго фармацевтического состава. Например, если набор содержит первую композицию, включающую соединение по изобретению, и второй фармацевтический состав, набор дополнительно может включать инструкции по одновременному, последовательному или раздельному введению нуждающемуся в такой терапии пациенту первой и второй фармацевтических композиций.

40 [000184] В другом варианте осуществления, наборы пригодны для поставки твердых пероральных форм соединения по изобретению, таких как таблетки или капсулы. Такой набор включает, например, ряд стандартных лекарственных форм. Указанные наборы могут включать схему по дозировкам, предназначенным для предусмотренного применения. Примером такого набора служит "блестерная упаковка". Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной индустрии и широко используются для упакованных стандартных фармацевтических препаратов и лекарственных форм. По

желанию, может быть приложена памятка, например в форме чисел, букв или других маркировок, или с вкладышем-календарем, чтобы отмечать дни согласно схеме лечения, по которым следует вводить дозы.

[000185] Согласно одному из вариантов осуществления, набор может содержать (a) 5 первый контейнер, с находящимся в нем соединением по изобретению, и, необязательно, (b) второй контейнер, с находящимся в нем вторым фармацевтическим составом, где второй фармацевтический состав включает второе соединение, которое может быть эффективным в лечении или профилактике состояния или нарушения путем селективной модуляции TLR7- и/или TLR8-опосредованных клеточных активностей. Альтернативно, 10 или дополнительно, набор может также содержать третий контейнер, включающий фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекции (BWFI), забуференный фосфатом физиологический раствор, раствор Рингера и раствор декстрозы. Набор может дополнительно содержать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и точки зрения потребителя, включающие другие буфера, 15 разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

[000186] В некоторых других вариантах осуществления, где набор содержит фармацевтический состав соединения по изобретению и второй состав, включающий 20 второе терапевтическое средство, набор может содержать контейнер, содержащий разделенные составы, такой как бутылочка с перегородкой или разделенный на части пакет из фольги; кроме того, раздельные композиции могут также содержаться в 25 отдельном, неразделенном контейнере. Как правило, набор включает инструкции по введению отдельных компонентов. Форма набора в особенности выгодна, когда отдельные компоненты, вводимые в различных лекарственных формах (например, пероральной и парентеральной), вводят с различными интервалами дозирования, или когда титрация отдельных компонентов комбинации рекомендована лечащим врачом.

[000187] Активность соединения может быть оценена способами, описанными, например, в Gorden *et al.*, *Journal of Immunology* 177, pp.8164-8170 (2006) и Zhu *et al.*, *Molecular Immunology*, vol.45 (11), pp.3238-3242 (2008).

[000188] Значения MC<sub>50</sub> для TLR8-активности, например, приведены ниже:

30

35

40

45



[000189] Значения  $MC_{50}$  для TLR7-активности, например, приведены ниже:

Соединение	Структура	TLR7 ( $MC_{50}$ )
178		767 нМ
135		744 нМ

### ПРИМЕРЫ

[000190] С целью иллюстрации изобретения включены следующие примеры. Однако, следует понимать, что данные примеры не ограничивают изобретение и предназначены лишь для того, чтобы предложить способ практического воплощения изобретения.

Для специалистов в данной области очевидно, что описанные химические взаимодействия легко могут быть приспособлены для получения других соединений по изобретению, и считается, что альтернативные способы получения соединений по данному изобретению также входят в рамки объема настоящего изобретения. Например, синтез не приведенных в качестве примера соединений по изобретению может быть успешно осуществлен путем модификаций, очевидных для специалиста в данной области, например, соответствующей защите мешающих групп, применением подходящих, известных из уровня техники, реагентов, иных, чем описаны, и/или обычной модификацией реакционных условий. Альтернативно, другие взаимодействия, описанные здесь или известные из уровня техники, могут быть признаны применимыми для получения других соединений по изобретению.

[000191] В описанных ниже примерах, если не указано иное, все температуры приведены в градусах Цельсия. Реагенты, закуплены у компаний-поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company, Lancaster, Acros, TCI, Alfa Aesar или Maybridge, и использованы без дополнительной очистки, если не указано иное.

[000192] В приведенных ниже примерах, термин "пример №№№" относится к "соединению №№№". Например, пример 101 относится к соединению 101 и/или синтетическим способам, касающимся соединения 113.

[000193] Приведенные ниже взаимодействия обычно осуществляют при избыточном давлении азота или аргона, или с хлоркальциевой трубкой (если не указано иное), в безводных растворителях, и реакционные колбы обычно снабжены каучуковой септой для введения субстратов и реагентов с помощью шприца. Приборы из стекла сушат в сушильном шкафу и/или подогревом.

[000194] Реакции под действием токов сверхвысокой частоты осуществляют в системе Biotage Initiator.

[000195] Колончную хроматографию выполняют на системе Biotage или колонке Isolute Flash Si SPE (производитель: Biotage AB), используя силикагелевую колонку или картридж с диоксидом кремния SepPak (Waters).  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектр снимают на приборе Varian, работающем при 400 МГц и 376 МГц соответственно.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр

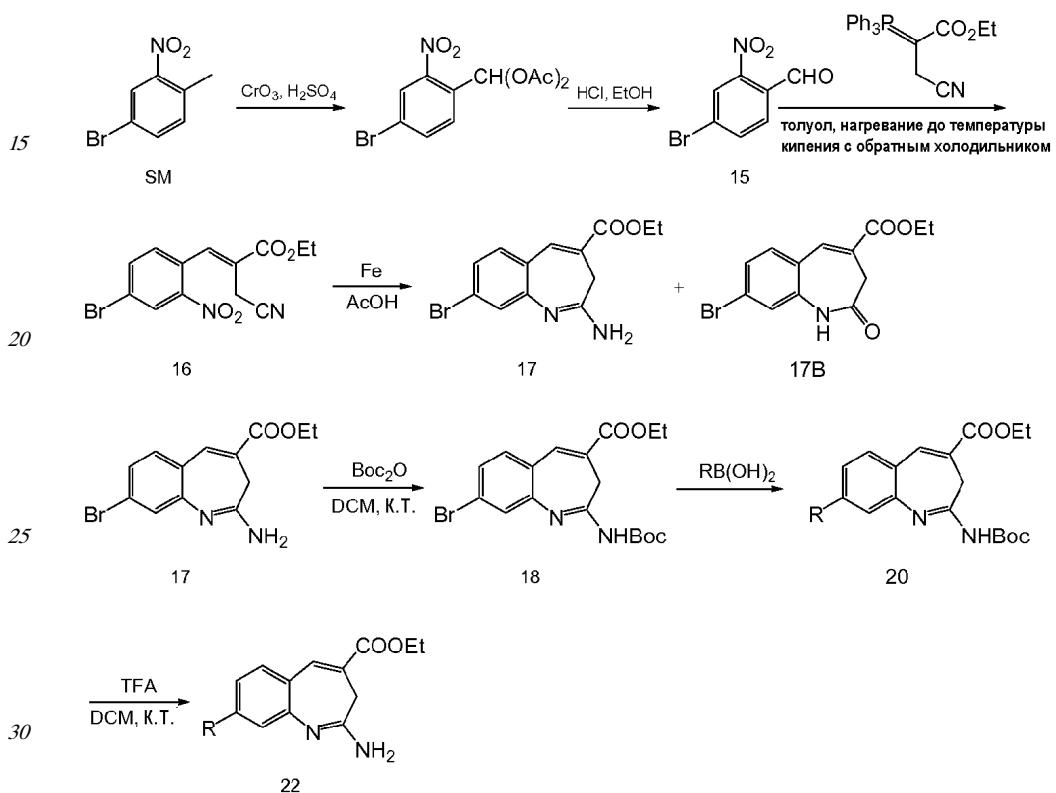
получают из растворов в  $\text{CDCl}_3$  или  $d_6$ -ДМСО (приведен в м.д.), используя хлороформ (7,26 м.д.) или тетраметилсилан (0 м.д.) в качестве эталонов сравнения. Когда приводятся множественные пики, используются следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), уш. (уширенный), дд (двойной дублет), тд (тройной дублет), м (мультиплет).

### Пример 1

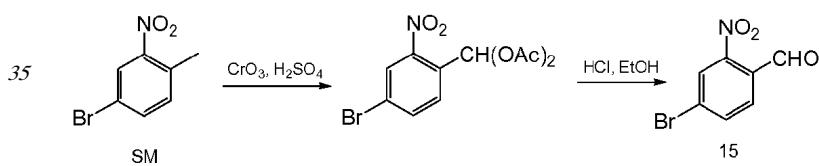
## Методики синтеза

## Схема II. Общий синтетический подход

10



## 1. Синтез соединения 15



[000196] В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и термометром, погруженную в баню лед-соль, помещают 400 мл уксусного ангидрида и 50 г (0,23 моль) 4-бром-1-метил-2-нитробензола. К полученному раствору медленно, при перемешивании, добавляют 54 мл концентрированной серной кислоты. Когда смесь охладиться до 0°C, медленно, при перемешивании, добавляют раствор 64 г триоксида хрома в 360 мл уксусного ангидрида; с такой скоростью, что температура не превышает 10, и перемешивание продолжают в течение 2 часов при 5-10°C на бане лед-вода, после завершения добавления. Содержимое колбы выливают в смесь льда и воды. Твердое вещество фильтруют и промывают водой до обесцвечивания промывных вод. Продукт суспенцируют в 300 мл 2% водного раствора карбоната натрия и перемешивают. После интенсивного перемешивания, твердый продукт фильтруют и

промывают водой, и сушат.

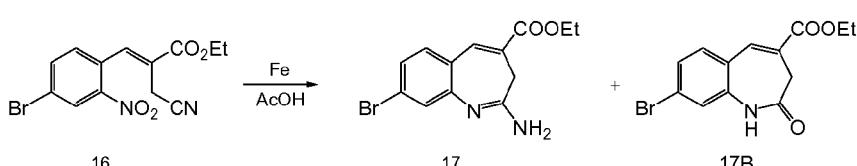
[000197] Суспензию диацетата в смеси 272 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, 250 мл воды и 80 мл этанола перемешивают и нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 45 минут. Затем смесь 5 охлаждают до комнатной температуры, и твердый продукт фильтруют и промывают водой. Сырой продукт очищают на колонке (22 г, 42%).

## 2. Синтез соединения 16



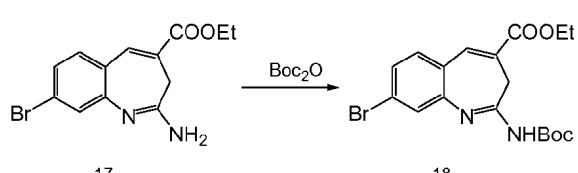
[000198] Смесь альдегида (0,73 г, 3,17 ммоль) и илида (1,42 г, 3,65 ммоль) в толуоле (8 мл) осторожно нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2,5 час. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое используют непосредственно без дальнейшей очистки.

## 3. Синтез соединений 17 и 17В



[000199] К раствору сырого нитрила в AcOH (25 мл) добавляют железо (1,15 г, 20,61 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревают до 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл). Полученную смесь фильтруют, твердые вещества промывают CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая вязкое масло. К сырому веществу добавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл). Водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и затем воду медленно добавляют при перемешивании до pH 9-10. Смесь фильтруют и промывают CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, смесь концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое очищают фланш-колоночной хроматографией на силикагеле, получая 0,329 г (33% с двух стадий) требуемого продукта, подтвержденного методом <sup>1</sup>H-ЯМР.

## 4. Синтез соединения 18

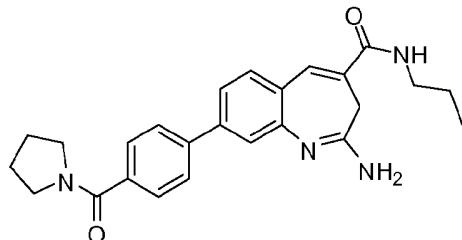


[000200] К бензазепину (2,34 г, 7,57 ммоль) в DCM (25 мл) добавляют Boc<sub>2</sub>O (2,06 г, 9,46 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 час. Полученную смесь последовательно промывают насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub>

и насыщенным раствором соли. Органический слой отделяют и сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищают флэш-колоночной хроматографией на силикагеле (10%  $\text{EtOAc}$  в гексане), что дает 1,64 г (52,9%) требуемого продукта.

<sup>5</sup> 5. Синтез иллюстративных соединений

Пример 101



(1E,4E)-2-амино-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-

<sup>15</sup> 4-карбоксамид

[000201] Стадия А: Получение (E)-1-(4-бром-2-нитrostирил)пирролидина: Раствор 4-бром-2-нитротолуола (100 г, 463 ммоль), пирролидина (46,2 мл, 565 ммоль) и диметилацетала N,N-диметилформамида (75,6 мл, 565 ммоль) нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 часов при

<sup>20</sup> [000202] 110°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении, получая сырой (E)-1-(4-бром-2-нитrostирил)пирролидин, который используют непосредственно без дальнейшей очистки.

[000203] Стадия В: Получение 4-бром-2-нитробензальдегида: К раствору периодата натрия (298 г, 1,40 моль) в ТГФ- $\text{H}_2\text{O}$  (4 л, 1:1) при 0°C добавляют (E)-1-(4-бром-2-нитrostирил)пирролидин (138 г, 464 ммоль). Смесь перемешивают в течение 15 ч и затем фильтруют, для удаления твердого осадка. От фильтрата отделяют водный слой и экстрагируют  $\text{EtOAc}$  (4×200 мл). Объединенные органические слои промывают  $\text{H}_2\text{O}$  (2×200 мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищают флэш-колоночной хроматографией на силикагеле (5%  $\text{EtOAc}$  в гексане), получая 91 г (86%) 4-бром-2-нитробензальдегида.

[000204] Стадия С: Получение 3-нитро-4'-(пирролидин-1-карбонил)бифенил-4-карбальдегида: К раствору 4-бром-2-нитробензальдегида (20,2 г, 87,9 ммоль), 4-(пирролидин-1-карбонил)фенилбороновой кислоты (21,2 г, 96,7 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (508 мг, 0,440 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляют  $\text{EtOH}$  (40 мл), с последующим добавлением  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (70,0 мл, 140 ммоль, 2 М водный раствор), при комнатной температуре. Полученную смесь нагревают при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют  $\text{EtOAc}$  (300 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (500 мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое объединяют с другой партией сырого вещества, полученного дополнительным проведением реакции в том же масштабе. Объединенное сырое вещество очищают флэш-колоночной хроматографией на силикагеле (от  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до 1%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), получая 51 г (90%) 3-нитро-4'-(пирролидин-1-карбонил)бифенил-4-карбальдегида.

[000205] Стадия D: Получение (E)-этил-2-(цианометил)-3-(3-нитро-4'-(пирролидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)акрилата: Смесь 3-нитро-4'-(пирролидин-1-карбонил)бифенил-4-карбальдегида (20,0 г, 61,7 ммоль) и а-

цианометилкарбоэтоксиэтилидентрифенилфосфорана (26,3 г, 67,8 ммоль) в толуоле (200 мл) осторожно нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении, получая сырой (E)-этил-2-(цианометил)-3-(3-нитро-4'-(пирролидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)акрилат, который используют непосредственно без дальнейшей очистки.

[000206] Стадия Е: Получение (1E,4E)-этил-2-амино-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилата: К раствору сырого (E)-этил-2-(цианометил)-3-(3-нитро-4'-(пирролидин-1-карбонил)бифенил-4-ил)акрилата в AcOH (650 мл)

10 добавляют железо (29,1 г, 521 ммоль), при комнатной температуре. Полученную смесь нагревают при 85°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 мл). Твердые вещества фильтруют и промывают CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое вновь разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 мл). К полученной смеси медленно добавляют насыщенный водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (~330 мл), при энергичном перемешивании, пока смесь не станет щелочной (pH~9-10). Полученную смесь фильтруют и промывают CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~250 мл). Водный слой отделяют и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×150 мл).

15 Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над MgSO<sub>4</sub> и фильтруют, получая сырое вещество, которое разбавляют EtOAc (70 мл).

20 Смесь выдерживают 16 ч при комнатной температуре. Суспензию фильтруют.

25 Отфильтрованные твердые вещества промывают EtOAc (100 мл), получая сырой продукт, который промывают небольшим количеством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, получая 20 г (62% из расчета на 95% чистоту) (1E,4E)-этил-2-амино-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилата.

[000207] Стадия F: Получение (1E,4E)-этил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилата: К смеси (1E,4E)-этил-2-амино-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилата (9,60 г, 23,8 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) добавляют Boc<sub>2</sub>O (5,97 мг, 27,4 ммоль) при

30 комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 дней.

Полученную смесь промывают насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором соли. Органический слой отделяют и сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая 12,7 г сырого (1E,4E)-этил-2-(трет-

35 бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилата, который используют непосредственно без дальнейшей очистки. Методом МС APCI(+) установлено m/z 504 (M+).

[000208] Стадия G: Получение (1E,4E)-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновой кислоты: К раствору

40 (1E,4E)-этил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилата (12,0 г, 23,8 ммоль) в смеси ТГФ-EtOH (60 мл/60 мл) добавляют 4н водный LiOH (23,8 мл, 95,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 21 ч. Дважды добавляют дополнительно 6 мл 4н водный LiOH, через 21 ч и 24 ч. После перемешивания в течение

45 еще 6 ч, полученную смесь концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое разбавляют водой (50 мл) и подкисляют до pH~3,5 с помощью 1н водной фосфорной кислоты (~450 мл). В процессе подкисления добавляют ~250 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, чтобы экстрагировать сырой продукт липкой суспензии. Образовавшиеся при

подкислении твердые вещества фильтруют, используя стеклянный фильтр, заполненный целиком. Водный слой отделяют и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3\times100$  мл). Объединенные органические слои сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая 10,2 г (90%) сырой (1E,4E)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновой кислоты, которую используют непосредственно без дальнейшей очистки. Методом МС APCI(+) установлено  $m/z$  476 (M+1).

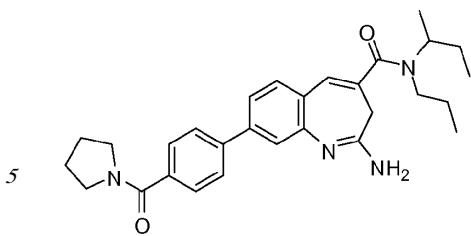
[000209] Стадия Н: Получение трет-бутил-(1E,4E)-4-(пропилкарбамоил)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат: Смесь (1E,4E)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновой кислоты (200 мг, 0,42 ммоль), НOBt (114 мг, 0,84 ммоль) и EDCI (161 мг, 0,84 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. К полученной смеси добавляют триэтиламин (0,12 мл, 0,84 ммоль) и пропан-1-амин (0,043 мл, 0,53 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивают дополнительно 2 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (5 мл) и промывают насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водный слой отделяют и экстрагируют EtOAc ( $3\times5$  мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл) и насыщенным раствором соли (5 мл).

Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая сырой трет-бутил-(1E,4E)-4-(пропилкарбамоил)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат, который используют непосредственно без дальнейшей очистки.

[000210] Стадия I: Получение (1E,4E)-2-амино-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида: К раствору трет-бутил-(1E,4E)-4-(пропилкарбамоил)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата (450 мг, 0,87 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляют 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,36 мл, 17,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое вновь разбавляют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Полученную смесь перемешивают 30 мин при комнатной температуре. Водный слой отделяют и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $1\times10$  мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  ( $2\times10$  мл) и насыщенным раствором соли ( $1\times10$  мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая вновь сырое вещество, которое очищают флэш-колоночной хроматографией на силикагеле (градиент 1-5% MeOH в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), получая 27 мг (7%) (1E,4E)-2-амино-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида. Методом МС APCI(+) установлено  $m/z$  417 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,27 (т, 1H), 7,75 (д, 2H), 7,62 (д, 2H), 7,50 (д, 2H), 7,41 (д, 2H), 3,43-3,51 (м, 4H), 3,18 (кв, 2H), 2,99 (с, 2H), 1,81-1,90 (м, 4H), 1,48-1,58 (м, 2H), 0,90 (т, 3H).

[000211] Соединения следующих примеров 102 и 103 получают по методикам, описанным в примере 101 (стадии Н и I), используя (1E,4E)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновую кислоту и N-пропилбутан-2-амин или дизобутиламин.

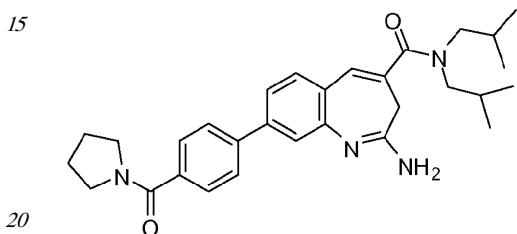
### Пример 102



(1E,4E)-2-амино-N-втор-бутил-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

10 [000212] Методом МС АPCI(+) установлено m/z 473 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,32 (дд, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,21-4,26 (м, 1H), 3,67 (т, 2H), 3,50 (т, 2H), 3,37-3,44 (м, 1H), 2,95-3,10 (м, 1H), 2,92 (д, 1H), 2,79 (д, 1H), 1,88-2,00 (м, 4H), 1,50-1,77 (м, 4H), 1,29 (д, 3H), 0,94 (т, 3H), 0,86 (ушир.с, 3H).

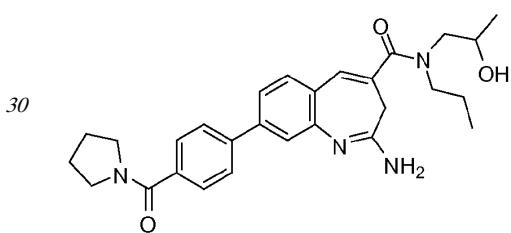
**Пример 103**



(1E,4E)-2-амино-N,N-дизобутил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

25 [000213] Методом МС АPCI(+) установлено m/z 487 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 6,82 (с, 1H), 3,67 (т, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,22-3,52 (ушир.с, 4H), 2,81 (с, 2H), 1,88-2,14 (м, 6H), 0,90 (ушир.с, 12H).

**Пример 104**



35 (1E,4E)-2-амино-N-(2-гидроксипропил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

40 [000214] Стадия А: Получение 2-(трет-бутилдиметилсилокси)-N-пропилпропан-1-амина: К раствору 1-(пропиламино)пропан-2-ола (8,00 г, 68,3 ммоль), трет-бутилхлордиметилсилана (10,9 г, 72,4 ммоль) и каталитического количества DMAP в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (68 мл) при 0°C добавляют по каплям TEA (9,61 мл, 68,3 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 20 ч. Добавляют еще 1 мл TEA и перемешивают дополнительно в течение 20 ч. Добавляют воду (60 мл). Слой разделяют. Водный слой экстрагируют  $\text{EtOAc}$  (1×). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое вновь фильтруют, получая количественно 2-(трет-бутилдиметилсилокси)-N-пропилпропан-1-амин, который используют непосредственно без дальнейшей очистки.

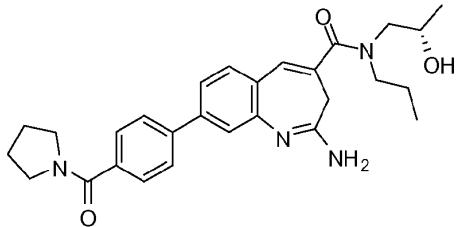
45 [000215] Стадия В: Получение (1E,4E)-2-амино-N-(2-гидроксипропил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-

[000216] 1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамида: Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 101 (стадии Н и I), используя (1E,4E)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[*b*]азепин-4-карбоновую кислоту и 2-(трет-бутилдиметилсилокси)-N-пропилпропан-

5 1-амин. Методом МС APCI(+) установлено *m/z* 475 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,29-7,34 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 4,11 (широк.с, 1H), 3,48-3,71 (м, 7H), 3,29 (дд, 1H), 2,93 (д, 1H), 2,80 (д, 1H), 1,86-2,01 (м, 4H), 1,61-1,74 (м, 2H), 1,22 (д, 3H), 0,91 (т, 3H).

10 [000217] Соединения следующих примеров 105 и 106 получают хиальным разделением по примеру 104 (колонка: полупреп. колонка Chiral Tech IA (10 мм  $\times$  250 мм); скорость потока: 4,8 мл/мин; УФ: 220 нм, растворители: смесь EtOH-изооктан (50: 50)). Абсолютная конфигурация задана произвольно.

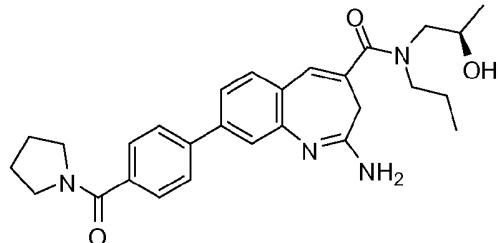
### Пример 105



(1E,4E)-2-амино-N-((S)-2-гидроксипропил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамид

[000218] Время удерживания 10,08 мин.

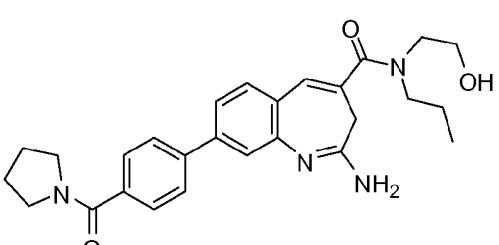
### Пример 106



(1E,4E)-2-амино-N-((R)-2-гидроксипропил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамид

[000219] Время удерживания 9,09 мин.

### Пример 107

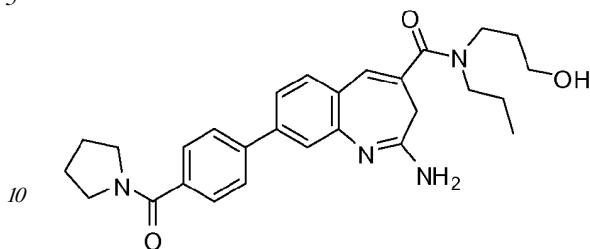


(1E,4E)-2-амино-N-(2-гидроксиэтил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамид

45 [000220] Указанное в заголовке соединение получают по методикам, описанным в примере 104, используя (1E,4E)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[*b*]азепин-4-карбоновую кислоту и N-(2-(трет-бутилдиметилсилокси)этил)пропан-1-амин, который получают по методике, описанной в примере 104 (стадия А), используя 2-(пропиламино)этанол. Методом МС APCI(+) установлено *m/z* 475 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,29-7,34 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 4,11 (широк.с, 1H), 3,48-3,71 (м, 7H), 3,29 (дд, 1H), 2,93 (д, 1H), 2,80 (д, 1H), 1,86-2,01 (м, 4H), 1,61-1,74 (м, 2H), 1,22 (д, 3H), 0,91 (т, 3H).

установлено  $m/z$  461 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,29-7,35 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,67 (т, 4H), 3,50 (т, 4H), 2,84 (с, 2H), 1,88-2,00 (м, 4H), 1,66-1,72 (м, 2H), 0,93 (т, 3H).

5      **Пример 109**



(1E,4E)-2-амино-N-(3-гидроксипропил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

15      **[000221] Стадия А: Получение 3-(трет-бутилдиметилсилокси)-N-пропилпропан-1-**

амина: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 104 (стадия А), используя 3-(пропиламино)пропан-1-ол.

20      **[000222] Стадия В: Получение трет-бутил-(1E,4E)-4-((3-(трет-бутилдиметилсилокси)пропил)(пропил)карбамоил)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата:** Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной

25      в примере 101 (стадия Н), используя (1E,4E)-2-(трет-бутилдиметилсилокси)пропиламино-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновую кислоту и 3-(трет-бутилдиметилсилокси)-N-пропилпропан-1-амин. Методом МС АPCI(+) установлено  $m/z$  689.

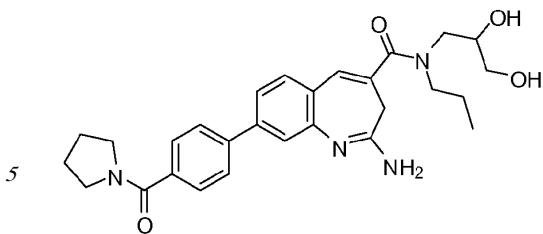
30      **[000223] Стадия С: Получение (1E,4E)-2-амино-N-(3-гидроксипропил)-N-пропил-8-**

35      **(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида:** К смеси трет-бутил-(1E,4E)-4-((3-(трет-бутилдиметилсилокси)пропил)(пропил)карбамоил)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата (459 мг, 0,37 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) при 0°C добавляют TFA (1,00 мл). Полученную смесь нагревают до

40      комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое дважды подвергают азеотропной перегонке со смесью толуол- $\text{EtOH}$  (3 мл/1 мл). Сыреое вещество сушат при пониженном давлении в течение 30 мин. Сыреое вещество вновь растворяют в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~3 мл) и обрабатывают  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (0,30 мл, 2,1 ммоль, 7н раствор в  $\text{MeOH}$ )

45      при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 1 ч. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое очищают фланш-колоночной хроматографией на силикагеле (градиент 3-7%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), получая 105 мг (59%) (1E,4E)-2-амино-N-(3-гидроксипропил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида. Методом МС АPCI(+) установлено  $m/z$  475;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,51 (ущир.с, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 3,60-3,69 (м, 6H), 3,48-3,52 (м, 4H), 2,83 (с, 2H), 1,82-2,00 (м, 6H), 1,68-1,74 (м, 2H), 0,93 (т, 3H).

50      **Пример 110**



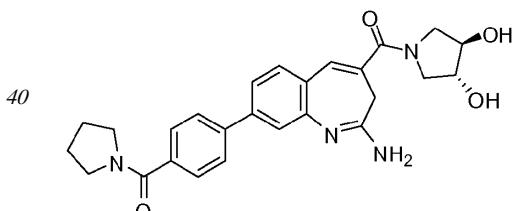
(1E,4E)-2-амино-N-(2,3-дигидроксипропил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

10 [000224] Стадия А: Получение 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегида: Раствор безводного ДМСО (3,41 мл, 48 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) добавляют по каплям к 15 перемешиваемому раствору оксалилхлорида (1,92 мл, 22 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) при -60°C. К полученной смеси добавляют раствор (2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)метанола (2,48 мл, 20 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Полученную смесь перемешивают 15 20 мин при -60°C. Добавляют по каплям ТЕА (13,9 мл, 100 ммоль). Затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. Добавляют воду (50 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Органический слой отделяют и промывают водой (25 мл). Водный слой экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 мл). Органические слои сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая сырой 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегид, который используют непосредственно без дальнейшей очистки.

25 [000225] Стадия В: Получение N-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)пропан-1-амина: К раствору пропиламина (0,72 мл, 7,7 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегида (1,0 г, 7,7 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (25 мл) добавляют триацетоксиборгидрид натрия (2,28 г, 10,8 ммоль). Смесь перемешивают 1,5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасят насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> и 30 экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое очищают фланш-колоночной хроматографией на силикагеле (градиент от CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 10% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), получая 1,26 г (73%) N-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)пропан-1-амина.

35 [000226] Стадия С: Получение (1E,4E)-2-амино-N-(2,3-дигидроксипропил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида: Указанное в заголовке соединение получают по методикам, описанным в примере 101 (стадии Н и I), используя (1E,4E)-2-(трет-бутилкарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновую кислоту и N-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)пропан-1-амин.

### Пример 112



45 (4-((1E,4E)-2-амино-4-((3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)фенил)(пирролидин-1-ил)метанон

[000227] Стадия А: Получение (3R,4R)-1-бензил-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидина: К раствору (3R,4R)-1-бензилпирролидин-3,4-диола (7,00 г, 36,2 ммоль) и 1Н-имидазола (10,9 г, 159 ммоль) в ДМФА (35 мл) при 0°C добавляют трет-

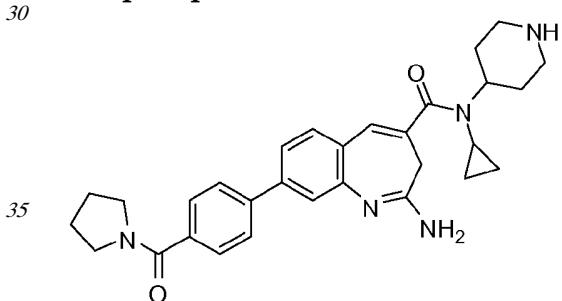
бутилхлордиметилсилан (12,0 г, 79,7 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин, смесь нагревают до 60°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляют H<sub>2</sub>O (25 мл) и экстрагируют петролейным эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои промывают H<sub>2</sub>O (2×20 мл) и насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая сырой продукт, который фильтруют через плотный слой диоксида кремния (1% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), получая 13,4 г (88%) (3R,4R)-1-бензил-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидина.

[000228] Стадия В: Получение (3R,4R)-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидина: Смесь (3R,4R)-1-бензил-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидина (13,4 г, 31,8 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (2,23 г, 3,18 ммоль, 20%) в  $\text{MeOH}$  (134 мл) перемешивают в течение 20 ч в атмосфере  $\text{H}_2$  (баллон). Реакционную смесь фильтруют через плотный слой Целита и концентрируют при пониженном давлении, получая 10,5 г (91%) сырого (3R,4R)-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидина, который используют непосредственно без дальнейшей очистки.

[000229] Стадия С: Получение (4-((1E,4E)-2-амино-4-((3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбонил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)фенил)(пирролидин-1-ил)метанона: Указанное в заголовке соединение получают по методикам, описанным в примере 101 (стадии Н и I), с концентрированной HCl вместо TFA, используя (1E,4E)-2-(трет-бутиксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновую кислоту и (3R,4R)-3,4-бис(трет-бутилдиметилсилилокси)пирролидин.

[000230] Соединения следующих примеров 115 и 117 получают по методикам, описанным в примере 101 (стадии Н и I), используя (1E,4E)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновую кислоту и соответствующие амины (2-метил-1-(пропиламино)пропан-2-ол получают по методике, описанной в *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 61, 3562) или гидроксиламин.

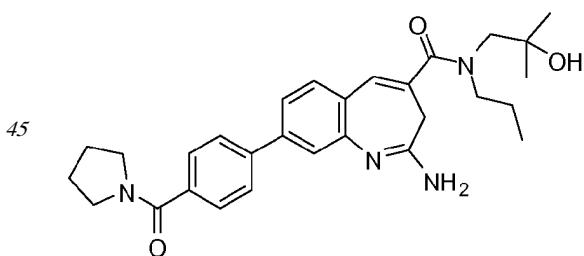
### Пример 115



(1E,4E)-2-амино-N-циклогексил-N-(пиперидин-4-ил)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[*b*]азепин-4-карбоксамид

40 [000231] m/z (APCI-pos) M+1=481,2.

Пример 117



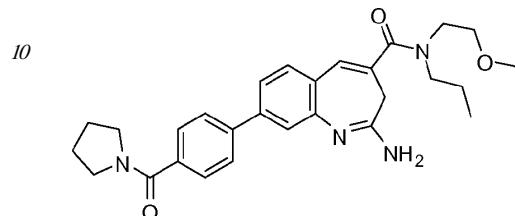
(1E,4E)-2-амино-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000232] m/z (APCI-pos) M+1=489,2.

[000233] Соединения следующих примеров 119, 120, 121 и 122 получают по методикам,

5 описанным в примере 101 (стадии Н и I), используя (1E,4E)-2-(трет-  
бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-  
карбоновую кислоту и соответствующие амины.

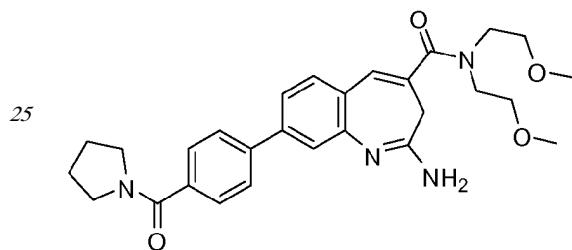
**Пример 119**



15 (1E,4E)-2-амино-N-(2-метоксиэтил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-  
3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000234] Методом МС APCI(+) установлено m/z 475 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  
δ 7,67 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,31-7,33 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,68 (т,  
20 4H), 3,58 (ушир.с, 2H), 3,50 (т, 4H), 3,37 (с, 3H), 2,85 (с, 2H), 1,88-2,01 (м, 4H), 1,62-1,70 (м,  
2H), 0,93 (т, 3H).

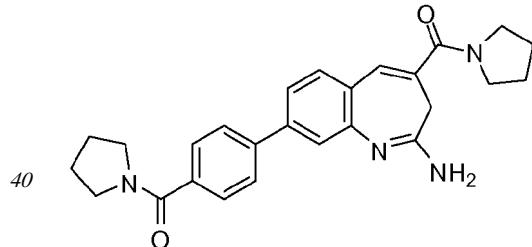
**Пример 120**



30 (1E,4E)-2-амино-N,N-бис-(2-метоксиэтил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-  
бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000235] Методом МС APCI(+) установлено m/z 491 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  
δ 7,67 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,76 (ушир.с,  
4H), 3,67 (т, 2H), 3,60 (ушир.с, 4H), 3,50 (т, 2H), 3,37 (с, 6H), 2,83 (с, 2H), 1,88-2,00 (м, 4H).

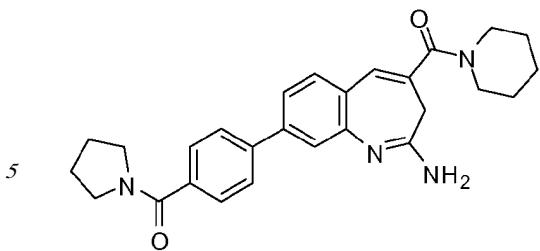
35 **Пример 121**



[000236] (4-((1E,4E)-2-амино-4-(пирролидин-1-карбонил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)  
фенил)(пирролидин-1-ил)метанон

45 [000237] Методом МС APCI(+) установлено m/z 429 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  
δ 7,68 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,74 (ушир.с,  
2H), 3,67 (ушир.с, 2H), 3,60 (ушир.с, 2H), 3,50 (ушир.с, 2H), 2,88 (с, 2H), 1,90-1,97 (м, 8H).

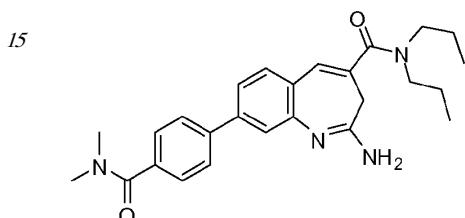
**Пример 122**



(4-((1E,4E)-2-амино-4-(пиперидин-1-карбонил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)фенил)  
(пирролидин-1-ил)метанон

10 [000238] Методом МС АPCI(+) установлено  $m/z$  443 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  7,68 (д, 1H), 7,62-7,67 (м, 4H), 7,56 (дд, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,66-3,70 (м, 6H),  
3,49 (т, 2H), 3,23 (с, 2H), 1,90-2,01 (м, 4H), 1,74 (м, 2H), 1,67 (м, 4H).

**Пример 124**



20 (1E,4E)-2-амино-8-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

25 [000239] Стадия А: Получение (E)-этил-3-(4-бром-2-нитрофенил)-2-(цианометил)акрилата: Смесь 4-бром-2-нитробензальдегида (30,0 г, 130,4 ммоль) и  $\alpha$ -цианометилкарбоэтоксилидентрифенилfosфорана (54,4 г, 140 ммоль) в толуоле (480 мл) нагревают в течение 3 ч при 110°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Твердые вещества фильтруют и промывают толуолом (50 мл). Фильтрат вновь концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое растирают в порошок с гептаном (100 мл). Осадок фильтруют и промывают гептаном (20 мл). После высушивания при пониженном давлении, сырой продукт поглощают 30 MeOH (250 мл) при комнатной температуре и несколько раз вращают на протяжении периода 30 мин. Смесь выдерживают в холодильнике в течение 16 ч, фильтруют и споласкивают предварительно охлажденным MeOH (2×20 мл), получая 36,6 г (83%) (E)-этил-3-(4-бром-2-нитрофенил)-2-(цианометил)акрилата.

35 [000240] Стадия В: Получение (1E,4E)-этил-2-амино-8-бром-3H-бенzo[b]азепин-4-карбоксилата: Смесь (E)-этил-3-(4-бром-2-нитрофенил)-2-(цианометил)акрилата (20,0 г, 59,0 ммоль) в AcOH (380 мл) нагревают до 80°C. К полученной смеси добавляют порциями, за 1 ч, железо (19,8 г, 354 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 100°C. После завершения добавления железа, реакционную смесь нагревают дополнительно 2,5 ч при 80-85°C, до исчезновения исходного вещества согласно ВЭЖХ. 40 Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через фильтр GF/F, заполненный целитом, споласкивая AcOH. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое разбавляют водой (150 мл). Водную смесь обрабатывают насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл), пока не станет щелочной (pH>8). К суспензии добавляют дополнительно EtOAc (350 мл). Всю смесь фильтруют 45 через фильтр, заполненный целитом. Твердые вещества фильтруют, разбавляют EtOAc (300 мл), перемешивают в течение 15 мин и фильтруют вновь. Указанную обработку отфильтрованных твердых веществ повторяют еще раз. Все органические слои

объединяют и промывают насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (300 мл) и затем насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют, споласкивая  $\text{EtOAc}$ , и концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое растирают в порошок с эфиром (100 мл), получая 16,5 г (91%) (1E,4E)-этил-2-амино-8-бром-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилата.

[000241] Стадия С: Получение (1E,4E)-этил-8-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилата: К суспензии (1E,4E)-этил-2-амино-8-бром-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилата (16,5 г, 53,4 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (165 мл) при 0°C добавляют ТЕА (11,2 мл, 80,2 ммоль). Полученную смесь перемешивают 10 мин при 0°C. К указанной смеси добавляют  $\text{Boc}_2\text{O}$  (17,5 г, 80,2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 24 ч. Добавляют дополнительно 1,16 г (5,32 ммоль)  $\text{Boc}_2\text{O}$  и 0,75 мл (5,35 ммоль) ТЕА. Полученную смесь перемешивают еще 24 ч. Реакционную смесь гасят водой (65 мл). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65 мл). Объединенные органические слои промывают насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (2×100 мл) и затем насыщенным раствором соли (100 мл). Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют, споласкивая  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое обрабатывают гептаном (100 мл). Суспензию сырого вещества в гептане перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре, фильтруют и споласкивают гептаном, получая 19,0 г (87%) (1E,4E)-этил-8-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилата. Методом МС APCI(+) установлено  $m/z$  409, 411 ( $M+1$ , Br паттерн).

[000242] Стадия D: Получение (1E,4E)-8-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновой кислоты: К раствору (1E,4E)-этил-8-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилата (15,0 г, 36,7 ммоль) в ТГФ (195 мл) при -15°C медленно добавляют 1н водного  $\text{NaOH}$  (55,0 мл, 55,0 ммоль) за 10 мин. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь выливают в охлажденную льдом воду (500 мл). pH смеси аккуратно доводят до 5-6 с помощью 0,5н водного  $\text{HCl}$  (~260 мл). Полученную смесь экстрагируют  $\text{EtOAc}$ . Водный слой экстрагируют  $\text{EtOAc}$  (1×). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют, споласкивая  $\text{EtOAc}$ , и концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое растирают в порошок с  $\text{MeCN}$  (20 мл). Твердые вещества фильтруют и сушат при пониженном давлении, получая 7,56 г (54%) требуемого продукта. Фильтрат вновь концентрируют при пониженном давлении, получая второе сырое вещество, которое опять растирают в порошок с  $\text{MeCN}$ , получая дополнительно 1,33 г (9,5%) продукта. В целом получают 8,89 г (64%) (1E,4E)-8-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновой кислоты. Методом МС APCI(+) установлено  $m/z$  381, 383 ( $M+1$ , Br паттерн).

[000243] Стадия Е: Получение трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата: К раствору дипропиламина (2,16 мл, 15,7 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) при -10°C добавляют EDCI (3,02 г, 15,7 ммоль) и затем дипропилэтиламин (2,97 мл, 17,1 ммоль), за 5 мин. Полученную смесь перемешивают в течение 40 мин при -15°C. К реакционной смеси добавляют (1E,4E)-8-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновую кислоту (5,00 г, 13,1 ммоль), с последующим добавлением  $\text{HOEt}$  (2,13 г, 15,7 ммоль), за 5 мин, поддерживая

реакционную температуру в диапазоне от -15 до -12°C. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 19 ч. Реакционную смесь выливают в воду (50 мл). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным

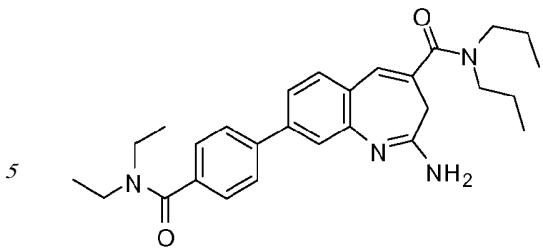
<sup>5</sup>  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (75 мл). Органический слой отделяют. Насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  вновь экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  ( $2\times 75$  мл) и затем насыщенным раствором соли ( $2\times 100$  мл). Органический слой сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном <sup>10</sup> давлении, получая сырое вещество, которое поглощают эфиром (50 мл) и выдерживают в холодильнике в течение 16 ч. Осадок фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении, получая 4,64 г (76%) трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4- (дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата. Методом МС APCI(+) установлено  $m/z$  464, 466 ( $M+1$ , Br паттерн).

<sup>15</sup> [000244] Стадия F: Получение трет-бутил-(1E,4E)-8-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата: К  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (129 мг, 1,214 ммоль), в круглодонную колбу на 50 мл, добавляют воду (3,7 мл), барботируют  $\text{N}_2$  в течение 10 мин. К образовавшейся смеси добавляют трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4- (дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат (200 мг, 0,40 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (4,9 мл), при комнатной температуре. Полученную смесь барботируют  $\text{N}_2$  в течение 10 мин. Добавляют  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (9,3 мг, 0,040 ммоль) и гидрат дикалиевой соли 4,4'- (фенилфосфиниден)бисбензолсульфоновой кислоты (45 мг, 0,081 ммоль). Полученную смесь нагревают до 65°C, барботируя  $\text{N}_2$ . К указанной смеси добавляют раствор 4- (диметилкарбамоил)фенилбороновой кислоты (97 мг, 0,49 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (0,6 мл). Полученную смесь перемешивают при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое разбавляют водой (5 мл) и  $\text{EtOAc}$  (10 мл). Смесь фильтруют через фильтр GF/F. Водный слой отделяют и экстрагируют  $\text{EtOAc}$  (10 мл). Объединенные <sup>20</sup> органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищают флэш-колоночной хроматографией на силикагеле (от  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до 2%  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), получая 178 мг (83%) трет-бутил-(1E,4E)-8-(4-(диметилкарбамоил) <sup>25</sup> фенил)-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата. Методом МС APCI(+) установлено  $m/z$  533 ( $M+1$ ).

[000245] Стадия G: Получение (1E,4E)-2-амино-8-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 101 (стадия I). Методом МС APCI(+) установлено  $m/z$  433 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (д, 2Н), 7,49-7,51 (м, 3Н), 7,36 (д, 1Н), 7,30 (дд, 1Н), 6,83 (с, 1Н), 3,47 (широк.с, 4Н), 3,13 (широк.с, 3Н), 3,05 (широк.с, 3Н), 2,81 (с, 2Н), 1,62-1,72 (м, 4Н), 0,93 (т, 6Н).

[000246] Соединения следующих примеров 125 и 126 получают по методикам, описанным в примере 124 (стадии F и G), используя трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4- (дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат и соответствующие бороновые <sup>40</sup> кислоты.

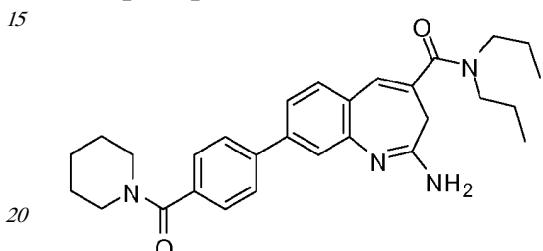
### Пример 125



(1E,4E)-2-амино-8-(4-(диэтилкарбамоил)фенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

10 [000247] Методом МС АPCI(+) установлено  $m/z$  461 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (д, 2H), 7,50 (д, 1H), 7,45 (д, 2H), 7,36 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,56 (ушир.с, 2H), 3,47 (ушир.с, 4H), 3,33 (ушир.с, 2H), 2,81 (с, 2H), 1,62-1,72 (м, 4H), 1,25 (ушир.с, 3H), 1,17 (ушир.с, 3H), 0,93 (т, 6H).

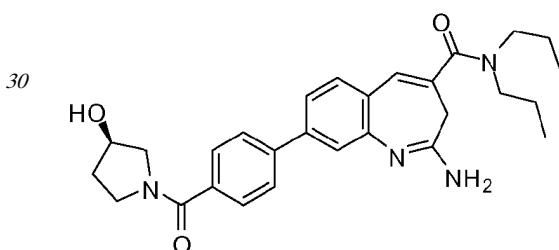
15 Пример 126



20 [000248] (1E,4E)-2-амино-8-(4-(пиперидин-1-карбонил)фенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

25 [000249] Методом МС АPCI(+) установлено  $m/z$  473 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (д, 2H), 7,46-7,50 (м, 3H), 7,36 (д, 1H), 7,29 (дд, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,73 (ушир.с, 2H), 3,47 (ушир.с, 6H), 2,81 (с, 2H), 1,62-1,70 (м, 10H), 0,93 (т, 6H).

25 Пример 127



35 [000250] Стадия А: Получение (R)-1-бензил-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидина: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 112 (стадия А), используя (R)-1-бензилпирролидин-3-ол.

40 [000251] Стадия В: Получение (R)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидина: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 112 (стадия В), используя (R)-1-бензил-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидин.

45 [000252] Стадия С: Получение (R)-(3-(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанон: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 101 (стадия Н), используя 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту и (R)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидин.

[000253] Стадия D: Получение трет-бутил-(1E,4E)-8-(4-((R)-3-(трет-

бутилдиметилсилокси)пирролидин-1-карбонил)фенил)-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 124 (стадия F), используя трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат и (R)-(3-(трет-

5 бутилдиметилсилокси)пирролидин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)метанон. Методом МС АPCI(+) установлено m/z 689 (M+1).

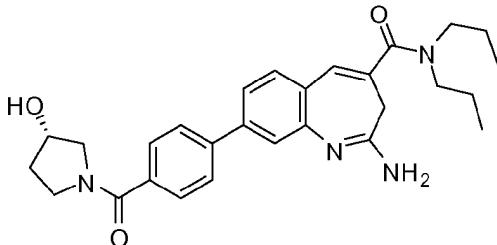
[000254] Стадия Е: Получение трет-бутил-(1E,4E)-4-(дипропилкарбамоил)-8-(4-((R)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата: К раствору трет-бутил-(1E,4E)-8-(4-((R)-3-(трет-бутилдиметилсилокси)пирролидин-1-карбонил)фенил)-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата (225 мг, 0,327 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0°C добавляют раствор TBAF (0,34 мл, 0,34 ммоль, 1 М раствор в ТГФ). Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1,5 час. Реакционную смесь разбавляют EtOAc и промывают насыщенным раствором соли (2×). Органический слой сушат над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют

10 при пониженном давлении, получая сырой трет-бутил-(1E,4E)-4-(дипропилкарбамоил)-8-(4-((R)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат, который используют непосредственно без дальнейшей очистки. Методом МС АPCI(+) установлено m/z 575 (M+1).

[000255] Стадия F: Получение (1E,4E)-2-амино-8-(4-((R)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 101 (стадия I), используя трет-бутил-(1E,4E)-4-(дипропилкарбамоил)-8-(4-((R)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат. Методом МС АPCI(+) установлено

20 m/z 475 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) d 7,53-7,65 (м, 5Н), 7,33-7,38 (м, 2Н), 6,84 (с, 1Н), 4,60 (ущир.с, 0,5Н), 4,47 (ущир.с, 0,5Н), 3,45-3,83 (м, 8Н), 2,92 (с, 2Н), 1,99-2,12 (м, 2Н), 1,62-1,71 (м, 4Н), 0,93 (т, 6Н).

### Пример 128



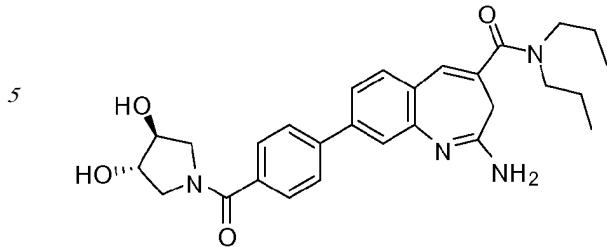
35 (1E,4E)-2-амино-8-(4-((S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000256] Указанное в заголовке соединение получают по методикам, описанным в примере 127, используя трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат и (S)-1-бензилпирролидин-3-ол. Методом МС АPCI(+) установлено m/z 475 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) d 7,53-7,66 (м, 5Н), 7,32-7,38 (м, 2Н), 6,84 (с, 1Н), 4,60 (ущир.с, 0,5Н), 4,47 (ущир.с, 0,5Н), 3,46-3,84 (м, 8Н), 2,88 (с, 2Н), 1,99-2,11 (м, 2Н), 1,62-1,71 (м, 4Н), 0,93 (т, 6Н).

[000257] Соединения следующих примеров 129 и 130 получают по методикам, описанным в примере 124 (стадия F) и примере 101 (стадия I), используя трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат и ((3S,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)метанон или ((3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-

ил)фенил)метанон.

**Пример 129**



(1E,4E)-2-амино-8-(4-((3S,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

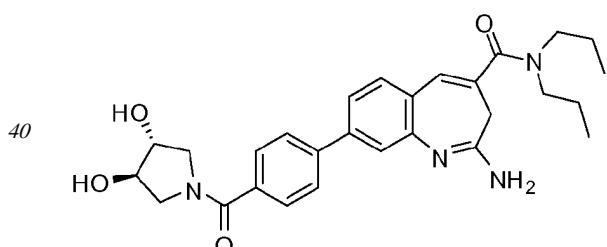
[000258] **Стадия А: Получение (3S,4S)-пирролидин-3,4-диола:** Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 112 (стадия В), используя (3S,4S)-1-бензилпирролидин-3,4-диол.

[000259] **Стадия В: Получение ((3S,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанона:** Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 101 (стадия Н), используя 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту и (3S,4S)-пирролидин-3,4-диол.

[000260] **Стадия С: Получение трет-бутил-(1E,4E)-8-(4-((3S,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата:** Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 124 (стадия F), используя трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат и ((3S,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанон. Методом МС АPCI(+) установлено m/z 591 (M+1).

[000261] **Стадия D: Получение (1E,4E)-2-амино-8-(4-((3S,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида:** Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 109 (стадия С), используя трет-бутил-(1E,4E)-8-(4-((3S,4S)-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат: Методом МС АPCI(+) установлено m/z 491 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,65 (д, 2H), 7,57 (д, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 3,97-4,00 (м, 1H), 3,85-3,87 (м, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,46 (шир.с, 5H), 2,81 (с, 2H), 1,62-1,71 (м, 4H), 0,93 (т, 6H).

**Пример 130**

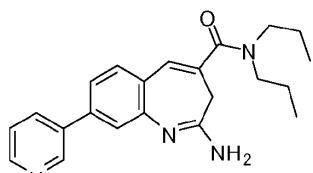


(1E,4E)-2-амино-8-(4-((3R,4R)-3,4-дигидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000262] Указанное в заголовке соединение получают по методикам, описанным в примере 129, используя трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат и (3R,4R)-1-бензилпирролидин-3,4-диол. Методом МС АPCI(+) установлено m/z 491 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,65 (д, 2H), 7,57 (д, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,18 (с, 1H), 3,97-4,00 (м, 1H), 3,85-3,87 (м, 1H), 3,66 (д, 1H), 3,46 (шир.с, 5H), 2,81 (с, 2H), 1,62-1,71 (м, 4H), 0,93 (т, 6H).

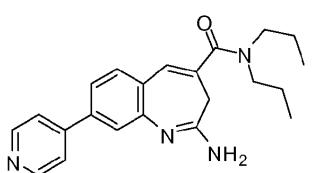
установлено m/z 491 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,62 (д, 2H), 7,54 (д, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,24 (д, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,94-3,96 (м, 1H), 3,81-3,83 (м, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,44 (ущир.с, 5H), 2,79 (с, 2H), 1,62-1,68 (м, 4H), 0,92 (т, 6H).

5      **Пример 133**



10      (1E,4E)-2-амино-N,N-дипропил-8-(пиридин-3-ил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид  
[000263] Методом МС АРСІ(+) установлено m/z 363 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  
δ 8,91 (д, 1H), 8,59 (дд, 1H), 7,94 (дт, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,35-7,40 (м, 2H), 7,29 (дд, 1H), 6,84  
(с, 1H), 3,47 (ущир.с, 4H), 2,81 (с, 2H), 1,63-1,72 (м, 4H), 0,94 (м, 6H).

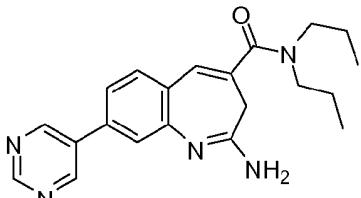
15      **Пример 134**



20      [000264] (1E,4E)-2-амино-N,N-дипропил-8-(пиридин-4-ил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000265] Методом МС АРСІ(-) установлено m/z 361 (M-1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  
δ 8,66 (д, 2H), 7,55-7,57 (м, 3H), 7,39 (д, 1H), 7,33 (дд, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,47 (ущир.с, 4H),  
2,81 (с, 2H), 1,63-1,72 (м, 4H), 0,94 (м, 6H).

25      **Пример 135**

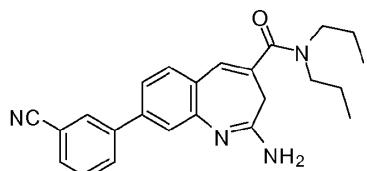


30      (1E,4E)-2-амино-N,N-дипропил-8-(пиримидин-5-ил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид  
[000266] Стадия А: Получение (1E,4E)-2-амино-8-бром-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида: Указанное в заголовке соединение получают по методикам, описанным в примере 101 (стадия I), используя трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат. Методом МС АРСІ(+) установлено m/z 364, 366 (M+1, Br паттерн).

35      [000267] Стадия В: Получение (1E,4E)-2-амино-N,N-дипропил-8-(пиримидин-5-ил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 124 (стадия F), используя (1E,4E)-2-амино-8-бром-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид, пиримидин-5-илбороновую кислоту и 2'-дициклогексилфосфино)-2,6-диметоксибифенил-3-сульфонат натрия в  $\text{H}_2\text{O}$ -MeCN.

40      Методом МС АРСІ(+) установлено m/z 364 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 9,21 (с, 1H), 9,01 (с, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,47 (ущир.с, 4H), 2,84 (с, 2H), 1,63-1,72 (м, 4H), 0,94 (т, 6H).

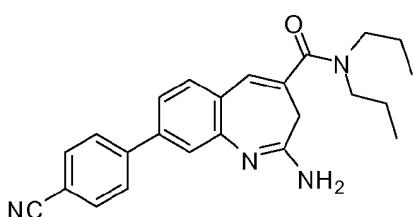
45      **Пример 136**



[000268] Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 124 (стадия F), используя (1E,4E)-2-амино-8-бром-N,N-дипропил-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксамид и 3-цианофенилбороновую кислоту. Методом МС АРСI(+) установлено m/z 387 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (м, 1H), 7,87-7,89 (м, 1H), 7,63-7,65 (м, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,51 (ущир.с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,46 (ущир.с, 4H), 2,90 (с, 2H), 1,62-1,72 (м, 4H), 0,94 (т, 6H).

[000269] Соединения следующих примеров 137 и 138 получают по методикам, описанным в примере 136, используя (1E,4E)-2-амино-8-бром-N,N-дипропил-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксамид и 4-цианофенилбороновую кислоту или 3-(диметилкарбамоил)фенилбороновую кислоту.

10 Пример 137



(1E,4E)-2-амино-8-(4-цианофенил)-N,N-дипропил-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000270] Методом МС АРСI(+) установлено m/z 387 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71-7,76 (м, 4H), 7,52 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,46 (ущир.с, 4H), 2,86 (с, 2H), 1,62-1,72 (м, 4H), 0,93 (т, 6H).

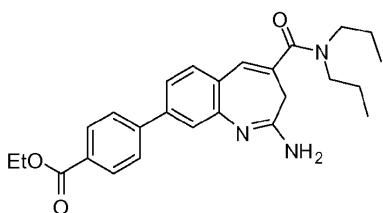
Пример 138



(1E,4E)-2-амино-8-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-N,N-дипропил-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000271] Методом МС АРСI(+) установлено m/z 433 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68-7,69 (м, 2H), 7,54 (ущир.с, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,40-7,42 (м, 1H), 7,37 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 3,46 (ущир.с, 4H), 3,14 (ущир.с, 3H), 3,03 (ущир.с, 3H), 2,92 (с, 2H), 1,62-1,71 (м, 4H), 0,93 (т, 6H).

Пример 139

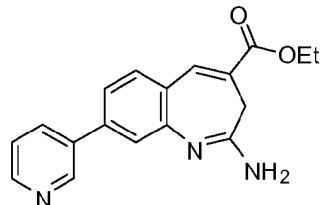


Этил-4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3H-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат

[000272] Указанное в заголовке соединение получают по методикам, описанным в примере 124 (стадия F) и примере 101 (стадия I), используя трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат и 4-(этоксикарбонил)

5 фенилбороновую кислоту. Методом МС APCI(+) установлено m/z 434 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (д, 2H), 7,72 (д, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,34 (дд, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,40 (кв, 2H), 3,47 (ущир.с, 4H), 2,83 (с, 2H), 1,62-1,72 (м, 4H), 1,42 (т, 3H), 0,94 (т, 6H).

Пример 141



15 (1E,4E)-этил-2-амино-8-(пиридин-2-ил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилат

[000273] Стадия А: Получение 2-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 124 (стадия F), используя 4-бром-2-нитробензальдегид, бис(пинаколато) диборон, трис(дibenзилидинацетон)дипалладий(0),  $\text{PCu}_3$  и  $\text{KOAc}$  в диоксане (нагревание до температуры кипения с обратным холодильником).

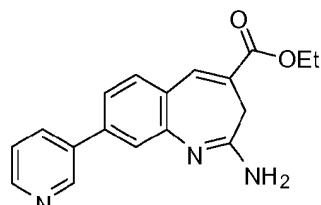
20 [000274] Стадия В: Получение 2-нитро-4-(пиридин-2-ил)бензальдегида: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 101 (стадия С), используя 2-нитро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид и 2-бромпиридин в диоксане (нагревание до температуры кипения с обратным 25 холодильником).

[000275] Стадия С: Получение (E)-этил-2-(цианометил)-3-(2-нитро-4-(пиридин-2-ил)фенил)акрилата: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 101 (стадия D), используя 2-нитро-4-(пиридин-2-ил)бензальдегид и а-цианометилкарбоэтоксилидентрифенилфосфоран.

30 [000276] Стадия D: Получение (1E,4E)-этил-2-амино-8-(пиридин-2-ил)-3Н-бенzo[b]азепин-4-карбоксилата: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 101 (стадия Е), используя (E)-этил-2-(цианометил)-3-(2-нитро-4-(пиридин-2-ил)фенил)акрилат. Методом МС APCI(+) установлено m/z 308 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,70 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,73-7,81 (м, 4H), 7,50 (д, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 4,32 (кв, 2H), 2,98 (с, 2H), 1,38 (т, 3H).

35 [000277] Соединения следующих примеров 142 и 143 получают по методикам, описанным в примере 101 (стадии С, D и Е), используя 4-бром-2-нитробензальдегид и пиридин-3-илбороновую кислоту или пиридин-4-илбороновую кислоту.

40 Пример 142



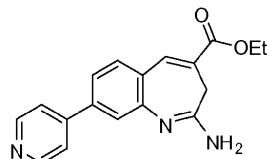
45 (1E,4E)-этил-2-амино-8-(пиридин-3-ил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилат

[000278] Методом МС APCI(+) установлено m/z 308 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д. 8,92 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,11 (д, 1H), 7,80 (2, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,36-7,38 (м, 2H), 4,26 (кв, 2H), 2,98 (с, 2H), 1,32 (т, 3H).

**Пример 143**

5



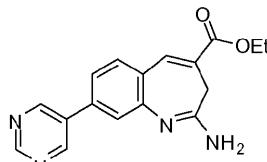
(1E,4E)-этил-2-амино-8-(пиридин-4-ил)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилат

10

[000279] Методом МС АPCI(+) установлено m/z 308 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66-8,68 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,49-7,57 (м, 4H), 7,36 (дд, 1H), 4,33 (кв, 2H), 2,99 (с, 2H), 1,39 (т, 3H).

**Пример 144**

15



(1E,4E)-этил-2-амино-8-(пиrimидин-5-ил)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилат

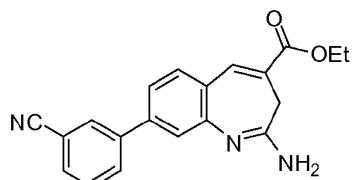
20

[000280] Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 124 (стадия F), используя (1E,4E)-этил-2-амино-8-бром-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилат и пиrimидин-5-илбороновую кислоту. Методом МС АPCI(+) установлено m/z 309 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,22 (с, 1H), 9,02 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 4,34 (кв, 2H), 2,99 (с, 2H), 1,40 (т, 3H).

25

**Пример 145**

30



(1E,4E)-этил-2-амино-8-(3-цианофенил)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилат

35

[000281] **Стадия А: Получение (1E,4E)-этил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(3-цианофенил)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилата:** Смесь (1E,4E)-этил-8-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилата (2,05 г, 5 ммоль), 3-цианофенилбороновой кислоты (1,47 г, 10 ммоль), CsF (2,28 г, 15 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,345 г, 0,3 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое очищают флэш-колоночной хроматографией на силикагеле, получая 1,12 г (52%) (1E,4E)-этил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(3-цианофенил)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилата.

40

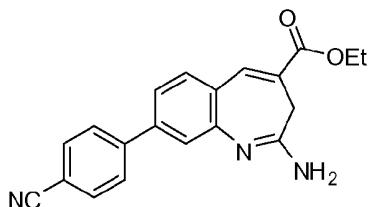
[000282] **Стадия В: Получение (1E,4E)-этил-2-амино-8-(3-цианофенил)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилата:** Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 101 (стадия I), используя (1E,4E)-этил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(3-цианофенил)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилат. Методом

45

МС АPCI(+) установлено m/z 332 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,17 (с, 1H), 8,04-8,06 (м, 1H), 7,82-7,84 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,33-7,37 (м, 2H), 6,93 (с, 2H), 4,25 (кв, 2H), 2,92 (с, 2H), 1,31 (т, 3H).

[000283] Соединения следующих примеров 146 и 147 получают по методикам, описанным в примере 145. В случае примера 146,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  используют в качестве основания в реакции сочетания Сузуки.

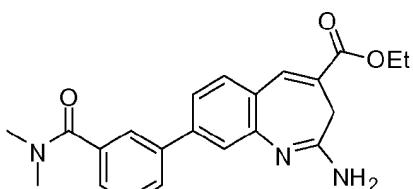
#### Пример 146



(1E,4E)-этил-2-амино-8-(4-цианофенил)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилат

[000284] Методом МС АPCI(+) установлено m/z 332 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (с, 1H), 7,72-7,77 (м, 4H), 7,49 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 4,33 (кв, 2H), 2,98 (с, 2H), 1,39 (т, 3H).

#### Пример 147

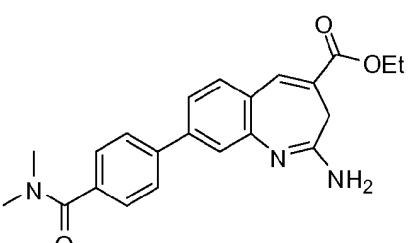


(1E,4E)-этил-2-амино-8-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилат

[000285] Методом МС АPCI(+) установлено m/z 378 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (с, 1H), 7,69-7,71 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 3H), 7,40-7,42 (м, 1H), 7,32 (дд, 1H), 4,32 (кв, 2H), 3,14 (ушир.с, 3H), 3,02 (ушир.с, 3H), 2,98 (с, 2H), 1,39 (т, 3H).

[000286] Соединения следующих примеров 154, 155 и 156 получают по методикам, описанным в примере 101 (стадии С, D и E), используя 4-бром-2-нитробензальдегид и соответствующие бороновые кислоты.

#### Пример 154

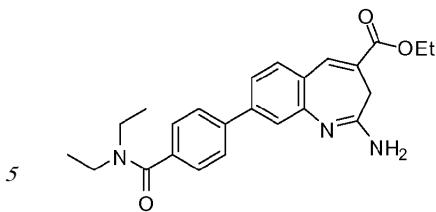


(1E,4E)-этил-2-амино-8-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-3H-бензо[b]азепин-4-карбоксилат

[000287] Методом МС АPCI(+) установлено m/z 378 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

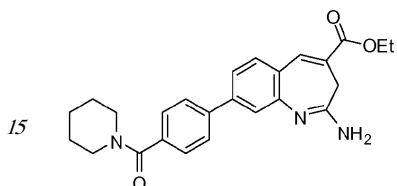
$\delta$  7,84 (с, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,46-7,51 (м, 4H), 7,32 (дд, 1H), 4,32 (кв, 2H), 3,14 (ушир.с, 3H), 3,05 (ушир.с, 3H), 2,98 (с, 2H), 1,39 (т, 3H).

#### Пример 155



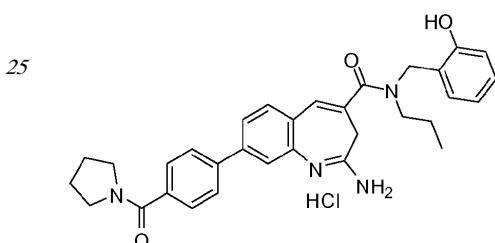
(1E,4E)-этил-2-амино-8-(4-(диэтилкарбамоил)фенил)-3Н-бензо[б]азепин-4-карбоксилат  
 [000288] Методом МС АPCI(+) установлено m/z 406 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  
 δ 7,84 (с, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,44-7,49 (м, 4H), 7,32 (дд, 1H), 4,33 (кв, 2H), 3,57 (ушир.с, 2H),  
 10 3,33 (ушир.с, 2H), 2,98 (с, 2H), 1,39 (т, 3H), 1,25 (ушир.с, 3H), 1,17 (ушир.с, 3H).

**Пример 156**



(1E,4E)-этил-2-амино-8-(4-(пиперидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[б]азепин-4-карбоксилат  
 [000289] Методом МС АPCI(+) установлено m/z 418 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  
 δ 7,84 (с, 1H), 7,68 (д, 2H), 7,46-7,48 (м, 4H), 7,32 (дд, 1H), 4,33 (кв, 2H), 3,73 (ушир.с, 2H),  
 20 3,42 (ушир.с, 2H), 2,98 (с, 2H), 1,62-1,70 (м, 6H), 1,39 (т, 3H).

**Пример 174**



30 (1E,4E)-2-амино-N-(2-гидроксибензил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[б]азепин-4-карбоксамидгидрохлорид

[000290] **Стадия А: Получение метил-2-гидроксибензоата:** Через раствор 2-гидроксибензойной кислоты (110 г, 796 ммоль) в MeOH (400 мл) барботируют HCl (газ) в течение 1 ч. Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении, получая сырой метил-2-гидроксибензоат, который используют непосредственно без дальнейшей очистки.

[000291] **Стадия В: Получение 2-гидрокси-N-пропилбензамида:** Сырой метил-2-гидроксибензоат растворяют в н-пропиламине (400 мл). Реакционную смесь, в герметически закрытом реакторе, перемешивают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое очищают флэш-колоночной хроматографией на силикагеле, получая 120 г (84%) 2-гидрокси-N-пропилбензамида. Методом ЖХ/МС ESI (+) установлено m/z 180 (M+1).

[000292] **Стадия С: Получение трет-бутил-2-гидроксибензил(пропил)карбамата:** К раствору LiAlH<sub>4</sub> (35 г, 0,92 моль) в ТГФ (500 мл) при 0°C добавляют 2-гидрокси-N-пропилбензамид (66 г, 0,37 моль) в ТГФ (200 мл), по каплям. Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь гасят добавлением H<sub>2</sub>O (300 мл)

5 при 0°C. Затем, добавляют по каплям  $\text{Boc}_2\text{O}$  (96,5 г, 0,44 моль) в ТГФ (200 мл). После перемешивания в течение 5 ч добавляют насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл). Водный слой отделяют и экстрагируют  $\text{EtOAc}$  (2×300 мл). Объединенные органические слои сушат над  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое очищают фланш-колоночной хроматографией на силикагеле, что дает 89 г (91%) трет-бутил-2-гидроксибензил(пропил)карбамата.

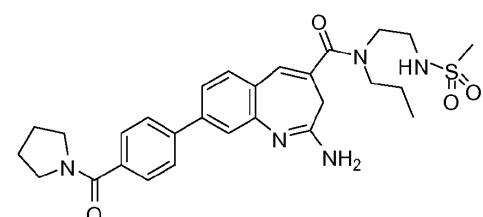
10 [000293] Стадия D: Получение 2-((пропиламино)метил)фенолгидрохлорида: Через раствор трет-бутил-2-гидроксибензил(пропил)карбамата (89 г, 0,34 моль) в  $\text{MeOH}$  (400 мл) барботируют газообразный  $\text{HCl}$ . После перемешивания в течение 5 ч при комнатной температуре, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, получая 61 г (90%) 2-((пропиламино)метил)фенола в виде  $\text{HCl}$ -соли.

15 [000294] Стадия E: Получение трет-бутил-(1E,4E)-4-((2-гидроксибензил)(пропил)карбамоил)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 101 (стадия H), используя (1E,4E)-2-(трет-бутилкарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновую кислоту и 2-((пропиламино)метил)фенолгидрохлорид.

20 [000295] Стадия F: Получение (1E,4E)-2-амино-N-(2-гидроксибензил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамидгидрохлорида: Через раствор сырого трет-бутил-(1E,4E)-4-((2-гидроксибензил)(пропил)карбамоил)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) барботируют  $\text{HCl}$  (газ) в течение 4 ч при 0°C. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают до завершения взаимодействия. Реакционную 25 смесь концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое очищают фланш-колоночной хроматографией на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ ), получая (1E,4E)-2-амино-N-(2-гидроксибензил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид в виде соли, гидрохлорида. Методом МС APCI(+) установлено  $m/z$  523 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 9,68 (ущир.с, 1H), 7,76 (д, 2H), 7,64 (д, 2H), 7,59 (ущир.с, 3H), 7,10-7,14 (м, 2H), 7,03 (ущир.с, 1H), 6,80-6,87 (м, 2H), 4,62 (ущир.с, 2H), 3,44-3,49 (м, 6H), 3,19 (ущир.с, 2H), 1,83-1,89 (м, 4H), 1,56-1,57 (м, 2H), 0,77-0,83 (м, 3H).

30 [000296] Соединение следующего примера 176 получают по методикам, описанным в примере 101 (стадия H) и примере 178 (стадия C), используя (1E,4E)-2-(трет-бутилкарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновую кислоту и N-(2-(пропиламино)этил)метансульфонамид или 3-(пропиламино)пропан-1-сульфонамид.

### Пример 176

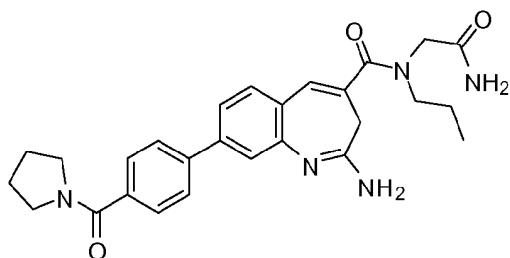


45 (1E,4E)-2-амино-N-(2-(метилсульфонамидо)этил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000297] Методом МС APCI(+) установлено  $m/z$  538 ( $M+1$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

δ 7,67 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,28 (дд, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,66-3,69 (м, 4H), 3,51 (т, 2H), 3,42 (т, 4H), 2,90 (с, 5H), 1,89-2,00 (м, 4H), 1,60-1,68 (м, 2H), 0,87 (т, 3H).

**Пример 178**



(1E,4E)-2-амино-N-(2-амино-2-оксоэтил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[б]азепин-4-карбоксамид

15 [000298] **Стадия А: Получение 2-(пропиламино)ацетамидгидрохлорида:** К раствору пропан-1-амина (236 г, 3,99 моль) в ацетонитриле (100 мл) при 0°C добавляют раствор 2-хлораацетамида (93,6 г, 1,00 моль) в ацетонитриле (1500 мл), за 3 ч. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, получая сырое вещество, которое очищают перекристаллизацией (MeOH и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), что дает 80 г (69%) 2-(пропиламино)ацетамида в виде HCl-соли. Методом ЖХ/МС ESI (+) установлено m/z 117 (M+1).

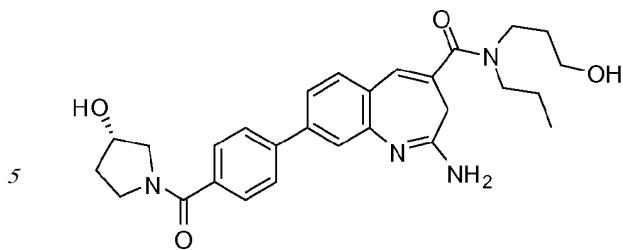
20 [000299] **Стадия В: Получение трет-бутил-(1E,4E)-4-((2-амино-2-оксоэтил)(пропил)карбамоил)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[б]азепин-2-илкарбамата:** Указанное в заголовке соединение получают по методикам, описанным в примере 101 (стадия Н), используя (1E,4E)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[б]азепин-4-карбоновую кислоту и 2-(пропиламино)ацетамидгидрохлорид.

25 [000300] **Стадия С: Получение (1E,4E)-2-амино-N-(2-амино-2-оксоэтил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[б]азепин-4-карбоксамида:** Через раствор сырого трет-бутил-(1E,4E)-4-((2-амино-2-оксоэтил)(пропил)карбамоил)-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[б]азепин-2-илкарбамата в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

30 (15 мл) барботируют HCl (газ), в течение 4 ч при 0°C. Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают до завершения взаимодействия. К указанной смеси добавляют насыщенный NaHCO<sub>3</sub> при 0°C. Водный слой отделяют и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и

35 концентрируют при пониженном давлении, получая сырое соединение, которое очищают флэш-колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1:50), получая 225 мг (45%) (1E,4E)-2-амино-N-(2-амино-2-оксоэтил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[б]азепин-4-карбоксамида. Методом МС APCI(+) установлено m/z 474 (M+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,50 (шире.с, 1H), 7,30-7,36 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,67 (т, 2H), 3,58 (шире.с, 2H), 3,50 (т, 2H), 2,87 (с, 2H), 1,89-2,00 (м, 4H), 1,69-1,74 (м, 2H), 0,93 (т, 3H).

**Пример 182**



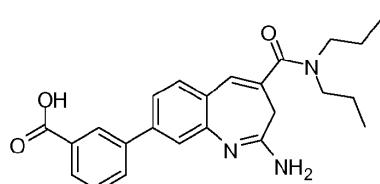
(1E,4E)-2-амино-N-(3-гидроксипропил)-8-((S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-N-пропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

10 [000301] Стадия А: Получение трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4-((3-(трет-бутилдиметилсилокси)пропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 101 (стадия Н), используя (1E,4E)-8-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновую кислоту и 3-(трет-бутилдиметилсилокси)-N-пропилпропан-1-амин. Методом МС АРСI(+) установлено m/z 594, 596 (M+1, Br паттерн).

15 [000302] Стадия В: Получение трет-бутил-(1E,4E)-4-((3-(трет-бутилдиметилсилокси)пропил)(пропил)карбамоил)-8-((S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 124 (стадия F), используя (1E,4E)-8-бром-4-((3-(трет-бутилдиметилсилокси)пропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат и (S)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанон, который получают по методике, описанной в примере 101 (стадия Н), используя 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту и (S)-пирролидин-3-ол. Методом МС АРСI(+) установлено m/z 705 (M+1).

25 [000303] Стадия С: Получение (1E,4E)-2-амино-N-(3-гидроксипропил)-8-((S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-N-пропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида: Указанное в заголовке соединение получают по методике, описанной в примере 109 (стадия С), используя трет-бутил-(1E,4E)-4-((3-(трет-бутилдиметилсилокси)пропил)(пропил)карбамоил)-8-((S)-3-гидроксипирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат. Методом МС АРСI(+) установлено m/z 491 (M+1);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,59-7,66 (м, 4H), 7,50 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,61 (ущир.с, 0,5H), 4,48 (ущир.с, 0,5H), 3,75-3,84 (м, 2H), 3,62-3,70 (м, 6H), 3,46-3,50 (м, 2H), 2,84 (с, 2H), 1,96-2,15 (м, 4H), 1,82-1,87 (м, 2H), 1,65-1,72 (м, 2H), 0,93 (т, 3H).

### Пример 186

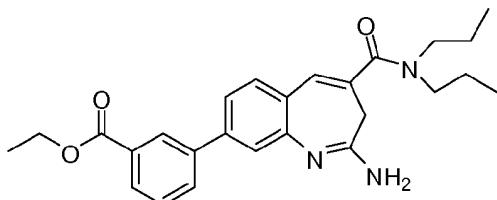


40 [000304] Стадия А: Бензил-3-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат (52%) получают по примеру 206, стадии В, используя 3-(бензилоксикарбонил)фенилбороновую кислоту вместо 4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты, m/z (АРСI-pos) M+1=496,2.

45 [000305] Стадия В: 3-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензойную кислоту (61%) получают по примеру 188, стадии В, используя бензил-3-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат вместо бензил-4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоата.  $^1\text{H}$  ЯМР

(400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 8,37-8,42 (м, 1H), 8,00-8,06 (м, 1H), 7,81-7,87 (м, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,51-7,63 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 3,51 (с, 2H), 3,15-3,41 (м, 4H, частично перекрытый пиком воды), 1,53-1,68 (м, 4H), 0,75-0,94 (м, 6H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1=406,2$ .

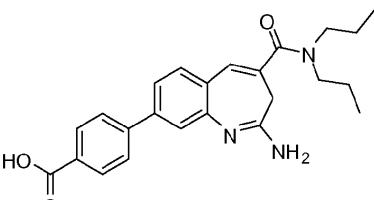
5      Пример 187



Этил-3-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат [000306] Стадия А: Этил-3-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат (45%) получают по примеру 206, стадии В, используя 3-(метоксикарбонил)фенилбороновую кислоту вместо 4-(метоксикарбонил)

15      фенилбороновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,34-8,37 (м, 1H), 8,02-8,05 (м, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 2H), 7,33-7,39 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,17 (ущир.с, 1H), 4,37-4,45 (м, 2H), 3,36-3,55 (м, 4H), 2,84 (с, 2H), 1,62-1,72 (м, 4H), 1,38-1,45 (м, 3H), 0,89-0,98 (м, 6H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1=434,3$ .

20      Пример 188

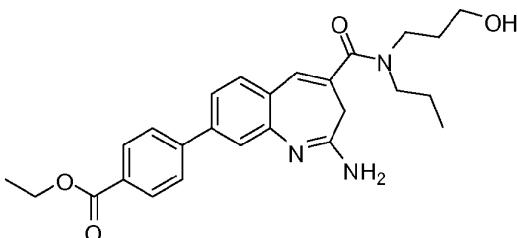


[000307] 4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензойная кислота

[000308] Стадия А: Бензил-4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат (31%) получают по примеру 206, стадии В, используя 4-(бензилоксикарбонил)фенилбороновую кислоту вместо 4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты,  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1=496,2$ .

[000309] Стадия В: Бензил-4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат (0,025 г, 0,0504 ммоль) сусpendingируют в 1 мл метанола и добавляют 25 мг 10% Pd/C (типа Degussa), и смесь гидрируют, используя баллон с водородом, в течение одного часа. Затем полученную смесь фильтруют через бумажный фильтр GF/F и фильтрат концентрируют до 16 мг 4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензойной кислоты (78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д. 7,98-8,03 (м, 2H), 7,76-7,82 (м, 2H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 6,92 (ущир.с, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,28-3,36 (м, 4H, частично перекрытый пиком воды), 2,74 (с, 2H), 1,51-1,62 (м, 4H), 0,71-0,97 (м, 6H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1=406,2$ .

40      Пример 190



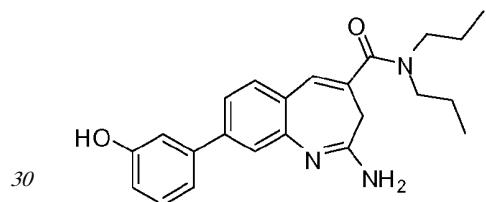
Этил-4-((1E,4E)-2-амино-4-((3-гидроксипропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат

[000310] Стадия А: Этил-4-((1E,4E)-2-(трет-бутилдиметилсилокси)пропил)карбамоил-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат

5 (44%) получают по примеру 206, стадии В, используя трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4-((3-(трет-бутилдиметилсилокси)пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат вместо (1E,4E)-2-амино-8-бром-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида и 4-(этоксикарбонил)фенилбороновую кислоту вместо 4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты, *m/z* (APCI-pos) M+1=664,0.

10 [000311] Стадия В: Этил-4-((1E,4E)-2-(трет-бутилдиметилсилокси)пропил)карбамоил-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат (0,050 г, 0,075 ммоль) растворяют в 2 мл дихлорметана и 0,5 мл TFA. Спустя примерно один час, смесь концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток затем повторно растворяют в дихлорметане и добавляют 1 мл концентрированного гидроксида 15 аммония, и смесь энергично перемешивают в течение 15 минут. После чего полученную смесь разбавляют водой, экстрагируют дихлорметаном (2X), экстракты сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Препаративная тонкослойная хроматография (пластины 2×0,5 мм, смесь 10% MeOH/DCM/0,5% NH<sub>4</sub>OH) дает 0,012 г (35%) этил-4-((1E,4E)-2-амино-4-((3-гидроксипропил)пропил)карбамоил)-20 3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоата. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08-8,14 (м, 2H), 7,69-7,74 (м, 2H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,32-7,40 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 4,35-4,44 (м, 2H), 3,58-3,71 (м, 5H), 3,45-3,53 (м, 2H), 2,85 (с, 2H), 1,81-1,88 (м, 2H), 1,64-1,77 (м, 2H), 1,36-1,44 (м, 3H), 0,90-0,97 (м, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1=450,2.

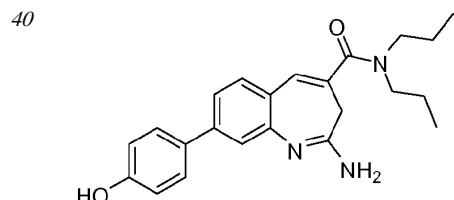
25 Пример 194



(1E,4E)-2-амино-8-(3-гидроксифенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000312] Стадия А: (1E,4E)-2-амино-8-(3-гидроксифенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид (39%) получают по примеру 206, стадии В, используя 3-гидроксифенилбороновую кислоту вместо 4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59-7,64 (м, 1H), 7,24-7,38 (м, 4H), 7,08-7,14 (м, 1H), 6,81-6,86 (м, 2H), 5,10 (широк.с, 2H), 3,35-3,35 (м, 4H), 2,86 (с, 2H), 1,58-1,71 (м, 4H), 0,80-0,98 (м, 6H); *m/z* (APCI-pos) M+1=378,2.

40 Пример 195



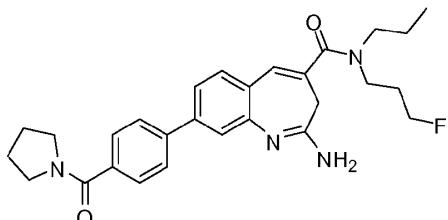
[000313] (1E,4E)-2-амино-8-(4-гидроксифенил)-N,N-дипропил-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000314] Стадия А: трет-Бутил-(1E,4E)-8-бром-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат (0,095 г, 0,205 ммоль), 4-гидроксифенилбороновую кислоту (0,040

г, 0,286 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,0045 г, 0,020 ммоль), гидрат дикалиевой соли 4,4'-  
 (фенилфосфиниден)бисбензолсульфоновой кислоты (0,022 г, 0,041 ммоль), 2М раствор  
 карбоната натрия (0,307 мл, 0,614 ммоль) объединяют в 2 мл этанола, и полученную  
 смесь продувают аргоном в течение 5 минут и затем нагревают до 65°C, в атмосфере  
 аргона, в течение 1,5 часов. Затем смесь разбавляют лимонной кислотой, экстрагируют  
 $\text{EtOAc}$  (2X), экстракты промывают насыщенным раствором карбоната натрия, сушат  
 над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Флэш-система 40  
 Biotage (картридж 40S, 30%  $\text{EtOAc}$ /гексан) дает 0,040 г трет-бутил-(1E,4E)-4-  
 (дипропилкарбамоил)-8-(4-гидроксифенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата (41%).  
 $m/z$  (APCI-pos)  $M+1=478,0$ .

[000315] Стадия В: трет-Бутил-(1E,4E)-4-(дипропилкарбамоил)-8-(4-гидроксифенил)-  
 -3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат (0,040 г, 0,084 ммоль) растворяют в 1 мл дихлорметана.  
 Затем добавляют 0,5 мл TFA и смесь перемешивают при комнатной температуре в  
 течение одного часа. После чего реакцию гасят добавлением насыщенного раствора  
 15 бикарбоната натрия и реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут, затем  
 дважды экстрагируют дихлорметаном, экстракты сушат над сульфатом натрия и  
 концентрируют. Препаративная тонкослойная хроматография (пластины 0,5 мм, смесь  
 7%  $\text{MeOH/DCM}$ ) дает 6 мг (19%) (1E,4E)-2-амино-8-(4-гидроксифенил)-N,N-дипропил-  
 20 3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамида в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400  
 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47-7,53 (м, 2H), 7,41-7,44 (м, 1H), 7,30-7,33 (м, 1H), 6,88-6,93 (м, 2H), 6,83  
 (с, 2H), 3,42-3,54 (м, 4H), 2,81 (с, 2H), 1,61-1,72 (м, 4H), 0,89-0,97 (м, 6H);  $m/z$  (APCI-pos)  
 $M+1=378,2$ .

### Пример 202

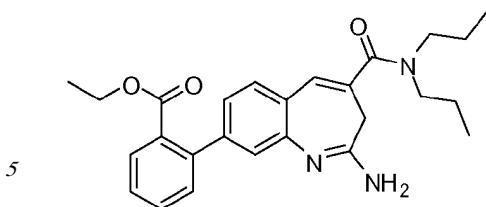


(1E,4E)-2-Амино-N-(3-фторпропил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-  
 -3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид

[000316] Стадия А: трет-Бутил-(1E,4E)-4-((3-фторпропил)(пропил)карбамоил)-8-(4-  
 (пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат (19%) получают по  
 35 примеру 208, стадии D, используя (1E,4E)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-8-(4-  
 (пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновую кислоту вместо  
 (1E,4E)-8-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоновой  
 кислоты,  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1=577,0$ .

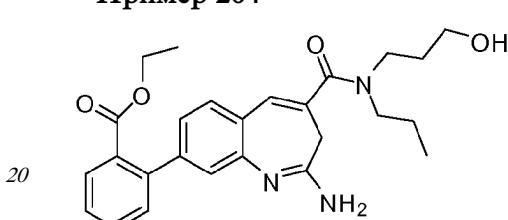
[000317] Стадия В: (1E,4E)-2-Амино-N-(3-фторпропил)-N-пропил-8-(4-(пирролидин-  
 40 1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид (45%) получают по примеру 208,  
 стадии F, используя трет-бутил-(1E,4E)-4-((3-фторпропил)(пропил)карбамоил)-8-(4-  
 (пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамат вместо этил-4-((1E,4E)-  
 2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-((3-фторпропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]  
 азепин-8-ил)бензоата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,70-7,76 (м, 2H), 7,57-7,64 (м,  
 45 2H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,24-7,34 (м, 2H), 6,78-6,84 (м, 3H), 4,40-4,61 (м, 2H), 3,43-3,52 (м,  
 6H), 2,75 (с, 2H), 1,79-1,96 (м, 6H), 1,53-1,63 (м, 2H), 0,79-0,90 (м, 3H);  $m/z$  (APCI-pos)  $M+1=477,3$ .

### Пример 203



Этил-2-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат [000318] Стадия А: Этил-2-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат (24%) получают по примеру 206, стадии В, используя 2-  
10 (метоксикарбонил)фенилбороновую кислоту вместо 4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83-7,86 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H), 7,38-7,45 (м, 2H), 7,23-7,29 (м, 2H), 6,98-7,01 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,28 (ущир.с, 1H), 4,08-4,16 (м, 2H), 3,41-3,51 (м, 4H), 2,82 (с, 2H), 1,61-1,72 (м, 4H), 1,00-1,05 (м, 3H), 0,90-0,97 (м, 6H); m/z (APCI-pos) M+1=434,2.

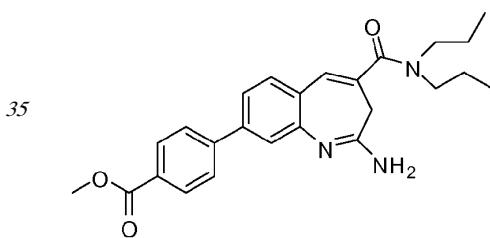
15 **Пример 204**



Этил-2-((1E,4E)-2-амино-4-((3-гидроксипропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат

25 [000319] Стадия А: Этил-2-((1E,4E)-2-амино-4-((3-гидроксипропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат (30%) получают по примеру 190, стадиям А и В, используя 2-(этоксикарбонил)фенилбороновую кислоту вместо 4-(этоксикарбонил)фенилбороновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д. 7,57-7,76 (м, 2H), 7,43-7,56 (м, 2H), 7,28-7,39 (м, 1H), 6,74-7,01 (м, 5H), 4,43-4,55 (м, 1H), 3,98-4,14 (м, 2H), 3,26-3,55 (м, 6H, частично перекрытый пиком воды), 2,74 (с, 2H), 1,67-1,82 (м, 2H), 1,49-1,66 (м, 2H), 0,71-1,02 (м, 6H); m/z (APCI-pos) M+1=450,2.

30 **Пример 206**



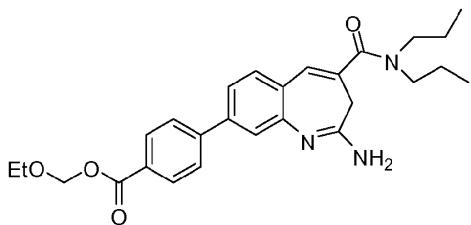
Метил-4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат

40 [000320] Стадия А: В круглодонную колбу на 50 мл, снабженную магнитным мешалкой и впускным отверстием для азота, загружают 15 мл сухого толуола и дипропиламина (0,44 мл, 3,24 ммоль). Содержимое охлаждают до 0°C и затем добавляют  $\text{AlMe}_3$  (4,04 мл, 8,09 ммоль, 2M в толуоле). После завершения добавления смеси дают нагреться до комнатной температуры (~20-30 минут). Затем добавляют порциями (1E,4E)-этил-2-амино-8-бром-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксилат (0,5 г, 1,62 ммоль), получая темный раствор. Образовавшуюся смесь нагревают до 100°C в течение примерно 16 часов и затем оставляют охлаждаться до комнатной температуры. Затем указанную смесь выливают в 50 мл 30% водного раствора сегнетовой соли и энергично

перемешивают в течение 20 минут, затем экстрагируют EtOAc (2X), экстракты сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Флэш система 40 Biotage (картридж 40M, 5% MeOH/DCM) дает 201 мг (32%) (1E,4E)-2-амино-8-бром-N,N-дипропил-3Н-бензо[б]азепин-4-карбоксамида. *m/z* (APCI-pos) M+1=364,2, 366,2.

5 [000321] Стадия В: (1E,4E)-2-амино-8-бром-N,N-дипропил-3Н-бензо[б]азепин-4-карбоксамид (75,0 мг, 0,206 ммоль), 4-(метоксикарбонил)фенилбороновую кислоту (55,6 мг, 0,309 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (23,8 мг, 0,021 ммоль), 2M водный карбонат калия (0,309 мл, 0,618 ммоль) объединяют в 2 мл ацетонитрила в реакционной пробирке для микроволнового синтеза. Полученную смесь нагревают в 10 микроволновом реакторе до 100°C в течение 30 минут. Затем смесь разбавляют EtOAc, дважды промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Препаративная тонкослойная хроматография (пластины 2×0,5 мм, смесь 7% MeOH/DCM) дает 20 мг (23%) метил-4-(1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[б]азепин-8-ил)бензоата. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08-8,13 (м, 2H), 7,68-7,74 (м, 2H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,33-7,39 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,60-3,68 (м, 2H), 3,37-3,51 (м, 4H), 2,86 (с, 2H), 1,60-1,72 (м, 4H), 0,88-0,98 (м, 6H); *m/z* (APCI-pos) M+1=420,2.

### Пример 207

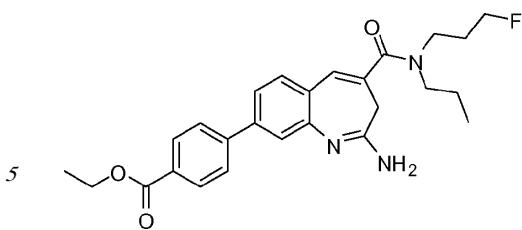


25 [000322] Этоксиметил-4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[б]азепин-8-ил)бензоат

30 [000323] Стадия А: 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту (0,50 г, 2,02 ммоль) растворяют в 20 мл сухого ацетонитрила. К полученному раствору добавляют карбонат калия в порошке (0,42 г, 3,02 ммоль) с последующим добавлением хлорметилэтилового эфира (0,24 мл, 2,42 ммоль). Образовавшуюся смесь нагревают до 65°C в течение 2 часов, затем дают охладиться до комнатной температуры, фильтруют и фильтрат концентрируют, получая этоксиметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат в виде твердого вещества (84%). Указанное вещество используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

35 [000324] Стадия В: Этоксиметил-4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[б]азепин-8-ил)бензоат (17%) получают по примеру 206, стадии В, используя этоксиметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат вместо 4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12-8,17 (м, 2H), 7,72-7,76 (м, 2H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,33-7,40 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 3,78-3,85 (м, 2H), 3,61-3,70 (м, 2H), 3,36-3,53 (м, 4H), 2,84 (с, 2H), 1,58-1,74 (м, 4H), 1,26-1,31 (м, 3H), 0,89-0,99 (м, 6H); *m/z* (APCI-pos) M+1=464,2.

### Пример 208



Этил-4-((1E,4E)-2-амино-4-((3-фторпропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат

[000325] Стадия А: 3-Фторпропан-1-амингидрохлорид (1,00 г, 8,81 ммоль) растворяют

10 в 90 мл сухого дихлорметана. К полученному раствору добавляют ди-трет-  
бутилдикарбонат (2,11 г, 9,69 ммоль) и триэтиламин (2,70 мл, 19,37 ммоль). Полученную  
смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов, затем промывают  
1н водным HCl (1X), насыщенным раствором бикарбоната натрия (1X), сушат над  
сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая 1,6 г (100%)  
15 трет-бутил-3-фторпропилкарбамата в виде прозрачного и бесцветного масла.

[000326] Стадия В: трет-Бутил-3-фторпропилкарбамат (1,6 г, 9,03 ммоль) растворяют  
в 90 мл сухого ДМФА. К полученному раствору добавляют гидрид натрия (1,44 г, 36,12  
ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и смесь перемешивают при комнатной  
20 температуре в течение 20 минут. Затем добавляют иодпропан (3,17 мл, 27,09 ммоль), и  
смесь нагревают до 65°C в течение 10 часов, после чего гасят насыщенным раствором  
хлорида аммония. Полученную смесь экстрагируют EtOAc (2X), экстракты дважды  
промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют  
до 2 г (100%) трет-бутил-3-фторпропил(пропил)карбамата в виде прозрачного масла.

[000327] Стадия С: трет-Бутил-3-фторпропил(пропил)карбамат (2,00 г, 9,12 ммоль)  
25 растворяют в 90 мл эфира. Охлаждают до 0°C и через реакционную смесь барботируют  
газообразный HCl в течение 15 минут, реакционный сосуд закрывают пробкой, и смеси  
дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 6 часов. Затем  
смесь концентрируют до липкого твердого вещества, получая 1,6 г (99%) 3-фтор-N-  
пропилпропан-1-амингидрохлорида.

[000328] Стадия D: (1E,4E)-8-Бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3Н-бензо[b]  
азепин-4-карбоновую кислоту (0,275 г, 0,721 ммоль) растворяют в 7 мл сухого ДМФА.  
К полученному раствору добавляют НОВТ (0,107 г, 0,794 ммоль) и EDCI (0,152 ммоль,  
0,794 ммоль), и образовавшуюся смесь перемешивают при комнатной температуре 20  
минут. Затем добавляют 3-фтор-N-пропилпропан-1-амингидрохлорид (0,124 ммоль,  
35 0,794 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,211 мл, 1,515 ммоль), и  
реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов.  
После чего смесь разбавляют EtOAc, промывают несколько раз насыщенным раствором  
соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Флэш-  
система 40 Biotage (картридж 40S, 25% EtOAc/гексан) дает 0,089 г (26%) трет-бутил-  
40 (1E,4E)-8-бром-4-((3-фторпропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-2-илкарбамата.  
*m/z* (APCI-pos) M+1=481,8 и 483,8.

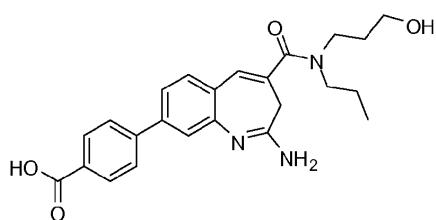
[000329] Стадия Е: Этил-4-((1E,4E)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-((3-фторпропил)  
(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат получают по примеру 206, стадии  
45 В, используя трет-бутил-(1E,4E)-8-бром-4-((3-фторпропил)(пропил)карбамоил)-3Н-  
бензо[b]азепин-2-илкарбамат вместо (1E,4E)-2-амино-8-бром-N,N-дипропил-3Н-бензо  
[b]азепин-4-карбоксамида и 4-(этоксикарбонил)фенилбороновую кислоту вместо 4-  
(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты, *m/z* (APCI-pos) M+1=551,9.

[000330] Стадия F: Сырой продукт со стадии Е затем поглощают 2 мл дихлорметана

и 1 мл TFA и перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь концентрируют при пониженном давлении и полученный сырой продукт поглощают DCM (10 мл) и концентрированным гидроксидом аммония (5 мл), и перемешивают при комнатной температуре 15 минут, после чего экстрагируют дихлорметаном. Экстракты сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении.

Препаративная тонкослойная хроматография (пластины 2×0,5 мм, смесь 7% MeOH/DCM/0,5% NH<sub>4</sub>OH) дает 17 мг (36%) этил-4-((1E,4E)-2-амино-4-((3-фторпропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоата. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09-8,14 (м, 2H), 7,70-7,74 (м, 2H), 7,52-7,55 (м, 1H), 7,32-7,41 (м, 2H), 6,87 (м, 1H), 5,11 (ущир.с, 1H), 4,57-4,63 (м, 1H), 4,46-4,52 (м, 1H), 4,37-4,45 (м, 2H), 3,57-3,73 (м, 2H), 3,42-3,55 (м, 2H), 2,82 (с, 2H), 1,99-2,15 (м, 2H), 1,62-1,76 (м, 2H), 1,38-1,45 (м, 3H), 0,89-0,98 (м, 3H); m/z (APCI-pos) M+1=452,2.

### Пример 209

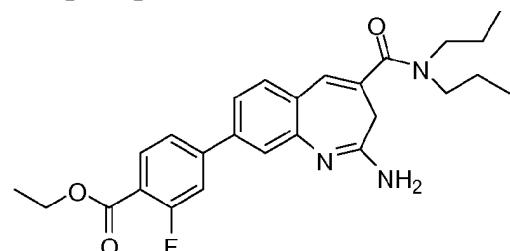


4-((1E,4E)-2-Амино-4-((3-гидроксипропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензойная кислота

25 [000331] Стадия А: Бензил-4-((1E,4E)-2-амино-4-((3-гидроксипропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат (8%) получают по примеру 190, стадиям А и В, используя 4-(бензилоксикарбонил)фенилбороновую кислоту вместо 4-(этоксикарбонил)фенилбороновой кислоты.

30 [000332] Стадия В: 4-((1E,4E)-2-Амино-4-((3-гидроксипропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензойную кислоту (63%) получают по примеру 188, стадии В, используя бензил-4-((1E,4E)-2-амино-4-((3-гидроксипропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоат вместо бензил-4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)бензоата. m/z (APCI-pos) M+1=422,3.

### Пример 210

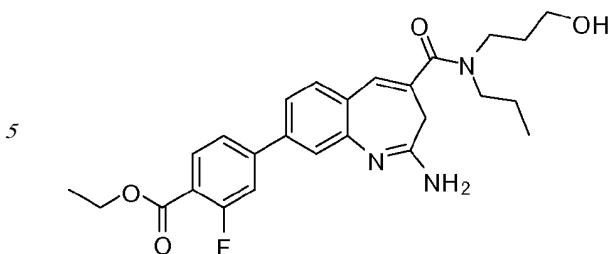


40 Этил-4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)-2-фторбензоат

45 [000333] Стадия А: Этил-4-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)-2-фторбензоат (32%) получают по примеру 206, стадии В, используя 3-фтор-4-(метоксикарбонил)фенилбороновую кислоту вместо 4-(метоксикарбонил)

45 фенилбороновой кислоты. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97-8,02 (м, 1H), 7,47-7,53 (м, 2H), 7,29-7,43 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 4,36-4,46 (м, 2H), 3,56-3,68 (м, 2H), 3,38-3,50 (м, 4H), 2,84 (с, 2H), 1,60-1,71 (м, 4H), 1,38-1,44 (м, 3H), 0,90-0,97 (м, 6H); m/z (APCI-pos) M+1=452,2.

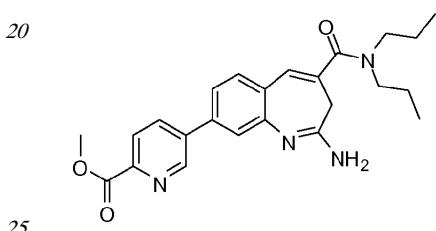
## Пример 211



Этил-4-((1E,4E)-2-амино-4-((3-гидроксипропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)-2-фторбензоат

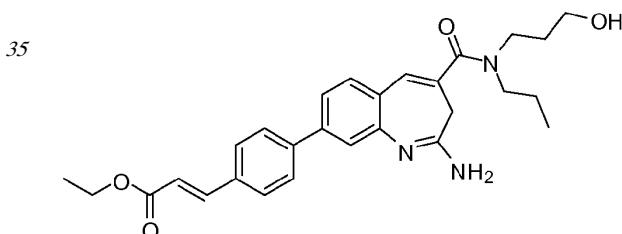
10 [000334] Стадия А: Этил-4-((1E,4E)-2-амино-4-((3-гидроксипропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)-2-фторбензоат (19%) получают по примеру 190, стадиям А и В, используя 4-(этоксикарбонил)-3-фторфенилбороновую кислоту вместо 4-(этоксикарбонил)фенилбороновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97-8,04 (м, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H), 7,36-7,45 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,19 (ущир.с, 1H), 4,38-4,47 (м, 2H), 3,59-3,72 (м, 5H), 3,45-3,52 (м, 2H), 2,84 (с, 2H), 1,79-1,90 (м, 2H), 1,67-1,76 (м, 2H), 1,40-1,42 (м, 3H), 0,89-0,97 (м, 3H); m/z (APCI-pos)  $M+1=468,2$ .

## Пример 212



25 Метил-5-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)пиколинат [000335] Стадия А: Метил-5-((1E,4E)-2-амино-4-(дипропилкарбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)пиколинат (17%) получают по примеру 206, стадии В, используя метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинат вместо 4-(метоксикарбонил)фенилбороновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,89 (с, 1H), 8,98-9,10 (с, 1H), 8,32-8,36 (м, 1H), 8,18-8,22 (м, 1H), 7,71-7,89 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,23-3,40 (м, 4H), 1,53-1,63 (м, 4H), 0,75-0,97 (м, 6H); m/z (APCI-pos)  $M+1=421,2$ .

## Пример 220



40 (E)-Этил-3-((1E,4E)-2-амино-4-((3-гидроксипропил)(пропил)карбамоил)-3H-бензо[b]азепин-8-ил)фенилакрилат

45 [000336] Стадия А: (E)-Этил-3-((1E,4E)-2-амино-4-((3-гидроксипропил)(пропил)карбамоил)-3Н-бензо[b]азепин-8-ил)фенилакрилат (40%) получают по примеру 190, стадиям А и В, используя (E)-4-(3-этокси-3-оксопроп-1-енил)фенилбороновую кислоту вместо 4-(этоксикарбонил)фенилбороновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67-7,75 (м, 3H), 7,58-7,62 (м, 2H), 7,51-7,53 (м, 1H), 7,30-7,39 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,48 (д, 1H), 5,11 (ущир.с, 1H), 4,24-4,32 (м, 2H), 3,58-3,70 (м, 4H), 2,82 (с, 2H), 1,78-1,89 (м, 2H), 1,66-

1,78 (м, 2H), 1,30-1,40 (м, 3H), 0,89-0,99 (м, 3H); m/z (APCI-pos) M+1=476,2.

[000337]

### Пример 2

#### HEK/TLR-испытания

<sup>5</sup> [000338] Активность соединений по данному изобретению определяют следующими испытаниями.

[000339] В испытаниях на трансфицированные hTLR HEK-293 используют HEK293 клетки, стабильно трансфицируемые различными hTLR и временно сотрансфицированные с плазмидой, содержащей NF-кВ-зависимый ген-репортер <sup>10</sup> секрецируемой плацентарной щелочной фосфатазы (SEAP). Стимуляция TLR активирует соответствующие нисходящие сигнальные пути и индуцирует ядерную транслокацию транскрипционного фактора NF-кВ. Активность ген-репортера затем оценивают, используя спектрофотометрический анализ.

[000340] Для оценки агонистической активности, человеческие эмбриональные почечные (HEK-) клетки, устойчиво экспрессирующие различные гены TLR человека, включая TLR7 и TLR8, и NFкВ- ген-репортер люциферазы (например, 293XL-hTLR8 клетки, поставляемые InvivoGen, San Diego, CA), подготавливают согласно инструкциям поставщика и инкубируют с различными концентрациями испытуемого соединения в течение ночи. Количество индуцированной люциферазы измеряют, считывая поглощение <sup>20</sup> при 650 мк. Соединения-агонисты по изобретению имеют MC<sub>50</sub>, равные 25 мкМ или ниже, где MC<sub>50</sub> определяется как концентрация, при которой наблюдается 50% от максимальной индукции.

### Пример 3

#### PBMC-анализы на TLR7 и TLR8

<sup>25</sup> [000341] Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) крови человека выделяют, используя BD Vacutainer Cell Preparation Tubes с цитратом натрия. Клетки инкубируют с соединением в течение ночи. Активность TLR8 оценивают, измеряя количество TNF $\alpha$  в супернатантах с помощью ELISA. Активность TLR7 оценивают, измеряя количество IFN $\alpha$  в супернатантах с помощью ELISA (R&D Systems). Соединения <sup>30</sup> по данному изобретению имеют MC<sub>50</sub>, равные 100 или ниже, где MC<sub>50</sub> означает концентрацию, при которой наблюдается 50% от максимальной индукции. Результаты анализа приведены ниже в таблицах 2 и 3.

[000342] Размеры MC<sub>50</sub> представлены одним порядком, например, + означает величину MC<sub>50</sub>  $\times$  10<sup>4</sup>, или величину в десятках тысяч наномолярностей (нМ-диапазон); <sup>35</sup> ++ означает величину MC<sub>50</sub>  $\times$  10<sup>3</sup>, или величину в тысячах; +++ означает величину MC<sub>50</sub>  $\times$  10<sup>2</sup>, или величину в сотнях; и ++++ означает величину MC<sub>50</sub>  $\times$  10<sup>1</sup> или 10<sup>0</sup>, или величину <sup>40</sup> в десятках или единицах.

[000343]

Таблица 2

Соед. №	Структура	TLR8 MC <sub>50</sub>
5 141		+++
10 142		++++
15 143		++++
20 144		++++
25		

30

35

40

45

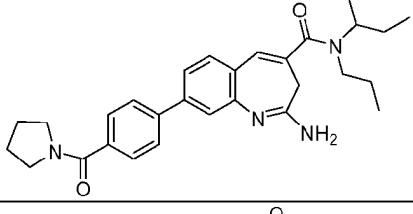
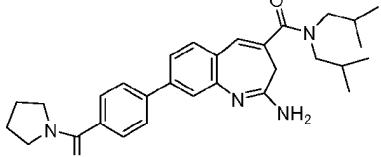
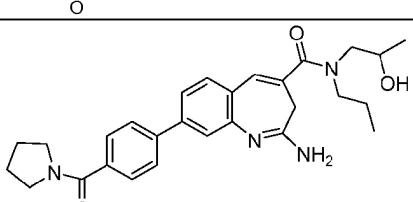
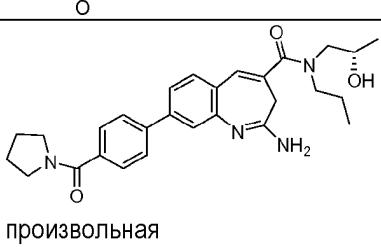
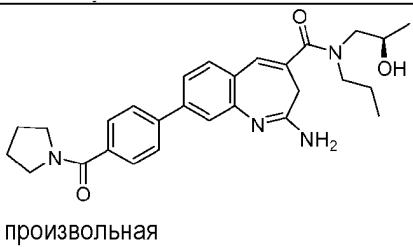
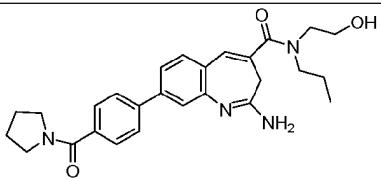
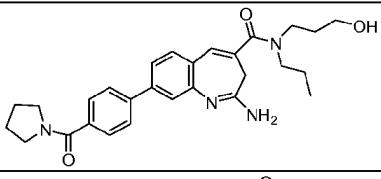
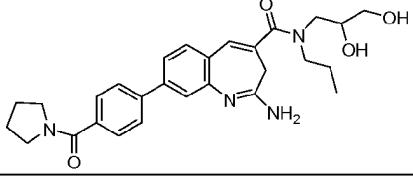
5

	145		++++
10	146		+++
15	147		+++
20	154		+++
25	155		+++
30	156		+++
35	101		+++

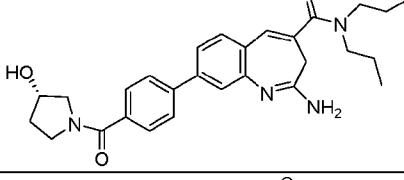
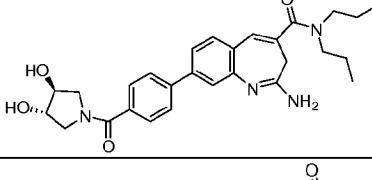
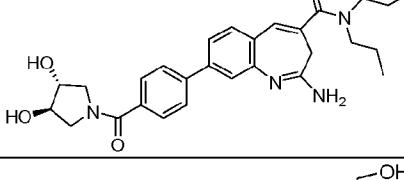
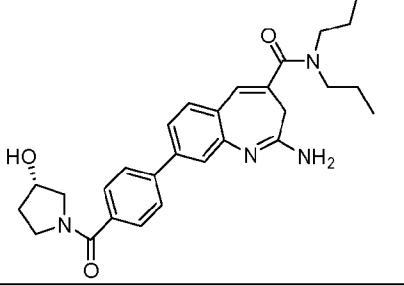
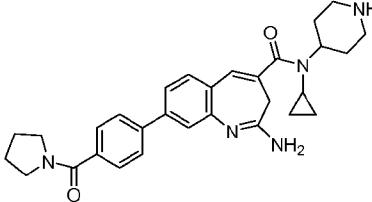
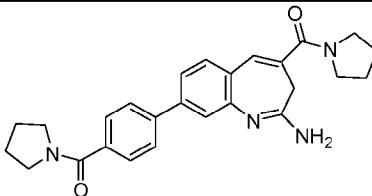
40

105

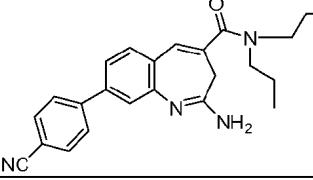
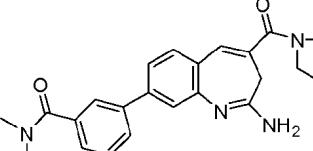
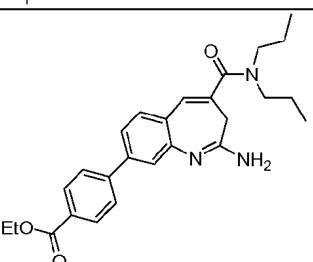
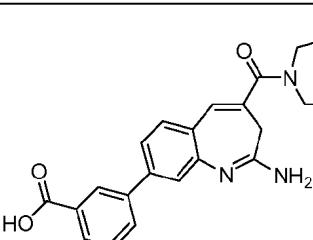
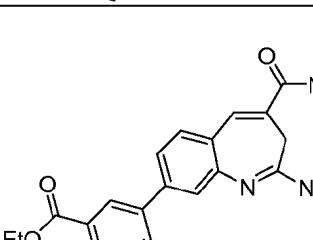
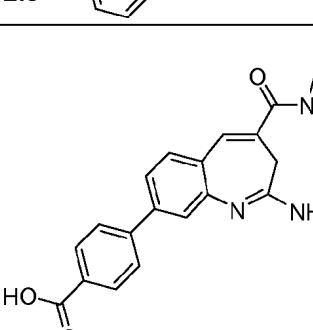
45

5	102 	+++
10	103 	++
15	104 	++++
20	105  * стерео хим. произвольная	++++
25	106  * стерео хим. произвольная	++++
30	107 	++++
35	109 	++++
40	110 	++

5	112		++
10	117		+++
15	119		+++
20	120		++
25	174		+++
30	176		++
35	178		+++
40			

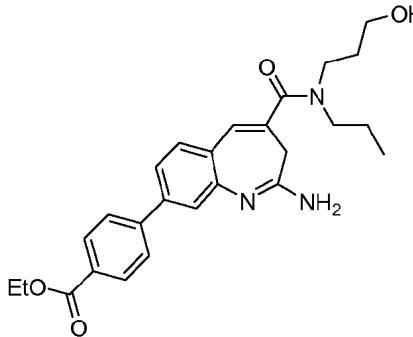
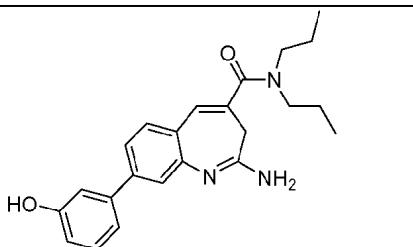
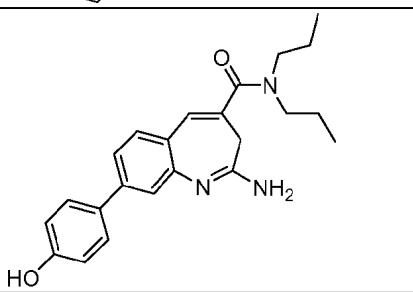
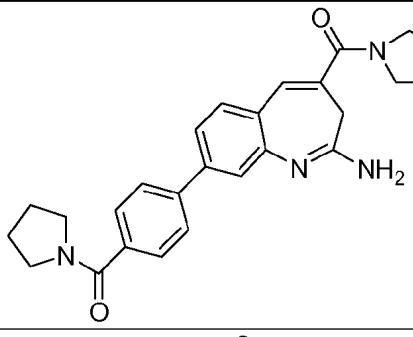
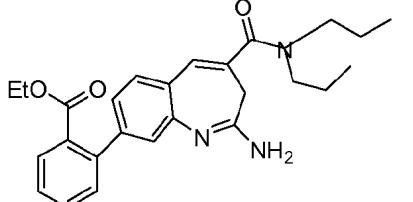
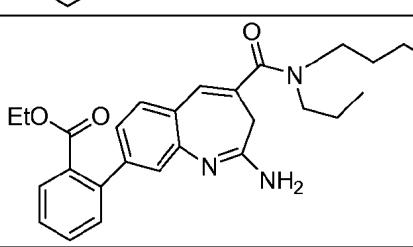
5	127		++++
10	128		++++
15	129		+++
20	130		+++
25	182		++++
30	115		++
35	121		+

122		++
124		+++
125		+++
126		+++
133		++++
134		+++
135		++++
136		++++

5	137		++++
10	138		++++
15	139		+++
20	186		+
25	187		+++
30	188		++

40

45

190		+++
194		+++
195		+++
202		+++
203		+++
204		+++

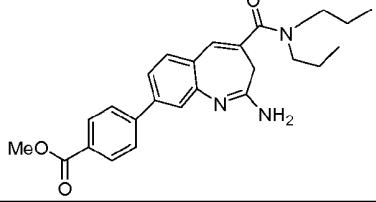
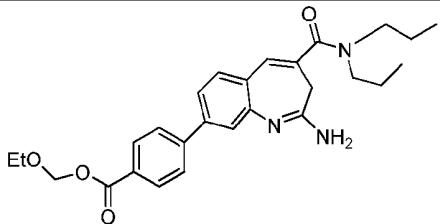
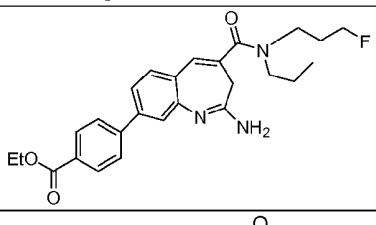
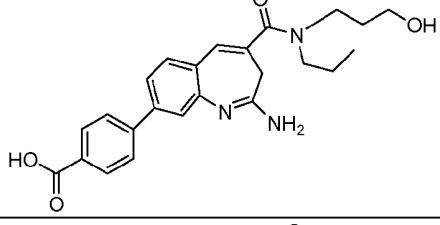
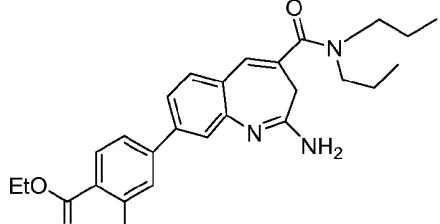
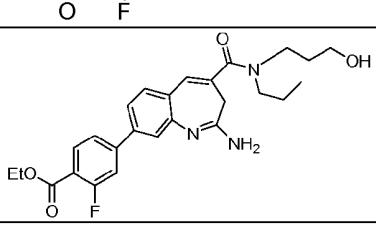
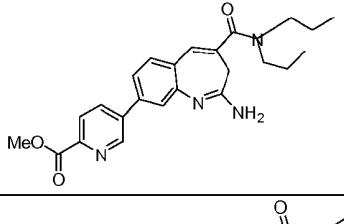
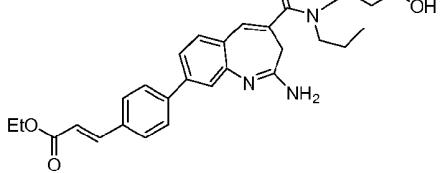
5	206		+++
10	207		++
15	208		++
20	209		+
25	210 g		+++
30	211		+++
35	212		+++
40	220		+++
45			

Таблица 3

Соед. №	Структура	TLR7 MC <sub>50</sub>
5 142		++
10 144		++
15 147		++
20 103		++
25 104		++
30 105		++

35

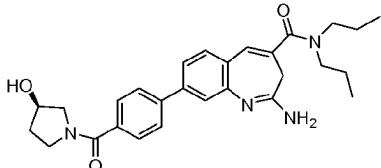
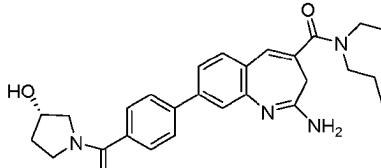
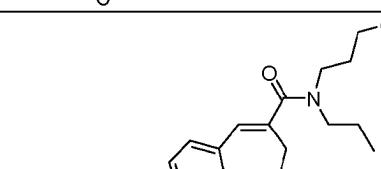
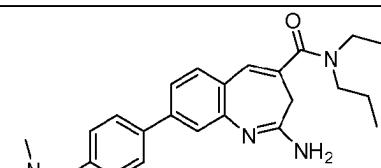
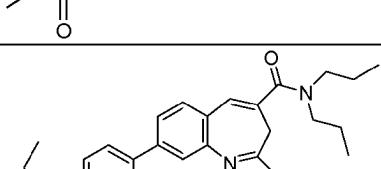
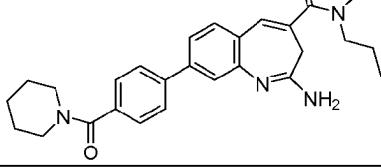
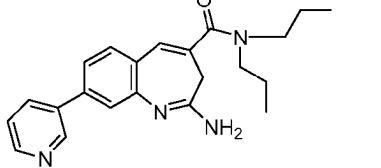
40

45

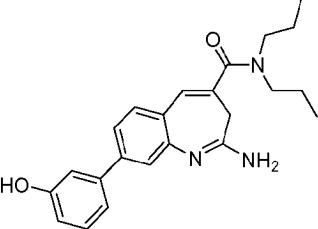
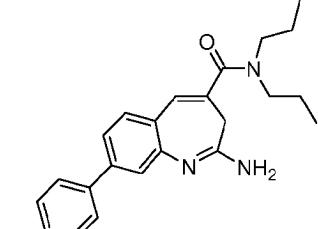
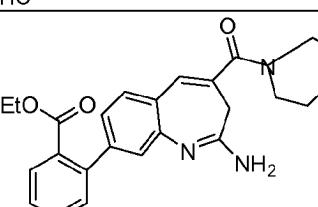
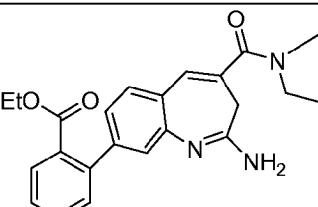
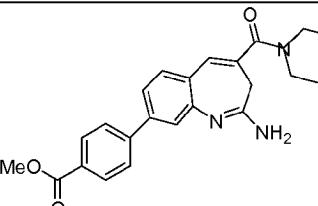
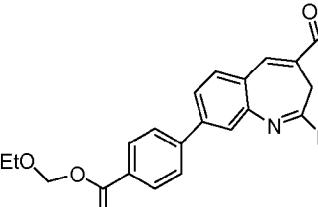
5	106 	++
10	109 	++
15	112 	+
20	117 	+
25	119 	++
30	174 	++
35	178 	+++

40

45

127		++
128		++
182		++
124		++
125		++
126		++
133		++

5	134		++
10	135		+++
15	136		++
20	137		+
25	138		++
30	139		++
35	190		+

194		++
195		+++
203		++
204		++
206		++
207		++

40

45

210		++
211		++
212		++
220		+

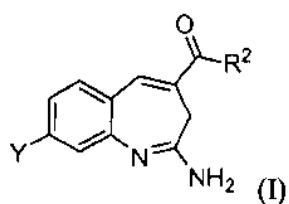
[000344] Приведенное выше описание рассматривается только как иллюстрирующее принципы изобретения. К тому же, поскольку многочисленные модификации и изменения очевидны для специалиста в данной области, указанное описание не рассматривается как ограничивающее изобретение точным толкованием и раскрытым выше способом. Следовательно, можно обращаться ко всем подходящим модификациям и эквивалентам, подпадающим под рамки объема изобретения, определяемые приложенной формулой изобретения.

[000345] Подразумевается, что формулировки "содержат", "содержащий", "включают", "включающий" и "включает", когда использованы в данном описании и приложенных пунктах, указывают на наличие определенных особенностей, целых чисел, компонентов или стадий, но не исключают присутствие или добавление одной или нескольких особенностей, целых чисел, компонентов или стадий, или групп указанных параметров.

[000346] Если не указано иное, весь перечисленный здесь ссылочный материал полностью включен в настоящий документ в качестве ссылки.

#### Формула изобретения

##### 1. Соединение формулы I:



или его таутомер, энантиomer или фармацевтически приемлемая соль, где:  
Y означает 6-членный гетероарил, содержащий 1-2 атома азота;

$R^2$  выбирают из  $OR^{14}$  и  $NR^6R^7$ ;

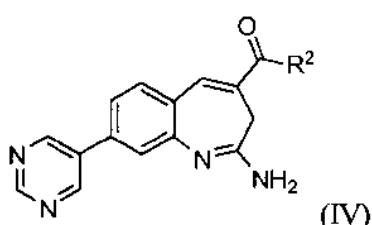
каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают из H,  $C_1$ - $C_{12}$  алкила,  $C_3$ - $C_{12}$  циклоалкила,

5 6-членного гетероцикла, содержащего 1 атом азота, или бензила, где указанные алкил, циклоалкил или бензил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбираемыми из -F, -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, или  $R^6$  и  $R^7$ , вместе с атомом азота, к которому присоединены, образуют 5-6 членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 атом азота, и указанное 5-6 членное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или более -OH;

10  $R^8$  выбирают из водорода и  $C_1$ - $C_{12}$  алкила, и

каждый из  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо выбирают из H и  $C_1$ - $C_{12}$  алкила, где указанный алкил необязательно замещен -OH.

15 2. Соединение по п. 1, имеющее формулу IV:



или его таутомер, энантиomer или фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение, выбираемое из группы, состоящей из:

25

30

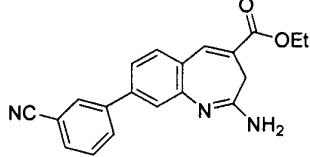
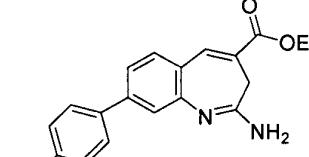
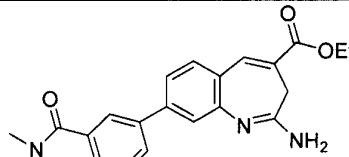
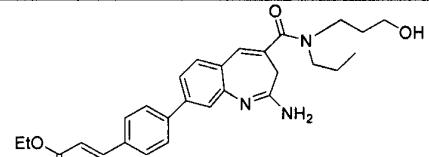
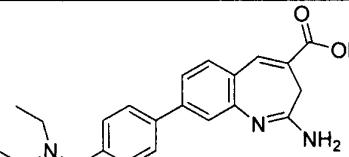
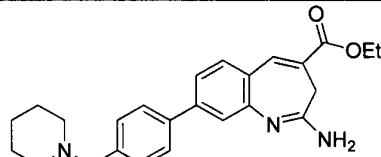
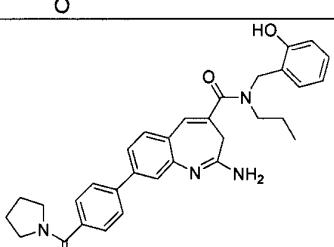
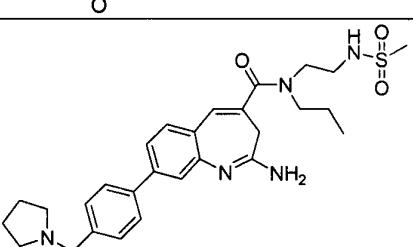
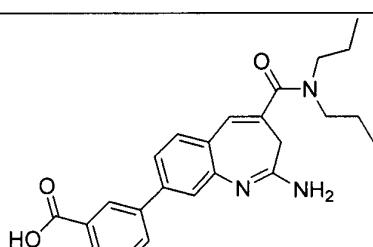
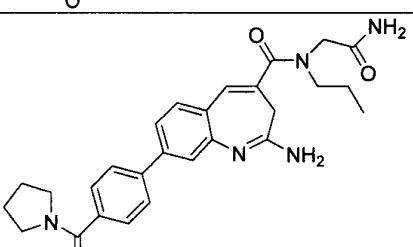
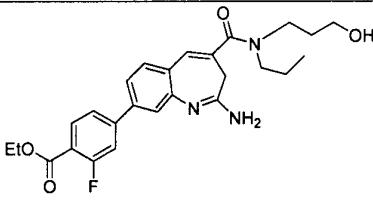
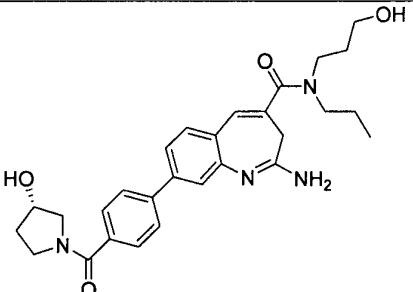
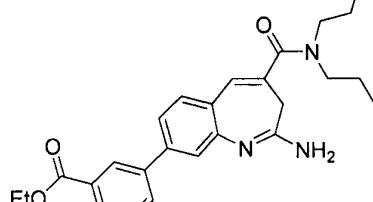
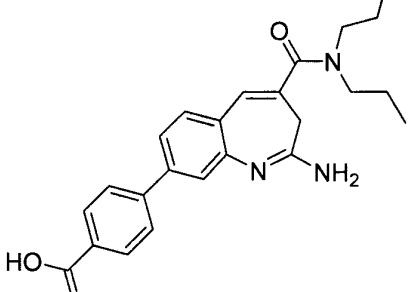
35

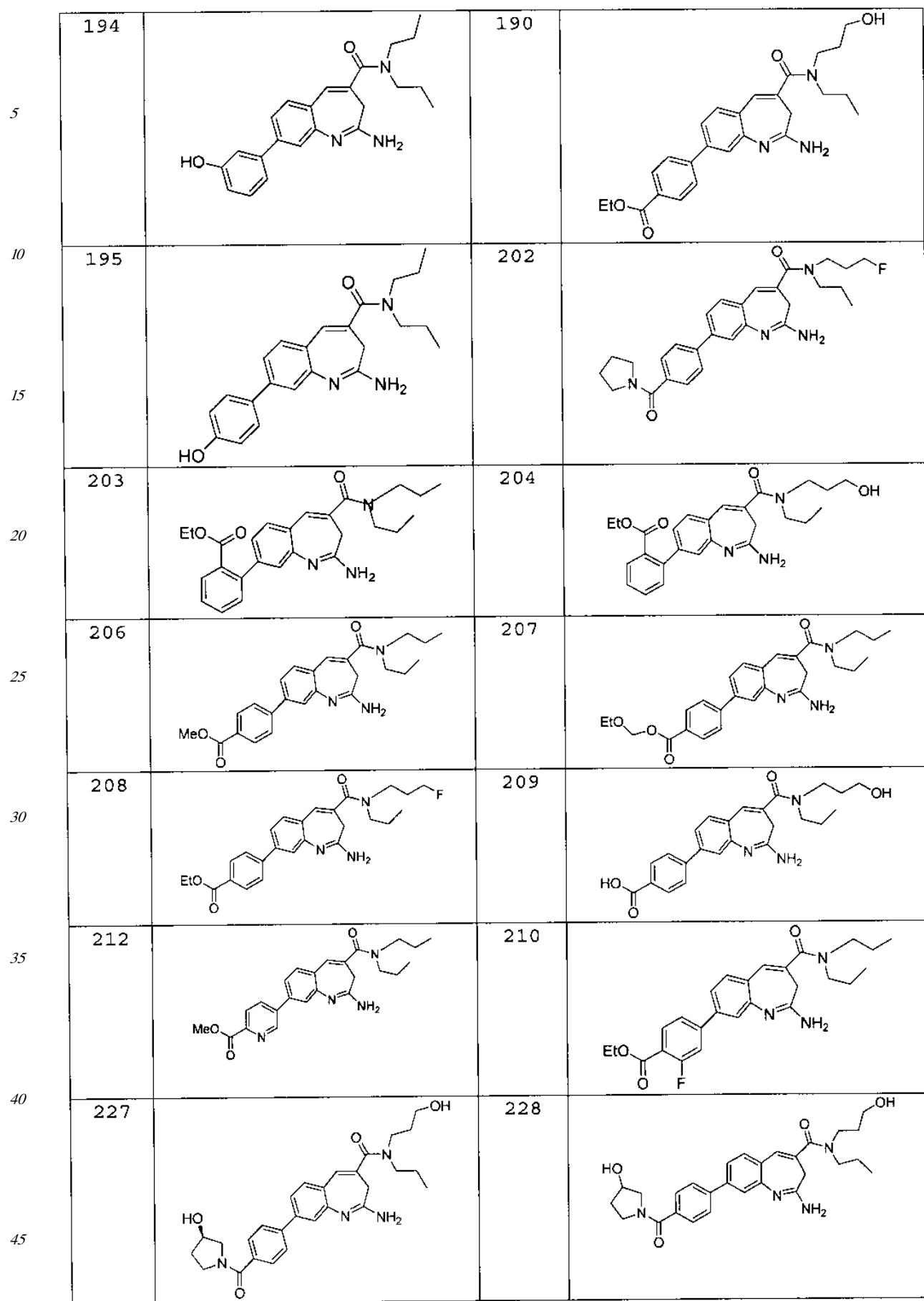
40

45



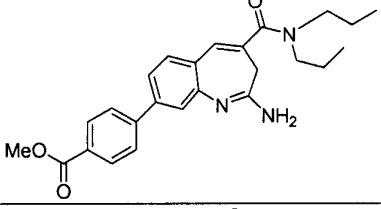
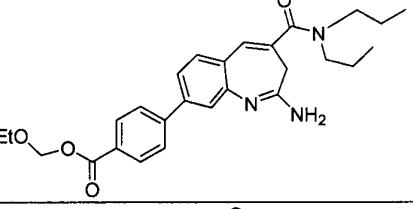
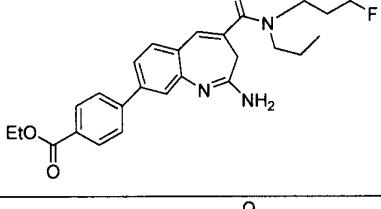
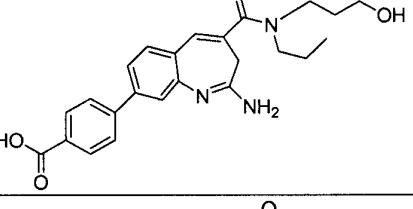
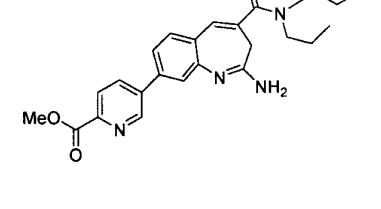
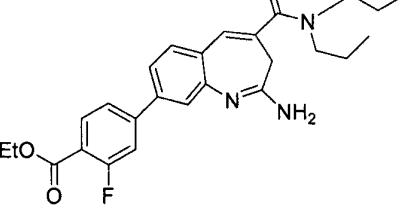
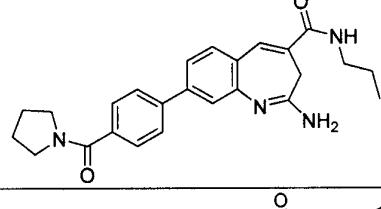
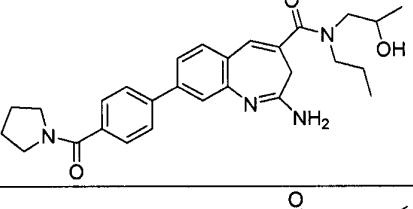
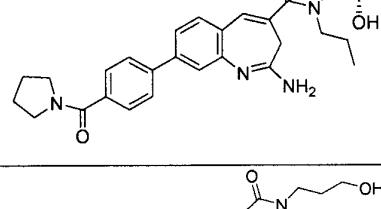
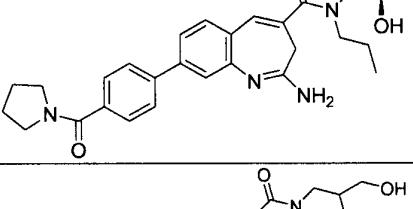
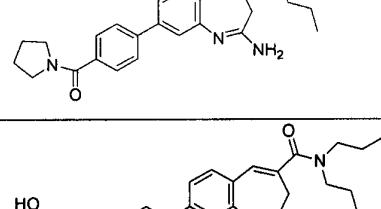
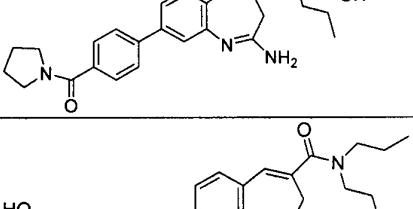
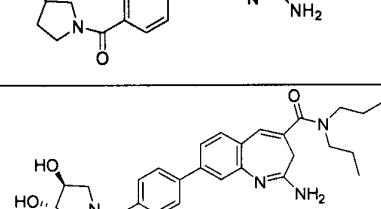
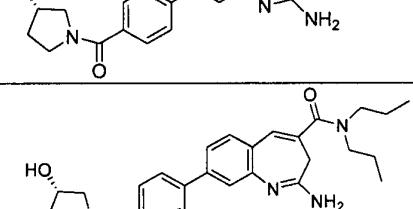
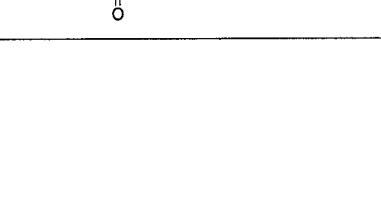
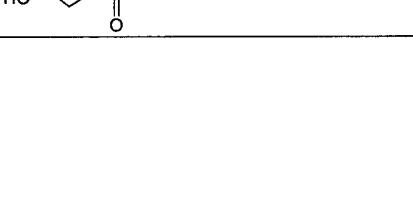


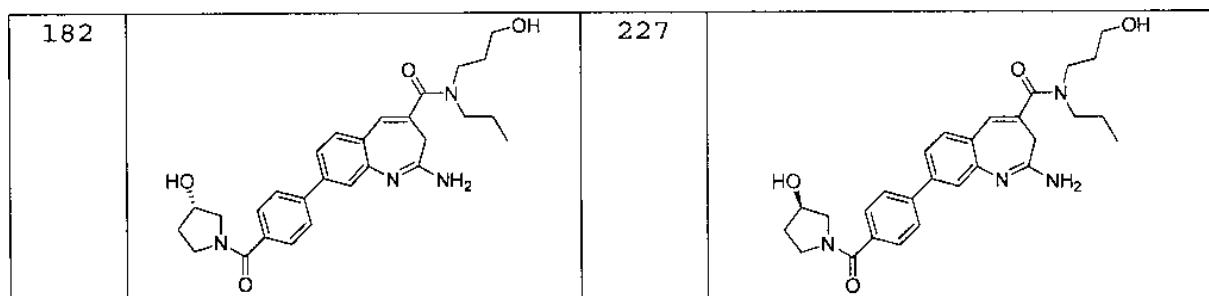
5	145 	146 	
10	147 	220 	
15	155 	156 	
20	174 	176 	
25	186 	178 	
30	211 	182 	
35	187 	188 	
40			
45			



и его таутомеры, энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли.

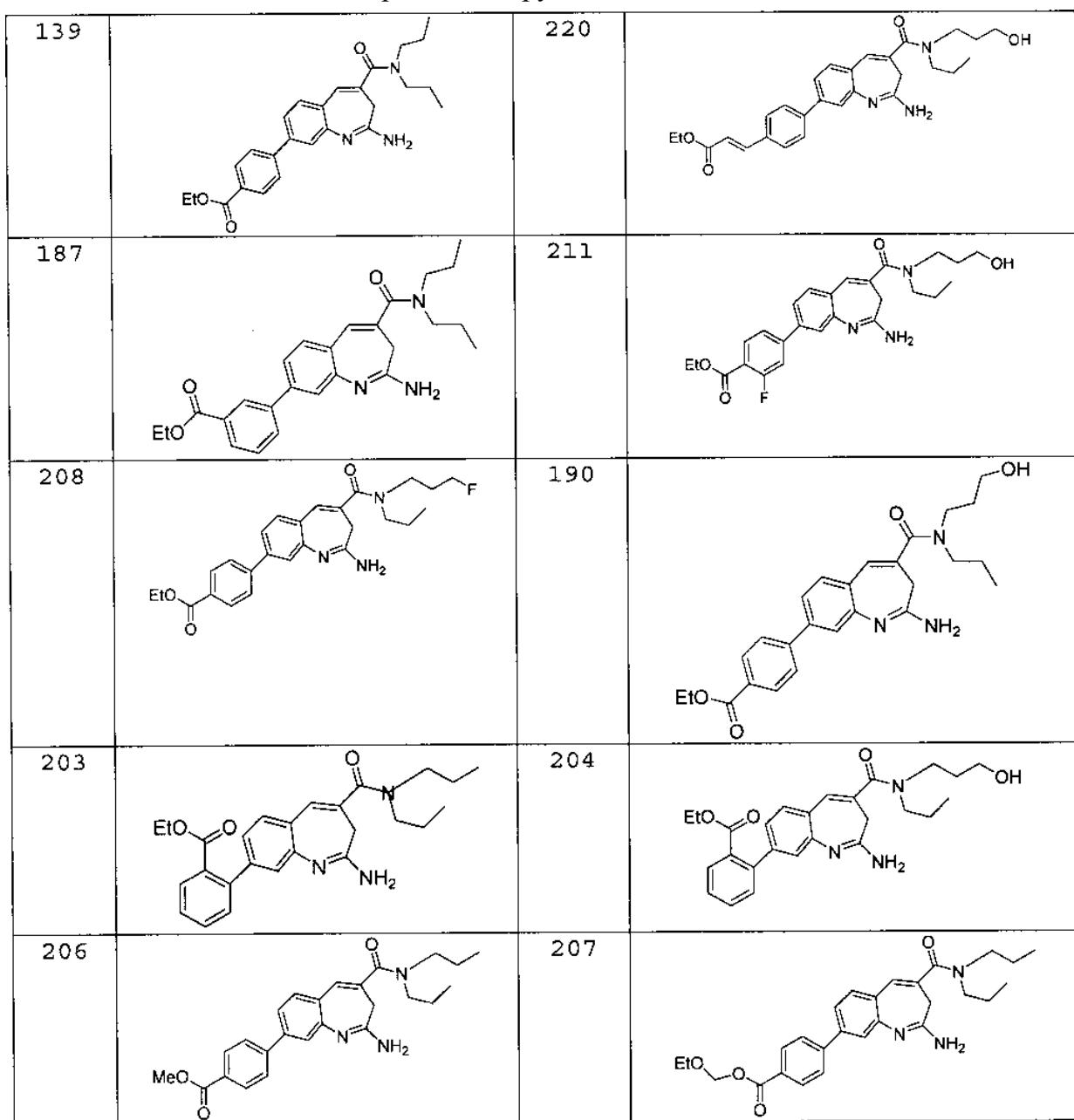
4. Соединение по п. 3, выбираемое из группы, состоящей из:

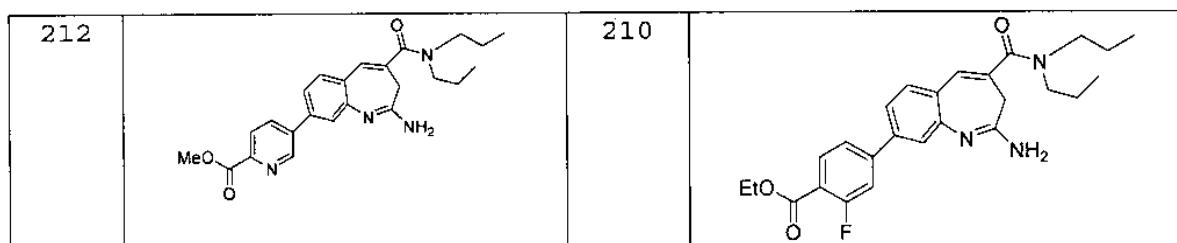
206		207	
208		209	
212		210	
101		104	
105		106	
109		110	
127		128	
129		130	



и его таутомеры, энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли.

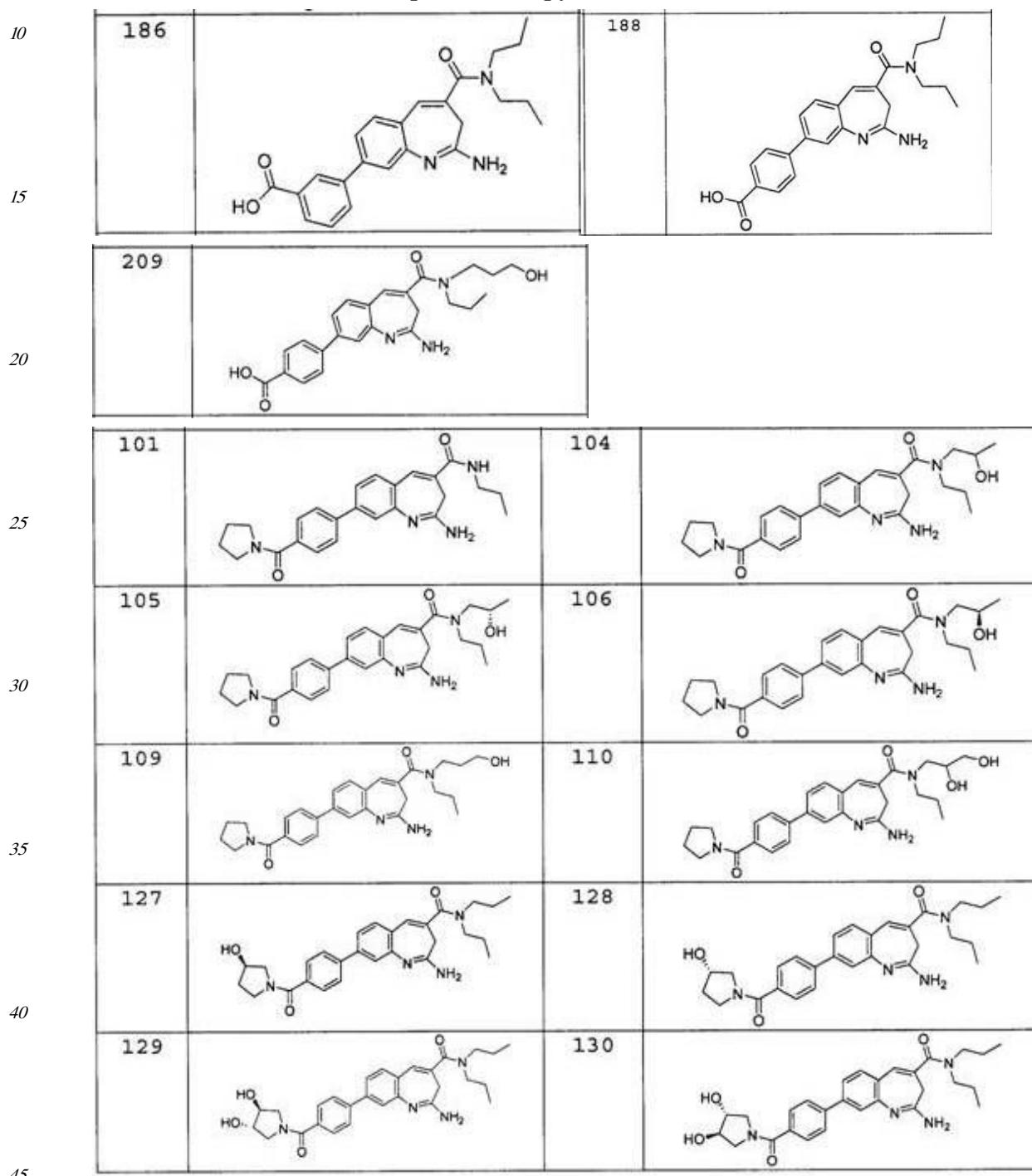
5. Соединение по п. 3, выбираемое из группы, состоящей из:

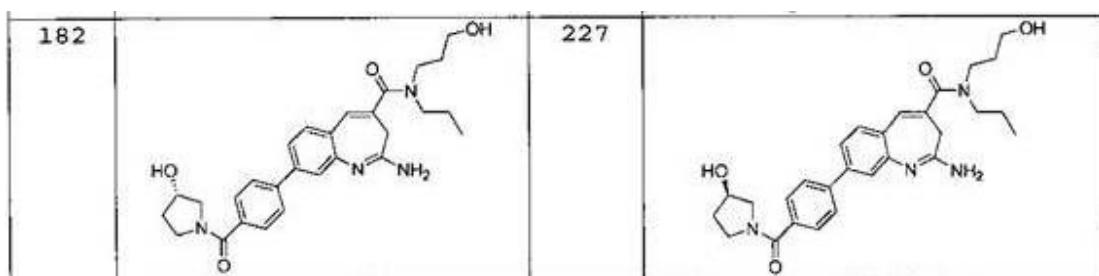




и его таутомеры, энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли.

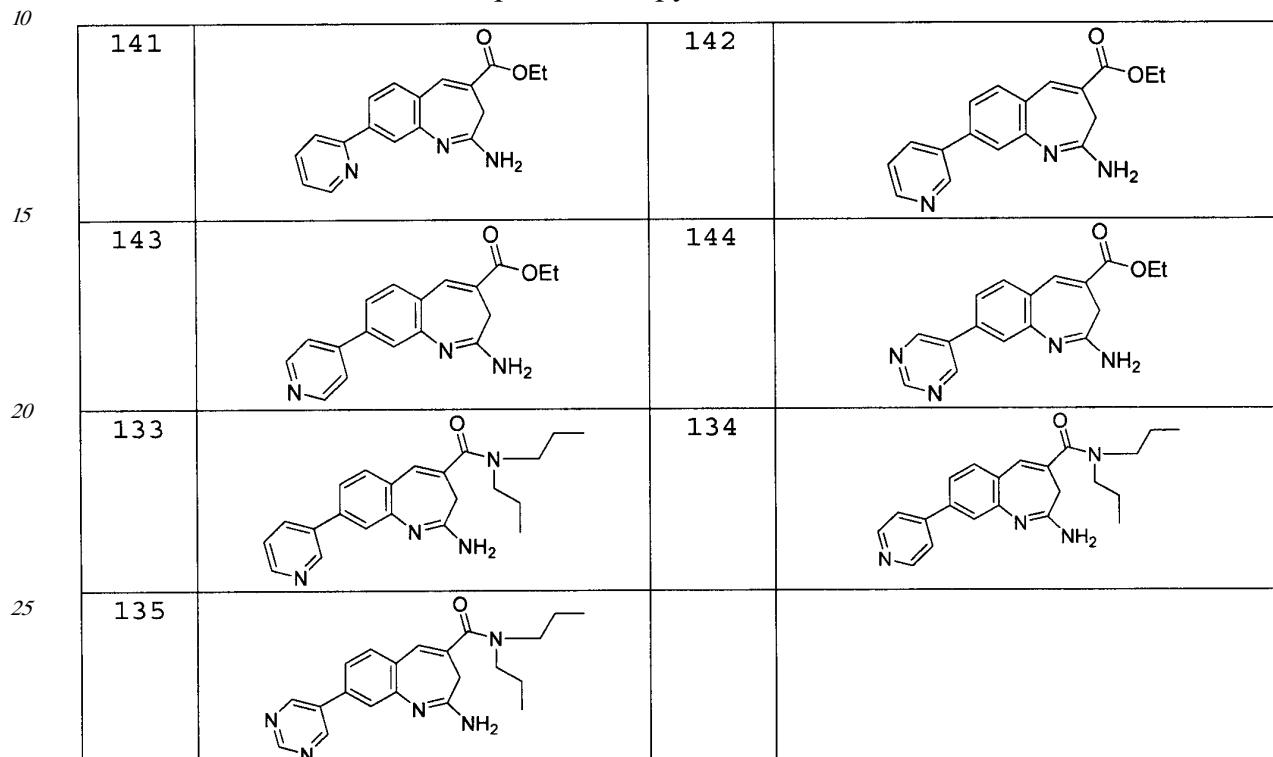
6. Соединение по п. 3, выбираемое из группы, состоящей из:





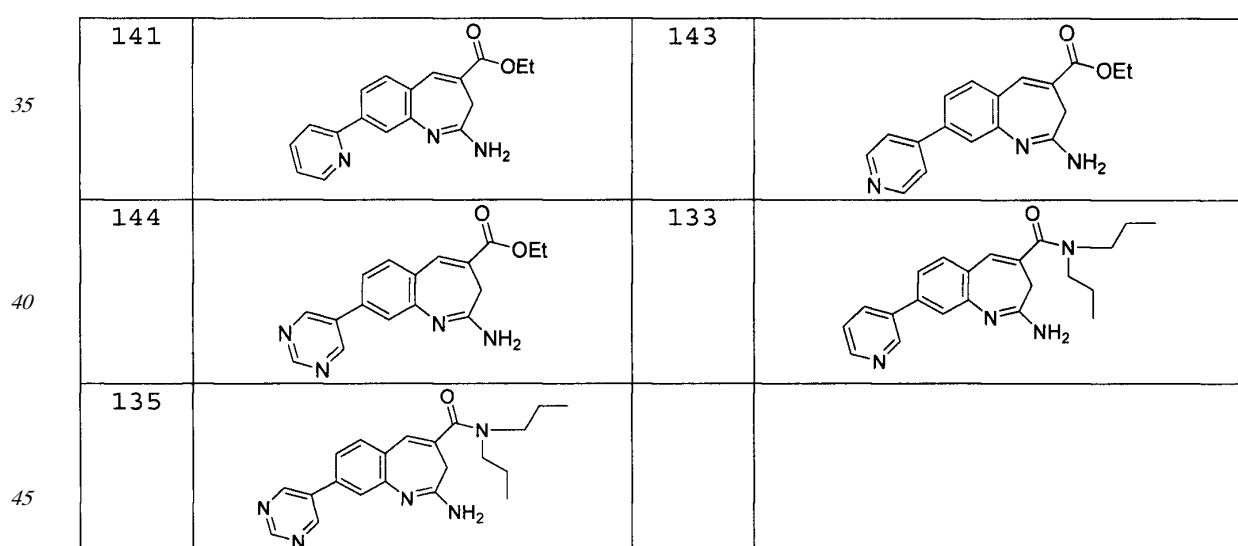
и его таутомеры, энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли.

7. Соединение по п. 3, выбираемое из группы, состоящей из:



и его таутомеры, энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли.

8. Соединение по п. 3, выбираемое из группы, состоящей из:



и его таутомеры, энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли.

9. Набор для лечения TLR7- и/или TLR8-опосредованного состояния, содержащий:

а) фармацевтическую композицию, включающую соединение по любому из пп. 1-8 или его таутомер, энантиомер или фармацевтически приемлемую соль; и  
 б) необязательно, инструкции по применению.

10. Фармацевтическая композиция, обладающая агонистической активностью в

5 отношении рецептора TLR7- и/или TLR8, включающая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-8 или его таутомера, энантиомера или фармацевтически приемлемой соли, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

11. Способ лечения TLR7- и/или TLR8-опосредованного состояния, включающий введение нуждающемуся в такой терапии пациенту эффективного количества соединения  
 10 по любому из пп. 1-8 или его таутомера, энантиомера или фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по п. 11, где TLR7- и/или TLR8-опосредованное состояние представляет собой рак, выбранный из рака желчевыводящих путей, рака мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, хориокарциномы, рака толстой кишки, эндометриального рака, рака пищевода, рака желудка, интраэпителиальных неоплазм, лейкоза, лимфомы, рака печени, рака легких, меланомы, нейробластом, рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почки, сарком, рака кожи, рака яичка, рака щитовидной железы, а также других карцином и сарком.

20 13. Способ лечения TLR7- и/или TLR8-опосредованной аллергии, включающий введение нуждающемуся в такой терапии пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-8 или его таутомера, энантиомера или фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ по п. 13, где аллергия представляет собой приобретенную гиперчувствительность к аллергену, экзему, аллергический ринит или острый ринит, поллиноз, астму, крапивницу (аллергическую сыпь), пищевые аллергии и другие атопические состояния.

30

35

40

45