



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92754** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**C07D 223/00**  
**C07D 403/10** (2006.01)  
**A61K 31/55**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

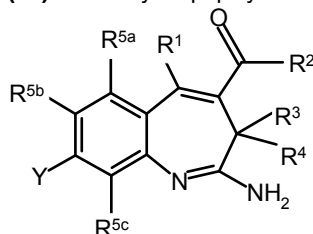
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 8-ЗАМІЩЕНІ БЕНЗОАЗЕПІНИ ЯК МОДУЛЯТОРИ TOLL-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА

1

2

- (21) a200803390  
(22) 17.08.2006  
(24) 10.12.2010  
(86) PCT/US2006/032098, 17.08.2006  
(31) 60/710,004  
(32) 19.08.2005  
(33) US  
(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.  
(72) ДОЕРТІ ДЖОРДЖ А., US, ЕРІ ТОДД С., US,  
ГРОНЕБЕРГ РОБЕРТ Д., US, ДЖОНЕС ЗАХАРІ,  
US  
(73) ЕРРЕЙ БІОФАРМА ІНК., US  
(56) EP 0825186 (A1) 25.02.1998  
(57) 1. Сполука формули



та її сольвати, таутомери і фармацевтично прийнятні солі, в якій:

Y є арильне чи гетероарильне кільце, де згадані арильне та гетероарильне кільця заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з алкенілу, алкінілу, Br, CN, OH,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{SR}^6$  і  $\text{SO}_2\text{R}^6$ , і де згадані арильне та гетероарильне кільця необов'язково додатково заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з F, Cl,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{O-}$ ,  $\text{HCF}_2\text{O-}$ , алкілу, гетероалкілу та  $\text{ArO-}$ ;  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$  незалежно вибрані з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу, де згадані алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ ,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$  і  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,

або  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$  разом з атомом, до якого вони прикріплені, утворюють насичене або частково ненасичене вуглецеве кільце, де згадане вуглецеве кільце необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ ,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$  і  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ;

$\text{R}^2$  і  $\text{R}^8$  незалежно вибрані з H,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкілу, арилу та гетероарилу, де згадані алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ ,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$  і  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ;

$\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  і  $\text{R}^{5c}$  є незалежно H, F, Cl, Br, I, OMe,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$  або  $\text{CF}_3$ ; і

$\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  незалежно вибрані з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкілу, арилу та гетероарилу, де згадані алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ ,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$  і  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ;

або  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  разом з атомом, до якого вони прикріплені, утворюють насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, де згадане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ ,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$  і  $\text{SO}_2\text{R}^6$ .

2. Сполука за п. 1, в якій  $\text{R}^2$  є  $\text{OR}^6$ .

3. Сполука за п. 2, в якій  $\text{R}^6$  є алкіл.

4. Сполука за п. 3, в якій  $\text{R}^6$  є етил.

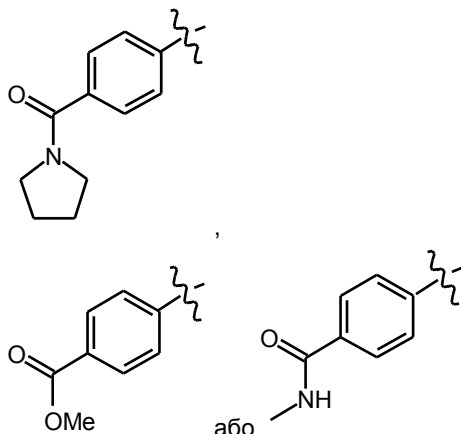
5. Сполука за п. 1, в якій  $\text{R}^2$  є  $\text{NR}^6\text{R}^7$ .

(13) **C2**

(11) **92754**

(19) **UA**

6. Сполука за п. 5, в якій  $R^6$  і  $R^7$  є незалежно H, алкіл або гетероалкіл.  
 7. Сполука за п. 6, в якій  $R^6$  і  $R^7$  є незалежно H, етил, пропіл або  $CH_2CH_2OCH_3$ .  
 8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, в якій Y є арил.  
 9. Сполука за п. 8, в якій згаданий арил заміщений  $C(=O)R^8$ .  
 10. Сполука за п. 9, в якій  $R^8$  є  $OR^6$ ,  $NR^6R^7$  або гетероциклоалкіл.  
 11. Сполука за п. 10, в якій  $R^6$  і  $R^7$  незалежно вибрані з H та алкілу.  
 12. Сполука за п. 10, в якій Y є



13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, в якій  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  і  $R^{5c}$  кожний є воднем.  
 14. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що складається з:  
 (1E,4E)-етил-2-аміно-8-(піролідин-1-карбоніл)-3Н-бензо[b]азепін-4-карбоксилату;  
 (1E,4E)-етил-2-аміно-8-(4-(метоксикарбоніл)феніл)-3Н-бензо[b]азепін-4-карбоксилату;  
 (1E,4E)-етил-2-аміно-8-(4-(метилкарбамоїл)феніл)-3Н-бензо[b]азепін-4-карбоксилату;

- (1E,4E)-2-аміно-N,N-дипропіл-8-(4-(піролідин-1-карбоніл)феніл)-3Н-бензо[b]азепін-4-карбоксаміду;  
 та  
 її фармацевтично прийнятні солі.  
 15. Набір для лікування стану, опосередкованого рецептором TLR7 та/або TLR8, який має у своєму складі:  
 а) першу фармацевтичну композицію, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-14; та  
 б) необов'язково інструкції щодо використання.  
 16. Набір за п. 15, який додатково містить у своєму складі (с) другу фармацевтичну композицію, де друга фармацевтична композиція містить другу сполуку для лікування стану, опосередкованого рецептором TLR7 та/або TLR8.  
 17. Набір за п. 16, який додатково має у своєму складі інструкції для одночасного, послідовного або окремого введення згаданих першої і другої фармацевтичних композицій пацієнтові, який цього потребує.  
 18. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-14 разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.  
 19. Сполука за будь-яким із пп. 1-14 для використання як медикаменту для лікування стану, опосередкованого рецептором TLR7 та/або TLR8, у людини або тварини.  
 20. Використання сполуки за будь-яким із пп. 1-14 у виробництві медикаменту для лікування стану росту аномальних клітин у людини або тварини.  
 21. Спосіб лікування стану, опосередкованого рецептором TLR7 та/або TLR8, який передбачає введення пацієнтові, який цього потребує, ефективної кількості сполуки за п. 1.  
 22. Спосіб модулювання імунної системи пацієнта, який передбачає введення пацієнтові, який цього потребує, ефективної кількості сполуки за п. 1.

У цій заявці заявлено переваги відповідно до §119 35 Кодексу США попередньої патентної заявки Сполучених Штатів номер 60/710,004, поданої 19 серпня 2005 р., зміст якої включений як посилання в усій повноті.

Обґрунтування винаходу  
 Галузь винаходу

Цей винахід стосується способів і композицій для модулювання імунної функції. Більш конкретно, цей винахід стосується композицій і методів модулювання передання сигналів, опосередкованого рецепторами TLR7 та/або TLR8.

Опис рівня техніки

Стимулювання імунної системи, яке включає стимулювання вродженого (спадкового) імунітету та штучного (надбаного) імунітету окремо або разом, є складним явищем, що може призвести або до захисних, або до шкідливих фізіологічних наслідків для організму-хазяїна. Останніми роками спостерігається підвищений інтерес до механізмів, що є підґрунтям вродженого імунітету, який, як вважають, ініціює та підтримує штучний імунітет. Цей інтерес частково підсилюється останнім відкрит-

тям родини протеїнів рецептора впізнання високо збереженої моделі, відомих як Toll-подібні рецептори (TLR), які, як вважають, пов'язані із вродженим імунітетом як рецептори для патоген-асоційованих молекулярних моделей (PAMP). У зв'язку з цим композиції та методи, корисні для модулювання вродженого імунітету, становлять значний інтерес, оскільки вони можуть впливати на тактику лікування станів, пов'язаних з аутоімунітетом, запаленням, алергією, астмою, відторгненням трансплантату, захворюванням «трансплантат проти хазяїна» (GvHD), інфекцією, раком та імунodefіцитом.

Toll-подібні рецептори (TLR) є трансмембранними протеїнами типу I, які дозволяють організмам (у тому числі ссавців) виявляти мікроби та ініціювати відповідь вродженого імунітету (Beutler, B., Nature 2004, 430:257-263). Вони містять гомологічні цитоплазматичні домени та багаті на лейцин позаклітинні домени і звичайно утворюють гомодимери, які розпізнають позаклітинні (або інтерналізовані) сигнали і згодом ініціюють каскад сигнальної трансдукції через адапторні молекули, такі

як MyD88 (фактор диференціації мієлоїду 88). Цитоплазматичні домени рецепторів TLR мають таку високу гомологію, що спочатку передбачали, що подібні сигнальні шляхи існують для всіх рецепторів TLR (Re, F., Strominger, J. L., Immunobiology 2004, 209:191-198). Насправді, всі рецептори TLR можуть активувати NF- $\kappa$ B і MAP кінрази; однак, профілі вивільнення цитокіну/хемокіну, що походять з активації рецепторів TLR, є унікальними для кожного рецептора TLR. Крім того, сигнальний шлях, що його стимулюють рецептори TLR, дуже подібний до шляху, що його індукує рецептор цитокіну IL-1R. Це може бути наслідком гомології, яку поділяють ці рецептори, тобто домени TIR (гомології Toll/IL-1R). Після активування домену TIR у рецепторах TLR і наросування MyD88 відбувається активація родини IRAK серин/треонін кіназ, що врешті-решт сприяє деградації I $\kappa$ -B та активації NF- $\kappa$ B (Means T. K., et al. Life Sci. 2000, 68:241-258). В той час як складається враження, що цей каскад призначений для того, аби дозволити позаклітинним подразникам сприяти внутрішньоклітинним подіям, є свідчення, що деякі рецептори TLR мігрують до ендосомів, де також можна ініціювати передавання сигналів. Цей процес може передбачати тісний контакт з поглиненими мікробами і відповідає ролі, яку ці рецептори відіграють у відповіді вродженого імунітету (Underhill, D. M., et al., Nature 1999, 401:811-815). Цей процес може також дозволити нуклеїновим кислотам хазяїна, вивільненим пошкодженими тканинами (наприклад, при запальному захворюванні), або апоптозу ініціювати відповідь через ендосомне представлення. Серед ссавців існує 11 рецепторів TLR, які координують цю швидку відповідь. Висунута роки тому гіпотеза (Janeway, C. A., Jr., Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1989, 54:1-13), що відповідь вродженого імунітету ініціює відповідь надбаного імунітету через модель активації рецептора TLR, викликаною мікробами, тепер була підтверджена. Таким чином, патоген-асоційовані молекулярні моделі (PAMP), представлені різноманітною групою інфекційних організмів, спричиняють відповідь вродженого імунітету, пов'язану з певними цитокінами, хемокінами та факторами росту, за якою йде чітка відповідь надбаного імунітету, спеціально прилаштована до інфекційного патогену через представлення антигену, що призводить до виробництва антитіл та утворення цитотоксичних Т-клітин.

Грам-негативний бактерійний ліпополісахарид (LPS) тривалий час сприймали як ад'ювант та імуностимулятор і як фармакологічний засіб для індукування запальної реакції у ссавців, подібної до септичного шоку. Використовуючи генетичний підхід, рецептор TLR4 ідентифікували як рецептор для LPS. Відкриття, що LPS є агоністом рецептора TLR4, ілюструє корисність модуляції рецептора TLR для вакцинової терапії і терапії людських захворювань (Aderem, A.; Ulevitch, R. J., Nature 2000, 406:782-787). Тепер розуміють, що різні агоністи рецептора TLR можуть активувати В-клітини, нейтрофіли, мастоцити, еозинофіли, ендотеліальні клітини і декілька типів епітелію на додаток до регулювання проліферації та апоптозу певних типів клітин.

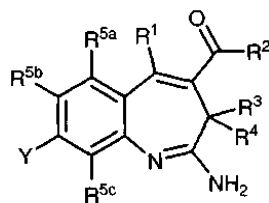
На сьогодні, рецептори TLR7 і TLR8, які є певним чином подібними, характеризували як рецептори для одноланцюгових РНК, знайдених в ендосомних компартментах, і тому вважали важливими для імунної відповіді на вірусні зараження. Іміквімод, схвалений місцеві антивірусні/протиракові ліки, нещодавно були описані як агоніст рецептора TLR7, який продемонстрував клінічну ефективність у певних шкіряних порушеннях (Miller R. L., et al., Int. J. Immunopharm. 1999, 21:1-14). Ці ліки невеликих молекул були описані як структурний наслідок ssPHK. Рецептор TLR8 був уперше описаний у 2000 р. (Du, X., et al., European Cytokine Network 2000 (Sept.), 11(3):362-371), і йому швидко було приписано залучення до відповіді вродженого імунітету на вірусну інфекцію (Miettinen, M., et al., Genes and Immunity 2001 (Oct.), 2(6):349-355).

Нещодавно повідомили, що певні сполуки імідазохіноліну, які мають антивірусну активність, є лігандами рецепторів TLR7 і TLR8 (Hemmi H., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:196-200; Jurk M., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:499). Імідазохіноліни є сильнодіючими синтетичними активаторами імунних клітин з антивірусними та протипухлинними властивостями. Використання макрофагів з дикого (не мутантного) типу та мишей, що позбавлені MyD88, Hemmi та ін. нещодавно повідомили, що два імідазохіноліни, іміквімод і резіхімод (R848), індукують фактор некрозу пухлин (TNF) та інтерлейкін-12 (IL-12) і активують NF- $\kappa$ B лише у клітинах дикого типу, сумісно з активацією через рецептор TLR (Hemmi H., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:196-200). Макрофаги з мишей, позбавлених рецептора TLR7, але не інших рецепторів TLR, не продукували будь-яких цитокінів, які можна виявити, у відповідь на ці імідазохіноліни. Крім того, імідазохіноліни індукували доза-залежну проліферацію селезінкових В-клітин та активацію внутрішньоклітинних сигнальних каскадів у клітинах дикого типу, але не мишачих, позбавлених рецептора TLR7. Люциферазний аналіз встановив, що експресія людського рецептора TLR7, але не рецепторів TLR2 або TLR4, у людських ембріональних ниркових клітинах призводить до активації NF- $\kappa$ B у відповідь на резіхімод. Знахідки Hemmi та ін., таким чином, наводять на думку, що ці імідазохінолінові сполуки є неприродними лігандами рецептора TLR7, які можуть індукувати передавання сигналів через рецептор TLR7. Нещодавно повідомили, що R848 є також лігандом для людського рецептора TLR8 (Jurk M., et al. (2002) Nat. Immunol. 3:499).

Суть винаходу

Композиції, описані у цьому винаході, є корисними для модулювання імунних відповідей *in vitro* та *in vivo*. Такі композиції можуть бути використані у низці клінічних застосувань, наприклад у способах лікування станів, пов'язаних з небажаною імунною активністю, включаючи запальні та аутоімунні порушення.

Більш конкретно, один з аспектів цього винаходу забезпечує сполуку формули I



I

та її метаболіти, сольвати, таутомери і фармацевтично прийнятні солі та проліки, де Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> і R<sup>5c</sup> є такими, як визначено нижче.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять сполуку формули I або її сольват, фармацевтично прийнятні проліки, метаболіт або фармацевтично прийнятну сіль.

Сполуки за винаходом можуть бути використані з перевагою у поєднанні з іншими відомими терапевтичними агентами. Відповідно, цей винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її сольвату, фармацевтично прийнятних проліків, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі у поєднанні з другим терапевтичним агентом.

Цей винахід також забезпечує способи модулювання передання сигналів, опосередкованого рецепторами TLR7 та/або TLR8, які мають у своєму складі контактування клітини, що експресує рецептори TLR7 та/або TLR8, з ефективною кількістю сполуки формули I або її сольвату, фармацевтично прийнятних проліків, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі. В одному аспекті, спосіб інгібує імуностимулююче передання сигналів, опосередковане рецепторами TLR7 та/або TLR8.

Цей винахід також забезпечує способи модулювання імуностимуляції, опосередкованої рецепторами TLR7 та/або TLR8, у суб'єкта, які мають у своєму складі введення пацієнтові, який страждає на або має ризик розвитку імуностимуляції, опосередкованої рецепторами TLR7 та/або TLR8, сполуки формули I або її сольвату, фармацевтично прийнятних проліків, метаболіту або фармацевтично прийнятної солі у кількості, ефективній для інгібування або прискорення імуностимуляції, опосередкованої рецепторами TLR7 та/або TLR8, у згаданого пацієнта.

Цей винахід також забезпечує способи лікування стану або порушення, які піддаються лікуванню шляхом модулювання опосередкованої рецепторами TLR7 та/або TLR8 клітинної діяльності, які мають у своєму складі введення теплокровній тварині, такий як ссавець, наприклад людина, яка страждає на або має ризик розвитку згаданого стану або порушення, сполуки формули I або її сольвату, метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятної солі у кількості, ефективній для лікування згаданого стану або порушення.

Цей винахід також забезпечує способи модулювання імунної системи ссавця, які мають у своєму складі введення ссавцеві сполуки формули I або її сольвату, метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятної

солі у кількості, ефективній для модулювання згаданої імунної системи.

Також забезпечена сполука формули I або її сольват, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично прийнятні солі для використання як медикаменту у лікуванні описаних тут захворювань або станів у ссавця, наприклад людини, який страждає на таке захворювання або стан. Також забезпечене використання сполуки формули I або її сольвату, метаболіту, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятної солі у приготуванні медикаменту для лікування описаних тут захворювань і станів у ссавця, наприклад людини, що страждає на таке порушення.

Цей винахід також забезпечує набори, які містять одну або більше сполуки формули I або її сольват, метаболіт, фармацевтично прийнятні ліки або фармацевтично прийнятну сіль. Набір може додатково містити другу сполуку або композицію, що містить другий фармацевтичний агент.

Додаткові переваги та нові ознаки цього винаходу будуть частково викладені у подальшому описі, а частково будуть очевидними для спеціалістів у цій галузі після дослідження наведеного далі опису або можуть бути вивчені шляхом практичного застосування винаходу. Переваги винаходу можуть бути реалізовані і досягнуті за допомогою засобів, комбінацій, композицій та способів, які докладно зазначені у доданій формулі винаходу.

Короткий опис креслень

Додані креслення, які включені тут та складають частину опису, ілюструють не обмежувальні втілення цього винаходу і разом з описом слугують поясненням принципів винаходу.

На фігурах:

Фігура 1 показує схему реакції синтезу сполуки

7.

Фігура 2 показує схему реакції синтезу сполуки

8.

Фігура 3 показує схему реакції синтезу сполуки

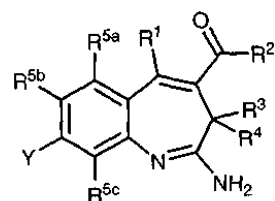
12.

Фігура 4 показує схему реакції синтезу сполуки

24.

Докладний опис винаходу

У певних аспектах винахід забезпечує сполуки та способи, корисні для модулювання передання сигналів, опосередкованого рецепторами TLR7 та/або TLR8. Більш конкретно, один з аспектів цього винаходу забезпечує сполуку формули I



I

та її метаболіти, сольвати, таутомери і фармацевтично прийнятні солі та ліки, де:

Y є CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>R<sup>6</sup> або арильне чи гетероарильне кільце, де згадані арильне та гетероарильне кільця заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з алкенілу, алкінілу, Br, CN,

ОН,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{SR}^6$  і  $\text{SO}_2\text{R}^6$ , і де згадані арильне та гетероарильне кільця необов'язково додатково заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з F, Cl,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_3\text{O}$ -,  $\text{HCF}_2\text{O}$ -, алкілу, гетероалкілу та  $\text{ArO}$ -;

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$  незалежно вибрані з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкілу, арилу та гетероари-лу, де згадані алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$  і  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,

або  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$  разом з атомом, до якого вони прикріплені, утворюють насичене або частково ненасичене вуглецеве кільце, де згадане вуглецеве кільце необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$  і  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,

$\text{R}^2$  і  $\text{R}^8$  незалежно вибрані з H,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкілу, арилу та гетероари-лу, де згадані алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$  та  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ;

$\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  і  $\text{R}^{5c}$  є незалежно H, F, Cl, Br, I, OMe,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$  або  $\text{CF}_3$ ; і

$\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  незалежно вибрані з H, алкілу, алкенілу, алкінілу, гетероалкілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкілу, арилу та гетероари-лу, де згадані алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил необов'язково заміщені однією або більше групами, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$  та  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,

або  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  разом з атомом, до якого вони прикріплені, утворюють насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, де згадане гетероциклічне кільце необов'язково заміщене однією або більше групами, незалежно вибраними з алкілу, алкенілу, алкінілу, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкіл})\text{аміно}$ ,  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}$ -,  $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ -,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$  та  $\text{SO}_2\text{R}^6$ .

У деяких втіленнях  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$  і  $\text{R}^4$  кожний є воднем.

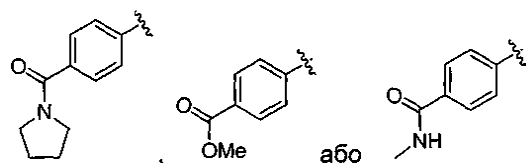
У деяких втіленнях  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$  і  $\text{R}^{5c}$  кожний є воднем.

У деяких втіленнях згаданої сполуки формули I  $\text{R}^2$  є  $\text{OR}^6$ . У деяких втіленнях  $\text{R}^6$  є алкілом, таким

як (1-4C)алкіл. У конкретних втіленнях  $\text{R}^6$  є етилом.

У деяких втіленнях згаданої сполуки формули I  $\text{R}^2$  є  $\text{NR}^6\text{R}^7$ . У деяких втіленнях  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  є незалежно H, алкілом, таким як (1-6C)алкіл, або гетероалкілом, таким як (1-4C)алкокси(2-4C)алкіл. У конкретних втіленнях  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  є незалежно H, етилом, пропілом або  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

У деяких втіленнях згаданої сполуки формули I Y є арил, такий як феніл. У деяких втіленнях згаданий арил заміщений  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ , таким як у пара- $\text{R}^8\text{C}(=\text{O})$ фенілі. У деяких втіленнях  $\text{R}^8$  є  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$  або гетероциклоалкіл. У деяких втіленнях  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  є незалежно H або алкіл, такий як (1-6C)алкіл. У деяких інших втіленнях  $\text{R}^6$  і  $\text{R}^7$  разом з атомом азоту, до якого вони прикріплені, утворюють 4-6 членне азициклоалкільне кільце, таке як пірролідініл. В особливих втіленнях Y є



У деяких втіленнях згаданої сполуки формули I Y є  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ .

У даному використанні термін «алкіл» стосується насиченого лінійного або з розгалуженим ланцюгом моновалентного вуглеводневого радикалу, що містить від одного до дванадцяти, включаючи від одного до десяти атомів вуглецю, від одного до шести атомів вуглецю та від одного до чотирьох атомів вуглецю, де радикал алкілу може бути необов'язково заміщений незалежно одним або двома замісниками, описаними нижче. Прикладами радикалів алкілу є  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  частки вуглеводню, такі як, але не обмежуючись цим: метил (Me, - $\text{CH}_3$ ), етил (Et, - $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-пропіл (n-Pr, n-пропіл, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-пропіл (i-Pr, i-пропіл, - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1-бутил (n-Bu, n-бутил, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-метил-1-пропіл (i-Bu, i-бутил, - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-бутил (s-Bu, s-бутил, - $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-метил-2-пропіл (t-Bu, t-бутил, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-пентил (n-пентил, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-пентил (- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-пентил (- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-метил-2-бутил (- $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-метил-2-бутил (- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-метил-1-бутил (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2-метил-1-бутил (- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1-гексил (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2-гексил (- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-гексил (- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ), 2-метил-2-пентил (- $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3-метил-2-пентил (- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4-метил-2-пентил (- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3-метил-3-пентил (- $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2-метил-3-пентил (- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,3-диметил-2-бутил (- $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,3-диметил-2-бутил (- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1-гептил та 1-октил.

Термін «алкеніл» стосується лінійного або з розгалуженим ланцюгом моновалентного радикалу вуглеводню, що має від двох до 10 атомів вуглецю, включаючи від двох до шести атомів вуглецю та від двох до чотирьох атомів вуглецю, і

принаймні один подвійний зв'язок, і включає, але не обмежується цим, етеніл, пропеніл, 1-бут-3-еніл, 1-пент-3-еніл, 1-гекс-5-еніл і подібні, де радикал алкенілу може бути необов'язково заміщений незалежно одним або більше замісниками, описаними тут, і включає радикали, які мають «цис» і «транс» орієнтації, або, альтернативно, «Е» та «Z» орієнтації. Термін «алкеніл» включає алліл.

Термін «алкініл» стосується лінійного або з розгалуженим ланцюгом моновалентного радикалу вуглеводню з від двох до дванадцяти атомів вуглецю, включаючи від двох до 10 атомів вуглецю, від двох до шести атомів вуглецю та від двох до чотирьох атомів вуглецю, який має принаймні один потрібний зв'язок. Прикладами є, але вони не є обмеженням, етиніл, пропініл, бутиніл, пентин-2-іл і подібні, де радикал алкінілу може бути необов'язково заміщений незалежно одним або більше замісниками, описаними тут.

Терміни «карбоцикл», «карбоцикліл» або «циклоалкіл» використані тут поперемінно і стосуються насиченого або частково ненасиченого циклічного радикалу вуглеводню, що має від трьох до дванадцяти атомів вуглецю, включаючи від трьох до десяти атомів вуглецю і від трьох до шести атомів вуглецю. Термін «циклоалкіл» включає моноциклічні і поліциклічні (наприклад біциклічні і трициклічні) циклоалкільні структури, причому такі поліциклічні структури необов'язково включають насичений або частково ненасичений циклоалкіл, наплавлений на насичене чи частково ненасичене циклоалкільне або гетероциклоалкільне кільце або на арильне або гетероарильне кільце. Приклади циклоалкільних груп включають, але не обмежуються цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і подібне. Біциклічні карбоцикли мають від 7 до 12 кільцевих атомів, наприклад розташованих як біцикло [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] система, або 9 чи 10 кільцевих атомів, розташованих як біцикло [5,6] або [6,6] система, або як місткові системи, такі як біцикло[2.2.1]гептан, біцикло[2.2.2]октан і біцикло[3.2.2]нонан. Циклоалкіл може бути необов'язково заміщений незалежно в одному або більше заміщуваних положеннях одним або більше замісниками, описаними тут. Такі циклоалкільні групи можуть бути необов'язково заміщені, наприклад, однією або більше групами, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_1$ - $C_6$  алкокси, галогену, гідрокси, ціано, нітро, аміно, моно( $C_1$ - $C_6$ )алкіламіно, ді( $C_1$ - $C_6$ )алкіламіно,  $C_2$ - $C_6$  алкенілу,  $C_2$ - $C_6$  алкінілу,  $C_1$ - $C_6$  галоалкілу,  $C_1$ - $C_6$  галоалкокси, аміно( $C_1$ - $C_6$ )алкілу, моно( $C_1$ - $C_6$ )алкіламіно( $C_1$ - $C_6$ )алкілу і ди( $C_1$ - $C_6$ )алкіламіно( $C_1$ - $C_6$ )алкілу.

Термін «циклоалкеніл» стосується частково ненасиченого циклічного радикалу вуглеводню, який має від трьох до десяти атомів вуглецю, включаючи від трьох до шести атомів вуглецю, і який має принаймні один подвійний зв'язок всередині карбоциклу.

Термін «гетероалкіл» стосується насиченого лінійного або з розгалуженим ланцюгом моновалентного радикалу вуглеводню з від одного до дванадцяти атомів вуглецю, включаючи від одного до шести атомів вуглецю і від одного до чотирьох атомів вуглецю, причому принаймні один з атомів

вуглецю заміщений гетероатомом, вибраним з N, O або S, і причому радикал може бути радикалом вуглецю або радикалом гетероатому (тобто гетероатом може бути посередині або на кінці радикалу). Радикал гетероалкілу може бути необов'язково заміщений незалежно одним або більше замісниками, описаними тут. Термін «гетероалкіл» охоплює радикали алкокси та гетероалкокси.

Терміни «гетероциклоалкіл», «гетероцикл» та «гетерцикліл» використані тут поперемінно і стосуються насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного радикалу з від 3 до 8 кільцевих атомів, в якому принаймні один кільцевий атом є гетероатомом, вибраним з азоту, кисню та сірки, причому решта кільцевих атомів є C, де один або більше кільцевих атомів можуть бути необов'язково заміщені незалежно одним або більше замісниками, описаними нижче. Радикал може бути радикалом вуглецю або радикалом гетероатому. Термін «гетероцикл» включає гетероциклоалкокси. Термін додатково включає наплавлені кільцеві системи, які включають гетероцикл, наплавлений на ароматичну групу. «Гетероциклоалкіл» також включає радикали, де радикали гетероциклу сплавлені з ароматичними або гетероароматичними кільцями. Приклади гетероциклоалкільних кілець включають, але не обмежуються цим, пірролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідротієніл, тетрагідропіраніл, дигідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, піперидино, морфоліно, тіоморфоліно, тіоксаніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, азетидиніл, оксетаніл, тієтаніл, гомопіперидиніл, оксепаніл, тієпаніл, оксазепініл, діазепініл, тіазепініл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 2-пірролініл, 3-пірролініл, індолініл, 2H-піраніл, 4H-піраніл, діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, піразолініл, дитіаніл, дитіоланіл, дигідропіраніл, дигідротієніл, дигідрофураніл, піразолідинілімідазолініл, імідазолідиніл, 3-азабіцикло[3.1.0]гексаніл, 3-азабіцикло[4.1.0]гептаніл, азабіцикло[2.2.2]гексаніл, 3H-індоліл хінолізиніл і N-піридил сечовини. Спіро-частки також включені до обсягу цього визначення. Згадані вище групи, виведені з груп, перелічених вище, можуть бути C-прикріпленими або N-прикріпленими, коли таке можливо. Наприклад, група, виведена з пірролу, може бути піррол-1-іл (N-прикріплена) або піррол-3-іл (C-прикріплена). Крім того, група, виведена з імідазолу, може бути імідазол-1-іл (N-прикріплена) або імідазол-3-іл (C-прикріплена). Прикладом гетероциклічної групи, в якій 2 кільцевих атоми вуглецю заміщені оксо (=O) частками, є 1,1-діоксотіоморфолініл. Гетероциклічні групи тут є незаміщеними або, як зазначено, заміщеними в одному або більше придатних для заміщення положеннях різними групами. Наприклад, такі гетероциклічні групи можуть бути необов'язково заміщені, наприклад, однією або більше групами, незалежно вибраними з  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_1$ - $C_6$  алкокси, галогену, гідрокси, ціано, нітро, аміно, моно( $C_1$ - $C_6$ )алкіламіно, ді( $C_1$ - $C_6$ )алкіламіно,  $C_2$ - $C_6$  алкенілу,  $C_2$ - $C_6$  алкінілу,  $C_1$ - $C_6$  галоалкілу,  $C_1$ - $C_6$  галоалкокси, аміно( $C_1$ - $C_6$ )алкілу, моно( $C_1$ - $C_6$ )алкіламіно( $C_1$ - $C_6$ )алкілу або ді( $C_1$ - $C_6$ )алкіламіно( $C_1$ - $C_6$ )алкілу.

Термін «арил» стосується моновалентного ароматичного карбоциклічного радикалу, який має

єдине кільце (наприклад, феніл), множинні кільця (наприклад, біфеніл), або множинні конденсовані кільця, в яких принаймні одне є ароматичним (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, нафтил тощо), який необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з, наприклад, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, трифторметилу, арилу, гетероарилу та гідрокси.

Термін «гетероарил» стосується моно валентного ароматичного радикалу з 5-, 6- або 7-членними кільцями і включає сплавлені кільцеві системи (принаймні одна з яких є ароматичною) з 5-10 атомами, які містять принаймні і до чотирьох гетероатомів, вибраних з азоту, кисню та сірки. Прикладами гетероарильних груп є піридиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, тріазоліл, піразиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, пірроліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, циннолініл, індазоліл, індолізініл, фталазініл, піридазиніл, тріазиніл, ізоіндоліл, птеридиніл, пуриніл, оксадіазоліл, тріазоліл, тіадіазоліл, тіадіазоліл, фуразаніл, бензофуразаніл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл і фуропіридиніл. Спіро-частки також входять до обсягу цього визначення. Гетероарильні групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з, наприклад, галогену, нижшого алкілу, нижшого алкокси, галоалкілу, арилу, гетероарилу та гідрокси.

Термін «галоген» представляє фтор, бром, хлор та йод.

Термін «оксо» представляє =O.

Загалом, різноманітні частки або функціональні групи сполук формули I можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками. Приклади замісників, підходящих для цілей цього винаходу, включають, але не обмежуються цим, оксо, галоген, ціано, нітро, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, азидо,  $-NR''SO_2R'$ ,  $-SO_2NR''R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-NR''C(O)OR'$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-C(O)NR''R'$ ,  $-NR''R'$ ,  $-NR''C(O)N''R''$ ,  $-NR''C(NCN)NR''R'$ ,  $-OR'$ , арил, гетероарил, арилалкіл, гетероарилалкіл, гетероцикліл і гетероцикліалкіл, де  $R'$ ,  $R''$  і  $R'''$  є незалежно H, алкіл, гетероалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, алкєніл, алкініл, арил або гетероарил.

Має бути зрозумілим, що у прикладах, де використані два або більше радикали підряд для визначення замісника, прикріпленого до структури, радикал, названий першим, вважається кінцевим, а радикал, названий останнім, вважається прикріпленим до даної структури. Таким чином, наприклад, радикал арилалкілу прикріплений до даної структури алкільною групою.

Сполуки цього винаходу можуть мати один або більше асиметричні центри; у зв'язку з цим такі сполуки можуть бути виготовлені як індивідуальні (R)- або (S)-стереоізомери або як їхні суміші. Якщо не зазначено іншого, опис або найменування конкретної сполуки в описі та формулі винаходу має на меті включення як обох окремих енантіомерів, діастереомерів, так і їх сумішей, рацемічних або інших. Відповідно, цей винахід також включає усі такі ізомери, у тому числі діастереомерні сумі-

ші, чисті діастереомери та чисті енантіомери формули I. Діастереомерні суміші можуть бути відокремлені у їхні окремі діастереомери на підставі їх фізичної хімічної відмінності способами, відомими спеціалістам у цій галузі, наприклад, шляхом хроматографії або фракційної кристалізації. Енантіомери можуть бути відокремлені шляхом перетворення енантіомерної суміші на діастереомерну суміш реагуванням з підходящою оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), що відокремлює діастереомери і перетворює (наприклад, гідролізує) окремі діастереомери на відповідні чисті енантіомери. Енантіомери можуть бути також відокремлені шляхом використання хіральної колонки РХВТ. Способи визначення стереохімії та відокремлення стереоізомерів добре відомі у цій галузі (дивись обговорення у Главі 4 «Сучасної органічної хімії», 4-те видання, J. March, John Wiley and Sons, Нью-Йорк, 1992).

У показаних тут структурах, якщо стереохімія будь-якого конкретного хірального атому не зазначена, тоді усі стереоізомери розглядаються та включені як сполуки за винаходом. Якщо стереохімія зазначена жирним клином або пунктирною лінією, що представляє конкретну конфігурацію, тоді цей стереоізомер визначений відповідним чином.

Єдиний стереоізомер, наприклад енантіомер, по суті вільний від свого стереоізомеру, може бути одержаний шляхом розчинення рацемічної суміші із використанням способу, такого як утворення діастереомерів, із використанням оптично активних агентів розчинення (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Рацемічні суміші хіральних сполук за винаходом можуть бути відокремлені та ізольовані будь-яким підходящим способом, у тому числі: (1) утворенням іонних, діастереомерних солей з хіральними сполуками та відокремленням фракційною кристалізацією або іншими способами, (2) утворенням діастереомерних сполук з хіральними реагентами деривації, відокремленням діастереомерів і перетворенням на чисті стереоізомери, та (3) відокремленням по суті чистих або збагачених стереоізомерів безпосередньо за хіральних умов. Дивись: Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

За способом (1) діастереомерні солі можуть бути утворені шляхом реагування енантіомерно чистих хіральних основ, таких як бруцин, хінін, ефедрин, стрихнін,  $\alpha$ -метил- $\beta$ -фенілетиламін (амфетамін) тощо, з асиметричними сполуками, що мають кислотну функціональність, такими як карбоксильна кислота та сульфонова кислота. Діастереомерні солі можуть бути індуковані до відокремлення фракційною кристалізацією або іонною хроматографією. Для відокремлення оптичних ізомерів аміносполук додавання хіральних карбоксильних або сульфонових кислот, таких як камфорусульфонова кислота, тартарова кислота, мигдалева кислота або молочна кислота, може призвести до утворення діастереомерних солей.

Альтернативно, способом (2) субстрат, що підлягає розчиненню, реагує з одним енантімером хиральної сполуки для утворення діастереомерної пари (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Діастереомерні сполуки можуть бути утворені шляхом реагування асиметричних сполук з енантімерно чистими хиральними реагентами деривації, такими як ментилові похідні, з подальшим відокремленням діастереомерів та гідролізом для одержання чистого або збагаченого енантімеру. Спосіб визначення оптичної чистоти має у своєму складі створення хиральних складних ефірів, наприклад ментилового складного ефіру, такого як (-) ментил хлороформат, у присутності основи, або складного ефіру Мошера,  $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -(трифторметил)феніл ацетату (Jacob III, (1982) J. Org. Chem. 47:4165), рацемічної суміші, та аналізування спектру ЯМР щодо присутності двох атропізомерних енантімерів або діастереомерів. Стабільні діастереомери атропізомерних сполук можуть бути відокремлені та ізольовані нормально- та зворотно-фазною хроматографією відповідно до способів відокремлення атропізомерних нафтил-ізохінолінів (WO 96/15111). За способом (3) рацемічна суміш двох енантімерів може бути відокремлена за допомогою хроматографії із використанням хиральної стаціонарної фази (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513:375-378). Збагачені або очищені енантімери можуть бути розрізнені способами, які використовують для розрізнення інших хиральних молекул з асиметричними атомами вуглецю, такими як оптичне обертання та циркулярний дихроїзм.

На додаток до сполук формули I винахід також включає сольвати, фармацевтично прийнятні проліки, фармацевтично активні метаболіти, сольвати та фармацевтично прийнятні солі таких сполук.

Термін «сольват» стосується сукупності молекул з однією або більше молекулами розчинення.

«Фармацевтично прийнятні проліки» є сполукою, яка може бути перетворена за фізіологічних умов або сольволизом на вказану сполуку або на фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки. Проліки включають сполуки, в яких амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків ковалентно з'єднаний за допомогою амідного або складно-ефірного зв'язку із вільною аміно, гідрокси або карбоксильно-кислотою групою сполук за цим винаходом. Амінокислотні залишки включають, але не обмежуються цим, 20 природних амінокислот, які звичайно позначають трибуквеними символами, а також включають фосфосерин, фосфотreonін, фосфотирозин, 4-гідроксипролін, гідроксилізін, демозин, ізодемозин, гамма-карбоксиглутамат, гіпурову кислоту, октагідроіндол-2-карбоксильну кислоту, статин, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбоксильну кислоту, пеніцилламін, орнітин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гама-амінобутирову кислоту, цитрулін, гомоцистеїн, гомосерин, метил-аланін, пара-бензоїлфеніланін, фенілглутамін, пропарілглутамін, саркозин, метіонін сульфат та

терт-бутилглутамін. Конкретні приклади проліків за цим винаходом включають сполуку формули I, ковалентно з'єднану з фосфатним залишком або валиновим залишком.

Додаткові типи проліків також входять до обсягу винаходу. Наприклад, вільні карбоксильні групи можуть бути дериватизовані як аміді або алкільні складні ефіри. Як інший приклад, сполуки за цим винаходом, які містять вільні гідрокси групи, можуть бути дериватизовані як проліки шляхом перетворення гідрокси групи на групи, такі як, але не обмежуючись цим, групи фосфат складного ефіру, гемісукцинату, диметиламіноацетату або фосфорилоксиметил-оксикарбонільні групи, як зазначено у Advanced Drug Delivery Reviews, (1996) 19:115. Карбаматні проліки гідрокси та аміно груп також включені, як і карбонатні проліки, сульфатні складні ефіри та сульфатні складні ефіри гідрокси груп. Дериватизація гідрокси груп, як (ацилокси)метилу та (ацилокси)етил ефірів, де ацильна група може бути алкіл складним ефіром, необов'язково заміщеним групами, що включають, але не обмежуються цим, ефір, аміні та карбоксильно-кислотні функціональності, або де ацильна група є амінокислотним складним ефіром, як описано вище, також входять до обсягу винаходу. Проліки цього типу описані у J. Med. Chem., (1996) 39:10. Більш конкретні приклади включають заміну атому водню спиртової групи на групу, таку як (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлоксиметил, 1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлокси)етил, 1-метил-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойлокси)етил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкоксикарбоніламінометил, сукциноіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алканойл,  $\alpha$ -аміно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алканойл, арилацил та  $\alpha$ -аміноацил, або  $\alpha$ -аміноацил- $\alpha$ -аміноацил, де кожна  $\alpha$ -аміноацильна група незалежно вибрана з природних L-амінокислот, P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкіл)<sub>2</sub> або глікозилу (радикалу, що є результатом видалення гідроксильної групи геміацетальної форми карбогідрату).

Вільні аміни можуть також бути дериватизовані як аміді, сульфонаміді або фосфонаміді. Усі ці частки проліків можуть включати групи, які містять, але не обмежуються цим, ефірні, аміні та карбоксильно-кислотні функціональності. Наприклад, проліки можуть бути утворені шляхом заміщення атому водню в аміній групі групою, такою як R-карбоніл, RO-карбоніл, NRR'-карбоніл, де R і R' кожний незалежно є (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкілом, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілом, бензилом, або R-карбоніл є природним  $\alpha$ -аміноацилом або природним  $\alpha$ -аміноацил-природним  $\alpha$ -аміноацилом, -C(OH)C(O)OY, де Y є H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом або бензилом, -C(OY<sub>0</sub>)Y<sub>1</sub>, де Y<sub>0</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом і Y<sub>1</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, карбокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом або моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноалкілом, -C(Y<sub>2</sub>)Y<sub>3</sub>, де Y<sub>2</sub> є H або метилом і Y<sub>3</sub> є моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, морфоліно, піперидин-1-ілом або пірролідин-1-ілом.

Для додаткових прикладів похідних проліків дивись, наприклад, джерела: а) Design of Prodrugs, за редакцією H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) та Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, за редакцією K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); б)



A Textbook of Drug Design and Development, за редакцією Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Глава 5 "Design and Application of Prodrugs", автор H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, (1992); 8:1-38; d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, (1988) 77:285; та e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull, (1984) 32:692, кожне з яких конкретно включено тут як посилання.

«Фармацевтично активний метаболіт» є фармакологічно активним продуктом, виготовленим шляхом метаболізму у тілі конкретної сполуки або її солі. Метаболіти сполуки можуть бути визначені із використанням звичайних технік, відомих у цій галузі, а їхня активність може бути встановлена із використанням випробувань, як тих, що описані у цьому описі.

Проліки та активні метаболіти сполуки можуть бути визначені із використанням звичайних технік, відомих у цій галузі.

«Фармацевтично прийнятна сіль», якщо не зазначено інше, включає солі, які зберігають біологічну ефективність вільних кислот та основ конкретної сполуки і які не є біологічно або іншим чином небажаними. Сполука за винаходом може мати достатньо кислотну, достатньо основну або обидві функціональні групи і відповідно реагувати з будь-якою з числа неорганічних або органічних основ та неорганічних і органічних кислот для утворення фармацевтично прийнятної солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають солі, приготовані шляхом реагування сполук цього винаходу з мінеральною або органічною кислотою чи неорганічною основою, такі як сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моноводеньфосфати, диводеньфосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, форми, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бути-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлоробензоати, метил бензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксиленсульфонати, фенолацетати, фенолпропіонати, фенолбутирати, цитрати, лактати,  $\gamma$ -гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафтален-1-сульфонати, нафтален-2-сульфонати та манделати. Оскільки одна сполука за винаходом може включати більше ніж одну кислотну або основну частки, сполуки за винаходом можуть включати моно, ди або три-солі в одній сполуці.

Якщо сполука за винаходом є основою, бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути приготована будь-яким підходящим способом, доступним у даній галузі, наприклад, обробкою вільної основи кислотною сполукою, особливо неорганічною кислотою, такою як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і подібні, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, мигдалева кислота, фумарова кислота, маленова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, піраносидилова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа гідрокси кислота, така як лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота або корична кислота, сульфенова кислота, така як р-толуолсульфенова кислота або етансульфенова кислота, або подібні.

Якщо сполука за винаходом є кислотою, бажана фармацевтично прийнятна сіль може бути приготована будь-яким підходящим способом, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою. Приклади підходящих неорганічних солей включають солі, утворені з лужними та лужноземельними металами, такими як літій, натрій, калій, барій та кальцій. Приклади підходящих органічних базових солей включають, наприклад, амоній, дибензиламоній, бензиламоній, 2-гідроксietiламоній, біс(2-гідроксietiл)амоній, фенолетилбензиламін, дибензилетилендіамін і подібні солі. Інші солі кислотних часток можуть включати, наприклад, ті солі, які утворені з прокамом, хініном і N-метилглюкозаміном, плюс солі, утворені з базовими амінокислотами, такими як гліцин, орнітин, гістидин, фенолгліцин, лізин та аргінін.

Цей винахід також забезпечує солі сполук формули I, які необов'язково є фармацевтично прийнятними солями, але які можуть бути корисними як проміжні сполуки для приготування та/або очищення сполук формули I та/або для відокремлення енантіомерів сполук формули I.

Сполуки за винаходом можуть бути приготовані із використанням шляхів реакції та схем синтезу, як описано у схемі I, із застосуванням технік, наявних у даній галузі, використовуючи легкодоступні вихідні матеріали, або можуть бути синтезовані відповідно до способів, описаних у Прикладах та на Фігурах 1-4, або із використанням способів, відомих у даній галузі.

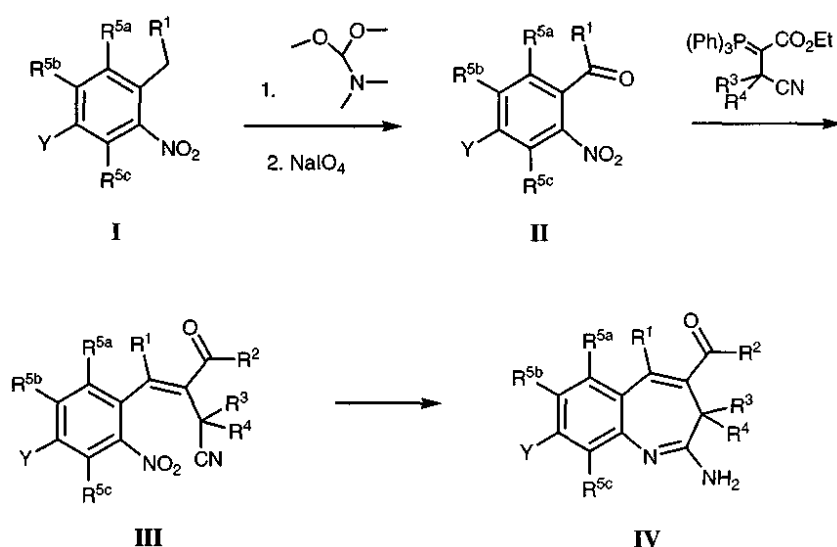


Схема I

У схемі I сполуки формули II можуть бути приготовані з алкіларену формули I шляхом обробки диметилформамід диметилацеталем з або без використання піроллідину (J. Org. Chem., (1986), 51(26), 5106-5110) у ДМФ при 70-90°C. Сира проміжна сполука (не показана) може бути розщеплена до альдегіду формули II за допомогою NaIO<sub>4</sub> у ТГФ/рН 7,2 фосфатному буфері при або близько до кімнатної температури. Альдегід формули II може бути олефінований ілідом фосфонію у толуолі при температурах від 70 до 110°C (1-16 годин) для одержання сполук формули III. Сполуки формули IV можуть бути приготовані зі сполуки формули III із використанням залізного порошку в оцтовій кислоті. Реакція може бути проведена при температурах між приблизно 90°C впродовж близько 3-14 годин.

Має бути відзначено, що деякі з приготувань сполук формули I, описаних тут, можуть потребувати захисту віддалених функціональностей. Потреба у такому захисті варіюватиметься залежно від природи функціональності та умов, використаних у способах приготування, і може бути легко визначена спеціалістами у даній галузі. Такі способи захисту/де-захисту добре відомі спеціалістам у даній галузі.

Сполуки за винаходом можуть бути застосовані у різних використаннях. Наприклад, у деяких аспектах винахід забезпечує способи модулювання передавання сигналів, опосередкованих рецепторами TLR7 та/або TLR8. Способи за винаходом є корисними, наприклад, коли бажано змінити передавання сигналів, опосередковане рецепторами TLR7 та/або TLR8, у відповідь на підходящий ліганд рецептора TLR7 та/або TLR8 або агоніст передавання сигналів рецептора TLR7 та/або TLR8.

У даному використанні терміни «ліганд рецептора TLR7 та/або TLR8», «ліганд для рецептора TLR7 та/або TLR8» та «агоніст передавання сигналів рецептора TLR7 та/або TLR8» стосуються молекули, іншої ніж сполука формули I, яка взаємодіє прямо або непрямо з рецептором TLR7 та/або TLR8 через домен рецептора TLR7 та/або TLR8,

інший ніж TLR8 домен, та індукує передавання сигналів, опосередковане рецепторами TLR7 та/або TLR8. У деяких втіленнях ліганд рецептора TLR7 та/або TLR8 є природним лігандом, тобто лігандом рецептора TLR7 та/або TLR8, який може бути знайдений у природі. У деяких втіленнях ліганд рецептора TLR7 та/або TLR8 стосується молекули, іншої ніж природний ліганд рецептора TLR7 та/або TLR8, наприклад молекули, виготовленої людською діяльністю.

Термін «модулювати» у даному використанні відносно рецепторів TLR7 та/або TLR8, означає опосередкування фармакодинамічної відповіді у суб'єкта шляхом (i) інгібування або активування рецептора, або (ii) прямого чи непрямого впливу на нормальне регулювання рецепторної активності. Сполуки, що модулюють рецепторну активність, включають агоністи, антагоністи, змішані агоністи/антагоністи та сполуки, які прямо чи непрямо впливають на регулювання рецепторної активності.

Термін «агоніст» стосується сполуки, яка, у поєднанні з рецептором (наприклад, рецептором TLR), може продукувати клітинну відповідь. Агоніст може бути лігандом, що прямо прив'язаний до рецептора. Альтернативно, агоніст може поєднуватися з рецептором непрямо шляхом, наприклад, (a) утворення комплексу з іншою молекулою, що непрямо прив'язана до рецептора, або (b) іншим чином призводячи до зміни іншої сполуки таким чином, що ця інша сполука прямо прив'язана до рецептора. Агоніст може бути згаданий як агоніст конкретного рецептора TLR (наприклад, агоніст рецептора TLR7 та/або TLR8).

Термін «антагоніст» у даному використанні стосується сполуки, яка конкурує з агоністом або зворотним агоністом для прив'язування до рецептора, тим самим блокуючи дію агоніста або зворотного агоніста на рецептор. Однак, антагоніст не має будь-якої дії на активність конститутивного рецептора. Більш конкретно, антагоніст є сполукою, що інгібує активність рецептора TLR7 або TLR8 на рецепторі TLR7 або TLR8 відповідно.

«Інгібувати» стосується будь-якого придатного до вимірювання зниження біологічної активності. Отже, у даному використанні термін «інгібувати» або «інгібування» може бути зазначений як процентне співвідношення нормального рівня активності.

В одному аспекті цього винаходу спосіб лікування стану або порушення, яке можна лікувати шляхом модулювання опосередкованої рецепторами TLR7 та/або TLR8 клітинної активності у суб'єкта, має у своєму складі введення згаданому суб'єктові композиції формули I у кількості, ефективній для лікування такого стану або порушення. Термін «опосередкований рецептором TLR7 та/або TLR8» стосується біологічної або біохімічної активності, що є результатом функції рецептора TLR7 та/або TLR8.

Стани та порушення, які можна лікувати способами цього винаходу, включають, але не обмежуються цим, рак, імунні комплекс-асоційовані захворювання, запальні порушення, імунодефіцит, відторгнення трансплантату, реакцію «трансплантат проти хазяїна», алергії, астму, інфекцію та сепсис. Більш конкретно, у способах, корисних при лікуванні станів, пов'язаних з аутоімунітетом, запаленням, алергією, астмою, відторгненням трансплантату та реакцією «трансплантат проти хазяїна», звичайно застосовують сполуки формули I, які інгібують передання сигналів, опосередковане рецепторами TLR7 та/або TLR8, у відповідь на підходящий ліганд рецептора TLR7 та/або TLR8 або агоніст передання сигналів. Альтернативно, у способах, корисних при лікуванні станів, пов'язаних з інфекцією, раком та імунодефіцитом, звичайно застосовують сполуки формули I, які збільшують передання сигналів, опосередковане рецепторами TLR7 та/або TLR8, у відповідь на підходящий ліганд рецептора TLR7 та/або TLR8. У деяких випадках композиції можуть бути використані для інгібування або прискорення передання сигналів, опосередкованого рецептором TLR7 та/або TLR8, у відповідь на ліганд або агоніст передання сигналів рецептора TLR7 та/або TLR8. В інших випадках композиції можуть бути використані для інгібування або прискорення імуностимулювання, опосередкованого рецептором TLR7 та/або TLR8, у суб'єкта.

Термін «лікування» у даному використанні, якщо не зазначено іншого, означає принаймні полегшення хворобливого стану у ссавця, такого як людина, та включає, але не обмежується цим, модулювання та/або інгібування хворобливого стану та/або пом'якшення хворобливого стану, якого стосується цей термін, або одного чи більше симптомів такого порушення або стану. Термін «обробка» у даному використанні, якщо не зазначено іншого, стосується акту лікування відповідно до того, як «лікування» щойно було визначено вище.

У даному використанні терміни «аутоімуне захворювання», «аутоімуне порушення» та «аутоімунітет» стосуються імунологічно опосередкованого гострого або хронічного ушкодження тканини або органу, що походить від хазяїна. Терміни охоплюють як клітинні, так і опосередковані анти-тілом аутоімунні явища, а також орган-

специфічний та орган-неспецифічний аутоімунітет. Аутоімунні захворювання включають інсулін-залежний цукровий діабет, ревматоїдний артрит, системний червоний [системний еритематозний] вовчак, множинний склероз, атеросклероз та запальне захворювання кишечника. Аутоімунні захворювання також включають, без обмеження, анкілозуючий спондиліт, аутоімунну гемолітичну анемію, синдром Бехгета, синдром Гудпасчур, базедову хворобу, мієлополірадикулонеурит, тиреоїдит Хашимото, ідіопатичну тромбоцитопенію, астенічний бульбарний параліч, перніційну анемію, нодозний (вузликовий) поліартеріїт, поліміозит/дерматоміозит, біліарний первинний склероз, псоріаз, саркоїдоз, склерозуючий холангіт, синдром Шегрена, систематичний склероз (склеродерма та синдром CREST), артеріїт Такаюсу, темпоральний артеріїт та гранулематоз Вегенера. Аутоімунні захворювання також включають деякі імунні комплекс-асоційовані захворювання.

У даному використанні терміни «рак» та «пухлина» стосуються стану, при якому аномально відтворювані клітини, що походять від хазяїна, наявні у придатній для визначення кількості у суб'єкта. Рак може бути злоякісним або не злоякісним раком. Рак або пухлини включають, але не обмежуються цим, рак жовчних шляхів; рак мозку; рак грудей; рак шиї; хоріокарцинома; рак товстої кишки; рак ендометрію; рак стравоходу; рак шлунку; внутрішньоепітеліальні неоплазми; лейкемії; лімфому; рак печінки; рак легенів (наприклад, дрібноклітинний та не дрібноклітинний); меланоми; нейробластоми; рак рота; рак яєчника; рак підшлункової залози; рак простати; рак прямої кишки; рак нирок; саркоми; рак шкіри; тестикулярний рак; рак щитовидної залози; а також інші карциноми та саркоми. Рак може бути первинним або метастатичним.

У даному використанні термін «імуноне комплекс-асоційоване захворювання» стосується будь-якого захворювання, яке відрізняється продукуванням та/або відкладанням тканинних імунних комплексів (тобто будь-якого кон'югату, включаючи антитіло та антиген, конкретно зв'язаний антитілом), включаючи, але не обмежуючись цим, системний червоний (системний еритематозний) вовчак (SLE) та пов'язані захворювання з'єднувальної тканини, ревматоїдний артрит, викликаний гепатитом C і гепатитом B захворювання імунного комплексу (наприклад кріоглобулінемія), синдром Бехгета, аутоімунний гломерулонефритид та васкулопатія, пов'язані з присутністю LDL/анти-LDL імунних комплексів.

У даному використанні термін «імунодефіцит» стосується захворювання або порушення, в якому імунна система суб'єкта не функціонує у нормальному стані або в якому було б корисним підсилити імунну відповідь суб'єкта, наприклад, видалити пухлину або рак (наприклад, пухлини мозку, легенів (наприклад, дрібноклітинні і не дрібноклітинні), яєчників, грудей, простати, товстої кишки, а також інші карциноми та саркоми) або інфекцію у суб'єкта. Імунодефіцит може бути надбаним або він може бути вродженим.

У даному використанні термін «відторгнення трансплантату» стосується імунологічно опосере-

дкованого гіпергострого, гострого або хронічного ушкодження тканини або органу, яке походить від джерела, іншого ніж хазяїн. Термін, таким чином, охоплює як клітинне та опосередковане антитілами відторгнення, так і відторгнення алотрансплантатів та ксенотрансплантатів.

«Трансплантат проти хазяїна» (GvHD) є реакцією кісткового мозку донора на власну тканину пацієнта. GvHD спостерігають найчастіше у випадках, коли донор кісткового мозку не має родинного зв'язку із пацієнтом або коли донор має родинний зв'язок із пацієнтом, але є не кращою парою. Існують дві форми GvHD: рання форма, що має назву гостра GvHD, яка трапляється незабаром після трансплантації, коли лейкоцити збільшуються, та пізня форма, що має назву хронічна GvHD.

T<sub>H2</sub>-опосередковані, atopічні захворювання включають, але не обмежуються цим, atopічний дерматит або екзему, ацидоцитоз, астму, алергію, алергійний риніт та синдром Оммена.

У даному використанні термін «алергія» стосується надбаної гіперчутливості до речовини (алергену). Алергійні стани включають екзему, алергійний риніт або гостру нежить, сінну лихоманку, астму, кропивницю і харчові алергії та інші atopічні стани.

У даному використанні термін «астма» стосується порушення дихальної системи, яке характеризується запаленням, звуженням дихальних шляхів і збільшеною реактивністю дихальних шляхів на вдихувані агенти. Астма часто, хоча не виключно, пов'язана з atopічними або алергійними симптомами. Наприклад, астму можна прискорити піддаванням впливу алергену, холодного повітря, респіраторній інфекції та напрузі.

У даному використанні терміни «інфекція» та, рівнозначно, «інфекційне захворювання» стосуються стану, в якому збудник інфекції або агент присутній у кількості, яку можна визначити, у крові або звичайно стерильній тканині чи звичайно стерильній частині суб'єкта. Збудники інфекції та агенти включають віруси, бактерії, гриби та паразити. Згадані терміни охоплюють як гострі та хронічні інфекції, так і сепсис (загальне захворювання крові).

У даному використанні термін «сепсис» стосується присутності бактерій (бактеріємії) або інших інфекційних організмів чи їх токсинів у крові (септицемія) або в іншій тканині тіла.

Крім того, забезпечена сполука формули I або її метаболіт, сольват, таутомер або фармацевтично прийнятні проліки чи сіль для використання як медикаменту у лікуванні описаних вище захворювань або станів у ссавця, наприклад людини, що страждає на таке захворювання або стан. Також забезпечене використання сполуки формули I або її метаболіту, сольвату, таутомеру або фармацевтично прийнятних проліків чи солі у приготуванні медикаменту для лікування описаних вище захворювань або станів у ссавця, наприклад людини, що страждає на таке порушення.

Цей винахід також охоплює фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули I, та способи лікування станів і порушень, які піддаються лікуванню шляхом модулювання опосередкованої рецепторами TLR7 та/або TLR8 клітинної діяльно-

сті, шляхом введення фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I, або її метаболіту, сольвату, таутомеру або фармацевтично прийнятних проліків чи солі, пацієнтові, який цього потребує.

Для використання сполуки формули I або її сольвату, метаболіту, таутомеру або фармацевтично прийнятних проліків чи солі для терапевтичного лікування (включаючи профілактичне лікування) ссавців, у тому числі людей, її звичайно розробляють відповідно до стандартної фармацевтичної практики як фармацевтичну композицію. Відповідно до цього аспекту винаходу забезпечена фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I або її сольват, метаболіт, таутомер або фармацевтично прийнятні проліки чи сіль, як визначено вище, у поєднанні з фармацевтично прийнятним розчинником або носієм.

Для приготування фармацевтичних композицій відповідно до цього винаходу терапевтично або профілактично ефективну кількість сполуки формули I або її сольвату, метаболіту, таутомеру або фармацевтично прийнятних проліків чи солі (окремо або разом з додатковим терапевтичним агентом, як викладено тут) ретельно змішують, наприклад, з фармацевтично прийнятним носієм відповідно до звичайних технологій складання фармацевтичних сумішей для виготовлення дози. Носій може мати широке розмаїття форм залежно від форми препарату, бажаної для введення, наприклад пероральної або парентеральної. Прикладами підходящих носіїв є будь-які та всі розчинники, дисперсійні середовища, ад'юванти, покриття, антибактерійні та протигрибкові агенти, ізотонічні агенти та агенти, що відкладають поглинання, підсолоджувачі, стабілізатори (для забезпечення довготривалого зберігання), емульгатори, зв'язувальні агенти, згущувачі, солі, консерванти, розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактерійні та протигрибкові агенти, ізотонічні агенти та агенти, що відкладають поглинання, ароматизатори та різноманітні матеріали, такі як буфери та абсорбенти, які можуть бути потрібними для приготування конкретної терапевтичної композиції. Використання такого середовища та агентів з фармацевтично активними речовинами добре відоме у цій галузі, за винятком випадків, коли будь-яке звичайне середовище або агент є несумісним зі сполукою формули I, а його використання передбачається у терапевтичних композиціях та препаратах. До складу описаних тут композицій і препаратів можуть також бути додані додаткові активні інгредієнти.

Композиції за винаходом можуть бути у формі, придатній для перорального застосування (наприклад, як таблетки, пастилки, тверді або м'які капсули, водні або масляні суспензії, емульсії, розчинні порошки або гранули, сиропи або еліксири), для місцевого застосування (наприклад, як креми, мазі, гелі або водні чи масляні розчини або суспензії), для введення шляхом інгаляцій (наприклад, як тонко диспергований порошок або рідкий аерозоль), для введення шляхом інсуфляції (наприклад, як тонко диспергований порошок) або для парентерального введення (наприклад, як стерильний водний або масляний розчин для вну-

трішньовенного, підшкірного або внутрішньом'язового дозування або як супозиторій для ректального дозування). Наприклад, композиції, призначені для перорального застосування, можуть мати у своєму складі, наприклад, один або більше барвник, підсолоджувач, ароматизатор та/або консервант.

Придатні фармацевтично-прийнятні ексципієнти для таблетованої форми включають, наприклад, інертні розріджувачі, такі як лактоза, карбонат натрію, фосфат кальцію або карбонат кальцію, гранулювальні агенти та агенти, що руйнуються, такі як кукурудзяний крохмаль або альгенова кислота; зв'язувальні агенти, такі як крохмаль; мастильні агенти, такі як стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк; консерванти, такі як етил або пропіл р-гідроксибензоат, та антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота. Таблетовані форми можуть мати чи не мати покриття для модифікування їхнього руйнування та подальшого поглинання активного інгредієнта у шлунково-кишковому тракті або для поліпшення їхньої стабільності та/або зовнішнього вигляду, у будь-якому випадку із використанням звичайних агентів для покриття та процесу, добре відомих у цій галузі.

Композиції для перорального використання можуть бути у формі твердих желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у формі м'яких желатинових капсул, в яких активний інгредієнт змішаний з водою або олією, такою як арахісова олія, рідкий парафін або оливкова олія.

Водні суспензії звичайно містять активний інгредієнт у формі дрібного порошку разом з одним або більше агентами суспендування, такими як натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівініл-піролідон, трагакантова камедь і акацієва камедь; агентами диспергування або зволоження, такими як лецитин або продукти конденсації алкіленоксиду жирними кислотами (наприклад, поліоксіетилен стеарат), або продукти конденсації етиленоксиду довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад гептадекаетиленоксикетанол, або продукти конденсації етиленоксиду частковими складними ефірами, виведеними з жирних кислот, та гексит, такий як поліоксіетиленсорбітмоноолеат, або продукти конденсації етиленоксиду частковими складними ефірами, виведеними з жирних кислот та ангідридів гекситу, наприклад поліетиленсорбітмоноолеат. Водні суспензії можуть також містити один або більше консерванти (такі як етил або пропіл р-гідроксибензоат), антиоксиданти (такі як аскорбінова кислота), барвники, ароматизатори та/або підсолоджувачі (такі як цукроза, сахарин або аспартам).

Маслянисті суспензії можуть бути складені шляхом суспендування активного інгредієнта у рослинній олії (такій як арахісова олія, оливкова олія, сезамова олія або кокосова олія) або у мінеральній олії (такій як рідкий парафін). Маслянисті суспензії можуть також містити згущувач, такий як віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Підсолоджувачі, такі як ті, що згадані вище, та ароматизатори можуть бути додані для забезпечення при-

ємного на смак перорального препарату. Ці композиції можуть бути законсервовані шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Розчинні порошки та гранули, придатні для приготування водної суспензії шляхом додавання води, звичайно містять активний інгредієнт разом з диспергувальним або зволожуючим агентом, суспендувальним агентом та одним або більше консервантами. Прикладами підходящих диспергувальних або зволожувальних агентів та суспендувальних агентів є приклади, які вже були наведені вище. Також можуть бути присутні додаткові ексципієнти, такі як підсолоджувачі, ароматизатори та барвники.

Фармацевтичні композиції за винаходом також можуть бути у формі емульсій олія-у-воді. Олійна фаза може бути рослинною олією, такою як оливкова олія або арахісова олія, або мінеральною олією, такою як, наприклад, рідкий парафін або суміш будь-якої зі згаданих олій. Підходящі емульгатори можуть бути, наприклад, природними камедями, такими як акацієва камедь або трагакантова камедь, природними фосфатидами, такими як соя культурна, лецитин, складні ефіри або часткові складні ефіри, виведені з жирних кислот та ангідридів гекситу (наприклад, сорбітмоноолеат) та продуктів конденсації згаданих часткових складних ефірів етиленоксидом, таким як поліоксіетиленсорбітмоноолеат. Емульсії також можуть містити підсолоджувачі, ароматизатори та консерванти.

Сиропи та еліксири можуть бути складені з підсолоджувачами, такими як гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт, аспартам або цукроза, і можуть також містити пом'якшувач, консервант, ароматизатор та/або барвник.

Фармацевтичні композиції можуть також бути у формі стерильної водної або масляної суспензії для ін'єкцій, яка може бути складена відповідно до відомих процедур із використанням одного або більше підходящих диспергувальних або зволожувальних агентів та суспендувальних агентів, які були згадані вище. Для парентеральних композицій носій звичайно містить стерильну воду, водний розчин хлориду натрію, 1,3-бутандіол або будь-який інший підходящий нетоксичний парентерально прийнятний розріджувач або розчинник. Могуть бути додані інші інгредієнти, у тому числі ті, що сприяють диспергуванню. Звичайно, там, де стерильна вода має бути використана і підтримана як стерильна, композиції та носії мають бути також стерилізовані. Також можуть бути приготовані суспензії для ін'єкцій, у цьому разі можуть бути використані підходящі рідкі носії, суспендувальні агенти і подібне.

Композиції супозиторіїв можуть бути приготовані шляхом змішування активного інгредієнта з підходящим не подразнюючим ексципієнтом, який є твердим при звичайних температурах, але рідким при ректальній температурі, і через це танути у прямій кишці для вивільнення ліків. Підходящі ексципієнти включають, наприклад, кокосове масло та поліетиленгліколі.

Місцеві композиції, такі як креми, мазі, гелі та водні або масляні розчини чи суспензії, звичайно можуть бути одержані шляхом поєднання активно-

го інгредієнта зі звичайним, місцево прийнятним, наповнювачем або розріджувачем із використанням звичайних процедур, добре відомих у цій галузі.

Композиції для введення шляхом інсуфляції можуть бути у формі тонко диспергованого порошку, що містить частки середнього діаметру, наприклад, 30 мкм або набагато менше, причому сам порошок містить або активний інгредієнт окремо, або розріджений одним або більше фізіологічно прийнятними носіями, такими як лактоза. Порошок для інсуфляції потім зручним чином утримують у капсулі, що містить, наприклад, від 1 до 50 мг активного інгредієнта для використання у турбоінгаляторному пристрої, такому як той, що використовують для інсуфляції відомого агента натрійкреномглікату.

Композиції для введення шляхом інгаляцій можуть бути у формі звичайного герметичного аерозоля, пристосованого для дозування активного інгредієнта, або у формі аерозоля, що містить тонко дисперговані тверді або рідкі краплі. Можуть бути використані звичайні аерозольні газивитискачі, такі як летучі фторовані вуглеводні або вуглеводні, а аерозольний пристрій зручним чином розташовують для дозування вимірної кількості активного інгредієнта.

Композиції для кризьшкірного введення можуть бути у формі трансдермальних шкіряних пластирів, які добре відомі спеціалістам у цій галузі.

Інші системи доставляння можуть включати системи доставляння з вивільненням у визначений час, відкладеним вивільненням або уповільненим вивільненням. Такі системи можуть забезпечити уникнення повторного введення сполук, що підвищує зручність для суб'єкта та лікаря. Спеціалістам у цій галузі доступні і відомі багато типів систем доставляння вивільнення. Вони включають системи на полімерній основі, такі як полі(лактид-гліколід), співполіоксалати, полікапролактони, поліестераміди, поліортоестери, полігідроксимасляна кислота та поліангідриди. Мікрокапсули згаданих вище полімерів, що містять ліки, описані, наприклад, у патенті США № 5,075,109. Системи доставляння також включають не полімерні системи, якими є: ліпіди, у тому числі стероли, такі як холестерол, складні ефіри холестеролу та жирні кислоти або нейтральні жири, такі як моно-, ди- і три-гліцериди; гідрогельні системи вивільнення; силастичні системи; системи на основі пептиду; воскові покриття; спресовані таблетки із використанням звичайних зв'язуючих речовин та ексципієнтів; частково сплавлені імпланти; та подібне. Конкретними прикладами є, але вони не є обмежувальними: (а) ерозійні системи, в яких агент винаходу міститься у формі в межах матриці, такі як ті, що описані у патентах США №№ 4,452,775, 4,675,189 і 5,736,152, та (b) дифузійні системи, в яких активний компонент проникає на контрольованій швидкості з полімеру, такі як ті, що описані у патентах США №№ 3,854,480, 5,133,974 і 5,407,686. Крім того, можуть бути використані системи доставляння, основані на насосному обладнанні, деякі з яких пристосовані для імплантації.

Для додаткової інформації про композиції див. Главу 25.2 Тому 5 «Повної медичної хімії» (Corwin

Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, яка прямо включена тут як посилання.

Кількість сполуки за цим винаходом, яку поєднують з одним або більше ексципієнтами для виробництва одиничної дозованої форми, обов'язково варіюватиметься залежно від суб'єкта лікування, серйозності порушення або стану, швидкості введення, розміщення сполуки та розсуду лікаря, який дає призначення. Однак, ефективне дозування складає від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг на кг ваги тіла на добу, наприклад, від приблизно 0,5 до приблизно 35 мг/кг/добу, однією або розподіленими дозами. Для людини вагою 70 кг дозування складатиме приблизно від 0,0035 до 2,5 г/добу, наприклад від приблизно 0,05 до приблизно 2,5 г/добу. У деяких випадках можуть бути більш ніж адекватними рівні дозування нижче за нижчу межу вищезазначеного діапазону, в той час як в інших випадках, між тим, можуть бути застосовані більші дози без викликання будь-якої шкідливої побічної дії, за умови, що такі більші дози спочатку розподілені на декілька невеликих доз для введення впродовж доби. Для додаткової інформації щодо шляхів введення та режимів дозування див. Главу 25.3 Тому 5 «Повної медичної хімії» (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, яка прямо включена тут як посилання.

Розмір дози для терапевтичної або профілактичної мети сполуки формули I звичайно варіюватиметься залежно від природи та серйозності станів, віку та статі тварини або пацієнта та шляху введення, відповідно до добре відомих принципів медицини. Буде зрозуміло, що конкретний рівень дозування і частота дозування для будь-якого конкретного суб'єкта може змінюватись і залежатиме від низки факторів, включаючи дію конкретної сполуки формули I, представника певного біологічного виду, віку, ваги тіла, загального здоров'я, статі та режиму харчування суб'єкта, способу і часу введення, швидкості екскреції, поєднання ліків і серйозності конкретного стану, але, між тим, може бути легко визначений спеціалістом у цій галузі.

Сполуку формули I у деяких втіленнях вводять індивідууму у поєднанні (наприклад, в одній композиції або в окремих композиціях) з іншим терапевтичним агентом («комбінаційна терапія»). Сполука формули I може бути введена як добавка до іншого терапевтичного агента або може бути введена в окремій композиції. При введенні в окремих композиціях сполука формули I та інший терапевтичний агент можуть бути введені по суті одночасно або послідовно.

Таке комбінаційне лікування може включати, на додаток до сполук за винаходом, звичайну хірургію або радіотерапію чи хіміотерапію. Така хіміотерапія може включати один або більше з таких категорій протипухлинних агентів: (i) антипроліферативні/антинеопластичні ліки та їх комбінації; (ii) цитостатичні агенти; (iii) агенти, що інгібують інвазію ракових клітин; (iv) інгібітори функції фактору росту; (v) антиангіогенні агенти; (vi) агенти пошкодження судин; (vii) антисмислові терапії; (viii) підходи генної терапії; (ix) інтерферон; та (x) підходи імунотерапії.

Терапевтичні агенти для лікування респіраторних захворювань, які можуть бути введені у поєднанні зі сполукою формули I суб'єктові, включають, але не обмежуються цим, бета адренергіки, які включають бронходилатори, у тому числі албутерол, ізопротеренол сульфат, метапротеренол сульфат, тербуталін сульфат, пірбутерол ацетат і сальметерол формоторол; стероїди, у тому числі беклометазон дипропіонат, флунісолід, флутиказон, будесонід і триамцинолон ацетонід. Протизапальні ліки, які використовують у зв'язку з лікуванням респіраторних захворювань, включають стероїди, такі як беклометазон дипропіонат, триамцинолон ацетонід, флунісолід і флутиказон. Інші протизапальні ліки включають кромоглікати, такі як кромолін-натрій. Інші респіраторні ліки, які можуть розцінюватись як бронходилатори, включають антихолінергіки, у тому числі іпратропіум бромід. Антигістаміни включають, але не обмежуються цим, дифенгідрамін, карбіноксамін, клемастин, дименгідринат, пріламін, трипеленнамін, хлорфенірамін, бромфенірамін, гідроксизин, циклізин, меклізин, хлорциклізин, прометазин, доксиламін, лоратадин і терфенадин. Конкретні антигістаміни включають риноласт (Astelin®), кларатин (Claritin®), кларатин D (Claritin D®), телфаст (Allegra®), Zyrtec® і беконазе.

У деяких втіленнях сполуку формули I вводять у комбінаційній терапії з інтерферон-гама (IFN-гама), кортикостероїдом, таким як преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, гідрокортизон, кортизон, дексаметазон, бетаметазон тощо, або їх поєднанням для лікування інтерстиційного легеневого процесу, наприклад ідіоматичного фіброзу легенів.

У деяких втіленнях сполуку формули I вводять у комбінаційній терапії з відомим терапевтичним агентом, який використовують для лікування CF. Терапевтичні агенти, які використовують для лікування CF, включають, але не обмежуються цим, антибіотики; протизапальні агенти; ДНКазу (наприклад, рекомбінантна людська ДНКазу; пульмозим; дорназа альфа); муколітичні агенти (наприклад, N-ацетилцистеїн; Mucomyst™; Mucosil™); протинабрякові засоби; бронходилатори (наприклад, теофілін; іпратропій бромід); і подібне.

В іншому втіленні винаходу забезпечений виріб, або «набір», що містить матеріали, корисні для лікування порушень, описаних вище. В одному втіленні набір має у своєму складі контейнер, що містить композицію формули I або її метаболіт, сольват, таутомер або фармацевтично прийнятну сіль чи проліки. В одному втіленні винахід забезпечує набір для лікування опосередкованого рецептором TLR7 та/або TLR8 порушення. В іншому втіленні винахід забезпечує набір для стану або порушення, яке піддається лікуванню селективним модулюванням імунної системи суб'єкта. Набір може додатково мати у своєму складі етикетку або інформаційну вкладку, вставлену або пов'язану з контейнером. Підходящими контейнерами є, наприклад, пляшки, пляшечки, шприци, блістерні упаковки тощо. Контейнер може бути сформований з низки матеріалів, таких як скло або пластик. Контейнер уміщує сполуку формули I або її фармацевтичну композицію у кількості, ефективній

для лікування відповідного стану, і може мати отвір для стерильного доступу (наприклад, контейнер може бути мішечком для внутрішньовенного розчину або пляшечкою, що має пробку, яку можна проколоти голкою для підшкірного вливання). Етикетка або інформаційна вкладка вказує, що композицію використовують для лікування вибраного стану. В одному втіленні етикетка або інформаційна вкладка вказує, що композиція, яка містить сполуку формули I, може бути використана, наприклад, для лікування порушення, яке піддається лікуванню шляхом модулювання опосередкованої рецепторами TLR7 та/або TLR8 клітинної діяльності. Етикетка або інформаційна вкладка може також вказувати, що композиція може бути використана для лікування інших порушень. Альтернативно або додатково набір може також мати у своєму складі другий контейнер, що містить фармацевтично прийнятний буфер, такий як бактеріостатична вода для ін'єкцій (BWF1), фосфат-забуферений сольовий розчин, розчин Рингера та розчин декстрази. Він може додатково містити інші матеріали, бажані з позиції торгівлі та користувача, у тому числі інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки та шприци.

Набір може додатково мати у своєму складі вказівки щодо введення сполуки формули I та, якщо така є, другої фармацевтичної композиції. Наприклад, якщо набір має у своєму складі першу композицію, що містить сполуку формули I, і другу фармацевтичну композицію, набір може також мати у своєму складі вказівки для одночасного, послідовного або окремого введення першої та другої фармацевтичних композицій пацієнтові, який цього потребує.

В іншому втіленні набори є придатними для доставляння твердих пероральних форм сполуки формули I, таких як таблетки або капсули. Такий набір має у своєму складі, наприклад, низку порційних дозувань. Такі набори можуть містити картку, що мають дозування, орієнтовані у порядку їх використання за призначенням. Прикладом такого набору є «блістерна упаковка». Блістерні упаковки добре відомі у галузі упакування і їх широко використовують для пакування фармацевтичних порційних дозованих форм. Якщо бажано, може бути забезпечена пам'ятка, наприклад у вигляді цифр, літер або інших позначок, або календарна вкладка, на якій позначені дні у схемі лікування, в які можуть бути введені дозування.

Відповідно до одного втілення набір може мати у своєму складі (а) перший контейнер з уміщеною у ньому сполукою формули I; і необов'язково (b) другий контейнер з уміщеною у ньому другою фармацевтичною сполукою, причому друга фармацевтична композиція має у своєму складі другу сполуку, яка може бути ефективною у лікуванні стану або порушення, що піддається лікуванню селективною модуляцією опосередкованої рецепторами TLR7 та/або TLR8 клітинної діяльності. Альтернативно або додатково набір може також містити третій контейнер, який має у своєму складі фармацевтично прийнятний буфер, такий як бактеріостатична вода для ін'єкцій (BWF1), фосфат-забуферений сольовий розчин, розчин Рингера та розчин декстрази. Він може також містити інші

матеріали, бажані з позицій торгівлі та користування, у тому числі буфери, розріджувачі, фільтри, голки та шприци.

В деяких інших втіленнях, де набір має у своєму складі фармацевтичну композицію сполуки формули I і другу композицію, що містить другий терапевтичний агент, набір може мати у своєму складі контейнер для уміщування окремих композицій, такий як розподілена пляшка або розподілений пакет із фольги; однак, окремі композиції можуть також бути уміщені в одному, неподіленому контейнері. Звичайно набір має у своєму складі інструкцію щодо введення окремих компонентів. Форма набору забезпечує особливу перевагу, коли окремі компоненти вводять у різних формах дозування (наприклад, оральних і парентеральних), вводять у різні інтервали дозування або коли лікар, що робить призначення, вважає бажаним титрування окремих компонентів комбінації.

#### Приклади

Для ілюстрації винаходу подані наведені далі приклади. Однак, має бути зрозумілим, що ці приклади не обмежують винаходу і лише мають на меті запропонувати спосіб практичного застосування винаходу. Спеціалісти у цій галузі розуміють, що описані хімічні реакції можуть бути легко адаптовані для приготування низки інших сполук за винаходом, і вважається, що альтернативні способи приготування сполук за цим винаходом також входять в межі обсягу цього винаходу. Наприклад, синтез не наведених у прикладах сполук відповідно до винаходу може бути успішно здійснений шляхом модифікацій, що є очевидними для спеціалістів, наприклад, шляхом належного захисту інтерферувальних груп, застосування інших підходящих реактивів, відомих у цій галузі, окрім тих, що описані, та/або здійснення звичайних модифікацій реакційних умов. Альтернативно, інші реакції, описані тут або відомі у цій галузі, розглядатимуться як такі, що можуть бути застосовані для приготування інших сполук за винаходом.

В описаних нижче прикладах, якщо не вказано інакше, усі температури зазначені у градусах Цельсія. Реактиви були придбані у комерційних постачальників, таких як «Aldrich Chemical Company», «Lancaster», «TCI» або «Maybridge», і були використані без подальшого очищення, якщо не вказано інакше.

Наведені нижче реакції проводили звичайно при позитивному тиску азоту або аргону або з осушувальним патроном (якщо не вказано інакше) в безводних розчинниках, і реакційні колби звичайно обладнували резиновими мембранами для введення субстратів і реактивів через шприц. Складний посуд висушували у печі та/або шляхом нагрівання.

Колонкову хроматографію проводили на системі Біотаж (Biotage) (Виробник: «Duax Corporation»), яка має силікагелеву колонку, або на силікагелевому картриджі «SepPak» (Waters). Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР реєстрували на інструменті Varian при 400 МГц. Спектри  $^1\text{H}$ -ЯМР одержували як розчини  $\text{CDCl}_3$  (повідомлені у промілях), із використанням хлороформу як еталона (7,25 промілей). Коли повідомляли про пікові множинності, використовували такі скорочення: s (синглетний), d

(дублетний), t (триплетний), m (мультиплетний), br (розширений), dd (дублет дублетів), dt (дублет триплетів). Константи взаємодії, коли вони зазначені, повідомляли у Герцах (Гц).

#### Приклад 1

Синтез (1E, 4E)-етил 2-аміно-8-(перфторетил)-3H-бензо[b]азепін-4-карбоксилату (7)

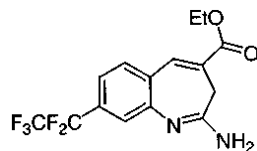


Схема реакції синтезованої сполуки (7) показана на Фігурі 1.

Етап А: Приготування калій 2,2,3,3,3-пентафторпропаноату: Пентафторпропіонову кислоту (20,5 г, 183 ммоль) повільно додавали до розчину  $\text{KOtBu}$  (29,9 г, 183 ммоль) в ефірі (400 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Через 30 хвилин видалили крижану доріжку. Після збовтування при кімнатній температурі впродовж 4 годин суспензію фільтрували, і осад промивали ефіром (200 мл). Чисту білу тверду речовину клали у вакуум на 16 годин перед використанням.

Етап В: Приготування 1-метил-4-(перфторетил)бензолу (2): Процедура адаптована з Syn. Comm., (1988) 18(9):965-972. Суміш йодиду міді (129 г, 679 ммоль), 1-йод-4-метилбензолу (1) (74 г, 339 ммоль) і калію 2,2,3,3,3-пентафторпропаноату (120 г, 594 ммоль) розчинили у ДМФ (500 мл) і нагрівали до  $120^\circ\text{C}$  впродовж 30 хвилин і потім нагрівали при  $160^\circ\text{C}$  впродовж 4 годин, після чого суміш залишили охолоджуватися до кімнатної температури. Додали воду (200 мл) і ефір (200 мл), і після збовтування впродовж 30 хвилин тверді речовини фільтрували і промивали ефіром. Фази відокремили, і органічний шар промили соляним розчином/водою (3x250 мл). Органічний шар висушували і концентрували для одержання 1-метил-4-(перфторетил)бензолу (66 г, 92%) у вигляді темної олії.

Етап С: Приготування 1-метил-2-нітро-4-(перфторетил)бензолу (3): Готували з 1-метил-4-(перфторетил)бензолу (1,95 г, 9,28 ммоль) з сірчаною та азотною кислотою, як описано у європейському патентному документі EP 0418175 (1,45 г, 61%).

Етап D: Приготування (E)-N,N-диметил-2-(2-нітро-4-(перфторетил)феніл)етенаміну (4): До розчину 1-метил-2-нітро-4-(перфторетил)бензолу (10,0 г, 39,2 ммоль) і піроллідину (2,79 г, 39,2 ммоль) у толуолі (250 мл) додали диметилформамід диметилацеталь (4,96 г, 39,2 ммоль). Суміш нагрівали до рефлюксу впродовж 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували у вакуумі, і одержану в результаті олію негайно використовували у наступній реакції.

Етап Е: Приготування 2-нітро-4-(перфторетил)бензальдегіду (5): До розчину сирового (E)-N,N-диметил-2-(2-нітро-4-(перфторетил)феніл)етенаміну (12,2 г, 39,2 ммоль) у ТГФ (300 мл) і pH 7,2 фосфатному буфері (300 мл) додали  $\text{NaIO}_4$  (29,3 г, 137,2 ммоль). Через 2,5 годин видалили аліквоту (~0,3 мл), відфільтрували



і висушили. Протонний ЯМР цього зразка показав, що реакція була завершена. Тверді речовини видалили, і осад на фільтрі промили EtOAc. Фільтрат промили соляним розчином (2x100 мл), висушили і концентрували. Концентрат очистили за допомогою флеш-хроматографії (100% гексану на 5% EtOAc) для одержання 2-нітро-4-(перфторетил)бензальдегіду (5,4 г, 52%).

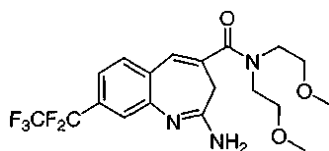
Етап F: Приготування (Е)-етил 2-(ціанометил)-3-(2-нітро-4-(перфторетил)феніл)акрилату (6): До розчину 2-нітро-4-(перфторетил)бензальдегіду (5,4 г, 20,1 ммоль) у толуолі (150 мл) додали  $\alpha$ -ціанометилкарбоетоксietиліден трифенілфосфоран (8,55 г, 22,1 ммоль). Суміш нагрівали до 75°C впродовж 30 хвилин. Реакцію залишили охолоджуватись, і розчинник видалили у вакуумі. Концентрат очистили за допомогою флеш-хроматографії (100% гексанів на 20% EtOAc) для одержання (Е)-етил 2-(ціанометил)-3-(2-нітро-4-(перфторетил)феніл)акрилату (6,00 г, 79%).

Етап G: Приготування (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (7): До розчину (Е)-етил 2-(ціанометил)-3-(2-нітро-4-(перфторетил)феніл)акрилату (2,60 г, 6,87 ммоль) додали залізний порошок (2,30 г, 41,2 ммоль). Суміш нагрівали до 90°C впродовж 5 годин. Після охолодження оцтову кислоту видалили у вакуумі, і одержану в результаті напівтверду речовину розчинили у 50% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл) і EtOAc (100 мл). Суміш фільтрували для видалення нерозчинного матеріалу, і фази відокремлювали. Водну фазу екстрагували EtOAc (2x100 мл). Поєднані органічні речовини висушували і концентрували. Концентрат очищували за допомогою флеш-хроматографії (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> на 2% MeOH) для одержання (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (1,8 г, 74 %). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,39 (t, 3H), 2,95 (s, 2H), 4,32 (q, 2H), 5,12 (br s, 1-2H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,80 (s, 1H).

На Фігурі 2 показана схема реакції синтезованої сполуки загальної формули (8). Наступні аміді готували, як показано на Фігурі 2.

#### Приклад 2

Синтез (1Е, 4Е)-2-аміно-N,N-біс(2-метоксietил)-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксаміду (9)

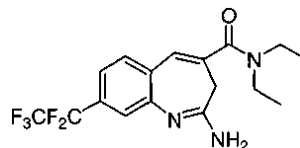


Триметилалюміній (0,34 мл 2,0 М розчину в толуолі) додали до біс(2-метоксietил)аміну (92 мг, 0,69 ммоль) у DCE (3 мл). Через 10 хвилин додали твердий (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилат (80 мг, 0,23 ммоль), і посудину запаляли та нагрівали до 75°C впродовж 16-20 годин. Після охолодження реакцію погасили насиченою сегнетовою сіллю (2 мл), і через 20 хвилин суміш розподілили між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) і соляним розчином (50 мл). Фази відокремили, і водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20 мл).

Поєднані органічні речовини висушили і концентрували. Сирий матеріал очистили препаративною тонкошаровою хроматографією (2, 0,5 мм планшети, елюювання 5-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з 4-6 краплями NH<sub>4</sub>OH). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,81 (s, 2H), 3,36 (s, 6H), 3,55-3,74 (m, 8H), 6,98 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,39 (s, 1H).

#### Приклад 3

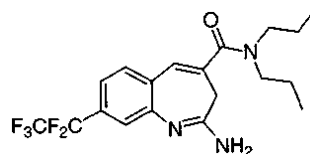
Синтез (1Е, 4Е)-2-аміно-N,N-діетил-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксаміду (10)



Сполуку (9) готували, як описано у прикладі 2, для одержання 17 мг (21%) бажаного продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,22-1,27 (m, 6H), 1,78 (s, 2H), 3,49-3,56 (m, 4H), 5,04 (br s, 1 h), 6,98 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,48 (s, 1H).

#### Приклад 4

Синтез (1Е, 4Е)-2-аміно-8-(перфторетил)-N,N-дипропіл-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксаміду (11)

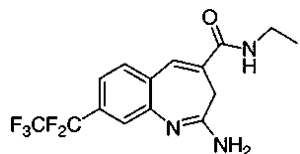


Сполуку (10) готували, як описано у прикладі 2, для одержання 24 мг (28%) бажаного продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,85-0,94 (m, 6H), 1,61-1,71 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 3,40-3,55 (m, 4H), 6,81 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,48 (s, 1H).

На Фігурі 3 показана схема реакції синтезованих сполук загальної формули (12). Наступні аміді готували, як показано на Фігурі 3.

#### Приклад 5

Синтез (1Е, 4Е)-2-аміно-N-етил-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксаміду (15)



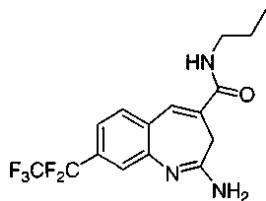
Етап A: Приготування (1Е, 4Е)-етил 2-(терт-бутоксикарбоніл)-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (13): До розчину (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (7) (2,28 г, 6,55 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) додали Вос ангідрид (1,43 г, 6,55 ммоль). Через 24 години суміш концентрували і очищували за допомогою флеш-хроматографії (100% гексанів на 10% EtOAc) для одержання (1Е, 4Е)-етил 2-(терт-бутоксикарбоніл)-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (1,94 г, 66%).

Етап В: Приготування (1Е, 4Е)-2-(терт-бутоксикарбоніл)-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксильної кислоти (14): До розчину (1Е, 4Е)-етил 2-(терт-бутоксикарбоніл)-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату у ТГФ/Н<sub>2</sub>О (4:1, 10 мл) додали LiOH·Н<sub>2</sub>О (42 мг, 1,00 ммоль). Через 4 години суміш зробили кислотною (рН 4) 10% лимонною кислотою і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x100 мл). Поєднані органічні речовини висушили і концентрували. Матеріал використовували без додаткового очищення.

Етап С: Приготування (1Е, 4Е)-2-аміно-N-етил-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксаміду (15): До розчину тріетиламін (76 мг, 0,750 ммоль), РубОР (143 мг, 0,275 ммоль) і (1Е, 4Е)-2-(терт-бутоксикарбоніл)-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксильної кислоти (105 мг, 0,250 ммоль) у ДМФ (4 мл) додали етиламіну гідрохлорид (41 мг, 0,500 ммоль). Після збовтування впродовж 14 годин суміш розподілили між EtOAc (50 мл) і соляним розчином (100 мл). Фази відокремили, і органічний шар промили водою (3x100 мл). Поєднані органічні речовини висушили і концентрували. Сирий осад перемістили у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (~1:1, 50 мл) і збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Летучі речовини видалили у вакуумі, і осад розподілили між EtOAc і 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1:1, 100 мл). Фази відокремили, і водний шар екстрагували EtOAc (2x50 мл). Поєднані органічні речовини висушили і концентрували. Концентрат очищували препаративною тонкошаровою хроматографією (2, 0,5 мм планшети елювання 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з 4-6 краплями NH<sub>4</sub>OH) для одержання (1Е, 4Е)-2-аміно-N-етил-8-(перфторетил)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксаміду (6,5 мг, 8%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (t, 2H), 2,94 (s, 2H), 3,41-3,48 (m, 2H), 5,15 (br s, 1H), 6,08 (br s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,47 (s, 1H).

#### Приклад 6

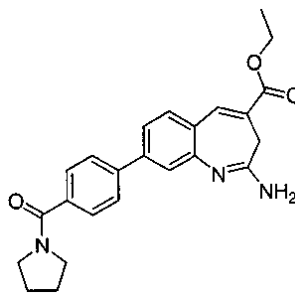
Синтез (1Е, 4Е)-2-аміно-8-(перфторетил)-N-пропіл-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксаміду (16)



Сполуку (16) готували, як описано у прикладі 5, замінюючи пропіламін етиламінігідрохлоридом, для одержання 16 мг (45%) бажаного продукту. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99 (s, 3H), 1,59-1,68 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 3,34-3,92 (m, 2H), 5,19 (br s, 1H), 6,14 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (s, 1H).

#### Приклад 7

Синтез (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-(4-(пірролідин-1-карбоніл)феніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксаміду (24)



Реакційна схема синтезованої сполуки (24) показана на Фігурі 4.

Етап А: Приготування (Е)-2-(4-бром-2-нітрофеніл)-N,N-диметилетенаміну (18): До розчину 1-метил-2-нітро-4-бромбензолу (17) (29,86 г, 138,2 ммоль) у толуолі (200 мл) додали диметилформамід диметилацеталь (17,52 г, 138,2 ммоль). Суміш нагрівали до рефлюксу впродовж 14 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували у вакуумі, і одержану в результаті олію негайно використовували у наступній реакції.

Етап В: Приготування 4-бром-2-нітробензальдегіду (19): До розчину сирого (Е)-2-(4-бром-2-нітрофеніл)-N,N-диметилетенаміну (35,5 г, 131 ммоль) у ТГФ (300 мл) і рН 7,2 фосфатному буфері (300 мл) додали NaIO<sub>4</sub> (56,0 г, 262 ммоль). Тверді речовини видалили, і осад на фільтрі промили EtOAc (200 мл). Фільтрат промили соляним розчином (2x100 мл), висушили і концентрували. Концентрат очистили за допомогою флеш-хроматографії (5% EtOAc/гексанів на 10% EtOAc/гексанів) для одержання 4-бром-2-нітробензальдегіду (8,41 г, 28% вихід).

Етап С: Приготування (Е)-етил 3-(4-бром-2-нітрофеніл)-2-(ціанометил)акрилату (20): До розчину 4-бром-2-нітробензальдегіду (3,45 г, 15,0 ммоль) у толуолі (15 мл) додали α-ціанометилкарбоетоксietиліден трифенілфосфоран (6,10 г, 15,7 ммоль). Суміш нагрівали до 75°C впродовж 16 годин. Реакцію залишили охолоджуватись, і розчинник видалили у вакуумі. Концентрат очистили за допомогою флеш-хроматографії (100% гексанів на 20% EtOAc) для одержання (Е)-етил 3-(4-бром-2-нітрофеніл)-2-(ціанометил)акрилату (2,25 г, 44% вихід) як не білої твердої речовини.

Етап D: Приготування (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-бром-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксаміду (21): До розчину (Е)-етил 3-(4-бром-2-нітрофеніл)-2-(ціанометил)акрилату (1,00 г, 2,9 ммоль) в оцтовій кислоті (25 мл) додали залізний порошок (1,10 г, 19,0 ммоль). Суміш нагрівали до 90°C впродовж 5 годин. Після охолодження оцтову кислоту видалили у вакуумі, і одержану напівтверду речовину розчинили у 50% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 мл) і EtOAc (100 мл). Суміш фільтрували для видалення нерозчинного матеріалу, і фази відокремлювали. Водну фазу екстрагували EtOAc (2x100 мл). Поєднані органічні речовини висушили і концентрували. Концентрат очистили за допомогою флеш-хроматографії (Biotage 40 м, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) для одержання (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-бром-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксаміду (0,52 г, 57%).

Етап Е: Приготування (1Е, 4Е)-етил-8-бром-2-(терт-бутоксикарбоніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (22): До розчину  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл), що містить (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-бром-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилат (198 мг, 0,640 ммоль), додали Вос ангідрид (140 мг, 0,640 ммоль). Розчин збовтували при кімнатній температурі впродовж 72 годин. Реакцію концентрували до сухості і очистили колонковою хроматографією (Biotage 12 м, 4:1 гексанів:EtOAc) для одержання (1Е, 4Е)-етил-8-бром-2-(терт-бутоксикарбоніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (245 мг, 94% вихід) у вигляді білої твердої речовини.

Етап F: Приготування (1Е, 4Е)-етил-2-(терт-бутоксикарбоніл)-8-(4-(пірролідин-1-карбоніл)феніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (23): До розчину етанолу (15 мл), що містить  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (938 мг, 4,42 ммоль), 4-(пірролідин-1-карбоніл)фенілбороновою кислотою (785 мг, 3,58 ммоль), і (1Е, 4Е)-етил-8-бром-2-(терт-бутоксикарбоніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (489 мг, 1,19 ммоль), додали ацетат паладію (80,5 мг, 0,358 ммоль). Реакцію нагрівали до 60°C впродовж 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували до сухості. Коричневу олію очищували планшетом препаративною рідиною хроматографією (100% EtOAc) для одержання (1Е, 4Е)-етил-2-(терт-бутоксикарбоніл)-8-(4-(пірролідин-1-карбоніл)феніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (277 мг, 46% вихід) у вигляді жовто-коричневої олії.

Етап G: Приготування (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-(4-(пірролідин-1-карбоніл)феніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (24): (1Е, 4Е)-етил-2-(терт-бутоксикарбоніл)-8-(4-(пірролідин-1-карбоніл)феніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилат (110 мг, 0,218 ммоль) розбавили розчином 1:4 TFA: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл). Реакцію збовтували при кімнатній температурі впродовж 1 години і потім розбавили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічну фазу промили 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  і соляним розчином (30 мл). Розчин  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , відфільтрували і концентрували для одержання (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-(4-(пірролідин-1-карбоніл)феніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (88 мг, 81% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39 (t, 3H), 1,88-1,99 (m, 4H), 2,98 (s, 2H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,66-3,69 (m, 2H), 4,30-4,35 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,84 (s, 1H).

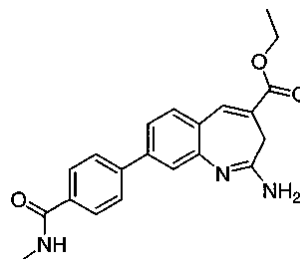
#### Приклад 8

Синтез (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-(4-(метоксикарбоніл)феніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (25)

Сполуку (25) готували відповідно до загальних процедур, описаних у прикладі 7, замінюючи 4-(метоксикарбоніл)фенілборонову кислоту 4-(пірролідин-1-карбоніл)фенілбороною кислотою, для одержання (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-(4-(метоксикарбоніл)феніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (17 мг, 0,031 ммоль, 54% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39 (t, 3H), 2,99 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,71 (dd, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

#### Приклад 9

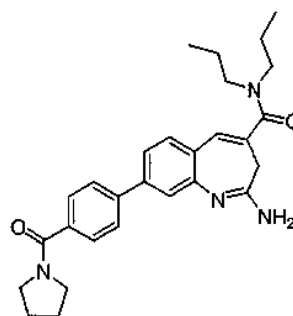
Синтез (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-(4-(метилкарбамоїл)феніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (26)



Сполуку (26) готували відповідно до загальних процедур, описаних у прикладі 7, замінюючи 4-(метилкарбамоїл)фенілборонову кислоту 4-(пірролідин-1-карбоніл)фенілбороною кислотою, для одержання (1Е, 4Е)-етил 2-аміно-8-(4-(метоксикарбоніл)феніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксилату (1 мг, 0,031 ммоль, 21% вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39 (t, 3H), 2,98 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,31-4,36 (q, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,83-7,85 (m, 3H).

#### Приклад 10

Синтез (1Е, 4Е)-2-аміно-N,N-дипропіл-8-(4-(пірролідин-1-карбоніл)феніл)-3Н-бензо[б]азепін-4-карбоксаміду (27)



Сполуку (27) готували зі сполуки (24) способом, подібним до описаного у прикладі 2, для одержання 49 мг (43%) бажаної сполуки.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93 (t, 6H), 1,63-1,71 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 3,40-3,51 (m, 6H), 3,67 (t, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (q, 4H).

Активність сполук цього винаходу може бути визначена подальшими аналізами.

#### Приклад 11

##### НЕК/TLR аналізи

Клітини людської ембріональної нирки (НЕК), які стійко експресують різні людські гени рецептора TLR, включаючи рецептори TLR7 і TLR8, і репортерний ген NFkB-люцифери інкубували з різними концентраціями сполуки впродовж ночі. Кількість індукованої люцифери вимірювали шляхом зчитування оптичної щільності при 650 нм. Сполуки за цим винаходом мають  $\text{MC}_{50}$  100 мкм або менше, де  $\text{MC}_{50}$  визначають як концентрацію, при якій спостерігають 50% максимальної індукції.

#### Приклад 12

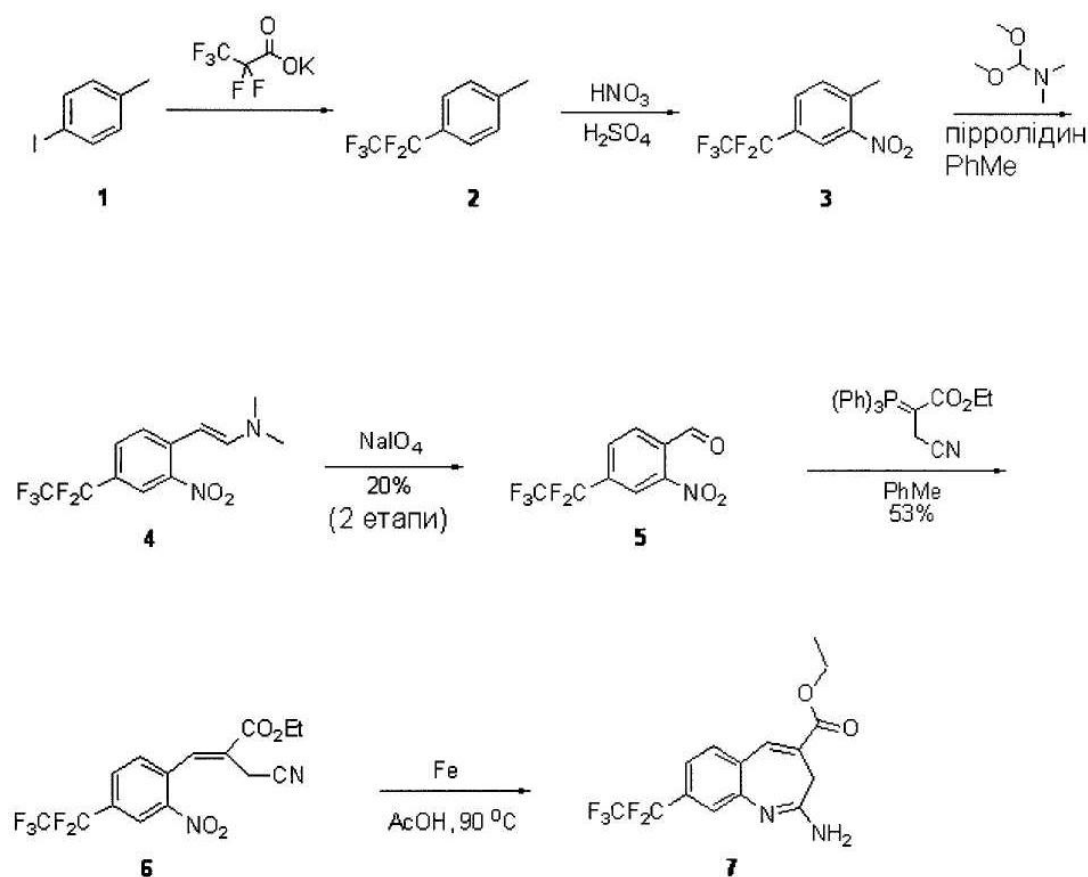
РВМС аналізи для рецепторів TLR7 і TLR8

Периферійні одноклітинні клітини крові (РВМС) з людської крові ізолювали, використовуючи BD Вакутейнерні клітинні препаративні пробірки з дигідратом цитрату натрію. Клітини інкубували зі сполукою впродовж ночі. Активність рецептора TLR8 аналізували шляхом вимірювання кількості  $\text{TNF}\alpha$  в супернатантах за допомогою ELISA. Активність рецептора TLR7 аналізували шляхом вимірювання кількості  $\text{IFN}\alpha$  в супернатантах за допомогою ELISA (науково-дослідні системи). Сполуки цього винаходу мали  $\text{MC}_{50}$  100 мкм або менше, де  $\text{MC}_{50}$  є концентрацією, при якій спостерігають 50% максимальної індукції.

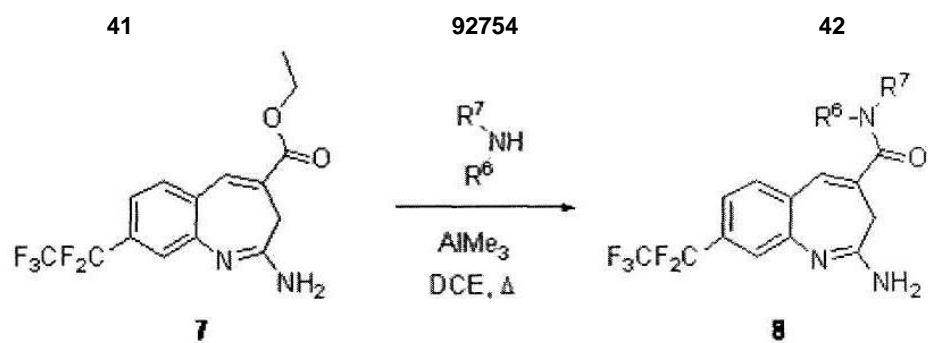
Наведений вище опис вважається ілюстративним лише відносно принципів винаходу. Крім того, оскільки численні модифікації і зміни будуть оче-

видними спеціалістам у цій галузі, не бажано обмежувати винахід конкретною конструкцією та показаним способом, як описано вище. Відповідно, усі підходящі модифікації та еквіваленти можуть розглядатися як такі, що охоплюються обсягом цього винаходу, як визначено наведеною нижче формулою винаходу.

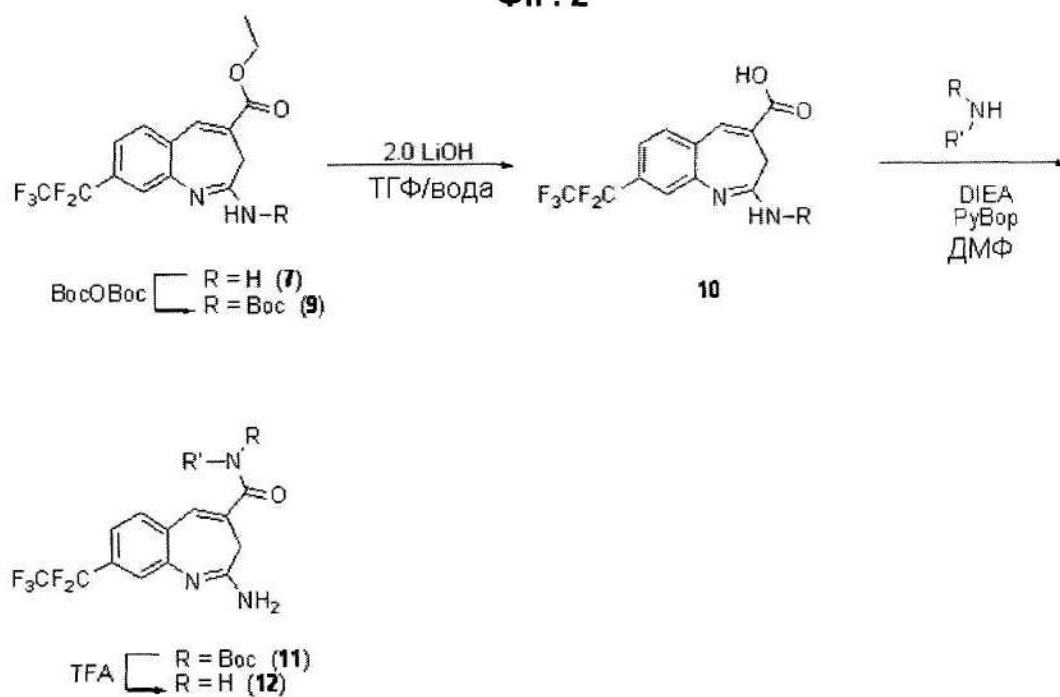
Слова «містити», «що містить», «включати», «включаючи» та «включає» при використанні у цьому описі та наведеній далі формулі винаходу призначені для уточнення присутності зазначених ознак, цілих чисел, компонентів або етапів, але вони не виключають присутності або додавання однієї або більше інших ознак, цілих чисел, компонентів, етапів або груп.



ФІГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3

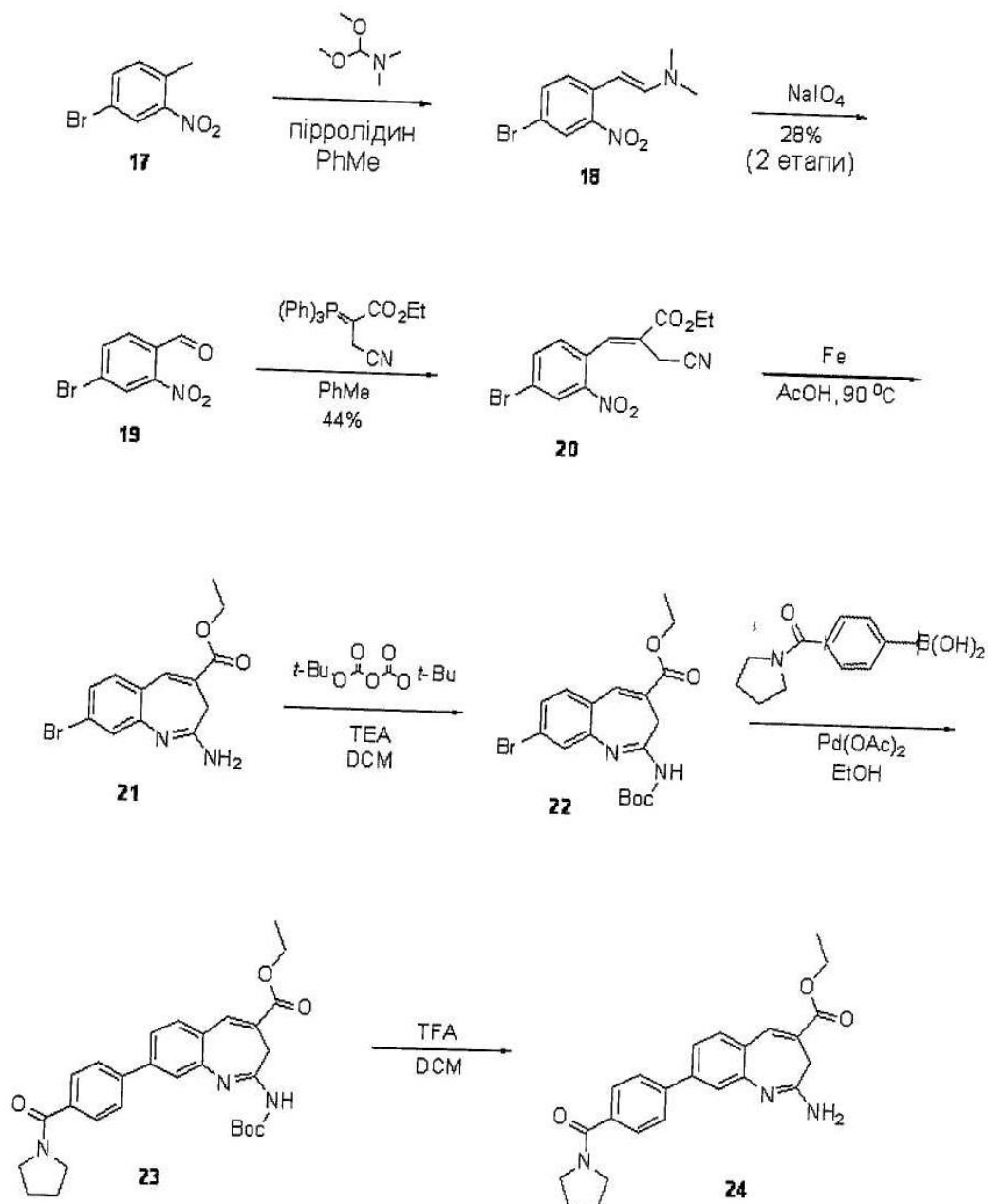


FIG. 4