



(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41625 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/12**
(43) Date de publication : **28.02.2019**

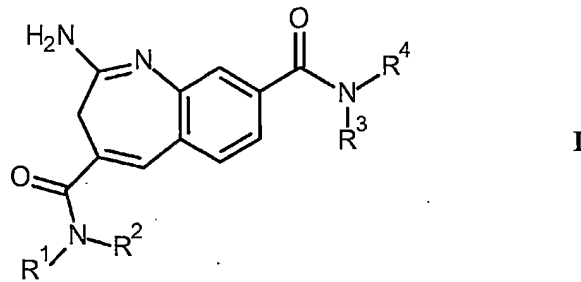
-
- (21) N° Dépôt : **41625**
(22) Date de Dépôt : **03.03.2016**
(30) Données de Priorité : **06.03.2015 WO PCT/CN2015/073775**
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/054487 03.03.2016**
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP16707464.0
(71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
(72) Inventeur(s) : **YUN, Hongying ; WANG, Lisha ; ZHANG, Weixing ; ZHU, Wei ; HOVES, Sabine**
(74) Mandataire : **SABA&CO**

-
- (54) Titre : **COMPOSÉS DE BENZAZÉPINE DICARBOXAMIDE**
(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés benzazépine dicarboxamide de formule (I) dans laquelle R1 à R4 sont tels que définis dans la description et dans les revendications, ainsi que des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci. Lesdits composés sont des agonistes de TLR et peuvent par conséquent être utiles comme médicaments pour le traitement de maladies telles que le cancer, les maladies auto-immunes, l'inflammation, le sepsis, l'allergie, l'asthme, le rejet de greffe, la réaction du greffon contre l'hôte, les immunodéficiences et les maladies infectieuses.

COMPOSÉS DE BENZAZÉPINE DICARBOXAMIDE

Revendications

1. Composé de formule



5 dans laquelle

R¹ représente un alkyle en C₃₋₇,

R² est choisi dans le groupe constitué par un alkyle en C₁₋₇, un hydroxy-alkyle en C₁₋₇, un alcényle en C₂₋₇, un alcynyle en C₃₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un halogéno-alkyle en C₁₋₇, un cycloalkyle en C₃₋₇-alkyle en C₁₋₇ et un phényl-alkyle en C₁₋₇, dans lequel le phényle est non substitué ou substitué par un amino-alkyle en C₁₋₇ ;

10

R³ représente un hydrogène ;

R⁴ est choisi dans le groupe constitué par

un phényle, ledit phényle étant non substitué ou substitué par un ou deux groupes
 15 choisis dans le groupe constitué par un alkyle en C₁₋₇, un halogène, un halogéno-alkyle en C₁₋₇, un alcoxy en C₁₋₇, un hydroxy-alkyle en C₁₋₇, un amino-alkyle en C₁₋₇, un alkyle en C₁₋₇-amino-alkyle en C₁₋₇, un di-alkyle en C₁₋₇-amino-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcényle en C₂₋₇, un alkyle en C₁₋₇-amino-alcényle en C₂₋₇, un di-alkyle en C₁₋₇-amino-alcényle en C₂₋₇, un amino-alcynyle en C₂₋₇, un alkyle en
 20 C₁₋₇-amino-alcynyle en C₂₋₇, un di-alkyle en C₁₋₇-amino-alcynyle en C₂₋₇, un benzyloxycarbonylamino-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alcoxy en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un alkylsulfonyle en C₁₋₇, un

hétérocyclycarbone et un phényl-alkyle en C_{1-7} , dans lequel le phényle est non substitué ou substitué par un alcoxy en C_{1-7} ou un amino-alkyle en C_{1-7} , ou

un hétéroaryle, ledit hétéroaryle étant un cycle aromatique à 5 ou 6 chaînons, contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi N, O ou S, choisi dans le groupe constitué
5 par un imidazolyle, un pyrazolyle, un oxazolyle, un thiazolyle, un pyridyle, un pyridazinyle et un pyrimidinyle, et étant non substitué ou substitué par un ou deux groupes choisis dans le groupe constitué par un alkyle en C_{1-7} , un halogène, un halogéno-alkyle en C_{1-7} , un alcoxy en C_{1-7} , un hydroxy-alkyle en C_{1-7} , un amino-alkyle en C_{1-7} , un alkyle en C_{1-7} -amino-alkyle en C_{1-7} , un di-alkyle en C_{1-7} -amino-alkyle en C_{1-7} , un amino-alcényle en C_{2-7} , un alkyle en C_{1-7} -amino-alcényle en C_{2-7} , un di-
10 alkyle en C_{1-7} -amino-alcényle en C_{2-7} , un amino-alcynyle en C_{2-7} , un alkyle en C_{1-7} -amino-alcynyle en C_{2-7} , un di-alkyle en C_{1-7} -amino-alcynyle en C_{2-7} , un benzyloxy-carbonylamino-alkyle en C_{1-7} , un amino-alcoxy en C_{1-7} , un amino-alcoxy en C_{1-7} -alcoxy en C_{1-7} , un amino-alcoxy en C_{1-7} -alkyle en C_{1-7} , un amino-alcoxy en C_{1-7} -alcoxy en C_{1-7} -alkyle en C_{1-7} , un alkylsulfonyle en C_{1-7} , un
15 hétérocyclycarbone et un phényl-alkyle en C_{1-7} , dans lequel le phényle est non substitué ou substitué par un alcoxy en C_{1-7} ou un amino-alkyle en C_{1-7} ,

ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle R^1 représente un
20 propyle ou un butyle.

3. Composé de formule I selon les revendications 1 ou 2, dans laquelle R^2 est choisi dans le groupe constitué par un alkyle en C_{1-7} , un alcynyle en C_{3-7} , un halogéno-alkyle en C_{1-7} , un cycloalkyle en C_{3-7} -alkyle en C_{1-7} et un hydroxy-alkyle en C_{1-7} .

4. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle
25 R^2 représente un alkyle en C_{1-7} .

5. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle R^4 représente un cycle hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi N, O ou S et étant non substitué ou substitué par un ou deux groupes choisis dans le groupe constitué par un alkyle en C_{1-7} , un halogène, un halogéno-alkyle en C_{1-7} , un
30 alcoxy en C_{1-7} , un hydroxy-alkyle en C_{1-7} , un amino-alkyle en C_{1-7} , un alkyle en

C₁₋₇-amino-alkyle en C₁₋₇, un di-alkyle en C₁₋₇-amino-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcényle en C₂₋₇, un alkyle en C₁₋₇-amino-alcényle en C₂₋₇, un di-alkyle en C₁₋₇-amino-alcényle en C₂₋₇, un amino-alcynyle en C₂₋₇, un alkyle en C₁₋₇-amino-alcynyle en C₂₋₇, un di-alkyle en C₁₋₇-amino-alcynyle en C₂₋₇, un benzyloxycarbonylamino-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alcoxy en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un alkylsulfonyle en C₁₋₇, un hétérocyclylcarbonyle et un phényl-alkyle en C₁₋₇, dans lequel le phényle est non substitué ou substitué par un alcoxy en C₁₋₇ ou un amino-alkyle en C₁₋₇.

6. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle R⁴ représente un cycle hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi N, O ou S et étant substitué par un ou deux groupes choisis dans le groupe constitué par un alkyle en C₁₋₇, un halogène, un alcoxy en C₁₋₇, un hydroxy-alkyle en C₁₋₇, un amino-alkyle en C₁₋₇, un di-alkyle en C₁₋₇-amino-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcényle en C₂₋₇, un amino-alcynyle en C₂₋₇, un benzyloxycarbonylamino-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇ et un phényl-alkyle en C₁₋₇, dans lequel le phényle est non substitué ou substitué par un alcoxy en C₁₋₇ ou un amino-alkyle en C₁₋₇.

7. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans laquelle le cycle hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons est un pyridyle.

8. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle R⁴ représente un phényle, ledit phényle étant non substitué ou substitué par un ou deux groupes choisis dans le groupe constitué par un alkyle en C₁₋₇, un halogène, un halogéno-alkyle en C₁₋₇, un alcoxy en C₁₋₇, un hydroxy-alkyle en C₁₋₇, un amino-alkyle en C₁₋₇, un alkyle en C₁₋₇-amino-alkyle en C₁₋₇, un di-alkyle en C₁₋₇-amino-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcényle en C₂₋₇, un alkyle en C₁₋₇-amino-alcényle en C₂₋₇, un di-alkyle en C₁₋₇-amino-alcényle en C₂₋₇, un amino-alcynyle en C₂₋₇, un alkyle en C₁₋₇-amino-alcynyle en C₂₋₇, un di-alkyle en C₁₋₇-amino-alcynyle en C₂₋₇, un benzyloxycarbonylamino-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alcoxy en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un alkylsulfonyle en C₁₋₇, un hétérocyclylcarbonyle et un phényl-alkyle en C₁₋₇, dans lequel le phényle est non substitué ou substitué par un alcoxy en C₁₋₇ ou un amino-alkyle en C₁₋₇.

9. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou 8, dans

laquelle R⁴ représente un phényle, ledit phényle étant non substitué ou substitué par un ou deux groupes choisis dans le groupe constitué par un alkyle en C₁₋₇, un halogène, un halogéno-alkyle en C₁₋₇, un alcoxy en C₁₋₇, un amino-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alcoxy en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un alkylsulfonyle en C₁₋₇ et un hétérocyclylcarbonyle.

10. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ou 8 à 9, dans laquelle R⁴ représente un phényle substitué par un groupe choisi dans le groupe constitué par un alkyle en C₁₋₇, un halogène, un halogéno-alkyle en C₁₋₇, un alcoxy en C₁₋₇, un amino-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alcoxy en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un amino-alcoxy en C₁₋₇-alcoxy en C₁₋₇-alkyle en C₁₋₇, un alkylsulfonyle en C₁₋₇ et un hétérocyclylcarbonyle.

11. Composé de formule I selon la revendication 1, choisi dans le groupe constitué par :

- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-(3-pyridyl)-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 15 le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-pyrimidin-5-yl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-(4-pyridyl)-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-phényl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-[6-(aminométhyl)-3-pyridyl]-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 20 le 2-amino-*N8*-[5-(hydroxyméthyl)-3-pyridyl]-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-[6-(hydroxyméthyl)-3-pyridyl]-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(3-méthylsulfonylphényl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 25 le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-thiazol-5-yl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(4-chlorophényl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-thiazol-2-yl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(3-méthylimidazol-4-yl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(4-fluorophényl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 5 le 2-amino-*N8*-(*m*-tolyl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-[3-(pyrrolidine-1-carbonyl)phényl]-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-[5-(pyrrolidine-1-carbonyl)-3-pyridyl]-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 10 le 2-amino-*N8*-[3-(2-aminoéthyl)phényl]-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(5-méthyl-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(3-fluorophényl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(5-fluoro-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 15 le 2-amino-*N8*-(2-méthyl-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(6-méthyl-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(3,5-diméthylphényl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-[4-(aminométhyl)phényl]-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 20 le 2-amino-*N8*-[4-(2-aminoéthyl)phényl]-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N4*-(3-hydroxypropyl)-*N8*-(*m*-tolyl)-*N4*-propyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(*o*-tolyl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-(*p*-tolyl)-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(3-éthylphényl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(3-méthoxyphényl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-[3-(trifluorométhyl)phényl]-*3H*-1-benzazépine-4,8-
5 dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(3-chlorophényl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-[5-(aminométhyl)-3-pyridyl]-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-
dicarboxamide,
- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-pyridazin-4-yl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 10 le 2-amino-*N8*-(6-éthoxy-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-[3-(aminométhyl)phényl]-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-
dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(1-méthylpyrazol-3-yl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-oxazol-2-yl-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 15 le 2-amino-*N4*-(3-hydroxypropyl)-*N4*-propyl-*N8*-(3-pyridyl)-*3H*-1-benzazépine-4,8-
dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(5-méthoxy-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(*m*-tolyl)-*N4*-propyl-*N4*-prop-2-ynyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N4,N4*-dibutyl-*N8*-(*m*-tolyl)-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 20 le 2-amino-*N8*-[3-(aminométhyl)-5-méthyl-phényl]-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-
dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(5-éthoxy-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-[3-[2-(2-aminoéthoxy)éthoxy]phényl]-*N4,N4*-dipropyl-*3H*-1-benzazépine-4,8-
dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[5-(5-aminopentoxy)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[3-[2-(2-aminoéthoxy)éthoxyméthyl]phényl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

5 le 2-amino-*N*8-[5-(3-aminoprop-1-ynyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*4-[3-[2-(2-aminoéthoxy)éthoxy]propyl]-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

10 le 2-amino-*N*8-[5-(3-aminopropyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-*N*4-(3,3,3-trifluoropropyl)-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[5-[(*E*)-3-aminoprop-1-ényl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

15 le 2-amino-*N*4-(cyclopropylméthyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

12. Composé de formule I selon la revendication 1, choisi dans le groupe constitué par :

20 le 2-amino-*N*8-[3-(2-aminoéthyl)phényl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*4-isobutyl-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*4-[3-(3-aminopropoxy)propyl]-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

25 le 2-amino-*N*8-[3-(5-aminopentyl)phényl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[4-(5-aminopentyl)phényl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-

dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[3-(3-aminopropyl)phényl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

5 le 2-amino-*N*4-[[4-(aminométhyl)phényl]méthyl]-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[4-(3-aminopropyl)phényl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[4-(3-aminopropyl)phényl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

10 le 2-amino-*N*8-[3-(2-aminoéthyl)-4-fluoro-phényl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[3-(2-aminoéthyl)-5-chloro-phényl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

15 le 2-amino-*N*4-butyl-*N*4-(2-hydroxyéthyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[5-(2-aminoéthoxy)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le benzyl-*N*-[[5-[[2-amino-4-(dipropylcarbamoyl)-3*H*-1-benzazépine-8-carbonyl]amino]-3-pyridyl]méthyl]carbamate,

20 le 2-amino-*N*8-[5-[(*E*)-3-aminoprop-1-ényl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[5-(2-phényléthyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

25 le 2-amino-*N*8-[5-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[5-[2-[4-(aminométhyl)phényl]éthyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-

benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[5-(5-aminopentyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

5 le 2-amino-*N*8-[5-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[5-(6-aminohexyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[6-(3-aminopropyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

10 le 2-amino-*N*8-[5-(4-aminobutyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[6-(4-aminobutyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

15 le 2-amino-*N*8-[5-[(diméthylamino)méthyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*4-(cyclopropylméthyl)-*N*8-(5-éthoxy-3-pyridyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[5-(2-aminoéthyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

20 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

13. Composé de formule I selon la revendication 1, choisi dans le groupe constitué par :

le 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-(3-pyridyl)-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-pyrimidin-5-yl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-(4-chlorophényl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

25 le 2-amino-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-[3-(pyrrolidine-1-carbonyl)phényl]-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(6-méthyl-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(3,5-diméthylphényl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 5 le 2-amino-*N4*-(3-hydroxypropyl)-*N8*-(*m*-tolyl)-*N4*-propyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-(*p*-tolyl)-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(3-éthylphényl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(3-méthoxyphényl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 10 le 2-amino-*N8*-(3-chlorophényl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-[5-(aminométhyl)-3-pyridyl]-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-pyridazin-4-yl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(6-éthoxy-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 15 le 2-amino-*N8*-(5-méthoxy-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(5-éthoxy-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-[3-[2-(2-aminoéthoxy)éthoxyméthyl]phényl]-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- le 2-amino-*N8*-(*m*-tolyl)-*N4*-propyl-*N4*-(3,3,3-trifluoropropyl)-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- 20 le 2-amino-*N4*-(cyclopropylméthyl)-*N8*-(*m*-tolyl)-*N4*-propyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,
- et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

14. Composé de formule I selon la revendication 1, choisi dans le groupe constitué par :

le 2-amino-*N*8-[3-(2-aminoéthyl)phényl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*4-isobutyl-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

le 2-amino-*N*8-[3-(3-aminopropyl)phényl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-
5 dicarboxamide,

le benzyl-*N*-[[5-[[2-amino-4-(dipropylcarbamoyl)-3*H*-1-benzazépine-8-carbonyl]amino]-3-pyridyl]méthyl]carbamate,

le 2-amino-*N*8-[5-(2-phényléthyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

10 le 2-amino-*N*4-(cyclopropylméthyl)-*N*8-(5-éthoxy-3-pyridyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazépine-4,8-dicarboxamide,

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15 15. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour une utilisation comme médicament.

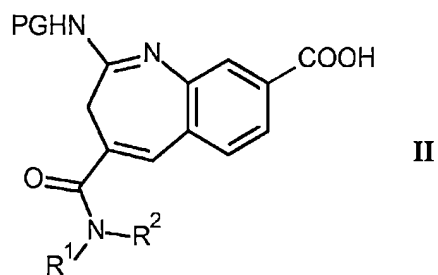
16. Composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour une utilisation comme médicament pour le traitement de maladies qui peuvent être médiées par des agonistes des TLR, choisies dans le groupe constitué par un cancer, des maladies auto-immunes, une inflammation, une septicémie, une allergie, un asthme, un rejet de greffe, une maladie du greffon contre l'hôte, des immunodéficiences et des maladies infectieuses.

20 17. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 et un véhicule et/ou un adjuvant pharmaceutiquement acceptable.

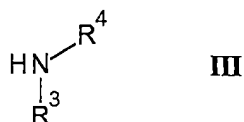
18. Procédé de fabrication d'un composé de formule I tel que défini dans la revendication 1, lequel procédé comprend :

25 a) le couplage d'un composé de formule II

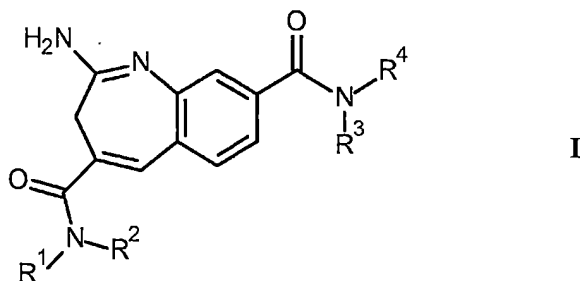
12



dans laquelle R^1 et R^2 sont tels que définis dans la revendication 1 et PG représente un groupe protecteur, avec un composé de formule III



- 5 dans laquelle R^3 et R^4 sont tels que définis dans la revendication 1, dans des conditions basiques en présence d'un agent de couplage et l'élimination du groupe protecteur PG dans des conditions acides pour obtenir un composé de formule I



- 10 dans laquelle les R^1 à R^4 sont tels que définis dans la revendication 1, et, si souhaité, la conversion du composé obtenu en un sel pharmaceutiquement acceptable.