



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 123**

51 Int. Cl.:  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08788941 .6**  
96 Fecha de presentación : **22.07.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2188280**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2010**

54 Título: **Imidazopiridinonas.**

30 Prioridad: **03.08.2007 US 953707 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.05.2011**

73 Titular/es: **Pfizer Limited**  
**Ramsgate Road**  
**Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es: **Jones, Peter;**  
**Pryde, David, Cameron y**  
**Tran, Thien, Duc**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 123 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

## Imidazopiridinonas

La invención se refiere a imidazopiridinonas, a su uso en medicina, a composiciones que las contienen, a procedimientos para su preparación y a intermedios usados en tales procedimientos.

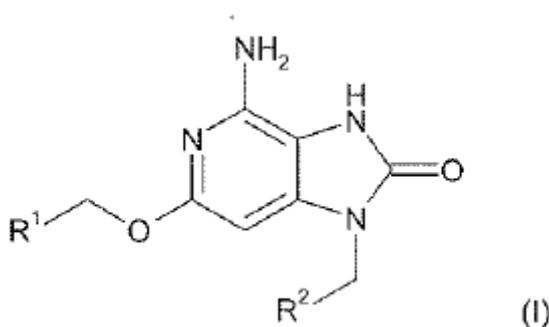
- 5 Los receptores de tipo Toll (TLR) son proteínas transmembrana primarias caracterizadas por un dominio extracelular rico en leucina y una cola citoplasmática que contiene una región conservada llamada dominio del receptor Toll/IL-1 (TIR). Se expresan predominantemente sobre células inmunitarias (por ejemplo células dendríticas, linfocitos T, macrófagos, monocitos y células NK (asesinas naturales)), que son una parte clave del sistema inmune innato. Son un grupo de receptores de reconocimiento de patrón que se unen a patrones moleculares asociados a patógeno (para recapitulaciones, véase, por ejemplo, Ulevitch, R. J., *Nature Reviews: Immunology*, 4, 512-520, 2004 y Akira, S. Takeda, K, y Kaisho, T., *Annual Rev. Immunol.*, 21, 335-376, 2003). Su nombre deriva de la homología de secuencia con el gen Toll de *Drosophila melanogaster*, que se encontró en las moscas de la fruta y que juegan un papel clave en la protección de la mosca de infecciones fúngicas (Hoffmann, J. A., *Nature*, 426, 33-38, 2003). Once TLR han sido identificados en sistemas de mamíferos; se han encontrado TLR no mamíferos en otros vertebrados. Todos los TLR parece que funcionan, bien como homodímero o bien como heterodímero, en el reconocimiento de un determinante específico, o conjunto de determinantes específicos, presentes en organismos patógenos, que incluyen lipopolisacáridos bacterianos de la superficie celular, lipoproteínas, flagelina bacteriana, ADN tanto bacterias como de virus y ARN viral. La respuesta celular a la activación de TLR implica la activación de uno o más factores de transcripción, que conducen a la producción y secreción de citocinas y moléculas coestimuladoras tales como interferones, TNF- $\alpha$ , interleucinas, MIP-1 y MCP-1, que contribuyen a la muerte y eliminación de la invasión patogénica. Mediante la activación de los TLR, debe ser posible inducir o estimular células inmunitarias para desencadenar una respuesta inmune. En particular, TLR7 se ha implicado en numerosos trastornos (véase, por ejemplo, Kanzler *et al.*, *Nature Medicine* 2007, Vol 13, N° 5, p 552-559), que incluyen infecciones virales (tales como VHC o VBH), cánceres y tumores, y enfermedades mediadas por células cooperadoras T2 (TH2), y por lo tanto los agonistas de TLR7 son potencialmente útiles en el tratamiento de tales enfermedades. Los TLR pueden jugar también un papel crítico en la regulación de la inmunidad tanto innata como adaptativa (véase, por ejemplo, Parker *et al.*, *Clinical and Experimental Immunology* 2007, 199-2007).

Ciertas imidazopiridinonas que se han descrito como inductoras de interferón- $\alpha$  y por lo tanto para tratar enfermedades virales se conocen por el documento WO 2007/028129.

- 30 Sin embargo, existe una necesidad continuada de proporcionar nuevos agonistas de TLR7 que sean buenos candidatos para fármacos. En particular, tales compuestos se deben unir de manera potente a TLR7, mostrar a la vez poca afinidad por otros receptores y mostrar actividad funcional como agonistas de TLR7. Se deben absorber bien a partir del tracto gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables (tales como comienzo rápido de la acción y "efecto de alimento" mínimo). Deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Además, el fármaco candidato ideal tendrá buena solubilidad en agua y estará en una forma física que sea estable, no higroscópica y que se formule fácilmente.

Se han encontrado ahora una serie de imidazopiridinonas que son agonistas de TLR7.

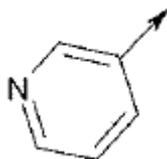
Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I)



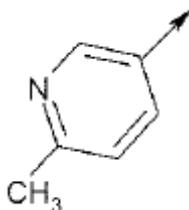
- 40 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable suyo, en la que
- $R^1$  es un grupo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros en el que un miembro del anillo es -O-; y
- $R^2$  es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un alquilo  $C_1$ - $C_6$ .
- 45 Salvo que se indique de otra manera, los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y contener de 1 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, y hexilo.

En una forma de realización de la invención,  $R^1$  es tetrahidropiraniilo o tetrahydrofuranilo. En otra realización,  $R^1$  es tetrahidropiraniilo. En otra realización,  $R^1$  es tetrahydrofuran-4-ilo.

En otra realización de la invención,  $R^2$  es piridinilo, opcionalmente sustituido con un alquilo  $C_{1-4}$ . En otra forma de realización de la invención,  $R^2$  es piridinilo, opcionalmente sustituido con metilo. En las realizaciones que preceden,  $R^2$  es preferiblemente piridin-3-ilo, es decir:



5 En otra realización,  $R^2$  es 6-metil-piridin-3-ilo, es decir:



En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado entre:

- 4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro- imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;  
 4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-3-R/S-ilmetoxi)- 1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;  
 10 4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-3-S-ilmetoxi)-1,3- dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;  
 4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-3-R-ilmetoxi)-1,3- dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;  
 4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-2-R/S-ilmetoxi)- 1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;  
 4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-2-R-ilmetoxi)-1,3- dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;  
 4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-2-S-ilmetoxi)-1,3- dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;  
 15 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables .

La 4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables , es un compuesto preferido de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácidos y básicas.

- 20 Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato,  
 25 pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, de arginina, de benzatina, de calcio, de colina, de dietilamina, de diolamina, de glicina, de lisina, de magnesio, de meglumina, de olamina, de potasio, de sodio, de trometamina y de cinc.

- 30 También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, hemisulfatos y sales de hemicalcio.

Los expertos en la técnica apreciarán que las sales anteriormente mencionadas incluyen aquellas en que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo dl-tartrato o dl-arginina.

Para una recapitulación sobre las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VHC, Weinheim, Alemania, 2002).

- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante uno o más de tres procedimientos:

- (i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado;
- (ii) retirar un grupo protector lábil a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) usando el ácido o base deseado; o

(iii) convertir una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

De manera habitual, las tres reacciones se llevan a cabo en disolución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar entre completamente ionizada y casi no ionizada.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término 'solvato' se usa en esta memoria descriptiva para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la fórmula (I) o de sus sales una sal farmacéuticamente aceptables y una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido (por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO).

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, hidratos canal, o hidratos coordinados a ión metálico-véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995. Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales reticulares en los que están próximas a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados a iones metálicos, las moléculas de agua se unen al ión metálico. Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente/agua está débilmente unido, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Los compuestos de la invención pueden existir en una serie continua de estados sólidos que varían de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente, tales materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X característicos y, aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentamiento, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X característico con picos definidos. Tales materiales cuando se calientan suficientemente también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente primer orden ('punto de fusión').

También están incluidos dentro del alcance de la invención los complejos multicomponentes (distintos de sales y solvatos) de los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas y no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco-huésped) y cocristales. Estos últimos están definidos típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar mediante cristalización por fusión, mediante recristalización en disolventes, o mediante molienda física de los componentes juntos – véase Chem. Commun., 17: 1889 – 1896, por O. Almarsson y M. J. Zaworotko, (2004). Para una revisión general de los complejos multicomponentes, véase J. Pharm. Sci. 64 (8): 1269-88, por J. K. Haleblan, (agosto de 1975).

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (bien fundido o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen la capacidad de formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfífilos' y constan de moléculas que poseen un grupo principal polar iónico (tal como -COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>, -COO<sup>-</sup>K<sup>+</sup>, o -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup>) o no iónico (tal como -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope por N. H. Hartshorne y A. Stuart, edición 4<sup>a</sup> (Edward Arnold, 1970).

De aquí en adelante, todas las referencias a los compuestos de la invención incluyen los compuestos de fórmula (I) o sus sales, solvatos, o complejos multicomponentes farmacéuticamente aceptables, o solvatos o complejos multicomponentes farmacéuticamente aceptables de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos preferidos de la invención son los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Ciertos derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por ellos mismos pueden, cuando se administran en el interior o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. [Información adicional sobre el uso de profármacos se puede encontrar en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)].

Los profármacos pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como 'pro-restos' como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Los ejemplos de profármacos incluyen amidas de los compuestos de fórmula (I), en los que, según el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad 4-amino de los compuestos de fórmula (I) se han reemplazado por alcanolil ( $C_1-C_{10}$ )

5 Ejemplos adicionales de grupos de reemplazo según los ejemplos anteriores y los ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden encontrar en las referencias anteriormente mencionadas.

También están descritos metabolitos de los compuestos de fórmula (I), esto es, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos según la invención incluyen:

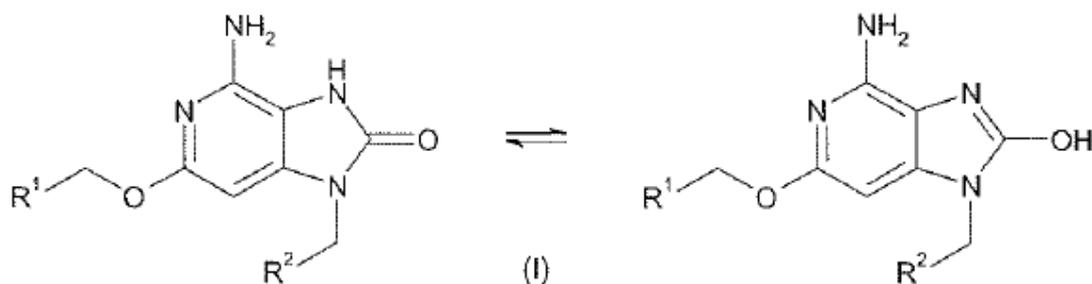
(i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo ( $-CH_3 \rightarrow -CH_2OH$ );

10 (ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo (Ph), un derivado fenol del mismo ( $-Ph \rightarrow -PhOH$ );

(iii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto piridinilo (Pyr), un derivado hidroxipiridinilo del mismo ( $-Pyr \rightarrow -PyrOH$ );

15 Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos (por ejemplo, cuando  $R^1$  es tetrahidrofurano) pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, se puede producir isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomería de protón en los compuestos de la invención que contienen, por ejemplo, un grupo ceto, o también la llamada tautomería de valencia en los compuestos que contienen un resto aromático. Por lo tanto, un compuesto individual puede mostrar más de un tipo de isomería.

20 En particular, los compuestos de la invención muestran tautomería ceto--enol, como sigue:



Están incluidos dentro del alcance de la presente invención todos los estereoisómeros y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluidos los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de ellos.

25 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quirál a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quirál.

30 Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de la fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros pueden convertirse en el(los) correspondiente(s) entantiómero(s) puro(s) mediante medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

35 Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, o una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene entre un 0 y un 50% en volumen de isopropanol, típicamente entre un 2% y un 20%, y entre un 0 y un 5% en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluido produce la mezcla enriquecida.

40 Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

45 El alcance de la invención incluye todas las formas cristalinas de los compuestos de la invención, que incluyen racematos y sus mezclas racémicas (conglomerados). Los conglomerados estereoisoméricos también se pueden separar mediante las técnicas convencionales descritas en la presente memoria descriptiva anteriormente.

También se describen los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, tal como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tal como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tal como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tal como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo tal como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ .

5 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación y fácil medio de detección.

10 La sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede producir ciertas ventajas terapéuticas consecuencia de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores por sustrato.

15 Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar, generalmente, mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntos, que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

20 Cuando se preparan compuestos de fórmula (I) según la invención, está abierto a una persona experta en la técnica seleccionar rutinariamente la forma de compuesto intermedio que proporcione la mejor combinación de características para este propósito. Tales características, incluyen el punto de fusión, solubilidad, capacidad de procesamiento y rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto se puede purificar al aislarlo.

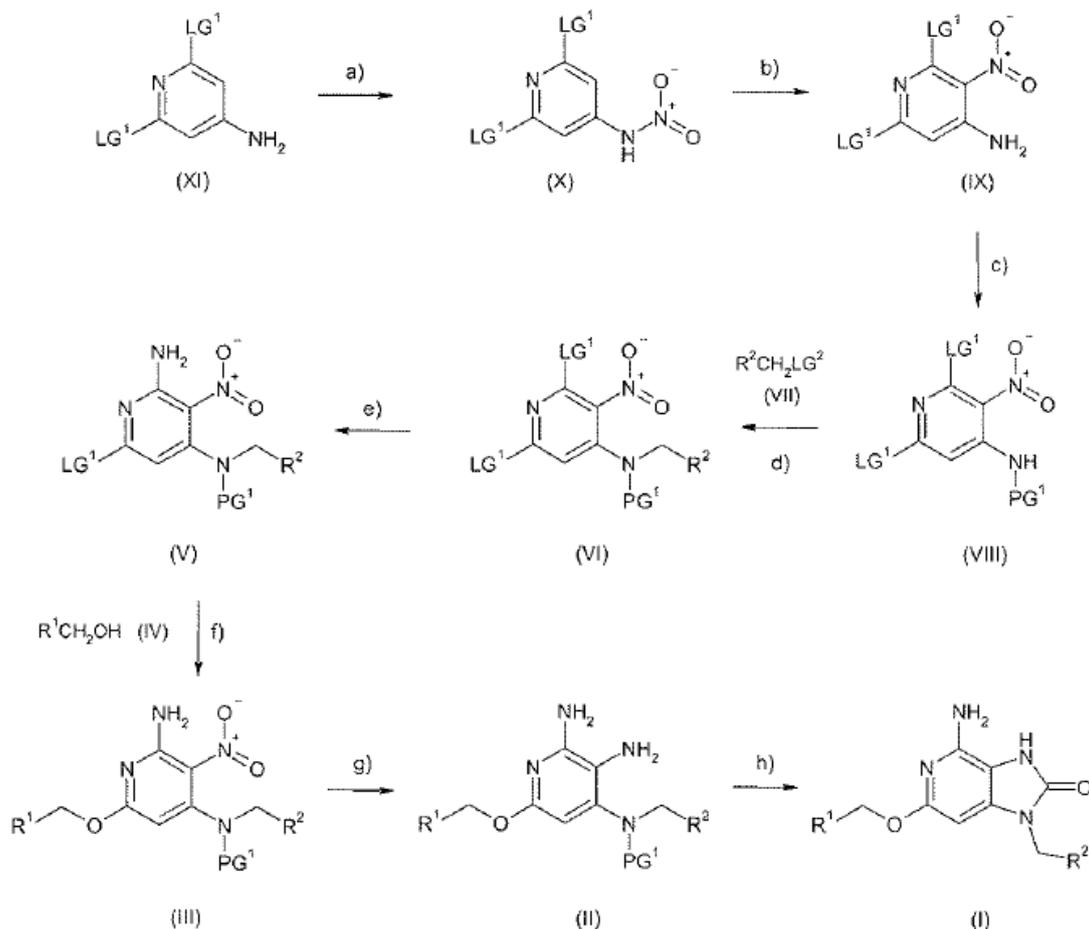
25 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los procedimientos descritos por referencia al esquema 1 que sigue, o mediante los procedimientos específicos descritos en los ejemplos, o mediante procedimientos similares a cualquiera de ellos.

Adicionalmente se apreciará que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente del descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

30 Además, los expertos en la técnica apreciarán que puede ser necesario o deseable en cualquier fase en la síntesis de los compuestos de la invención proteger uno o más grupos sensibles, de manera que se eviten reacciones secundarias no deseadas. En particular, puede ser necesario o deseable proteger los grupos amino. Los grupos protectores usados en la preparación de compuestos de los compuestos de la invención se pueden usar de manera convencional. Véanse, por ejemplo, los descritos en 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' por Teodora W. Green y Meter G. M. Wuts, cuarta edición, (John Wiley y Sons, 2006), en particular el capítulo 7 ("Protección para el grupo Amino"), que también describe procedimientos para la eliminación de tales grupos. Los grupos protectores de amino t-butoxicarbonilo, sus intermedios.

40 Salvo que se indique de otra manera,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  en el esquema 1 que sigue son como se han definido en la presente memoria descriptiva. Cada  $\text{LG}^1$ , que puede ser igual o diferente, es un grupo saliente apropiado para facilitar la sustitución nucleófila aromática por la fuente de amoniaco en la etapa (e). Tales grupos incluyen halógenos, tales como cloro, y ésteres sulfónicos, tales como tosilato, mesilato o triflato.  $\text{LG}^2$  es un grupo saliente apropiado para facilitar la sustitución nucleófila alifática por el grupo amino en la etapa (d). Tales grupos también incluyen halógenos, tales como bromo, y ésteres sulfónicos, tales como tosilato, mesilato o triflato.  $\text{PG}^1$  es un grupo alcóxicarbonilo (por ejemplo, etóxicarbonilo) protector de amino, que sirve tanto para proteger el grupo amino durante las etapas de síntesis tempranas del esquema 1 como, en la etapa h, para reaccionar con un grupo amino en la ciclación para proporcionar las imidazopiridinonas deseadas de fórmula (I); los expertos en la técnica serían capaces de seleccionar otros grupos de protección adecuados, como por ejemplo los descritos en el anteriormente mencionado 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis'.

Esquema 1



5

a) Las aminas de fórmula (XI) se pueden tratar en condiciones de nitración convencionales conocidas por los expertos en la técnica, proporcionando la correspondiente (N-nitro)amina de fórmula (X). Las condiciones de nitración convenientes se describen en la preparación 1 que sigue.

10

b) Las (N-nitro)aminas de fórmula (X) se trasponen al correspondiente compuesto nitro isomérico de fórmula (IX) en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica. De manera conveniente, la trasposición se efectúa en condiciones ácidas, por ejemplo véase la química análoga descrita en los procedimientos en las páginas 41-42 del documento WO 2005026164.

15

c) El grupo amina en las aminas de fórmula (IX) se puede proteger en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica proporcionando el correspondiente derivado protegido de fórmula (VIII). De manera conveniente el grupo amino se protege en forma de un carbamato de alquilo mediante tratamiento de la amina de fórmula (IX) con una base fuerte, tal como una base de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio o diisopropilamido de litio), en la presencia de un agente acilante, tal como cloroformiato de alquilo o de arilo (por ejemplo, cloroformiato de etilo o cianoformiato), o un anhídrido de ácido, tal como alquil o aril anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido acético).

20

d) Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden alquilar con un compuesto de fórmula (VII), tal como haluro de bencilo (por ejemplo, bromuro de bencilo) o una halometilpiridina (por ejemplo, 5-(clorometil)-2-metilpiridina), en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, proporcionando el correspondiente compuesto de fórmula (VI). De manera conveniente, la alquilación se efectúa usando una base débil, tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de sodio); en presencia de una fuente de yoduro, tal como un yoduro de metal alcalino (por ejemplo, yoduro de sodio); y un disolvente orgánico, tal como un disolvente aprótico polar (por ejemplo, acetona).

25

30

e) Los compuestos de fórmula (VI) se pueden tratar con una fuente de amoníaco, tal como amoníaco o una sal de amonio (por ejemplo, acetato de amonio), en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica proporcionando la correspondiente aminopiridina de fórmula (V). Las condiciones de reacción convenientes se describen en las

Preparaciones 6 y 7 que siguen.

f) El LG<sup>1</sup> en las aminopiridinas de fórmula (V) se puede desplazar mediante la reacción con un alcohol de fórmula (IV), en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, proporcionando el correspondiente éter de fórmula (III). De manera conveniente, el desplazamiento se efectúa en presencia de una base fuerte, tal como una base de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio o hexametildisilaziduro de sodio); y un disolvente orgánico, tal como éter (por ejemplo, tetrahidrofurano).

g) El grupo nitro en los compuestos de fórmula (III) se puede reducir proporcionando la correspondiente amina de fórmula (II) en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica. De manera conveniente, la reducción se puede efectuar mediante un metal, tal como hierro o estaño, y en presencia de un ácido, tal como un ácido inorgánico (por ejemplo, HCl). En una alternativa, la reducción se puede efectuar mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como paladio, platino o níquel, y en un disolvente tal como un alcohol (por ejemplo, etanol). En otra alternativa, la reducción se puede efectuar mediante un hidruro de metal, tal como un hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio), o ditionato de sodio, y en un disolvente, tal como un éter (por ejemplo, dietil éter); y a temperatura reducida tal como entre -78°C y 0°C.

h) Las aminas de fórmula (II) se pueden ciclar a las correspondientes imidazopiridinonas de fórmula (I) mediante tratamiento con un ácido prótico, en condiciones convencionales. De manera conveniente, el ácido prótico es un ácido orgánico, tal como ácido acético o ácido fórmico, o un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico y la reacción se realiza a temperatura ambiente o elevada, tal como temperatura elevada (por ejemplo, en el intervalo 40–80°C).

En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (II), o una de sus sales o solvatos, con un ácido prótico en condiciones de ciclación convencionales.

Los compuestos de fórmulas (XI), (VII) y (IV) están bien comercialmente disponibles, o se conocen en la bibliografía o se preparan fácilmente mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención propuestos para uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos o pueden existir en una serie continua de estados sólidos que varían entre totalmente amorfo a totalmente cristalino. Los compuestos se pueden obtener, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por aspersión, o secado por evaporación. Se puede usar secado por microondas o radio frecuencia para este propósito.

Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos diferentes de la invención o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o como cualquiera de sus combinaciones). En general, se administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término 'excipiente' se usa en la presente memoria descriptiva para describir cualquier ingrediente distinto del(de los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", edición 19 (Mack Publishing Company, 1995).

Los modos adecuados de administración incluyen la administración oral, parenteral, tópica, inhalada/intranasal, rectal/intravaginal, y ocular/aural.

Las formulaciones adecuadas para los modos de administración anteriormente mencionados se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la administración retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos, pastillas para chupar (incluyendo llenas de líquido), gomas masticables, multi- y nano-partículas, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, pulverizadores, formulaciones líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas farmacéuticas de disgregación rápida y disolución rápida, tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981--986 de Liang y Chen (2001).

5 Para las formas farmacéuticas de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir desde el 1% en peso hasta 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente entre el 5% en peso y el 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá entre un 1% en peso y un 25% en peso, preferiblemente entre un 5% en peso y un 20% en peso de la forma de dosificación.

10 Se usan generalmente aglutinantes para conferir cualidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por aspersión, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico.

15 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender entre un 0,2% en peso y un 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender entre un 0,2% en peso y un 1% en peso del comprimido.

20 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio, y las mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes en general comprenden entre un 0,25% en peso y un 10% en peso, preferiblemente entre un 0,5% en peso y un 3% en peso del comprimido. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes y agentes de enmascaramiento de sabor.

25 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente un 80% de fármaco, entre aproximadamente un 10% en peso y aproximadamente un 90% en peso de aglutinante, entre aproximadamente un 0% en peso y aproximadamente un 85% en peso de diluyente, entre aproximadamente un 2% en peso y aproximadamente un 10% en peso de disgregante, y entre aproximadamente un 0,25% en peso y aproximadamente un 10% en peso de lubricante. Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden ser alternativamente de granulación húmeda, seca, o por fusión, coaguladas en estado fundido, o extrudidas antes de la formación de comprimidos. La formulación puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o sin recubrir; puede incluso estar encapsulada. La formulación de comprimidos se describe en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

30 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para el propósito de esta invención se describen en la patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se encuentran en "Pharmaceutical Technology On-line", 25 (2), 1-14 por Verma y col., (2001). El uso de goma de mascar para lograr liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

35 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al torrente sanguíneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la vía intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

40 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponación (preferiblemente hasta un pH de entre 3 y 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una solución estéril no acuosa o como una forma seca para ser utilizada junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril sin pirógenos.

45 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se puede llevar a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

50 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) que se usan en la preparación de soluciones parenterales se pueden aumentar mediante técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de solubilidad. Las formulaciones para la administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De este modo los compuestos de la invención se pueden formular en forma de un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como depósito de liberación prolongada implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas de fármacos y microesferas de ácido poli(dl-láctico-co-glicólico) (PGLA).

55 Los compuestos de la invención también se puede administrar por vía tópica a la piel o mucosa, esto es, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos sueltos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen

alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración - véase, por ejemplo, J. Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finin y Morgan (octubre 1999).

5 Otros medios para la administración tópica incluyen administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

10 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (bien solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2,-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo quitosán o ciclodextrina.

15 El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador contiene una solución o suspensión del(de los) compuesto(s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para liberación por dispersión, solubilización, o por extensión del compuesto activo, un(os) propulsor(es) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

20 Antes de su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto fármaco se microniza hasta un tamaño adecuado para la administración mediante inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de fragmentación apropiado, tal como la molienda de inyección espiral, molienda de inyección en lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión, o secado por aspersión.

25 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), los blísteres y los cartuchos para uso en un inhalador o un insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tal como l-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferiblemente esta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

30 Una formulación de solución adecuada para uso en atomizador, que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina, puede contener entre 1 µg y 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar entre 1 µl y 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

35 Los saborizantes adecuados tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, se pueden añadir a las formulaciones de la invención destinadas para administración inhalada/intranasal.

40 En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que libera una cantidad medida. Las unidades según la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "bocanada" que contiene entre 1µg y 100mg del compuesto de fórmula (I). La dosis global diaria típicamente variará entre 1µg y 200mg que se pueden administrar en una sola dosis o, más usualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario, microbicida, anillo vaginal o enema. La manteca de caco es una base de supositorios tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado.

45 Los compuestos de la invención también se puede administrar directamente al ojo u oído, típicamente en la forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina, estéril, con pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelana, se pueden incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

55 Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos anteriormente mencionados de administración.

60 Se ha encontrado que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden utilizar tanto los complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa para la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina se puede utilizar como aditivo auxiliar, por ejemplo como vehículo, diluyente o solubilizante. Las utilizadas más habitualmente con estos fines son alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, de las cuales pueden encontrarse ejemplos en las solicitudes de patente internacional números WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Para administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención estará habitualmente en el intervalo de 1mg a 10g, tal como 10mg a 1g, por ejemplo 25mg a 500mg dependiendo, por

supuesto, del modo de administración y la eficacia. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de entre 50mg y 100mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis individuales o divididas y puede, al criterio del médico, caer fuera del intervalo típico proporcionado en la presente memoria descriptiva. Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60kg a 70 kg.

5 El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso caiga fuera de este intervalo, tales como niños o ancianos.

Como se ha indicado anteriormente, mediante el uso de agonistas de TLR7 debe ser posible inducir o estimular células inmunitarias para desencadenar una respuesta inmune frente a, por ejemplo, infecciones virales (tales como HCV o HBV), cánceres y tumores, y enfermedades mediadas por células cooperadoras T2 (TH2). De este modo, los compuestos de la invención son útiles porque muestran actividad farmacológica, es decir agonismo de TLR7, en animales. Más particularmente, los compuestos de la invención son de uso en el tratamiento de trastornos para los que está indicado un agonista de TLR7. Preferiblemente, el animal es un mamífero, más preferiblemente un ser humano.

10 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención para uso como un medicamento.

15 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un agonista de TLR7.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un agonista de TLR7.

20 Los trastornos para los que está indicado un agonista de TLR7 incluyen infecciones virales, tales como las infecciones provocadas por adenovirus, herpesvirus (por ejemplo, VSH-I, VSH-II, CMV, o VZV), poxvirus (por ejemplo, ortopoxvirus tales como viruela o vaccinia (de la vacuna), o molusco contagioso), picornavirus (por ejemplo, rinovirus o enterovirus), ortomixovirus (por ejemplo, virus de la gripe), paramixovirus (por ejemplo, virus paragripe, virus de paperas, virus de sarampión, o virus respiratorio sincitial (VSR), coronavirus (por ejemplo, SARS), papovavirus (por ejemplo, papilomavirus, tales como los que provocan verrugas genitales, verrugas comunes, o verrugas plantares), hepadnavirus (por ejemplo, virus de la hepatitis B), flavivirus (por ejemplo, virus de la hepatitis C o virus del dengue), retrovirus (por ejemplo, un lentivirus tal como VIH) o filovirus (por ejemplo, virus del ébola o virus Marburg); infecciones bacterianas, tales como infecciones provocadas por bacterias del género *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Chlamydia*;

25 infecciones fúngicas, tales como candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, meningitis criptocócica; e infecciones por parásitos, tales como infecciones protozoarias (por ejemplo, malaria).

30 El uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de infecciones virales, tales como infecciones por virus de hepatitis C (VHC) es de particular interés.

35 Trastornos adicionales para los que está indicado un agonista de TLR7 incluyen tumores o cánceres, incluyendo carcinomas, sarcomas y leucemias, tales como carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, sarcoma de Kaposi, melanoma, carcinoma de células renales, leucemia mielógena, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin.

Otros trastornos adicionales para los que está indicado un agonista de TLR7 incluyen las enfermedades mediadas por células cooperadoras T (Th2) (véase por ejemplo, Dabbagh et al., Curr Opin Infect Dis 2003, 16: 199–204, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades atópicas, tales como dermatitis atópica, eosinofilia, asma, alergia, rinitis alérgica.

40 Otros trastornos adicionales para los que está indicado un agonista de TLR7 incluyen piel dañada o envejecida tal como cicatrices y arrugas.

45 Otros trastornos adicionales para los que está indicado un agonista de TLR7 incluyen enfermedades autoinmunes, tales como enfermedad de Crohn y enfermedad inflamatoria del intestino.

Los compuestos de la invención también se pueden usar como adyuvantes de vacunas, en particular en el tratamiento de infecciones virales y tumores o cánceres. El uso de los compuestos de la invención como adyuvantes de vacuna es de particular interés en el tratamiento de infecciones por VHC y VIH.

50 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o como parte de una terapia de combinación. De este modo la coadministración de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se incluye dentro del ámbito de la presente invención. Tales combinaciones ofrecen la posibilidad de ventajas significativas, que incluyen el seguimiento del tratamiento por parte del paciente, facilidad de dosificación y actividad sinérgica.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

55 En una realización, las combinaciones de la presente invención incluyen un compuesto de la invención y uno o más agentes adicionales útiles en el tratamiento de VHC. Tales agentes adicionales incluyen inhibidores de fusión de VHC, tales como antagonistas de E1 o antagonistas de E2, inhibidores NS2 de VHC; inhibidores NS3 de VHC (por ejemplo VX-950, SCH-503034, ITMN-191); inhibidores NS4A de VHC; inhibidores NS4B de VHC; inhibidores NS5A de VHC (por ejemplo, A-831); inhibidores NS5B de VHC (por ejemplo, PSI-6130, valopicitabina, VHC-796, R-1479, GS-9190 o 6-ciclopentil-6-(2-(2,6-dietilpiridin-4-il)etil)-3-((5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metil)-4-hidroxi-5,6-dihidropiran-2-ona); inhibidores de la metaloproteasa de VHC; inhibidores de la helicasa de VHC; inhibidores p7 de VHC; inhibidores de la iosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) (por ejemplo, viramidina, meremepodib); interferones, tales como interferones pegilados (por ejemplo, peginterferón alfa-2a y peginterferón alfa-2b) o

60

interferones de actuación prolongada (por ejemplo albuferon o locteron); anticuerpos, tales como anticuerpos monoclonales (por ejemplo, XTL-6865, Tarvacin) o anticuerpos policlonales (por ejemplo, civacir); inmunomoduladores, tales como inmunoestimulantes (por ejemplo, SCV-07); inhibidores de caspasas (por ejemplo, IDN-6556); inhibidores de ciclofilina (por ejemplo, Debio-025, SCy-635, NIM-811); inhibidores de la alfa-glucosidasa I (por ejemplo, celgosivir); compuestos anti-sentido (por ejemplo, AVI-4065); inhibidores de la síntesis de ARN (por ejemplo, Suvus, Nitazoxanida); y análogos de nucleósidos (por ejemplo, Ribavarin).

En una realización adicional, las combinaciones de la presente invención incluyen un compuesto de la invención y uno o más agonistas de TLR. Tales agonistas de TLR adicionales incluyen agonistas de TLR3; agonistas de TLR7, tal como otro compuesto de la invención, ANA-975, SM276001 o N-[4-(4-amino-2-etil-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il)butil]metanosulfonamida; agonistas dobles TLR7/TLR8, tales como resiquimod; agonistas de TLR8; o agonistas de TLR9, tales como actilon.

En una realización adicional, las combinaciones de la presente invención incluyen un compuesto de la invención y uno o más agentes adicionales útiles en el tratamiento de VIH. Tales combinaciones son útiles en el tratamiento de coinfección de VHC-VIH. Los agentes útiles en el tratamiento de VIH incluyen inhibidores de la proteasa; inhibidores de la transcriptasa inversa, tales como NNRTI y NRTI; inhibidores de entrada tales como antagonistas de CCR5, agentes que inhiben la interacción de gp120 con CD4, e inhibidores de gp41; inhibidores de la integrasa, inhibidores de prenilación; inhibidores de RNasaH; e inhibidores de maduración.

Los ejemplos de inhibidores de la proteasa incluyen amprenavir; CGP-73547; GCP-61755; mozenavir; nelfinavir; ritonavir; saquinavir; lopinavir; TMC-126; atazanavir; palinavir; GS-3333; KN I-143; KNI-272; LG-71350; CGP-61755; PD 173606; PD 177298; PD 178390; PD 178392; U-140690; ABT-378; DMP-450; AG-1776; MK-944; VX-478; indinavir; tipranavir; TMC-114; DPC-681; DPC-684; fosamprenavir de calcio; derivados de bencenosulfonamida descritos en el documento WO 03/053435; R-944; Ro-03-34649; VX-385; GS-224338; OPT-TL3; PL-100; PPL-100, SM-309515; AG-148; DG-35-VIII; DMP-850; GW-5950X; KNI-1039; L-756423; LB-71262; LP-130; RS-344; SE-063; UIC-94-003; Vb-19038; A-77003; BMS-182193; BMS-186318; SM-309515; JE-2147; y GS-9005.

Los ejemplos de los NNRTI incluyen: efavirenz; HBY-097; nevirapina; TMC-120 (dapivirina); TMC-125, etravirina; delavirdina; DPC-083; DPC-961; capravirina; rilpivirina; 5-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; GW-678248; GW-695634; MIV-150; calanolida; y derivados tricíclicos de pirimidinona como se describe en el documento WO 03/062238.

Los ejemplos de antagonistas de CCR5 incluyen: TAK-779; SC-351125; ancriviroc; vicriviroc; maraviroc; PRO-140; aplaviroc; AMD-887; CMPD-167; 1-endo-[8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de metilo, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, 3-endo-[8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de metilo, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, 1-endo-[8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de etilo, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y N-[(1S)-3-[3-endo-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil]acetamida, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de inhibidores de entrada y de fusión incluyen, BMS-806; BMS-488043; metilamida del ácido 5-[(1S)-2-[(2R)-4-benzoil-2-metil-piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-etoxi]-4-metoxi-piridina-2-carboxílico; y 4-[(1S)-2-[(2R)-4-benzoil-2-metil-piperazin-1-il]-1-metil-2-oxo-etoxi]-3-metoxi-N-metil-benzamida; enfuvirtida (T-20); sifuvirtida SP-01A; T1249; PRO 542; AMD-3100; CD4 soluble; los compuestos descritos en el documento JP 2003171381; y los compuestos descritos en el documento JP 2003119137.

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa de VIH incluyen: L000870810; GW-810781; derivados de 1,5-naftiridina-3-carboxamida descritos en el documento WO 03/062204; los compuestos descritos en el documento WO 03/047564; los compuestos descritos en el documento WO 03/049690; derivados de 5-hidroxipirimidina-4-carboxamida descritos en el documento WO 03/035076; MK-0518; (5-(1,1-dioxo-1,2-tiazinan-2-il)-N-(4-fluorobencil)-8-hidroxi-1,6-naftiridina-7-carboxamido descrito en el documento WO 03016315; 3-(4-fluorobencil)-7-hidroxi-1-(piperidin-1-ilmetil)-3,7,8,9-tetrahidro-6H-pirrol[2,3-c]-1,7-naftiridin-6-ona, o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable; y GS-9137 (JTK-303).

Los ejemplos de inhibidores de prenilación incluyen inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como estatinas (por ejemplo, atorvastatina).

Los ejemplos de inhibidores de maduración incluyen ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betúlico (conocido de otra manera como PA-457) y alfa HGA.

En una realización adicional, las combinaciones de la presente invención incluyen un compuesto de la invención y uno o más agentes adicionales seleccionados entre: un antifúngico, tal como un azol (por ejemplo, fluconazol, fosfluconazol o voriconazol) o una candina (por ejemplo, anidulafungina); un antibacteriano, tal como un antibacteriano macrólido (por ejemplo, azitromicina); un agente anticáncer, tal como un interferón (por ejemplo, interferón alfa), daunorrubicina, doxorubicina o paclitaxel; y un agente para tratar retinitis por citomegalovirus (CMV), tal como cidofovir, fomivirsén, foscarnet, ganciclovir o valcyte.

En una realización adicional, las combinaciones de la presente invención incluyen un compuesto de la invención y uno o más agentes adicionales terapéuticos que potencian el sistema inmune del organismo. Los agentes que potencian el sistema inmune del organismo incluyen ciclofosfamida de baja dosis; timoestimulina; vitaminas y suplementos nutricionales, tales como antioxidantes (por ejemplo vitaminas A, C, E; betacaroteno; cinc; selenio; glutatión; coenzima Q-10; y equináceas); y vacunas, tal como el complejo inmunoestimulante (ISCOM), que comprende una formulación de vacuna que combina una presentación multimérica de antígeno y un adyuvante.

Combinaciones adicionales para uso de acuerdo con la invención incluyen la combinación de un compuesto de la invención con un antagonista de CCR1, tal como BX-471; un agonista del adrenoceptor beta, tal como salmeterol; un agonista corticosteroide, tal como propionato de fluticasona; un antagonista de LTD4, tal como montelukast; un antagonista muscarínico tal como bromuro de tiotropio; un inhibidor de PDE4, tal como cilomilast o roflumilast; un inhibidor de la COX-2, tal como celecoxib, valdecoxib o rofecoxib; un ligando alfa-2-delta, tal como gabapentina o pregabalina; un modulador del receptor de TNF, tal como un inhibidor de TNF-alfa (por ejemplo adalimumab), o un inmunosupresor, tal como ciclosporina o un macrólido tal como tacrolimus.

También se incluyen dentro del alcance de la presente invención combinaciones de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que ralentizan la velocidad del metabolismo del compuesto de la invención, conduciendo por lo tanto a un incremento de exposición en los pacientes. El incremento de la exposición de tal manera se conoce como refuerzo. Esto tiene el beneficio de incrementar la eficacia del compuesto de la invención o de reducir la dosis requerida para lograr la misma eficacia que una dosis sin refuerzo. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye procesos oxidantes llevados a cabo por enzimas P450 (CYP450) particularmente CYP 3A4 y conjugación mediante la UDP glucuronosil transferasa y enzimas sulfatantes. De este modo, entre los agentes que se pueden usar para incrementar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente invención están los que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que se pueden inhibir de manera beneficiosa incluyen, pero no se limitan a, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los agentes adecuados que se pueden usar para inhibir CYP 3A4 incluyen ritonavir, saquinavir, cetoconazol, N-(3,4-difluorobencil)-N- metil-2-[[[4-metoxipiridin-3-il)amino]sulfonil]benzamida y N-(1-(2-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperidin-4-il) metanosulfonamida.

En las combinaciones descritas anteriormente, el compuesto de la invención se puede administrar de manera simultánea, secuencial o separada en combinación con otro agente o agentes terapéuticos.

Está dentro del alcance de la invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, se pueden combinar de manera conveniente en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. De este modo, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para mantener separadas dichas composiciones, tal como un recipiente, una botella dividida, o un envase dividido de láminas metálicas. Un ejemplo de tal kit es el envase conocido blister usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas unas frente a otras. Para ayudar al seguimiento del tratamiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y se puede proporcionar con un llamado recordatorio.

En otro aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico (tal como en la forma de un kit) que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un agonista de TLR7.

Se ha de apreciar que todas las referencias en esta memoria descriptiva incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

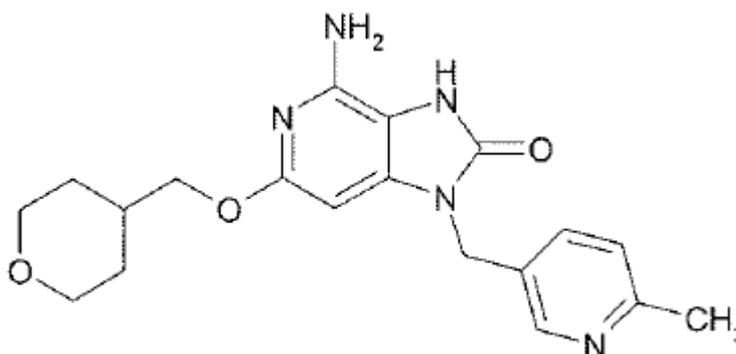
La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

	Arbocel®	Agente de filtración de J. Rettenmaier & Sohne, Alemania
	APCI <sup>+</sup>	Ionización química a presión atmosférica (barrido positivo)
45	a	Ancho
		Chiralpak AD-H Una columna de cromatografía compactada con una fase estacionaria quirral, que consta de amilosa tris (3,5-dimetilfenilcarbamato) revestida sobre gel de sílice 5 µM, de Chiral Technologies Europe
	δ	Desplazamiento químico
50	d	Doblete
	DCM	diclorometano
	dd	doblete de dobletes
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	EtOAc	Acetato de etilo
55	ES <sup>+</sup>	Barrido positivo de ionización por electropulverización
	<sup>1</sup> H RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución

IPA	Alcohol isopropílico	
CL-EM	Cromatografía líquida–espectrometría de Masas	
EMBR	Espectroscopía de masas de baja resolución	
m	Multiplete	
5	m/z	máximo de espectro de masas
c	cuadruplete	
s	singlete	
t	triplete	
TBME	terc-butil metil éter	
10	THF	tetrahidrofurano

**Ejemplo 1**

4-amino-1-(6-metilpiridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-1,3- dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

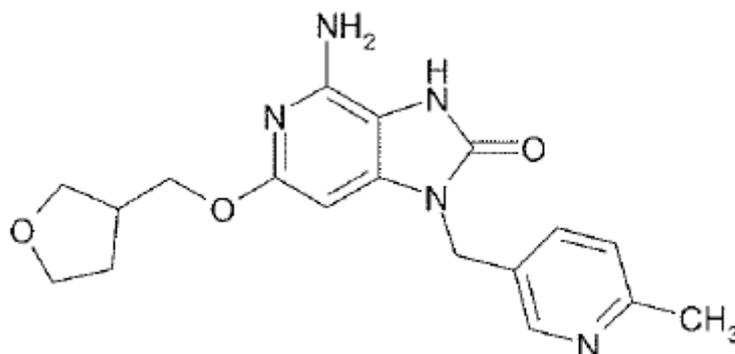


15 Éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (30,5 g) se disolvió en ácido acético (300 ml) y se calentó a 40°C durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió después hasta temperatura ambiente y se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida, formando un azeótropo con metanol, dejando un aceite de color rojo. Se añadió dietil éter (150 ml) proporcionando una suspensión que se sonicó y se agitó de manera vigorosa durante 1 hora. La suspensión se filtró proporcionando un sólido de color naranja. Se recogió el sólido en metanol (70 ml) y se añadió dietil éter (50 ml). Se retiró por filtración un precipitado de color rosa claro y se secó en un desecador. Después se disolvió esto en aproximadamente 1 l de IPA caliente y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después se enfrió la mezcla hasta -20°C durante 20 16 horas. Se retiró por filtración un sólido de color rosa claro y se lavó con dietil éter (200 ml) proporcionando el compuesto del título (13,2 g) en forma de un polvo de color rosa claro.

25 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10,05 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,58 (s a, 2H), 4,82 (s a, 2H), 3,90 (c, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 2H). CL-EM (ES+) 1,32 min, m/z 370 [MH]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 2**

4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-3-R/S-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

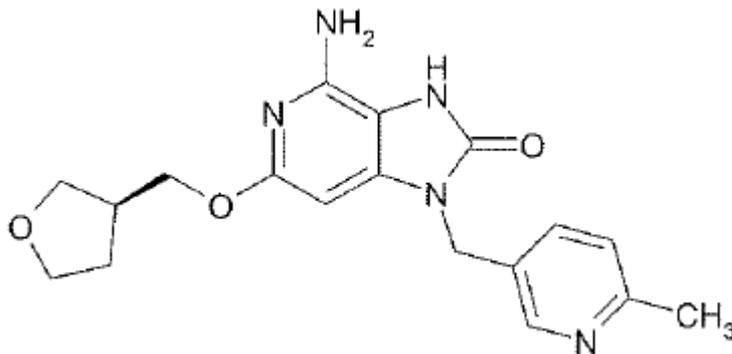


5 Éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahidro-furan-3-R/S-ilmetoxi)-piridin-4-il]-6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (164 mg) se disolvió en ácido acético (5 ml) y se calentó hasta 80°C durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró el ácido acético a vacío dejando un sólido de color marrón. Se recogió este sólido en dietil éter (15 ml) y se formó un precipitado de color marrón que se filtró y se lavó con 3 porciones adicionales de dietil éter (5 ml cada una). Se secó el precipitado en una estufa de vacío proporcionando un sólido de color marrón. Este material se disolvió en metanol, se cargó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna automática, proporcionando la elución de gradiente (100% de DCM a 2% de metanol/DCM) el compuesto del título (52 mg) en forma de un sólido blanquecino.

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H). EMBR (ES+) m/z 356 [MH] $^+$ .

**Ejemplo 3**

15 4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-3-S\*-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona ("S\*" indica estereoquímica absoluta, pero sin definir)

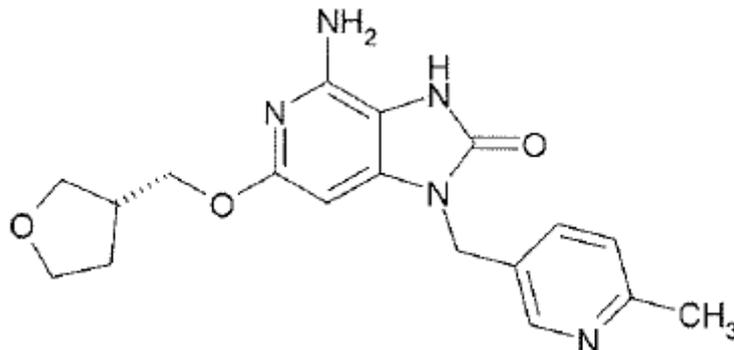


20 4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-3-R/S-ilmetoxi)- 1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (30 mg) se recogió en metanol (5 ml) y la solución se pasó a través de una HPLC quiral a escala preparativa usando una fase sólida de Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 1:1 de metanol:etanol a un caudal de 18 ml/min. El producto se recogió a los 7,60 minutos proporcionando el compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido de color blanco, con >99,5% de ee.

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H). EMBR (ES+) m/z 356 [MH] $^+$ .

**Ejemplo 4**

4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-3-R\*-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona ("R\*" indica estereoquímica absoluta, pero sin definir)

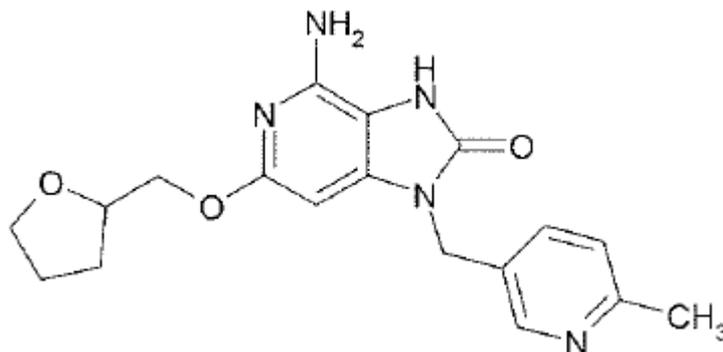


4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-3-R/S-ilmetoxi)- 1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (30 mg) se recogió en metanol (5 ml) y la solución se pasó a través de una HPLC quiral a escala preparativa usando una fase sólida de Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 1:1 de metanol:etanol a un caudal de 18 ml/min. Se recogió a los 8,34 minutos proporcionando el compuesto del título (11 mg) en forma de un sólido de color blanco, con >95% de ee.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H). EMBR (ES+) m/z 356 [MH] $^+$ .

**Ejemplo 5**

4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-2-R/S-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

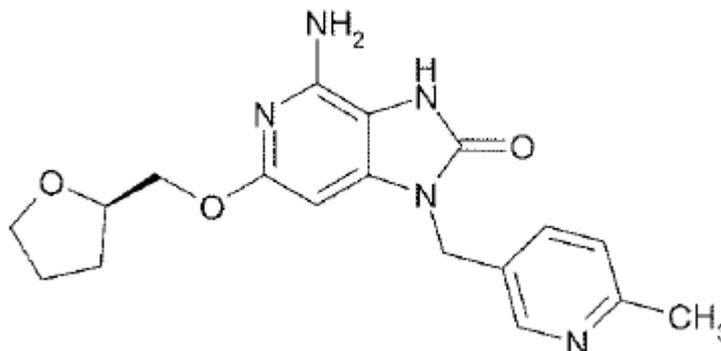


Éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahidro-furan-2-R/S-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)carbámico (171 mg) se disolvió en ácido acético (5 ml) y se calentó hasta 80°C durante 2 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se retiró el ácido acético mediante evaporación a presión reducida dejando un sólido de color marrón. Se recogió el sólido en dietil éter (15 ml) y se trituró. Se formó un precipitado de color marrón que se filtró y se lavó con 3 porciones adicionales de dietil éter (5 ml cada una). Se secó el precipitado en una estufa de vacío proporcionando el compuesto del título (101 mg) en forma de un polvo de color marrón.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10-1,85 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 1H). EMBR (ES+) m/z 356 [MH] $^+$ .

**Ejemplo 6**

4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-2-R-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

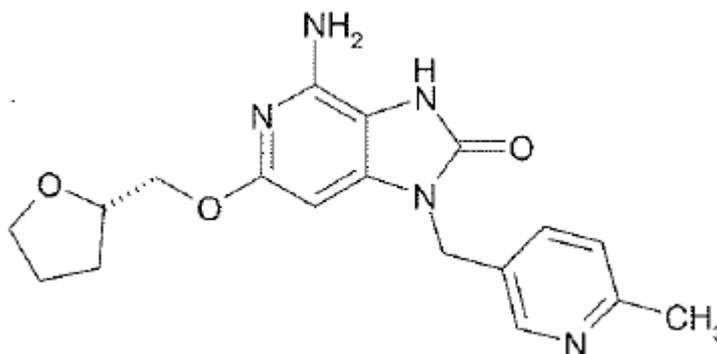


El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento del ejemplo 5, pero usando el enantiómero puro del éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahidro-furan-2-R-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metilpiridin-3-ilmetil)carbámico en lugar del éster etílico del ácido carbámico mencionado en la presente memoria descriptiva.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10-1,85 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 1H). EMBR (ES+) m/z 356 [MH]<sup>+</sup>

**Ejemplo 7**

4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-2-S-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

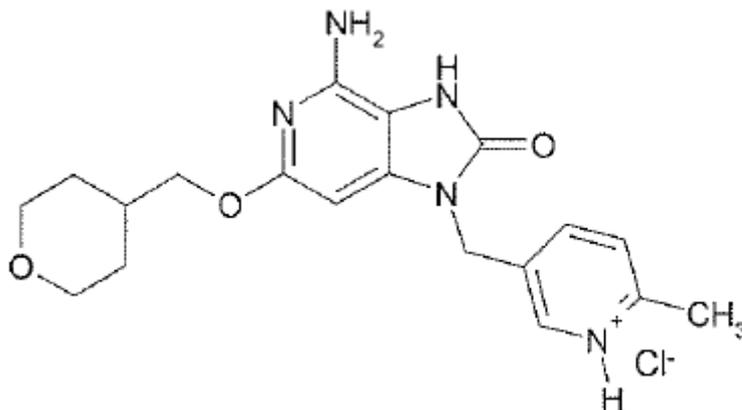


- 10 El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento del ejemplo 5, pero usando el enantiómero puro del éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahidro-furan-2-S-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)carbámico en lugar del éster etílico del ácido carbámico mencionado en la presente memoria descriptiva.

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,10-1,85 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 1H). EMBR (ES+) m/z 356 [MH]<sup>+</sup>

**Ejemplo 8**

Clorhidrato de 4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

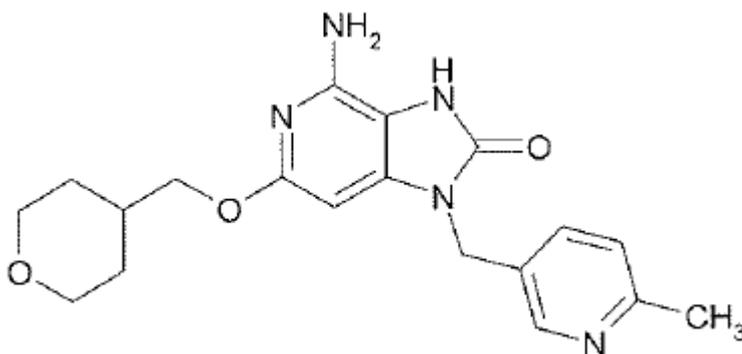


5 4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (50,0 mg) se suspendió en acetonitrilo (1,0 ml) y se añadió una solución de HCl 1 N (0,2 ml). Se obtuvo una solución transparente que se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, momento en el que precipitó un sólido de color blanco en la mezcla. La mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales y después se retiró el sólido por filtración. Se lavó el sólido con acetonitrilo (0,5 ml), se secó durante un tiempo corto sobre el lecho del filtro, y después se secó en una estufa de vacío a 50°C. Esto proporcionó el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,8 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,45 (m, 2H). CL-EM (ES+) 1,33 min, m/z 370 [MH] $^+$

**Ejemplo 9**

4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (Forma polimorfa B)



15 La solución etanólica del éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-(6-metilpiridin-3-ilmetil)carbámico (323 g en 1600 ml) de la preparación 22 se cargó en el recipiente de reacción y se agitó en nitrógeno. Se cargó ácido acético (44,5 ml) en el recipiente y el contenido se calentó a reflujo hasta que se observó que la reacción estaba completa (aproximadamente 2 horas). La mezcla de reacción se enfrió lentamente hasta 5°C y se agitó durante 2 horas adicionales. La suspensión resultante se filtró y se lavó con etanol (2 x 323 ml) proporcionando el producto bruto en forma de un sólido de color rosa. Se secó el sólido de color rosa aislado se secó a vacío a 50°C durante 15 horas proporcionando 257 g, 88%).

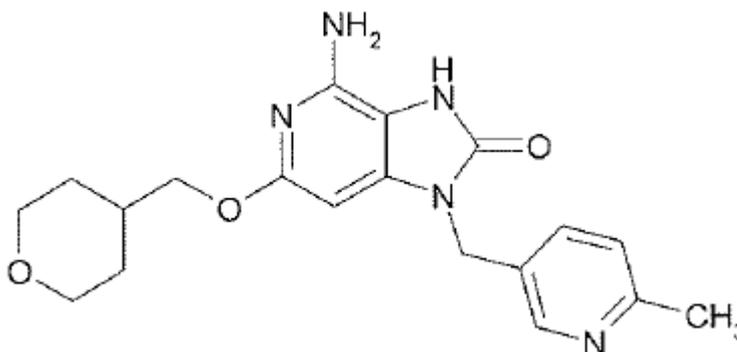
20 El material bruto se volvió a cargar en el recipiente de reacción y se añadió etanol (1286 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta 5°C durante 1 hora y se agitó a esta temperatura durante 2 horas adicionales. La suspensión de color rosa se filtró y se lavó con etanol (2 x 128 ml) proporcionando un sólido de color rosa, que se secó posteriormente a vacío a 50°C durante 12 horas proporcionando el compuesto del título (256 g, 99%).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (CD $3\text{OD}$   $\text{D}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,40 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (m, 2H).

30 El análisis de PXRD, como se describe posteriormente en esta memoria descriptiva, mostró que el compuesto del título era un único polimorfo, denominado Forma B.

**Ejemplo 10**

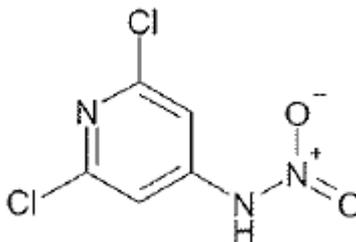
4-amino-1-(6-metilpiridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona (Forma polimorfa A)



- 5 Una solución etanólica del éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-(6-metilpiridin-3-ilmetil)carbámico (405 mg) en etanol (4,5 ml) y ácido acético (0,5 ml) se calentó a 80°C hasta que se observó la finalización de la reacción (aproximadamente 2 horas). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se sometió a destilación azeotrópica con metanol. El sólido de color marrón resultante se disolvió en metanol (aprox 10 ml) y se refrigeró durante toda una noche. La suspensión resultante se filtró, se lavó con metanol y se secó a vacío a 40°C durante 2 horas proporcionando 257 g (88%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

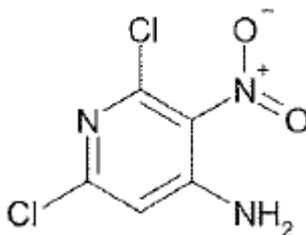
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  10,05 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,58 (s a, 2H), 4,82 (s a, 2H), 3,90 (c, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 2H). CL-EM (ES+) 1,32 min, m/z 370 [MH] $^+$

- 15 El análisis de PXRD, como se describe posteriormente en esta memoria descriptiva, mostró que el compuesto del título era un único polimorfo, denominado Forma A.

Preparación 12,6-Dicloro-4-(N-nitro)amino-piridina

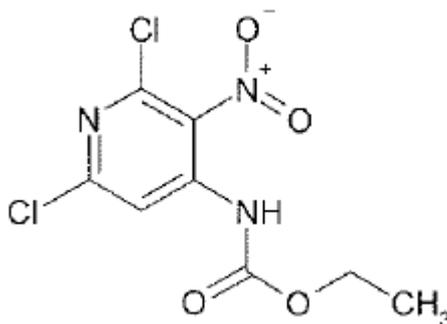
- 20 Se recogió 2,6-dicloro-4-amino piridina (43,8 g) en ácido sulfúrico (620 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota durante 1 hora ácido nítrico (12 ml) a una velocidad tal que la temperatura no estuvo por encima de 0°C. Una vez se añadió todo el ácido nítrico, se agitó la solución de color rojo / naranja a 0°C durante 1 hora y después se vertió cuidadosamente en hielo troceado (2,4 l) con agitación. Se recogió el precipitado mediante filtración, después se volvió a suspender en agua (1 l) y se filtró una vez más. Se dejó secar el sólido en un desecador sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  durante toda una noche produciendo el compuesto del título (52,83 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10,4 (s, 1H), 7,40 (s, 2H). CL-EM (AP+) 2,56 min, m/z 209 [MH] $^+$ .

Preparación 22,6-Dicloro-4-amino-5-nitro-piridina

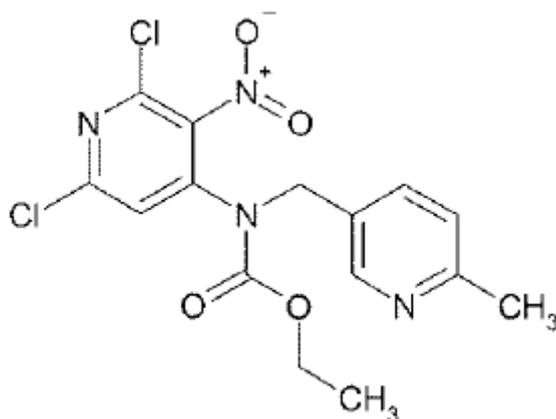
5 Se calentó ácido sulfúrico (550 ml) hasta 50°C y después se retiró el baño de calor. Se añadió 2,6-dicloro-4-(N-nitro)amino piridina (52,83 g) por partes durante 45 minutos al ácido sulfúrico caliente a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción permaneció entre 46 y 48°C. Tras la adición completa, la reacción se calentó hasta 50°C una vez más. Después de 30 minutos, la mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se vertió lentamente en hielo troceado (3 l) con agitación vigorosa. Se recogió el precipitado mediante filtración, después se suspendió en agua (1 l) y se volvió a filtrar. Después, el sólido se disolvió en acetato de etilo (400 ml), se transfirió a un embudo de decantación y se retiró la fase acuosa residual antes de lavar la fase orgánica restante con agua (100 ml), solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml), y salmuera (100 ml). Después, la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se retiró el disolvente a presión reducida produciendo el compuesto del título (34,82 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6,70 (s, 1H), 5,70 (s, 2H). EMBR (ES+) m/z 209 [MH]<sup>+</sup>.

Preparación 315 Éster etílico del ácido (2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)carbámico

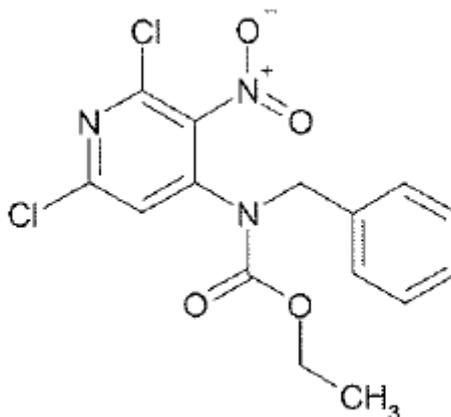
20 Se añadió gota a gota una solución de cloroformato de etilo (17,4 ml) en 2-metil THF anhidro (50 ml) a una solución enfriada (0°C) de 2,6-dicloro-4-amino-5-nitro-piridina (34,5 g) y trietilamina (46 ml) en 2-metil THF anhidro (450 ml) a 0°C durante 1 hora, manteniendo la velocidad de adición de manera que la temperatura de reacción no aumentó por encima de 5°C. Se agitó la solución resultante turbia, de color amarillo brillante, a 0°C durante 45 minutos y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas más de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml) para inactivar la reacción y la mezcla se transfirió a un embudo de decantación. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se lavaron los extractos combinados con salmuera (100 ml), y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente produjo después un aceite viscoso de color naranja a partir del cual cristalizó el compuesto durante 2 días. Los cristales se separaron de la mezcla por filtración, se lavaron con metanol frío (3 x 25 ml) y se secaron mediante evaporación a presión reducida produciendo el compuesto del título (12,43 g) en forma de cristales de color amarillo claro. Los filtrados se combinaron y se concentraron produciendo un aceite de color naranja oscuro. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna automática (SiO<sub>2</sub>; elución de gradiente 10 a 30% de acetato de etilo en pentano) proporcionando un segundo lote del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,07 g), junto con un tercer lote (21,94 g). Se combinaron todos los lotes produciendo el compuesto del título (36,51 g) en forma de un sólido cristalino de color amarillo.

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 4,30 (c, 2H), 1,35 (t, 3H). CL-EM (ES+) 2,98 min, m/z 280 [MH]<sup>+</sup>.

Preparación 4Éster etílico del ácido (2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

5 Se añadió carbonato de potasio (25,1 g) a una solución de éster etílico del ácido (2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)carbámico (25,5 g) y 5-(clorometil)-2-metilpiridina (12,9 g) en acetona (365 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La solución se volvió de color marrón oscuro y se agitó durante 5 minutos. Se añadió yoduro de sodio (16,4 g) de una vez y la mezcla de reacción se agitó durante tres días a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida proporcionando un sólido de color marrón. El material bruto se recogió en acetato de etilo (500 ml) y se añadió agua (500 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 250 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida produciendo una goma de color marrón oscuro. Esto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>; eluyendo con 20% de acetato de etilo en heptano e incrementando hasta 40% en acetato de etilo en heptano) obteniendo el compuesto del título (22,8 g) en forma de un aceite de color verde.

15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,25 (c, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,25 (t, 3H). CL-EM (ES+) 2,12 min, m/z 385 [MH]<sup>+</sup>.

Preparación 5Éster etílico del ácido bencil-(2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico

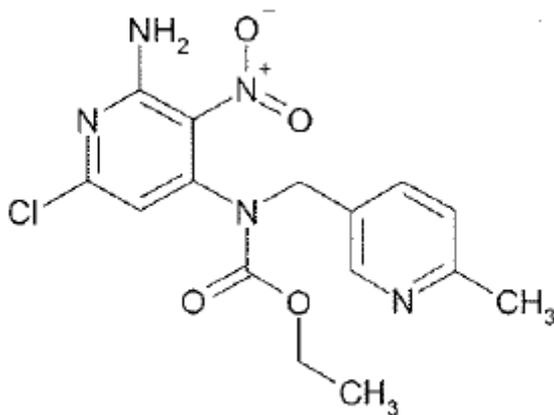
20 Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (2,33 ml) a una suspensión agitada de éster etílico del ácido (2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico (4,57 g) y carbonato de potasio (4,51 g) en acetonitrilo (40 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se concentró a vacío, después se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las fases y las orgánicas se lavaron con NH<sub>4</sub>Cl saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron a presión reducida proporcionando un aceite de color amarillo. Esto se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna automática en una columna de sílice (330 g, Redisep), eluyendo con acetato de etilo:heptano, isocrático a 10:90 durante 1 volumen de columna, incrementando después el gradiente desde 10:90 a 30:70 durante 6 volúmenes de columna. Se combinaron las fracciones deseadas y se evaporaron proporcionando el compuesto del título (5,96 g) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,40-7,30 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,20 (c, 2H), 1,25 (t,

3H). CL-EM (ES+) 3,62 min, m/z 370 [MH]<sup>+</sup>.

#### Preparación 6

Éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

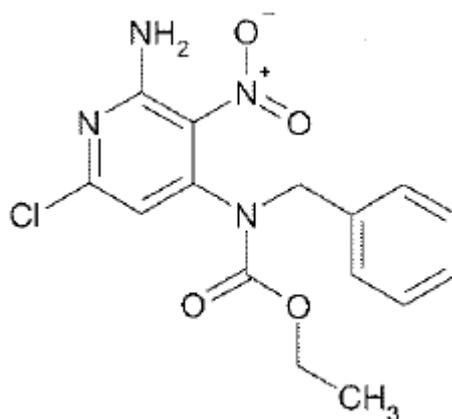


- 5 Se añadió amoníaco (325 ml) a una solución de éster etílico del ácido (2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (50,1 g) en 2-metil THF (325 ml). El recipiente de reacción se selló y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa después con acetato de etilo (2 x 250 ml) y se secaron los extractos combinados (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida, proporcionando una espuma de color naranja. Se añadió TBME (50 ml) y se retiró el disolvente proporcionando un sólido de color amarillo oscuro. Se suspendió el sólido en TBME caliente (80 ml) y se agitó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró el sólido produciendo un polvo de color amarillo. Este procedimiento se repitió 3 veces proporcionando un polvo de color amarillo (37 g) y los filtrados combinados que se evaporaron a presión reducida proporcionaron un aceite de color marrón (11 g). Después, el sólido se dividió en 3 lotes (1 x 10 g, 1 x 12 g, 1 x 15 g) y para cada lote se llevó a cabo el siguiente procedimiento: Se disolvió el material en una mezcla de reflujo de 80% de DCM, 20% de acetona (aproximadamente 100 ml). La solución se pasó a través de un lecho de sílice en un material sinterizado eluyendo con 80% de DCM, 10% de acetona, 10% de heptano (10 l) hasta que se recogió toda la banda de color amarillo visible. Se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida proporcionando 3 lotes de una espuma de color amarillo. Los filtrados combinados (11 g) se purificaron mediante cromatografía en columna automática eluyendo con 80% de DCM, 10% de acetona, 10% de heptano, proporcionando un lote adicional de producto en forma de un sólido de color amarillo. Se combinaron todos los lotes proporcionando el compuesto del título (40 g) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de <sup>1</sup>H (Acetona D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,45 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,18 (s a, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,00 (s a, 2H), 4,15 (a, c, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,18 (t a, 3H). CL-EM (ES+) 0,98 min, m/z 366 [MH]<sup>+</sup>.

#### 25 Preparación 7

Éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-bencil-carbámico



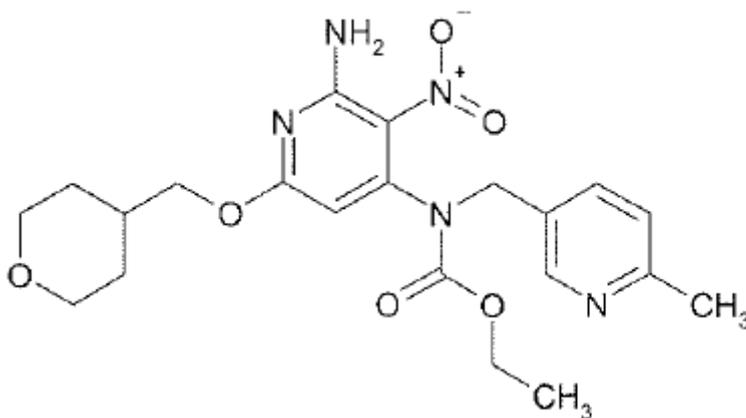
Se añadió amoníaco (7 M en metanol, 1 ml) a una solución de éster etílico del ácido bencil-(2,6-dicloro-3-nitro-piridin-

4-il)-carbámico (500 mg) en 2-metil THF anhidro (3 ml). El recipiente de reacción se selló y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se adsorbió la mezcla de reacción sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna automática sobre una columna de sílice (40 g, Redisep), eluyendo con acetato de etilo:heptano, incrementando el gradiente lineal desde 10:90 a 40:60 durante 10 volúmenes de columna. Se combinaron las fracciones deseadas y se evaporaron hasta una goma de color amarillo que se solidificó tras raspado, proporcionando de esta manera el compuesto del título (304 mg) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,60 (s a, 2H), 7,35-7,20 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 4,85 (s a, 2H), 4,00 (c, 2H), 1,05 (t, 3H). CL-EM (ES+) 3,24 min, m/z 351 [MH] $^+$ .

#### Preparación 8

10 Éster etílico del ácido [2-amino-3-nitro-6-(tetrahidro-4)piran-4-ilmetoxi]-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

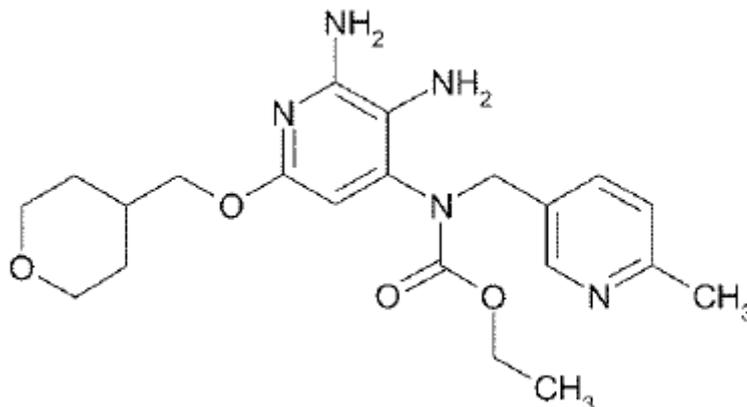


Se añadió por partes hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 7,52 g) a una solución de (tetrahidropiran-4-il)-metanol (21,8 g) en THF (350 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución del éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (34,0 g) en THF (150 ml) después y la mezcla de reacción de color rojo oscuro se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida y la goma resultante se repartió entre acetato de etilo (750 ml) y agua (500 ml). Se añadió salmuera (100 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 250 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $\text{MgSO}_4$ ) y se retiró el disolvente a vacío proporcionando un aceite de color naranja. Se recogió el aceite en DCM (250 ml) y se retiró el disolvente a presión reducida proporcionando una espuma de color naranja. Se añadió TBME (250 ml) y se retiró el disolvente a presión reducida proporcionando un sólido de color naranja. El sólido se suspendió en TBME caliente (150 ml) y se agitó a reflujo durante 30 minutos. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró proporcionando el compuesto del título (35,3 g) en forma de un polvo de color naranja.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,75 (s a, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,90-4,60 (d a, 2H), 4,10 (d, 2H), 4,05 (c a, 2H), 3,80 (d, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,05 (t a., 3H). EMBR (ES+) m/z 446 [MH] $^+$ .

#### Preparación 9

10 Éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico



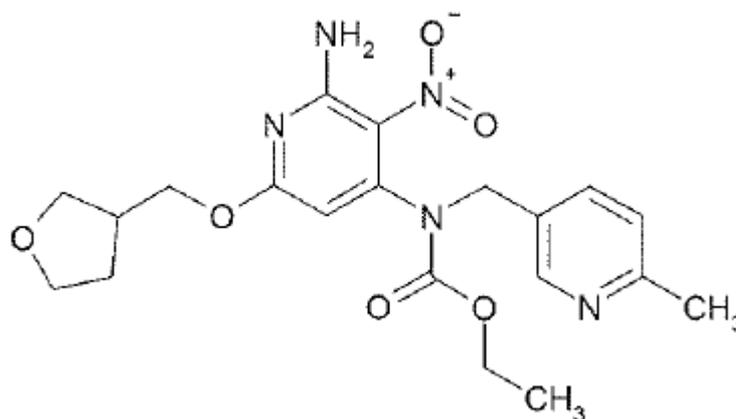
30

Se recogió el éster etílico del ácido [2-amino-3-nitro-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (20,0 g) en etanol (800 ml) y se calentó hasta 40°C durante 30 minutos. La mayoría del material se disolvió. Se añadió Pd/C (4,00 g) y la mezcla se calentó hasta 40°C a 40 psi (278 kPa) de hidrógeno durante 4 horas. Se filtró la solución de color verde a través de arboceel y la torta del filtro se lavó con etanol (~1,5 l) hasta que desapareció la mayoría del color. Se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida proporcionando una espuma de color amarillo/marrón. Se volvió a disolver el material en etanol (200 ml) y se filtró el material a través de celita retirando el catalizador de Pd residual. Se lavó la torta del filtro con metanol (200 ml) hasta que desapareció el color. Los disolventes se retiraron mediante evaporación a presión reducida proporcionando el compuesto del título (15,6 g) en forma de un aceite de color marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 CL-EM (ES+) 0,72 min, EMBR m/z 416 [MH]+.

#### Preparación 10

Éster etílico del ácido [2-amino-3-nitro-6-(tetrahydro-furan-3-R/S-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

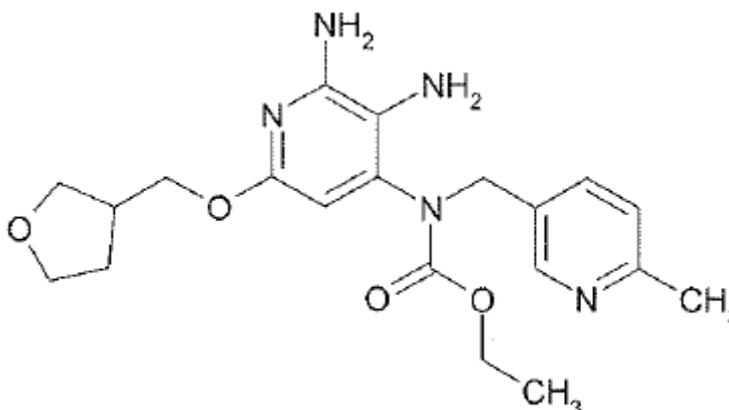


15 Se añadió hidruro de sodio (55 mg) a una solución de (R/S-tetrahydro-furan-3-il)-metanol (79 ul) en THF (10 ml) y la mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (200 mg) y la mezcla de color rojo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se extrajo la mezcla en acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida proporcionando un aceite de color marrón. El material bruto se cargó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (elución de gradiente 20% de acetato de etilo en pentano a 100% de acetato de etilo durante 30 minutos) proporcionando el compuesto del título (220 mg) en forma de una espuma de color amarillo.

25 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,35 (s, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,60 (s a, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,95 (a, d 1H), 4,50 (d, a, 1H), 4,20-4,00 (m, 4H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 0,90 (a, t, 3H). EMBR (ES+) m/z 432 [MH]+.

#### Preparación 11

Éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahydro-furan-3-R/S-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)carbámico



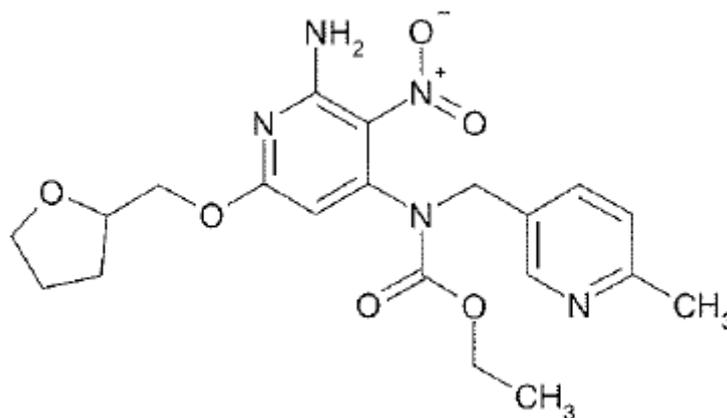
30 Se añadió Pd/C (22 mg) a una solución de éster etílico del ácido [2-amino-3-nitro-6-(tetrahydro-furan-3-R/S-ilmetoxi)-

piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (220 mg) en etanol (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 40°C a 40 psi (278 kPa) de hidrógeno durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de arbocel y se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (202 mg) en forma de un aceite de color verde que se usó sin purificación adicional.

5 CL-EM (ES+) 0,69 min, EMBR m/z 402 [MH]<sup>+</sup>.

#### Preparación 12

Éster etílico del ácido [2-amino-3-nitro-6-(tetrahydro-furan-2-R/S-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico



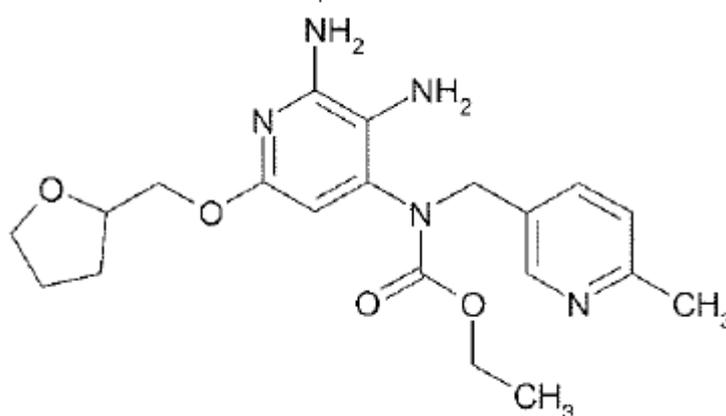
10 Se añadió hidruro de sodio (87,5 mg) a una solución de (R/S-tetrahydro-furan-2-il)-metanol (159 ul) en THF (10 ml) y la mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (200 mg) y la mezcla se volvió de color rojo oscuro, observándose efervescencia. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y la mezcla se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida proporcionando un aceite de color marrón. El material bruto se cargó en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna automática (elución de gradiente 40% de pentano/acetato de etilo a 100% de acetato de etilo durante 30 minutos) proporcionando el compuesto del título (169 mg) en forma de una espuma de color amarillo.

20 RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,30 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,85 (s a, 1H), 5,00-4,95 (a, d, 1H), 4,65-4,60 (a, d, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 4H), 3,90-3,70 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,10 (a, t, 3 H).

CL-EM (ES+) 1,28 min, EMBR m/z 432 [MH]<sup>+</sup>.

#### Preparación 13

25 Éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahydro-furan-2-R/S-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico



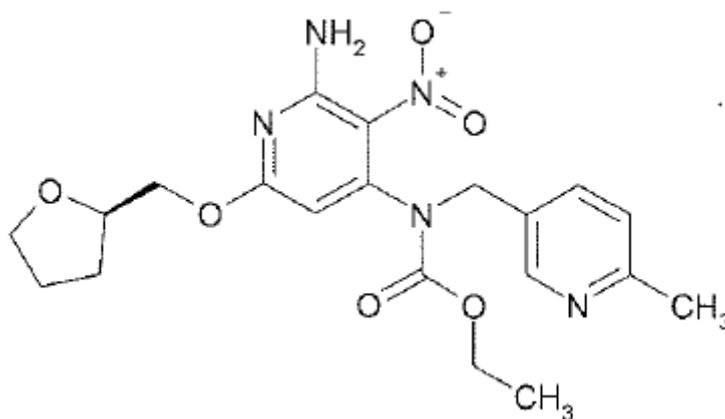
30 Se añadió Pd/C (22 mg) a una solución de éster etílico del ácido [2-amino-3-nitro-6-(tetrahydro-furan-2-R/S-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico (220 mg) en etanol (5 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 40°C a 40 psi (278 kPa) de hidrógeno durante 90 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de arbocel y se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida, proporcionando el

compuesto del título (173 mg) en forma de una espuma de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

CL-EM (ES+) 1,81 min, EMBR m/z 402 [MH]<sup>+</sup>.

5 Preparación 14

Éster etílico del ácido [2-amino-3-nitro-6-(tetrahydro-furan-2-R-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

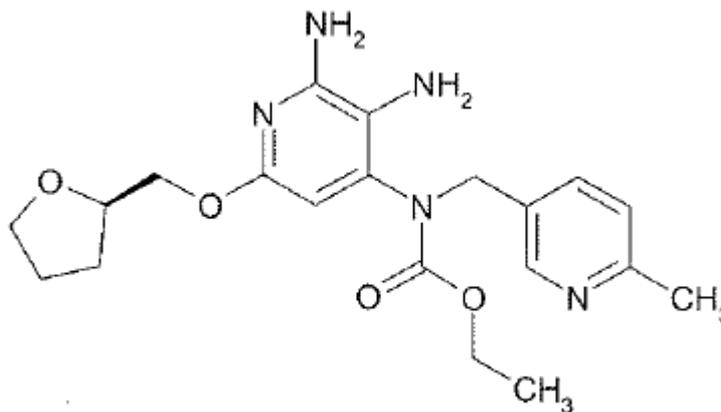


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la mostrada en la preparación 12, usando en este caso el enantiómero puro (R-tetrahydro-furan-2-il)-metanol.

10 EMBR (ES+) m/z 432 [MH]<sup>+</sup>.

Preparación 15

Éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahydro-furan-2-R-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

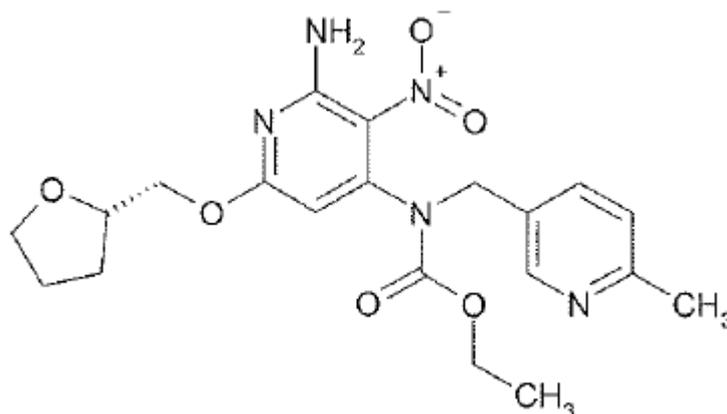


15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la mostrada en la preparación 13, usando en este caso el enantiómero puro del éster etílico del ácido [2-amino-3-nitro-6-(tetrahydro-furan-2-R-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

EMBR (ES+) m/z 402 [MH]<sup>+</sup>.

Preparación 16

Éster etílico del ácido [2-amino-3-nitro-6-(tetrahidro-furan-2-S-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

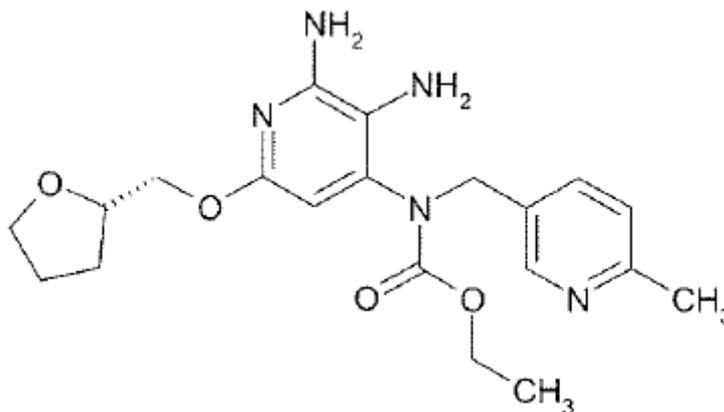


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la mostrada en la preparación 12, usando en este caso el enantiómero puro (S-tetrahidro-furan-2-il)metanol.

- 5 EMBR (ES+) m/z 432 [MH]<sup>+</sup>.

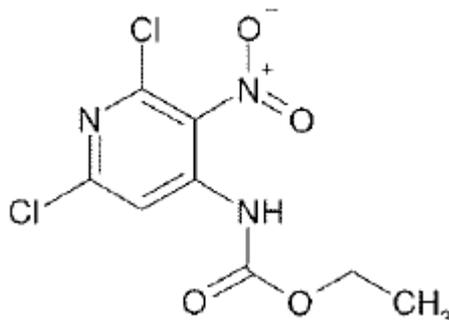
Preparación 17

Éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahidro-furan-2-S-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico



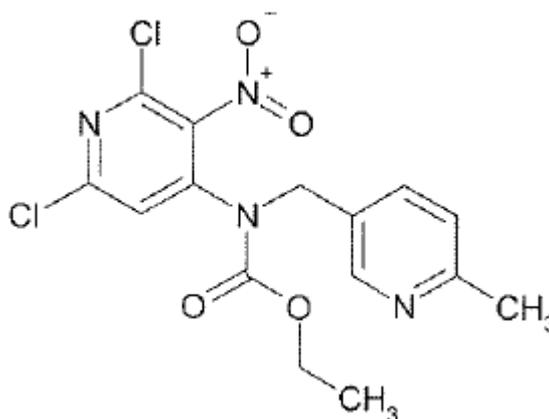
- 10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la mostrada en la preparación 13, usando en este caso el enantiómero puro del éster etílico de ácido [2-amino-3-nitro-6-(tetrahidro-furan-2-S-ilmetoxi)-piridin-4-il]-6-(metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico.

EMBR (ES+) m/z 402 [MH]<sup>+</sup>.

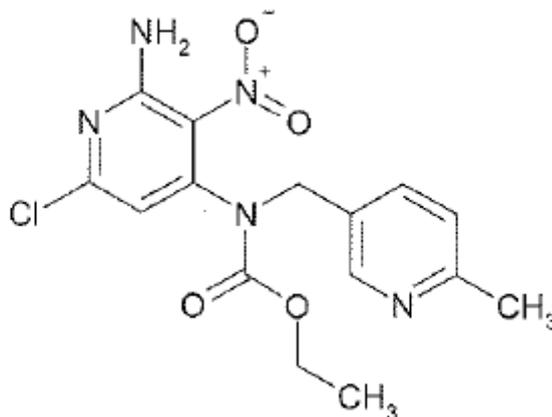
Preparación 18Éster etílico del ácido (2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico

5 Se añadió gota a gota una solución 1M de t-butoxido de potasio (2,64 mol, 297 g) en THF (2,64 l) a una solución enfriada (-20°C) de 6-dicloro-4-amino-5-nitro-piridina (500 g) en THF (2,5 l), manteniendo la velocidad de adición de manera que la temperatura de reacción interna se mantuvo entre -20°C y -15°C. Se agitó la suspensión de color rojo resultante a entre -20°C y -15°C durante una hora. Se añadió lentamente una solución de cloroformiato de etilo (31,3 g) en THF (1000 ml) a la mezcla durante 1 hora, manteniendo la temperatura interna entre -20 °C y -15 °C. La suspensión de color marrón resultante se agitó entre -20 °C y -15°C durante 30 minutos. Se preparó una solución 1 M de t-butoxido de potasio (4,57 mol, 512 g) en THF (4,6 l) y se añadió lentamente durante 3 horas a la mezcla de reacción, manteniendo de nuevo la temperatura interna entre -20°C y -15°C. La suspensión de color marrón oscuro resultante se calentó hasta 20°C durante 1 hora y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 5°C y se añadió ácido cítrico acuoso 1 M (5 l) lentamente a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura interna por debajo de 20°C. La mezcla bifásica resultante se agitó a 20°C durante 1 hora y se lavó con EtOAc (2,5 l). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 l), seguido de lavado con solución acuosa saturada de NaCl (5 l). Se separó la fase orgánica y se concentró hasta ~1 l (2 ml/g) a 40°C a presión reducida (~250 mbar (25 kPa) proporcionando el compuesto del título en forma de una solución en EtOAc. Se añadió acetona (9,0 l, 18 mg) y la mezcla se usó directamente en la preparación 19.

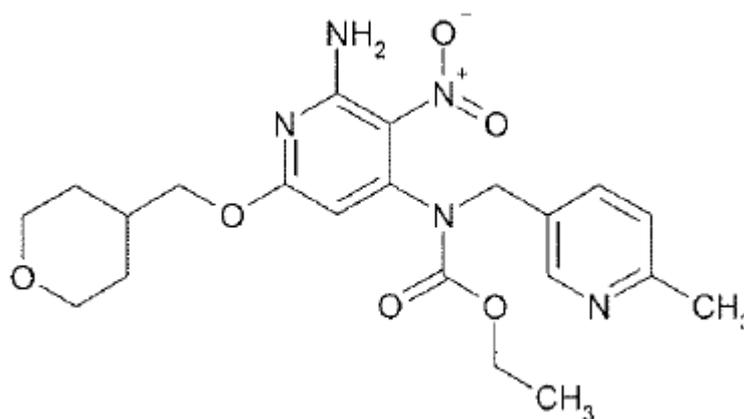
RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD D<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 8,24 (s, 1H), 4,25 (c, 2H), 1,30 (t, 3H).

20 Preparación 19Éster etílico del ácido (2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

25 Se añadió gota a gota carbonato de potasio (663,4 g) a la solución de la preparación 19 del éster etílico del ácido (2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-carbámico en EtOAc:acetona (~672 g en 10 l de EtOAc:acetona) a 20°C en nitrógeno. Se añadió yoduro de sodio (1080 g) a la solución agitada a 20°C, seguido de clorhidrato de 5-(clorometil)-2-metilpiridina (427,3 g). La suspensión resultante de color naranja se calentó hasta 50°C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C, se agitó a esta temperatura durante 1 hora y después se filtró. Se lavó la torta del filtro con acetona (2 ml/g) y los extractos orgánicos combinados se evaporaron hasta sequedad a presión reducida a 40°C, proporcionando un sólido gomoso de color marrón oscuro. Se añadió diclorometano (1613 ml, 2,4 ml/g) al sólido y la suspensión resultante se agitó durante 1 hora para disolver. Esta solución se purificó mediante cromatografía en columna automática (cartucho de sílice Biotage, 150 l, 5 Kg de sílice, CV=8,6 l) eluyendo con tolueno:EtOAc 2:1. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color púrpura oscuro (592 g, 64%).

Preparación 20Éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

- 5 Se cargó una solución de hidróxido de amonio (770 ml) a una solución agitada de éster etílico del ácido (2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-(6-metilpiridin-3-ilmetil)-carbámico (592 g) en 2-metil-THF (2000 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se cargó una parte adicional de solución de hidróxido amónico (770 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas adicionales. Se cargó una tercera parte de solución de hidróxido de amonio (770 ml) en el recipiente de reacción a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 4 horas adicionales. Tras la finalización de la reacción, la fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa al 20% de cloruro sódico (3000 ml). Se separó la fase orgánica y se concentró hasta 1000 ml a 35°C a presión reducida. Se cargó TBME (7500 ml) y se repitió el procedimiento dos veces más. La suspensión espesa resultante se enfrió hasta 5°C y se agitó a esta temperatura durante 60 minutos, se filtró y se lavó con TBME (300 ml). El sólido aislado de color amarillo se secó adicionalmente a vacío a 50°C durante 15 horas, proporcionando el compuesto del título (423 g, 75%).
- 10
- 15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,40 (s, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,40 (s, 3H), 5,00-4,70 (a, m, 2H), 4,15 (a, m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,20 (m, a, 3H).

Preparación 21Éster etílico del ácido [2-amino-3-nitro-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico

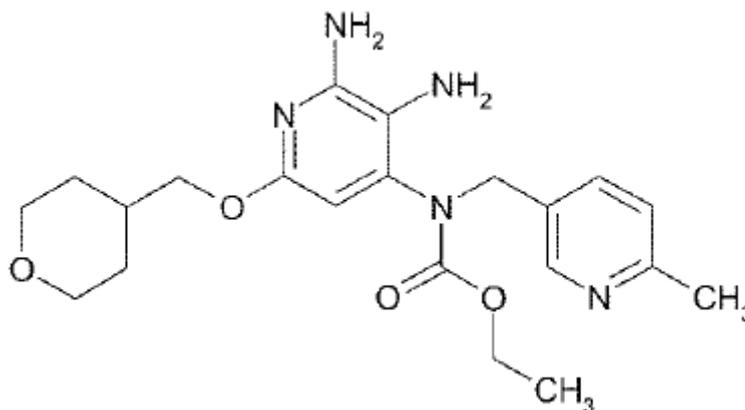
- 20 Se cargó lentamente una solución de éster etílico del ácido (2-amino-6-cloro-3-nitropiridin-4-il)-(6-metilpiridin-3-ilmetil)-carbámico (400 g) y (tetrahidropiran-4-il)-metanol (152 g) en tetrahidrofurano (2000 ml) en una suspensión de hidruro sódico (96 g) en tetrahidrofurano (2000 ml), a 0-5°C durante 1 hora, manteniendo la temperatura interna a 0-5°C. La mezcla resultante de color rojo se agitó a 0-5°C durante 1 hora y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15-30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. La mezcla de reacción se inactivó mediante la lenta adición de agua (400 ml), se cargó solución de cloruro de sodio (20% p/v, 3000 ml) y se agitó el contenido durante 15-20 minutos y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2000 ml) y se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida hasta 800 ml. Se cargó TBME (5000 ml) y se volvió a concentrar la mezcla resultante hasta 800 ml a presión reducida. Este procedimiento se repitió dos veces más. La suspensión resultante de color naranja se enfrió hasta 0-10 °C, se agitó durante 2 horas, se filtró, se lavó con TBME (200 ml). El sólido aislado de color naranja se secó adicionalmente a vacío a 50°C durante 15 horas proporcionando el compuesto del título (421 g, 86%).
- 25
- 30

El sólido de color naranja aislado se volvió a cristalizar a reflujo en 2-propanol (3368 ml), se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se secó a vacío a 50°C durante 16 horas proporcionando 365 g (87% de recuperación).

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO  $D_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,80 (s a, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,95-4,60 (d a, 2H), 4,10 (d, 2H), 4,00 (c a, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,05 (m, a, 3H).

#### Preparación 22

Éster etílico del ácido [2,3-diamino-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-piridin-4-il]-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-carbámico



Se disolvió el éster etílico del ácido 2-amino-3-nitro-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-(6-metilpiridin-3-ilmetil)-carbámico (365 g) en metanol (7300 ml) y se agitó con 10% de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  sobre carbono (37 g) en una atmósfera de hidrógeno (20 psi (139 kPa)) a 40°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con metanol (2 x 1100 ml) y se concentraron las aguas madre a presión reducida a 40°C hasta 700 ml. Se cargó etanol (3700 ml) y se volvió a concentrar la mezcla a presión reducida a 40°C hasta 700 ml. Este procedimiento se repitió una vez más y se cargó etanol (900 ml) proporcionando una solución etanólica final (1600 ml) del compuesto del título que se usó directamente en el ejemplo 9.

Polimorfos de 4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

Se ha encontrado que la 4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona cristaliza en dos polimorfos anhidros denominados Forma A y Forma B. Estas dos formas se pueden distinguir mediante sus patrones de Difracción de rayos X en polvo.

#### Caracterización

##### (a) Difracción de rayos X en polvo

Se determinaron los patrones de PXRD usando un difractómetro de rayos X en polvo Bruker-AXS Ltd. D4 equipado con un cambiador de muestra automático, un goniómetro theta-theta, rendija de divergencia de rayo automático, y un detector PSD Vantec-1, calibrado para las posiciones de máximos 2-theta frente a un patrón de Corindón (NIST: SRM 1976 XRD). La muestra se preparó para análisis montándola sobre una base de muestra de oblea de silicio de bajo fondo. La muestra se rotó mientras se irradiaba con rayos X de cobre K-alfa $_1$ , (longitud de onda=1,5406 Ångstrom) funcionando el tubo de rayos X a 40 kV/30 mA. Se realizaron los análisis funcionando el goniómetro de forma continua, fijada para un conteo de 0,2 segundos por incremento de 0,018° en un intervalo 2-theta de 2° a 55°. Se seleccionaron los máximos manualmente usando el software de evaluación Bruker-AXS Ltd.

Como apreciarán los expertos en la técnica, las intensidades relativas de los diversos máximos proporcionados más adelante pueden variar debido a varios factores tales como, por ejemplo, efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X, o la pureza del material que se está analizando, o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones máximas también se pueden desplazar por variaciones en la altura de la muestra, pero las posiciones de los máximos permanecerán sustancialmente como se ha definido.

Los expertos en la técnica también apreciarán que las mediciones que usan una longitud de onda diferente darán como resultado diferentes desplazamientos de acuerdo con la ecuación de Bragg- $n\lambda=2d \sin \theta$ . Tales patrones de PXRD adicionales generados mediante el uso de longitudes de onda alternativas se considera que son representaciones alternativas de los patrones PXRD de los materiales cristalinos de la presente invención y como tal están dentro del ámbito de la presente invención.

El patrón de PXRD para la Forma A se muestra en la Figura 1. Las posiciones de los máximos principales 2-theta y las intensidades relativas se enumeran en la Tabla 1. La Forma A muestra los máximos de difracción característicos a 7,6, 13,3, 15,3 y 25,0 grados 2-theta ( $\pm$  0,1 grados).

El patrón de PXRD para la Forma B se muestra en la Figura 2. Las posiciones de los máximos principales 2-theta y las intensidades relativas se enumeran en la Tabla 2. La Forma B muestra los máximos de difracción característicos

a 7,3, 17,9, 20,3, 24,0 y 24,3 grados 2-tetha ( $\pm 0,1$  grados).

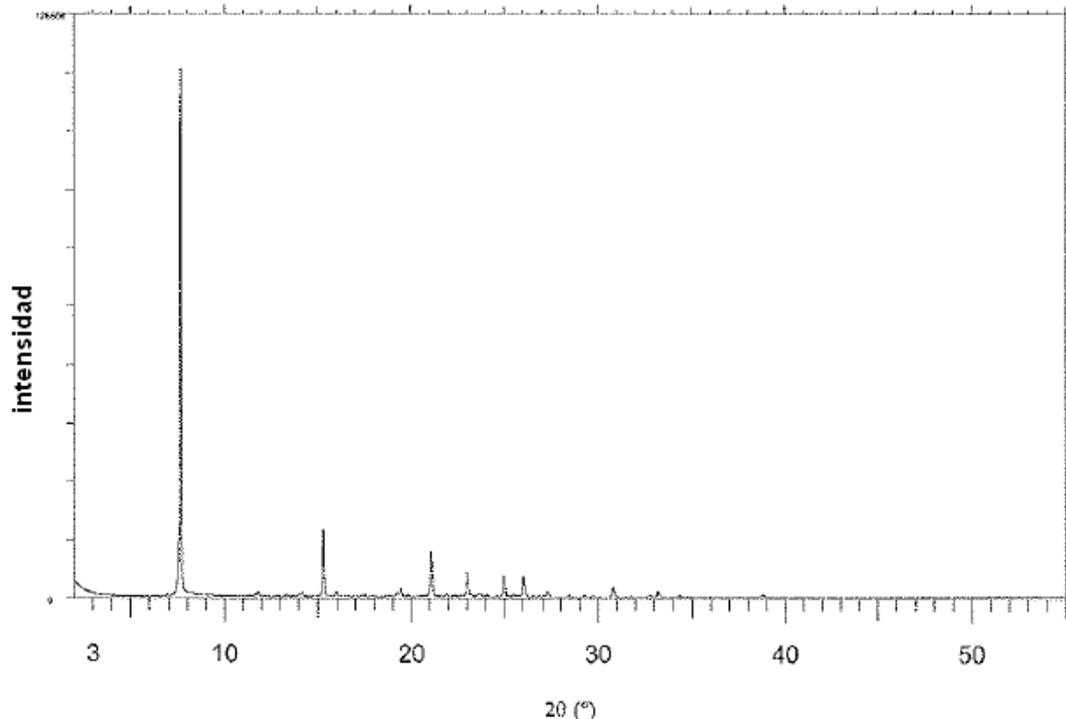


Figura 1. Patrón de PXRD para 4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona Forma A.

5 Tabla 1. Posiciones de los máximos 2-tetha ( $\pm 0,1$  grados) y las intensidades relativas para los máximos de difracción observados para el patrón de PXRD de 4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona Forma A.

Angulo 2-Theta (°)	Intensidad (%)	Angulo 2-Theta (°)	Intensidad (%)	Angulo 2-Theta (°)	Intensidad (%)
7,6	100	19,4	1,7	26,0	4,1
8,3	0,9	19,8	0,6	27,3	1,2
9,0	0,7	21,1	8,8	28,5	0,6
11,6	0,6	21,9	0,8	30,8	2,1
11,8	1,2	22,4	0,6	33,2	1,4
13,3	0,7	22,6	0,5	38,8	0,7
14,1	1,2	23,0	4,7		
15,3	12,9	23,3	0,6		
16,0	1,2	23,7	0,9		
17,6	0,6	25,0	4,3		
19,2	1,0	25,5	0,7		

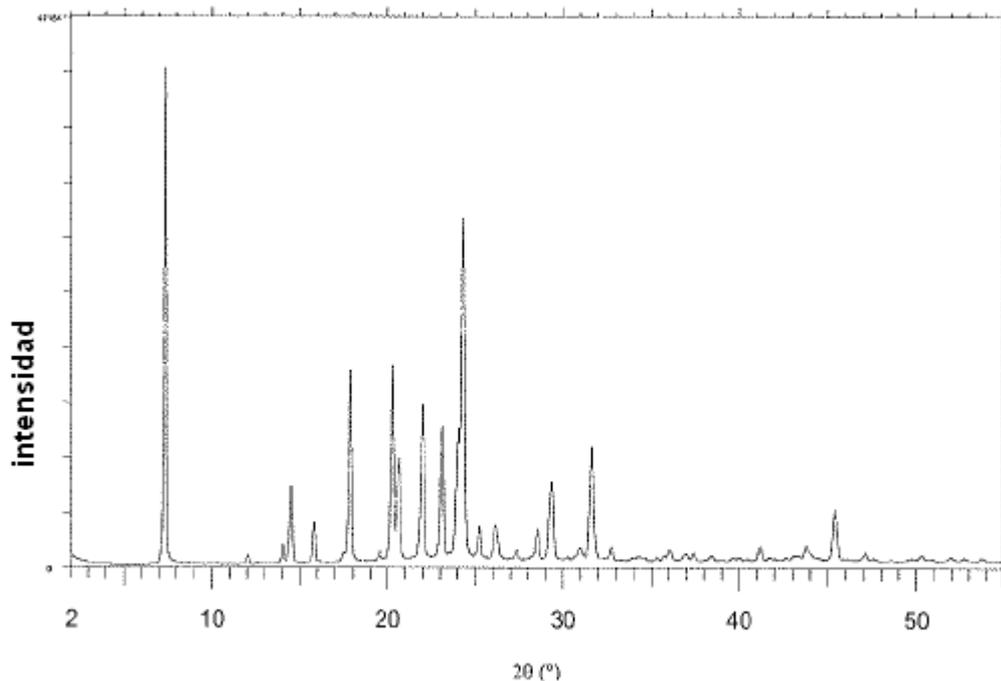


Figura 2. Patrón de PXRD para 4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidroimidazo[4,5-c]piridin-2-ona Forma B.

5 Tabla 2. Posiciones de los máximos 2-theta (+0,1 grados) y las intensidades relativas para los máximos de difracción observados para el patrón de PXRD de 4-amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidroimidazo[4,5-c]piridin-2-ona Forma B.

Angulo Theta (°)	Intensidad (%)	Angulo Theta (°)	Intensidad (%)	Angulo Theta (°)	Intensidad (%)
7,3	100	22,0	32,7	36,1	3,6
10,2	1,0	23,1	28,2	37,0	2,8
12,0	2,5	24,0	27,9	37,5	2,9
14,0	4,3	24,3	70,1	38,5	2,5
14,5	16,3	25,2	8,2	41,2	4,1
15,8	9,0	26,2	8,5	43,1	2,5
17,5	3,0	28,6	7,8	43,8	4,3
17,8	39,5	29,4	17,2	45,4	11,6
19,5	3,2	31,0	4,0	47,2	3,1
20,3	40,5	31,7	24,1	50,4	2,5
20,7	21,9	32,7	4,0		

Datos biológicos

10 La capacidad de los compuestos de la invención de actuar como agonistas de la actividad de TLR7 se demuestra por un bioensayo de replicón como se detalla más adelante, donde se usan las siguientes abreviaturas:

EMCV: Virus de encefalomiocarditis

IRES: Sitio de entrada de ribosomas interno

Huh: línea celular 7 de hepatoma humano Huh-7 (células progenitoras usadas para generar líneas celulares de replicón de VHC)

luc: luciferasa

ubi: ubiquitina

neo: neomicina

ET: ácido glutámico, treonina (mutaciones adaptativas de cultivo celular en el replicón usado en el ensayo)

5 RPMI-FCS: Instituto Conmemorativo Roswell Park (medio de cultivo celular para PBL)–Suero de ternera fetal

PBL: linfocitos de sangre periférica

10 Los PBL contienen una subpoblación de células dendríticas plasmacitoides que son las células que producen el interferón de forma natural durante una infección y como tal son un modelo excelente en el que caracterizar los inductores de interferón. Como un bioensayo antiviral sensible de manera extrema, el sobrenadante recogido de PBL se ensaya para evaluar la actividad antiviral en el sistema de replicón de VHC, Los valores de CE50 antivirales se definen como la concentración de un compuesto de ensayo aplicado a PBL, que da como resultado una reducción del 50% de los niveles del replicón de VHC tras la transferencia de una cantidad definida del medio de cultivo de PBL a una línea celular que contiene un replicón de VHC. Aunque las células que contienen el replicón de VHC responden completamente al medio acondicionado de PBL, no responden directamente a los agonistas de TLR conocidos tales como Resiquimod e Imiquimod.

20 El replicón de VHC (Huh-5-2[1389luc-ubi-neo-NS3-3'/ET]) es un modelo in vitro de la replicación de VHC en el que el indicador de luciferasa se incorpora en las secuencias de VHC y se mantiene de manera estable en la línea celular de hepatoma humano Huh-7. El indicador de luciferasa de la luciérnaga se expresa como una proteína de fusión de luciferasa-ubiquitina-neomicina fosfotransferasa que se escinde mediante las proteasas de huésped que liberan la luciferasa. El replicón también contiene un IRES de EMCV interno, que dirige la traducción de la poliproteína NS3-5B de VHC, que alberga las mutaciones adaptadas al cultivo celular que permiten una alta eficacia de clonación. El rendimiento de la luciferasa se ha mostrado que es directamente proporcional al nivel de ARN de VHC presente en la célula huésped. La actividad de la luciferasa de la luciérnaga se detecta usando un sistema de Ensayo de Luciferasa Bright-Glo™ fabricado por Promega.

25 De manera habitual, 1-3 mg de compuesto de ensayo se disuelven en 100% (v/v) de DMSO hasta una concentración final de usualmente 1, 4 o 10 mM, o más dependiendo de la concentración de partida requerida en el ensayo. Una serie inicial de dilución de 3 veces de los compuestos en 100% de DMSO se prepara a partir de la solución madre. Después, la serie de dilución se diluye adicionalmente 100 veces con RPMI-FCS completo. La concentración final de DMSO en el ensayo es de esta manera 0,1% y la del compuesto de ensayo es 1/1000 en la serie de dilución de DMSO al 100%.

30 Los PBL se preparan sembrandolos a  $5 \times 10^5$ /pocillo/90 µl en placas de ensayo que contienen el compuesto preparadas anteriormente (96 pocillos de fondo transparente y calidad TC) y se incuban durante 24 horas.

35 Se siembran las células con el replicón de VHC LucUbiNeo a  $10^4$ /pocillo/90 µl. Se incuban durante 24 h. Después de 24 h, se transfieren 10 µl de medio de las placas de ensayo de PBL a las placas de replicón de VHC y se incuban durante 48 horas adicionales.

Nº de ejemplo	1	2	3	4	5	6	7	8
CE <sub>50</sub> (nM)	105	128	1140	1470	1160	1940	54	112
(n = nº de experimentos)	111	23	107	1250	475	>4000	60	87
	104	187	1160	2070	1430	>4000	91	
	108	863	399	3270	1040	1470	40	(n=2)
	55	1220	414	1670	583	>4000	1240	
	98	1320	489	2100	1010	1250	913	
	106	(n = 6)	(n = 6)	(n = 6)	737	1580	3420	
	113				698	>4000	(n = 7)	
	108				1240	1920		
	90				1160	1000		
	59				3700	1450		
	282				(n = 11)	(n = 11)		
	329							
	185							
	158							
	87							
	112							
	119							
	(n = 18)							

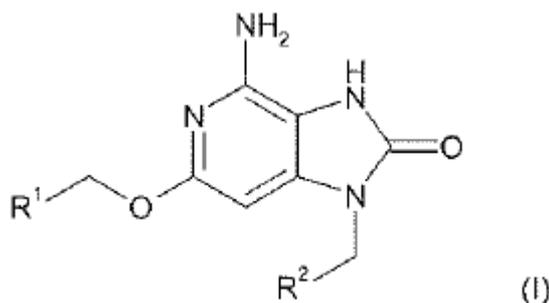
Es deseable que los compuestos de la invención tengan selectividad por TLR7 sobre otros TLR conocidos. También es deseable que los compuestos de la invención tengan selectividad por TLR7 sobre las quinasas celulares y/o receptores purinérgicos, tal como receptores de adenosina o fosfodiesterasa.

El compuesto del ejemplo 1 se ensayó y se encontró que era selectivo para TLR7 sobre los TLR conocidos 2-5 y 7-9.

Además, el ejemplo 1 se ensayó y se encontró que es selectivo para TLR7 sobre las quinasas celulares, receptores de fosfodiesterasas y receptores de adenosina.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros en el que un miembro del anillo es -O-; y

5 R<sup>2</sup> es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es tetrahidropiraniilo o tetrahidrofuranilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R<sup>1</sup> es tetrahidropiraniilo.

4. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente en el que R<sup>2</sup> es piridinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10 5. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R<sup>2</sup> es piridinilo, opcionalmente sustituido con metilo.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>2</sup> es piridinil-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15 7. Un compuesto según las reivindicaciones 5 o 6, en el que R<sup>2</sup> es piridinil-3-ilo opcionalmente sustituido con metilo.

8. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 que se selecciona entre:

4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;

4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-3-R/S-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;

20 4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-3-S-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;

4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-3-R-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;

4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-2-R/S-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;

4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-2-R-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;

25 4-Amino-1-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-6-(tetrahidro-furan-2-S-ilmetoxi)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en cualquier reivindicación precedente, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

11. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso como un medicamento.

35 12. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un agonista de TLR7.

13. Un compuesto de la reivindicación 12, en el que el trastorno para el que está indicado un agonista de TLR7 es una infección causada por un virus seleccionado entre adenovirus, herpesvirus, poxvirus, picornavirus,

ortomixovirus, paramixovirus, coronavirus, papovavirus, papilomavirus, hepadnavirus, flavivirus, retrovirus y filovirus.

14. Un compuesto de la reivindicación 13, en el que el trastorno para el que está indicado un agonista de TLR7 es hepatitis C.

5 15. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un agonista de TLR7.