

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 277**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03762361 .8**
96 Fecha de presentación: **03.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1521754**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2005**

54 Título: **INHIBIDORES VIRALES.**

30 Prioridad:
03.07.2002 GB 0215293
10.06.2003 GB 0313251

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.01.2012

73 Titular/es:
K.U.LEUVEN RESEARCH & DEVELOPMENT
GROOT BEGIJHOF, BENEDENSTRAAT 59
3000 LEUVEN, BE;
GILEAD SCIENCES, INC. y
PÜRSTINGER, GERHARD

72 Inventor/es:
NEYTS, Johan;
PÜRSTINGER, Gerhard y
DE CLERCQ, Erik

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 277 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

Inhibidores virales

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una serie de nuevos derivados de imidazo[4,5-c]piridina, a los procedimientos para su preparación, a su utilización para tratar o prevenir infecciones víricas y a su utilización para preparar un medicamento para tratar o prevenir infecciones víricas, particularmente infecciones con virus que pertenecen a la familia de las Flaviviridae y Picornaviridae y más preferentemente infecciones con el virus de la hepatitis C (VHC). La presente invención se refiere también a la utilización de nuevos derivados de imidazo[4,5-c]piridina para tratar infecciones víricas y a su utilización para preparar un medicamento destinado a tratar infecciones víricas, preferentemente infecciones con virus que pertenecen a la familia de las Flaviviridae o Picornaviridae y más en concreto a las infecciones con VDVB, VHC o virus Coxsackie.

Antecedentes de la invención

15 La familia de las Flaviviridae consta de 3 géneros, los pestivirus, los flavivirus y los hepacivirus y también contiene el virus de la hepatitis G (VHG/VGB-C) al que no se ha asignado todavía a un género. Los pestivirus tales como el virus clásico de la fiebre porcina (CSFV), el virus de la diarrea vírica bovina (VDVB) y el virus de la enfermedad del Border (BDV) originan infecciones de ganado doméstico (cerdos, vacas y ovejas respectivamente) y son responsables de pérdidas económicas significativas en todo el mundo. VDVB, prototipo representativo del género pestivirus está omnipresente y da lugar a una gama de manifestaciones clínicas, incluyendo el aborto, la teratogenia, problemas respiratorios, caquexia crónica, disfunción del sistema inmunitario y predisposición a las infecciones vírica y bacteriana secundarias y pueden producir también la enfermedad aguda mortal. Los fetos de vacas pueden infectarse persistentemente con VDVB, estos animales permanecen virémicos de por vida y sirven como fuentes continuas de virus propagados en las vacadas.

En algunos países las vacunas se utilizan con grados variables de éxito para controlar la enfermedad por pestivirus. En otros países, el sacrificio y la matanza de animales se utilizan para contener los brotes de enfermedad por pestivirus.

25 La Organización Mundial de la Salud estima que en todo el mundo 170 millones de personas (3% de la población mundial) están crónicamente infectadas con VHC. Estos portadores crónicos están en situación de riesgo de desarrollar cirrosis y/o cáncer de hígado. En los estudios con un seguimiento de 10 a 20 años, la cirrosis se desarrolló en un 20 a 30% de los pacientes, 1 al 5% de los cuales puede desarrollar cáncer de hígado durante los próximos diez años. La única opción al tratamiento disponible hoy en día es la utilización del interferón α -2 (o su forma pegilada) ya sea sola o combinada con ribavirina. Sin embargo, la respuesta prolongada se observa solamente en aproximadamente el 40% de los pacientes y el tratamiento está asociado a efectos desfavorables graves. Existe por tanto necesidad urgente de inhibidores potentes y selectivos de la multiplicación del VHC a fin de tratar las infecciones con VHC. Además, el estudio de inhibidores específicos de la multiplicación del VHC ha estado impedido por el hecho que no es posible propagar el VHC (de manera eficaz) en el cultivo celular. Dado que el VHC y los pestivirus pertenecen a la misma familia de virus y comparten muchas similitudes (organización del genoma, productos génicos análogos y ciclo de multiplicación), los Pestivirus se han adoptado como modelo y sucedáneo en el desarrollo de fármacos para la infección con VHC.

40 Se ha publicado que el compuesto 3-[[2-(2-dipropilamino)etil]tio]-5H-1,2,4-triazino[5,6-b]indol inhibe selectivamente la multiplicación de VDVB y otros pestivirus (Baginski S.G. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* Jul. 2000 5;97(14):7981-6). Actualmente no existe ninguna estrategia de tratamiento disponible para controlar las infecciones producidas por pestivirus.

45 Los virus Coxsackie pertenecen al grupo de los enterovirus, familia de los Picornaviridae. Éstos dan lugar a un grupo heterogéneo de infecciones que incluyen la herpangina, la meningitis aséptica, un síndrome parecido al resfriado común, un síndrome similar a la poliomielitis no paralítica, la pleurodinia epidémica (una enfermedad infecciosa, febril y aguda que se produce generalmente en epidemias), el síndrome de manos, pies y boca, la pancreatitis pediátrica y de adultos y la miocarditis grave.

50 Actualmente sólo pleconaril (3-(13,5-dimetil-4-[[3-metil-5-isoxazolil]propil]fenil]-5-(trifluorometil-1,2,4-oxadiazol)) y enviroxima (2-amino-1-(isopropilsulfonil)-6-bencimidazol fenil cetona oxima) se ha estudiado clínicamente para el tratamiento de infecciones con enterovirus. Pleconaril es un denominado "inhibidor de la función cápside"; la enviroxima impide la formación del intermedio multiplicativo del ARN. Enviroxima produjo solamente ventajas clínicas y biológicas moderadas en algunos estudios y ninguna ventaja en otros. Se ha observado respuesta clínica de pleconaril en algunos estudios pero el compuesto no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (audiencia el 18 de marzo de 2002).

Las patentes de EE.UU. nº 4.914.108, nº 4.990.518, nº 4.988.707, nº 5.227.384, nº 5.302.601 y nº 5.486.525 describen derivados sustituidos en 5 de [4,5-c]imidazopiridina útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por

el factor activador de plaquetas. Se descubrió que los compuestos inhiben la unión de $^3\text{H-PAF}$ a plaquetas humanas.

El documento EP 1132381 describe ésteres del ácido 2,2-dimetilpropiónico que comprenden una estructura de bencimidazol con actividad inhibitora de elastasa.

5 El documento WO 96/1192 describe compuestos de la fórmula general Ar1-Q-Ar2-Y-R-Z, en los que Z es opcionalmente una [4,5-c]imidazopiridina que se proponen como inhibidores de LTA4 hidrolasa útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediadas por la producción de LTB4.

El documento WO 96/12703 describe compuestos tiofenólicos de heteroarilalquilo con actividad inhibitora de 5-lipoxigenasa que se sugiere que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por 5-lipoxigenasa.

10 *Chemical Abstracts* acc. nº 1987:18435 y *Quemical Abstracts* acc. nº 1983:594812 describen la síntesis de dos derivados de imidazo[4,5-b] y de imidazo[4,5-c]piridina sustituidos con grupos piperazimilo y furanilo.

15 El documento EP 1162196 describe compuestos con anillo fusionados para la utilización como agentes terapéuticos para la hepatitis C. El anillo de 5 y 6 eslabones fusionados se prepara de átomos de carbono o átomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos y opcionalmente 1 átomo de oxígeno, 1 átomo de azufre o 1 átomo de nitrógeno sustituido de en el anillo de 5 eslabones. El documento WO 95/02597 describe derivados imidazo[4,5c]piridina no sustituidos en el N5 con actividad antivírica.

A la vista de su importante valor farmacológico, hay necesidad de fármacos con actividad antivírica, opcionalmente actividad selectiva contra los virus que pertenecen a la familia de los Flaviviridae incluyendo el virus de la hepatitis C y contra los virus que pertenecen a la familia de los Picornaviridae.

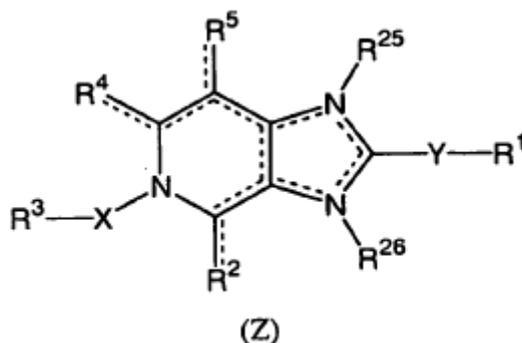
Sumario de la invención

20 En la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos antivíricos selectivos. Los compuestos son derivados de imidazo[4,5-c]piridina y se ha demostrado que poseen una amplia actividad antivírica. La presente invención demuestra que los compuestos inhiben la multiplicación de VDVb, VHC y el virus Cocksackie. Además, la actividad anti-VDVB de los compuestos se basa en la inhibición de la enzima polimerasa vírica de VDVb. Por consiguiente, estos derivados de imidazo[4,5-c]piridina constituyen una nueva clase potente de compuestos antivíricos que pueden utilizarse en el
25 tratamiento y la prevención de infecciones víricas en animales, mamíferos y humanos, más específicamente para el tratamiento y la prevención de infecciones por virus de VDVb, VHC y Cocksackie.

30 La presente invención se refiere a derivados de imidazo[4,5-c]piridina que inhiben la multiplicación de los virus. Aún más específicamente, la invención se refiere a derivados de imidazo[4,5-c]piridina que inhiben la multiplicación de virus de la familia de los Flaviviridae y los Picornaviridae y aún más específicamente a los compuestos que inhiben la multiplicación de virus VDVb (virus de la diarrea vírica bovina), VHC (virus de la hepatitis C) y Cocksackie. La invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención se refiere además a la utilización de dichos compuestos en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de infecciones por virus de VDVb, VHC o Cocksackie, así como para el tratamiento de otras infecciones víricas, retrovíricas o lentivíricas tales como el VIH.

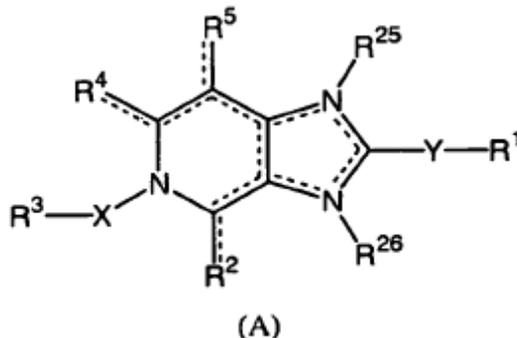
35 Un aspecto de la presente invención es el aporte de derivados de imidazo[4,5-c]piridina, compuestos de fórmula (A) como se define en la reivindicación 9 que muestran de manera eficaz propiedades antivíricas, en particular contra los miembros de los Flaviviridae y los Picornaviridae y, más en particular contra los virus VDVb, VHC y Cocksackie, y por consiguiente pueden ser útiles para el tratamiento de pacientes infectados con virus VDVb, VHC o Cocksackie.

40 Según un primer aspecto la invención se refiere a la utilización de compuestos de imidazo[4,5-c]piridina para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de una infección vírica, más específicamente una infección de VDVb, VHC y virus de Cocksackie, que corresponde a la fórmula general (Z)



como se define en la reivindicación 1, o a un isómero o solvato de la misma, o a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Según un segundo aspecto, la invención se refiere a compuestos de imidazo[4,5-c]piridina, que según la realización general de la invención corresponde a compuestos acordes con la fórmula (A)



5

tal como se define en la reivindicación 9, incluyendo sales, solvatos e isómeros farmacéuticamente aceptables de la misma, con la condición de que, en la fórmula (A):

- (a) el sustituyente R^1 no forme un grupo azabicyclo, más específicamente no forme 5-tia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en-8-ona;

10 y con la condición de que el derivado de imidazo[4,5-c]piridina no sea uno de los siguientes:

- (b) [5-(4-fluorobencil)-5H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]metilamina;
- (c)(i) 5-(4-clorofenilmetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina, incluyendo su sal dihidrocloruro;
- (c)(ii) 5-(4-clorofenilmetil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina;
- (d)(i) bromuro de 5-(2-piperidin-1-il-etil)-2-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-io;
- 15 - (d)(ii) 4-[5-(2-{4-[bis-{4-fluorofenil}-metil]-piperazin-1-il}-etil)-5H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenol;
- (d)(iii) 4-[5-(3-{4-[bis-(4-fluorofenil)-metil]-piperazin-1-il}-propil)-5H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenol;
- (e)(i) 2-[2-(4-metilfenil)-5H-imidazo[4,5-c]pitidin-5-il]-acetamida;
- (e)(ii) N^2 -[2-(2-(3-nitrofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-acetil]- N^2 -isopropil-glicinamida;
- (e)(iii) N^2 -[2-[2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-acetil]- N^2 -isopropil-glicinamida;
- 20 - (e)(iv) N^2 -[2-[2-(4-metoxifenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-acetil]- N^2 -isopropilglicinamida;

Particularmente, la invención se refiere a la utilización de un compuesto según la fórmula (Z) y/o a un compuesto según la fórmula general (A) tal como se describió anteriormente en la que,

- si Y es un enlace y R^1 es un arilo, este arilo no es fenilo sustituido en para con OH y opcionalmente sustituido además con metilo, metoxi, nitro, dietilamino, Cl, Br, o F; o,

25 - si Y es un enlace y R^1 es un arilo sustituido en para con OH y opcionalmente sustituido además con metilo, metoxi, nitro, dietilamino, Cl, Br, o F, y X es un alqueno, R^3 no es un anillo heterocíclico que contiene N;

y/o

30 - si Y es un enlace o $(CH_2)_{1-6}$, R^1 es H, X es CH_2 y R^3 es fenilo con $1R^{17}$, en el que R^{17} es $C(=O)R^{18}$, entonces R^{18} se selecciona de entre H; OH; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; $NR^{15}R^{16}$; arilo un resto de aminoácido unido mediante un grupo amino del mismo; es decir R^{18} no es un cicloalquilo C_{3-10} o un cicloalqueno C_{4-10} ;

y/o

- si Y es un enlace o $(CH_2)_{1-6}$, entonces R^1 es un arilo no sustituido o sustituido con uno o más R^6 , anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más R^6 , cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido con uno o más R^6 y cicloalqueno C_{4-10} no sustituido o sustituido con uno o más R^6 ; es decir YR^1 no es H o alquilo C_{1-6} ;

y/o

- si Y es un enlace o $(\text{CH}_2)_{1-6}$, R^1 es H, y R^3 es un anillo heterocíclico de 5 eslabones con un R^{17} , en el que R^{17} es $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ y R^{18} es $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, entonces R^{15} y R^{16} no son alquilo C_{1-18} o un cicloalquilo; o
- 5 si Y es un enlace o $(\text{CH}_2)_{1-6}$, R^1 es H, y R^3 es un anillo heterocíclico de 5 eslabones con un R^{17} , en el que R^{17} es $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ entonces R^{18} se selecciona de entre H; OH; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} ; alcoxi C_{1-18} ; arilo un resto de aminoácido unido mediante un grupo amino del mismo; es decir R^{18} no es un $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; o
- 10 si Y es un enlace o $(\text{CH}_2)_{1-6}$, R^1 es H, X es $-\text{CH}_2-$ y R^3 es fenilo, sustituido con un R^{17} , entonces R^{17} se selecciona independientemente del grupo hidrógeno; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; alquino C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; alquiltio C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{3-10} o cicloalquino C_{3-10} ; halógeno; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; haloalquilo; $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{18}$; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquiloxi (opcionalmente un oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente un bencilio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C_{1-18} ; y cada uno de dichos arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquiloxi (opcionalmente un oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente un bencilio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C_{1-18} está opcionalmente sustituido con 1 o más R^{19} ; es decir, entonces R^{17} no es $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$;
- 15 y/o
- si Y es un enlace o $(\text{CH}_2)_{1-6}$, R^1 es H, y R^3 es un anillo heterocíclico de 5 eslabones con un R^{17} , en el que R^{17} es $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ y R^{18} se selecciona de entre H; OH; alquilo C_{1-18} ; arilo, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; es decir en el que R^{18} no es alcoxi C_{1-18} ;
- y/o
- 20 - si Y es un enlace o $(\text{CH}_2)_{1-6}$, R^1 es H, y R^3 es un anillo heterocíclico de 5 eslabones con un R^{17} , en el que R^{17} es $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ y R^{18} se selecciona de entre OH; alquilo C_{1-18} ; alcoxi C_{1-18} ; arilo, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; es decir en el que R^{18} no es H;
- y/o
- si Y es un enlace, R^1 es hidrógeno, X es un alquilo y R^3 es un ariltio sustituido con 3 R^{17} , y 1 R^{17} es OH en para, los R^{17} restantes se seleccionan independientemente del grupo consistente en hidrógeno; alqueno C_{2-18} ; alquino C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; alquiltio C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{3-10} o cicloalquino C_{3-10} ; halógeno; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; haloalquilo; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$; $\text{C}(=\text{S})\text{R}^9$; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquiloxi (opcionalmente un oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente un bencilio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C_{1-18} ; y cada uno de dichos arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquiloxi (opcionalmente un oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente un bencilio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C_{1-18} está opcionalmente sustituido con 1 o más R^{19} ; es decir, entonces R^{17} restante no es un alquilo C_{1-18} ;
- 25 30 y/o
- si Y es un enlace, R^1 es hidrógeno, X es $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, entonces R^3 se selecciona de arilo; ariloxi; aril- $\text{NR}^{10}-$; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones está opcionalmente sustituido con uno o más R^{17} ; cicloalquilo, oxicicloalquilo o tiorcicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno; H con la condición de que si X es un alqueno, un alquenoileno o un alquinoileno, entonces X comprende al menos 5 átomos de carbono; es decir R^3 no es alquiltio o si X es $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-\text{S}$, R^3 no es un arilo;
- 35 y/o
- 40 - si Y es un enlace, R^1 es H, X es un alqueno y R^3 es fenoxi, R^{17} se selecciona independientemente del grupo hidrógeno; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; alquino C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; alquiltio C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{3-10} o cicloalquino C_{3-10} ; halógeno; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; haloalquilo; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$; $\text{C}(=\text{S})\text{R}^9$; SH; arilo; ariltio; arilalquilo (excepto bencilo); arilalquiloxi (excepto oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente un bencilio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C_{1-18} ; y cada uno de dichos arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquiloxi (opcionalmente un oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente un bencilio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C_{1-18} está opcionalmente sustituido con 1 o más R^{19} ; es decir, si R^3 es fenoxi, R^{17} no es bencilo ni fenoxi ni oxibencilo;
- 45 y/o
- 50 - si XR^3 es fluorobencilo, R^2 , R^3 , R^4 son $\text{R}^1 = \text{H}$ e Y es NR^{11} , R^{11} se selecciona de H; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} ; arilo; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones; un resto de aminoácido unido por uno de sus grupos carboxilo, es decir R^{11} no es metilo ni $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$;

- si X es CH₂ y R³ es un fenilo sustituido en para con Cl, e Y es CH₂, entonces R¹ no es piperazinilo, o
- si X es CH₂ y R³ es un fenilo sustituido en para con Cl, e Y es CH₂, entonces el anillo heterocíclico con R¹ es aromático;

y/o

- 5 - si R⁵ es un grupo arilo, ariloxi o bencilo, R¹ no es H ni alquilo C₃₋₁₀, o
- si R¹ es H o alquilo C₃₋₁₀; entonces R⁵ se selecciona de hidrógeno; alquilo C₁₋₁₈; alqueno C₂₋₁₈; alquino C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; alquiltio C₁₋₁₈; halógeno; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; ariltio; arilalquilo (excepto bencilo); hidroxialquilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquiloxi C₃₋₁₀; cicloalquiltio C₃₋₁₀; cicloalqueno C₃₋₁₀; cicloalquino C₃₋₁₀; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; es decir R⁵ no es arilo, ariloxi o bencilo.

Los compuestos de la invención opcionalmente excluyen aquellos compuestos según la fórmula general (Z) y/o (A) descritas anteriormente, en las que Y R¹ no es un cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido.

- 15 Los compuestos de la invención opcionalmente excluyen aquellos compuestos según la fórmula general (Z) y/o (A) descritas anteriormente, en las que R¹ no es H, Y no es NR¹¹ con alquilo R¹¹ C₁₋₆ o metilo y/o YR¹ no es monometilamino.

Los compuestos de la invención opcionalmente excluyen aquellos compuestos según la fórmula general (Z) y/o (A) descritas anteriormente, en las que R¹ es un fenilo sustituido con 1R₆, R₆ es C(=O)R¹⁶ y es t-butoxi.

Los compuestos de la invención opcionalmente excluyen aquellos compuestos según la fórmula general (Z) y/o (A) descritas anteriormente, en las que R¹ no es piperidinilo y no es piperazinilo sustituido con metilo.

- 20 Los compuestos de la presente invención opcionalmente excluyen aquellos en los que XR³ es equivalente a la subestructura -(CH₂)_n-Y-C(O)-N(R₁)(R₂) expuesta en la columna 1, línea 49 a la columna 2 línea 38 de la patente de EE.UU. n° 5.302.601.

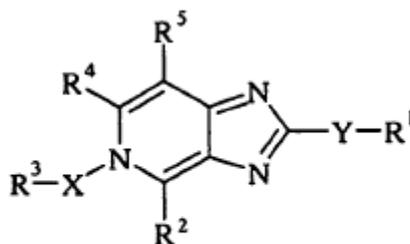
Los compuestos de la presente invención opcionalmente excluyen aquellos en los que R⁵ contiene cualquiera de los sustituyentes denominados "Ar" en el documento WO 00/39127, en particular arilo, aril fenoxi o bencilo.

- 25 Los compuestos de la presente invención opcionalmente excluyen aquellos en los que XR³ es equivalente a la subestructura -(CH₂)_n-Het-C(O)-N(R₁)(R₂) expuesta en la columna 1, línea 41 a la columna 2 línea 24 de la patente de EE.UU. n° 4.990.518.

- 30 Opcionalmente, los compuestos de la presente invención incluyen solamente aquellos compuestos en los que YR₁ no es ninguno de los sustituyentes denominados R₁₃ en la columna 5, líneas 22 a 38 de la patente de EE.UU. n° 5.486.525 y/o R₂ y/o R₅ no son ninguno de los sustituyentes denominados en conjunto R₁₄ y R₁₅ en la columna 5, líneas 38-53 de la patente de EE.UU. n° 5.486.525.

- 35 Según un aspecto específico la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (Z) y/o (A), descritos anteriormente en los que R¹ es un fenilo opcionalmente sustituido con un benciloxi, y en el que R¹⁹ en meta es fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno, (particularmente cloro) en para, y R¹⁹ en orto es H, nitro, amino, amino sustituido con mono- o di(alquil C₁₋₆), NHC(O)(alquil C₁₋₆); metoxisulfonamida o C(O)R²², en la que R²² es NR²³R²⁴ definido anteriormente. Opcionalmente R²³ y R²⁴ son alquilo C₁₋₆ tomados conjuntamente para formar un anillo heterocíclico con N saturado de 6 eslabones sustituido con hidroxilo.

Una realización de este segundo aspecto de la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula estructural (I) como se define en la reivindicación 11



I

las sales y sus isómeros farmacéuticamente aceptables.

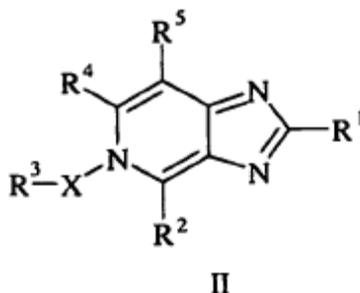
Según otra realización específica, la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula estructural (I), a las sales farmacéuticamente aceptables, y a sus isómeros, en los que:

- 5 – R^1 se selecciona de hidrógeno; fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^6 ; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones, opcionalmente con benzo añadido, que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, no sustituido o sustituido con 1 a 2 R^6 ; 1-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^6 ; 2-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^6 ; cicloalquilo C_{3-10} , particularmente cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalqueno C_{5-7} con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno;
- 10 – Y se selecciona de entre el grupo $-(CH_2)_{0-6}-$; O; S; NR^{11} ; $-CH(CH_3)-$; $-OCH_2-$; $-CH_2O-$; $-OCH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2O-$; $-CH_2-O-CH_2-$; $-(CH_2)_{0-5}-S-$; $S-(CH_2)_{0-5}-$; $-(CH_2)_{0-2}-S-(CH_2)_{0-2}-$; $-NR^{11}-(CH_2)_{0-5}-$; $-(CH_2)_{0-5}-NR^{11}-$; $-CH_2-NR^{11}-CH_2-$; $-C(CH_3)_2-$; (cis o trans) $-CH_2-CH=CH-$; (cis o trans) $-CH=CH-CH_2-$;
- cada R^2 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno; alcoxi C_{1-18} lineal o ramificado, particularmente alcoxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-18} lineal o ramificado, particularmente alquilo C_{1-6} ; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; NR^8 ; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^9$; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
- 15 – X se selecciona de entre el grupo $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$; $-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-O-CH_2-CH_2-$; $-S-CH_2-CH_2-$; $-NR^{10}-CH_2-CH_2-$; cicloalquilideno C_{3-7} ; $-C(CH_3)_2-$; $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$; $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$; $-CH=CH-CH_2-$;
- R^3 se selecciona de fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^{17} ; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones, que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, no sustituido o sustituido con 1 a 2 R^{17} ; 1-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^{17} ; cicloalquilo C_{3-10} , particularmente cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalqueno C_{5-7} con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno;
- 20 – cada R^6 y R^{17} se selecciona independientemente del grupo H; alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; $NR^{13}R^{14}$; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^{18}$; fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^{19} ; heterocíclicos de 5 a 6 eslabones, opcionalmente con benzo añadido que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, no sustituido o sustituido con 1 a 2 R^{19} ; 2-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^{19} ; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalqueno C_{5-7} ; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
- 25 – cada R^7 y R^8 se selecciona independientemente del grupo H; alquilo C_{1-18} lineal o ramificado, preferentemente alquilo C_{1-6} ; fenilo; $C(=O)R^{12}$; alternativamente, R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 eslabones;
- 30 – cada R^9 y R^{18} se selecciona independientemente de H; OH; alquilo C_{1-18} lineal o ramificado, preferentemente alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-18} lineal o ramificado; preferentemente alcoxi C_{1-6} ; $NR^{13}R^{14}$; fenilo;
- cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo H; alquilo C_{1-18} , preferentemente alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; fenilo;
- cada R^{12} se selecciona del grupo H; alquilo C_{1-18} , preferentemente alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; fenilo;
- 35 – cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente de H; alquilo C_{1-18} lineal o ramificado; preferentemente alquilo C_{1-6} ; fenilo; $C(=O)R^{12}$;
- cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente del grupo H; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; fenilo;
- R^{19} se selecciona del grupo H; alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; F; Cl; Br; OH; CN; NO_2 ; $NR^{20}R^{21}$; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^{22}$; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
- 40 – cada R^{20} y R^{21} se selecciona independientemente de H; alquilo C_{1-18} lineal o ramificado; preferentemente alquilo C_{1-6} ; fenilo; $C(=O)R^{12}$;
- R^{22} se selecciona del grupo H; OH; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; alcoxi C_{1-18} lineal o ramificado; preferentemente alcoxi C_{1-6} ; $NR^{23}R^{24}$; fenilo;
- 45 – cada R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente del grupo H; alquilo C_{1-18} ; preferentemente alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; fenilo;

Particularmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (A) o de fórmula (I) como se define en la reivindicación 13, es decir en la que R^1 es un naftilo.

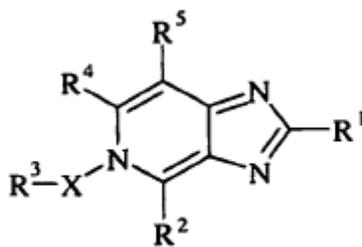
Particularmente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (A) o de fórmula (I) como se define en la reivindicación 11, es decir en la que R^1 se selecciona de un arilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^6 , en el que al menos un R^6 es halo o alquilo C_{1-6} .

- 5 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II), que están relacionados con la fórmula general (I), pero en la que R^1 está unido directamente a la estructura del anillo de imidazo[4,5-c]piridina, a sus sales, tautómeros e isómeros farmacéuticamente aceptables y a su utilización en un tratamiento de infección vírica o a la preparación de un medicamento para tratar infecciones víricas, en la que:



- 10 - R^1 se selecciona de fenilo sustituido con 0 a 3 R^6 ; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, sustituido con 0 a 2 R^6 ; 1-naftilo sustituido con 0 a 3 R^6 ; 2-naftilo sustituido con 0 a 3 R^6 ; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalqueno C_{4-10} ;
- R^2 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno; alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^9$; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
- 15 - X se selecciona de entre el grupo $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$; $-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-O-CH_2-CH_2-$; $-S-CH_2-CH_2-$; $-R^{10}-CH_2-CH_2-$; cicloalquilideno C_{3-7} ; $-C(CH_3)_2-$; $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$; $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$; $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$; $-CH=CH-CH_2-$;
- R^3 se selecciona de fenilo sustituido con 0 a 3 R^{17} ; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones (benzoanillado) que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, sustituido con 0 a 2 R^{17} ; 1-naftilo sustituido con 0 a 3 R^{17} ; 2-naftilo sustituido con 0 a 3 R^{17} ; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalqueno C_{4-10} con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno;
- 20 - R^6 y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo H; alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; $NR^{13}R^{14}$; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^{18}$; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
- R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo H; alquilo C_{1-18} lineal o ramificado, fenilo; $C(=O)R^{12}$; o R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 eslabones;
- 25 - R^9 y R^{18} se seleccionan independientemente de H; OH; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado; $NR^{15}R^{16}$; fenilo;
- R^{10} se selecciona del grupo H; alquilo C_{1-6} , lineal o ramificado; fenilo;
- R^{12} se selecciona del grupo H; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; fenilo;
- R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de H; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; fenilo; $C(=O)R^{12}$;
- 30 - R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente del grupo H; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; fenilo;

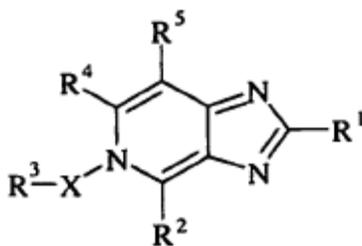
Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II), a sus sales, tautómeros e isómeros farmacéuticamente aceptables y a su utilización en un tratamiento de la infección vírica o a la preparación de un medicamento para tratar infecciones víricas, en la que:



II

- R¹ se selecciona de fenilo sustituido con 0 a 3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, sustituido con 0 a 2 R⁶; 1-naftilo sustituido con 0 a 3 R⁶; 2-naftilo sustituido con 0 a 3 R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₄₋₁₀;
- 5 - R², R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; CF₃; C(=O)R⁹; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
- X se selecciona de entre el grupo -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -O-CH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;
- R³ se selecciona de fenilo sustituido con 0 a 3 R¹⁷; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones (benzoanillado) que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, sustituido con 0 a 2 R¹⁷; 1-naftilo sustituido con 0 a 3 R¹⁷; 2-naftilo sustituido con 0 a 3 R¹⁷; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₄₋₁₀ con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno;
- 10 - R⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente del grupo H; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, F; Cl; Br; I; OH; CN; NO₂; NR¹³R¹⁴; OCF₃; CF₃; C(=O)R¹⁸; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
- R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, fenilo; C(=O)R¹²; o R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5 a 6 eslabones;
- 15 - R⁹ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de H; OH; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; NR¹⁵R¹⁶; fenilo;
- R¹² se selecciona del grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
- R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; C(=O)R¹²;
- 20 - R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;

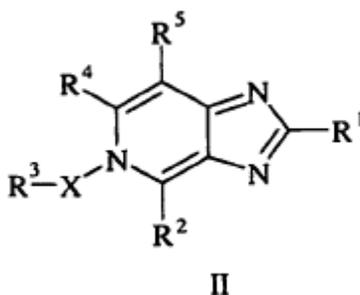
Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II), a sus sales, tautómeros e isómeros farmacéuticamente aceptables y a su utilización en un tratamiento de la infección vírica o a la preparación de un medicamento para tratar infecciones víricas, en la que:



II

- 25 - R¹ se selecciona de fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, no sustituido o sustituido con 1 a 2 R⁶; 1-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R⁶; 2-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₅₋₇;
- R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno;
- 30 - X se selecciona de entre el grupo -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -O-CH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;

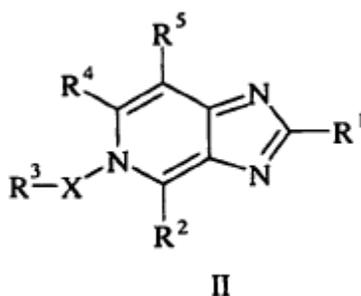
- R^3 se selecciona de fenilo sustituido con 1 a 3 R^{17} ; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones (benzoanillado) que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, no sustituido o sustituido con 1 a 2 R^{17} ; 1-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^{17} ; 2-naftilo sustituido con 0 a 3 R^{17} ; cicloalquilo C_{3-7} ; cicloalqueno C_{5-7} con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno;
- 5
- cada R^6 y R^{17} se selecciona independientemente del grupo H; alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; $NR^{13}R^{14}$; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^{18}$; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
 - R^9 se selecciona de H; OH; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado; $NR^{15}R^{16}$; fenilo;
 - cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente de H; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; fenilo; $C(=O)R^{12}$;
 - cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente del grupo H; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; fenilo;
- 10
- Aún otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (II), a sus sales, tautómeros e isómeros farmacéuticamente aceptables y a su utilización en un tratamiento de la infección vírica o a la preparación de



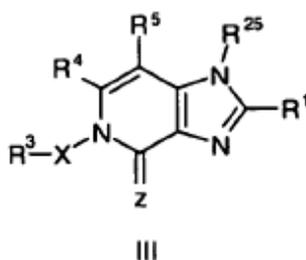
un medicamento para tratar infecciones víricas, en la que:

- 15
- R^1 se selecciona de fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^6 ; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, no sustituido o sustituido con 1 a 2 R^6 ; 1-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^6 ; 2-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^6 ;
 - R^2 , R^4 y R^5 son hidrógeno;
 - X se selecciona de entre el grupo $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-O-CH_2-CH_2-$; $-CH=CH-CH_2-$;
- 20
- R^3 se selecciona de fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^{17} ; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^{17} ; 1-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R^{17} ; 2-naftilo no sustituido o sustituido con 0 a 1 R^{17} ;
 - cada R^6 y R^{17} se selecciona independientemente del grupo H; alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; $NR^{13}R^{14}$; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^9$; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
 - R^9 se selecciona de H; OH; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado; $NR^{15}R^{16}$; fenilo;
- 25
- cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente de H; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; fenilo; $C(=O)R^{12}$;
 - cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente del grupo H; alquilo C_{1-6} lineal o ramificado; fenilo.

Particularmente, la segunda realización de la presente invención comprende compuestos de fórmula (II), sus sales, tautómeros e isómeros farmacéuticamente aceptables y su utilización en un tratamiento de la infección vírica o a la preparación de un medicamento para tratar infecciones víricas, en la que:



- R¹ se selecciona de fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, no sustituido o sustituido con 1 a 2 R⁶; 1-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R⁶; 2-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R⁶;
- 5 - R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno;
- X se selecciona de entre el grupo -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -O-CH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;
- R³ se selecciona de fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R¹⁷; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, no sustituido o sustituido con 1 a 2 R¹⁷; 1-naftilo sustituido con 0 a 3 R¹⁷; 2-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R¹⁷;
- 10 - cada R⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, F; Cl; Br; I; OH; CN; NO₂; NR¹³R¹⁴; OCF₃; CF₃; C(=O)R⁹; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
- R⁹ se selecciona de H; OH; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; NR¹⁵R¹⁶; fenilo;
- cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente de H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; C(=O)R¹²;
- cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo.
- 15 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula III:



o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en la que:

- R¹ se selecciona de hidrógeno; arilo no sustituido o sustituido con uno o más R⁶, anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más R⁶; cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido con uno o más R⁶ y cicloalqueno C₄₋₁₀ no sustituido o sustituido con uno o más R⁶;
- 20 - Y se selecciona del grupo consistente en un enlace sencillo, O; S(O)_m; NR¹¹; y un grupo hidrocarburo C_{1-C10} divalente, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal, seleccionándose dichos heteroátomos de los grupos consistentes en O, S y N; tales como alquilenilo C₁₋₆, alquenilenilo C₂₋₆, alquinilenilo C₂₋₆, -O(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂)₁₋₄-, -S(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-S-(CH₂)₁₋₄-, -NR¹¹-(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-NR¹¹-(CH₂)₁₋₄- y cicloalquilideno C₃₋₁₀;
- 25 - X se selecciona del grupo consistente en un grupo hidrocarburo C_{1-C10} divalente, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal (con la condición de que el heteroátomo no esté unido al N del núcleo), seleccionándose dichos heteroátomos de los grupos consistentes en O, S y N; tales como alquilenilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), -(CH₂)₂₋₄-O-(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄-S-(CH₂)₂₋₄-, (CH₂)₂₋₄-NR¹⁰-(CH₂)₂₋₄-, cicloalquilideno C₃₋₁₀, alquenilenilo C₂₋₆ (tal como -CH=CH-CH₂-), alquinilenilo C₂₋₆;
- 30 - m es cualquier número entero de 0 a 2;

- 5
- R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo; ariloxi; ariltio; aril-NR¹⁰-; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; y cada uno de dichos arilo, ariloxi, ariltio, aril-NR¹⁰-, anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones está sustituido con uno o más R¹⁷; cicloalquilo, oxicloalquilo o tiocicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀ con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno; H con la condición de que si X es un alquileno, un alquenileno o un alquinileno, entonces X comprende por lo menos 5 átomos de carbono;
- 10
- R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; alquiltio C₁₋₁₈; halógeno; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; hidroxialquilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquiloxi C₃₋₁₀; cicloalquiltio C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₃₋₁₀; cicloalquinilo C₃₋₁₀; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones;
- 15
- R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; alquiltio C₁₋₁₈; halógeno; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; hidroxialquilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquiloxi C₃₋₁₀; cicloalquiltio C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₃₋₁₀; cicloalquinilo C₃₋₁₀; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones;
- 20
- cada R⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; alquiltio C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₃₋₁₀ o cicloalquinilo C₃₋₁₀; halógeno; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquiloxi (opcionalmente un oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente un benciltio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C₁₋₁₈ y cada uno de dichos arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquiloxi (opcionalmente oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente benciltio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C₁₋₁₈ está opcionalmente sustituido con 1 o más R¹⁹;
- 25
- cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₁₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; un resto de aminoácido unido por uno de sus grupos carboxilo; alternativamente, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones.
- 30
- cada R⁹ y R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; OH, alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₈; NR¹⁵R¹⁶; arilo; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos amino;
- 35
- cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; arilo; C(=O)R¹²; anillo de heterociclina de 5 a 6 eslabones; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- 40
- R¹² se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos amino;
- 45
- cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- 50
- cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- 50
- R¹⁹ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; preferentemente alcoxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; cicloalquinilo C₄₋₁₀; halógeno; OH; CN; NO₂; NR²⁰R²¹; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R²²; C(=S)R²²; SH; C(=O)N(alquilo C₁₋₆); N(H)S(O)(O)(alquilo C₁₋₆); arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; y cada uno de dichos arilo, ariloxi, ariltio, arilalquilo sustituido con 1 o más halógenos, particularmente un fenilo sustituido con 1 a 2 halógenos; hidroxialquilo; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; cada uno sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos;
- cada R²⁰ y R²¹ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²;
- R²² se selecciona independientemente de H; OH, alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; NR²³R²⁴; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀;
- cada R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₂₋₃, en el que el alquilo C₂₋₃ junto con N de R²² puede formar un heterociclo saturado, heterociclo que está

opcionalmente sustituido con OH o arilo o un resto de aminoácidos;

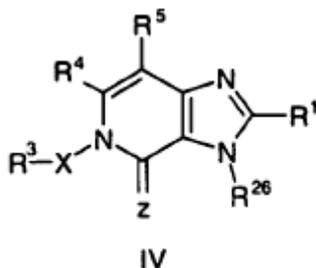
– Z se selecciona de entre (=O), (=S) y (=NR²⁷);

5 – R²⁵ se selecciona del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₁₀; tal como bicicloalquilo C₅₋₁₀; cicloalquenilo C₃₋₁₀; (cicloalquilo C₃₋₈)-alquilo C₁₋₃; arilo, tal como fenilo; anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones, tal como piridilo; alquilarilo, tal como bencilo; y cada uno de dichos alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₃₋₁₀; (cicloalquilo C₃₋₈)-alquilo C₁₋₃; bicicloalquilo C₅₋₁₀, adamantilo, fenilo, piridilo y bencilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 de alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo, CH₂OH, oxibencilo u OH; y anillo heterocíclico con 3 a 7 átomos de carbono, preferentemente un anillo heterocíclico saturado en el que los heteroátomos son S, S(O) o S(O)₂ separados del átomo de nitrógeno del anillo de imidazopiridilo por al menos 2 átomos de carbono del anillo heterocíclico. Por lo general R²⁵ es ciclopentilo o ciclohexilo;

10 – R²⁷ se selecciona del grupo que consiste en H; OH, alquilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₆; arilo; arilalquilo; tal como bencilo,

y sus composiciones farmacéuticas como fármacos antiviricos.

15 Otra realización específica de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula IV:



o a una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en la que:

20 – R¹ se selecciona de hidrógeno; arilo no sustituido o sustituido con uno o más R⁶, anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más R⁶; cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido con uno o más R⁶ y cicloalquenilo C₄₋₁₀ no sustituido o sustituido con uno o más R⁶;

25 – Y se selecciona del grupo consistente en un enlace sencillo, O; S(O)_m; NR¹¹; y un grupo hidrocarburo C_{1-C10} divalente, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal, seleccionándose dichos heteroátomos de los grupos consistentes en O, S y N; tales como alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, -O(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂)₁₋₄-, -S(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-S-(CH₂)₁₋₄-, -NR¹¹-(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-NR¹¹-(CH₂)₁₋₄- y cicloalquilideno C₃₋₁₀;

30 – X se selecciona del grupo consistente en un grupo hidrocarburo C_{1-C10} divalente, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal (con la condición de que el heteroátomo no esté unido al N del núcleo), seleccionándose dichos heteroátomos de los grupos consistentes en O, S y N; tales como alquilenilo C₁₋₆, por ejemplo -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), -(CH₂)₂₋₄-O-(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄-S-(CH₂)₂₋₄-, (CH₂)₂₋₄-NR¹⁰-(CH₂)₂₋₄-, cicloalquilideno C₃₋₁₀, alquenileno C₂₋₆ (tal como -CH=CH-CH₂-), alquinileno C₂₋₆;

– m es cualquier número entero de 0 a 2;

35 – R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo; ariloxi; ariltio; aril-NR¹⁰-; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tiheterocíclico de 5 o 6 eslabones; y cada uno de dichos arilo, ariloxi, ariltio, aril-NR¹⁰-, anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tiheterocíclico de 5 o 6 eslabones está sustituido con uno o más R¹⁷; cicloalquilo, oxicicloalquilo o tiocicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀ con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno; H con la condición de que si X es un alquilenilo, un alquenileno o un alquinileno, entonces X comprende por lo menos 5 átomos de carbono;

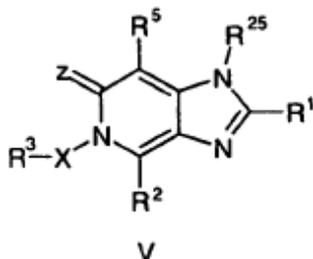
40 – R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; alquiltio C₁₋₁₈; halógeno; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; hidroxialquilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquiltio C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₃₋₁₀; cicloalquinilo C₃₋₁₀; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tiheterocíclico de 5 o 6 eslabones;

- R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{2-18} ; alquinilo C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; alquiltio C_{1-18} ; halógeno; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; haloalquilo; $C(=O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; hidroxialquilo C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquiloxi C_{3-10} ; cicloalquiltio C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{3-10} ; cicloalquinilo C_{3-10} ; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones;
- 5 – cada R^6 y R^{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{2-18} ; alquinilo C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; alquiltio C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{3-10} o cicloalquinilo C_{3-10} ; halógeno; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; haloalquilo; $C(=O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquiloxi (opcionalmente un oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente un benciltio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C_{1-18} y cada uno de dichos arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquiloxi (opcionalmente oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente benciltio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C_{1-18} está opcionalmente sustituido con 1 o más R^{19} ;
- 10 – cada R^7 y R^8 se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{1-18} ; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{4-10} ; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$; un resto de aminoácido unido por uno de sus grupos carboxilo; alternativamente, R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones;
- 15 – cada R^9 y R^{18} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; OH, alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{2-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{4-10} ; alcoxi C_{1-18} ; $NR^{15}R^{16}$; arilo; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos amino;
- 20 – cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{4-10} ; arilo; $C(=O)R^{12}$; anillo de heterociclina de 5 a 6 eslabones; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- R^{12} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{2-18} ; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{4-10} ; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos amino;
- 25 – cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{2-18} ; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{4-10} ; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{2-18} ; alquinilo C_{2-18} ; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{4-10} ; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- 30 – R^{19} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; preferentemente alquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{2-18} ; alquinilo C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; preferentemente alcoxi C_{1-6} ; alquiltio C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{4-10} , cicloalquinilo C_{4-10} ; halógeno; OH; CN; NO_2 ; $NR^{20}R^{21}$; OCF_3 ; haloalquilo; $C(=O)R^{22}$; $C(=S)R^{22}$; SH; $C(=O)N$ (alquilo C_{1-6}); $N(H)S(O)(O)$ (alquilo C_{1-6}); arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; y cada uno de dichos arilo, ariloxi, ariltio, arilalquilo sustituido con 1 o más halógenos, particularmente un fenilo sustituido con 1 a 2 halógenos; hidroxialquilo; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; cada uno sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos;
- 35 – cada R^{20} y R^{21} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; preferentemente alquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{2-18} ; alquinilo C_{2-18} ; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{4-10} ; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$;
- R^{22} se selecciona independientemente de H; OH, alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; $NR^{23}R^{24}$; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{4-10} ;
- 40 – cada R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; preferentemente alquilo C_{2-3} , en el que el alquilo C_{2-3} junto con N de R^{22} puede formar un heterociclo saturado, heterociclo que está opcionalmente sustituido con OH o arilo o un resto de aminoácidos;
- Z se selecciona de entre (=O), (=S) y (=NR²⁷);
- 45 – R^{26} se selecciona del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; preferentemente alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-10} ; tal como bicicloalquilo C_{5-10} ; cicloalquenilo C_{3-10} ; (cicloalquilo C_{3-8})-alquilo C_{1-3} ; arilo, tal como fenilo; anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones, tal como piridilo; alquilarilo, tal como bencilo; y cada uno de dichos alquilo C_{1-18} ; preferentemente alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{3-10} ; (cicloalquilo C_{3-8})-alquilo C_{1-3} ; bicicloalquilo C_{5-10} , adamantilo, fenilo, piridilo y bencilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 de alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo, CH_2OH , oxibencilo y OH; y anillo heterocíclico con 3 a 7 átomos de carbono, preferentemente un anillo heterocíclico saturado en el que los heteroátomos son S, S(O) o S(O)₂ separados del átomo de nitrógeno del anillo de imidazopiridilo por al menos 2 átomos de carbono del anillo heterocíclico. Por lo general R^{26} es ciclopentilo o ciclohexilo;
- 50

- R^{27} se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; (cicloalquilo C_{3-10})-alquilo C_{1-6} ; arilo; arilalquilo; tal como bencilo;

y sus composiciones farmacéuticas como fármacos antiviricos.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula V:



5

o a una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en la que:

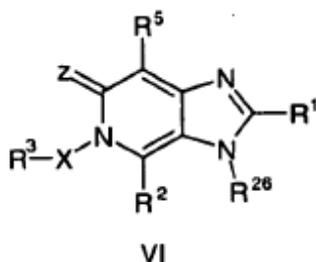
- R^1 se selecciona de hidrógeno; arilo no sustituido o sustituido con uno o más R^6 , anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más R^6 ; cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido con uno o más R^6 y cicloalqueno C_{4-10} no sustituido o sustituido con uno o más R^6 ;
- 10 - Y se selecciona del grupo consistente en un enlace sencillo, O; $S(O)_m$; NR^{11} ; y un grupo hidrocarburo C_1-C_{10} divalente, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal, seleccionándose dichos heteroátomos de los grupos consistentes en O, S y N; tales como alquileo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-O(CH_2)_{1-5}$, $-(CH_2)_{1-4}-O-(CH_2)_{1-4}$, $-S(CH_2)_{1-5}$, $-(CH_2)_{1-4}-S-(CH_2)_{1-4}$, $-NR^{11}-(CH_2)_{1-5}$, $-(CH_2)_{1-4}-NR^{11}-(CH_2)_{1-4}$ y cicloalquideno C_{3-10} ;
- 15 - X se selecciona del grupo consistente en un grupo hidrocarburo C_1-C_{10} divalente, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal (con la condición de que el heteroátomo no esté unido al N del núcleo), seleccionándose dichos heteroátomos de los grupos consistentes en O, S y N; tales como alquileo C_{1-6} , por ejemplo $-CH_2$; $-CH(CH_3)$; $-CH_2-CH_2$; $-CH_2-CH_2-CH_2$; $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$; $-(CH_2)_{2,4}-O-(CH_2)_{2,4}$; $-(CH_2)_{2,4}-S-(CH_2)_{2,4}$; $(CH_2)_{2,4}-NR^{10}-(CH_2)_{2,4}$; cicloalquideno C_{3-10} , alqueno C_{2-6} (tal como $-CH=CH-CH_2$), alquino C_{2-6} ;
- 20 - m es cualquier número entero de 0 a 2;
- R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; alquino C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; alquiltio C_{1-18} ; halógeno; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; haloalquilo; $C(=O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; hidroxialquilo C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquiloxi C_{3-10} ; cicloalquiltio C_{3-10} ; cicloalqueno C_{3-10} ; cicloalquino C_{3-10} ; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones;
- 25 - R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo; ariloxi; ariltio; aril- NR^{10} ; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; y cada uno de dichos arilo, ariloxi, ariltio, aril- NR^{10} , anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones está sustituido con uno o más R^{17} ; cicloalquilo, oxicicloalquilo o tiocicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno; H con la condición de que si X es un alquileo, un alqueno o un alquino, entonces X comprende por lo menos 5 átomos de carbono;
- 30 - R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; alquino C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; alquiltio C_{1-18} ; halógeno; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; haloalquilo; $C(=O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; hidroxialquilo C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquiloxi C_{3-10} ; cicloalquiltio C_{3-10} ; cicloalqueno C_{3-10} ; cicloalquino C_{3-10} ; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones;
- 35 - cada R^6 y R^{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; alquino C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; alquiltio C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} , cicloalqueno C_{3-10} o cicloalquino C_{3-10} ; halógeno; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; haloalquilo; $C(=O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquilo (opcionalmente un oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente un bencilio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C_{1-18} y cada uno de dichos arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquilo (opcionalmente oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente bencilio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C_{1-18} está opcionalmente sustituido con 1 o más R^{19} ;
- 40 - cada R^7 y R^8 se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{1-18} ; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} ; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$; un resto de

aminoácido unido por uno de sus grupos carboxilo; alternatively, R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones.

- 5 - cada R^9 y R^{18} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; OH, alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} ; alcoxi C_{1-18} ; $NR^{15}R^{16}$; arilo; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos amino;
- 10 - cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} ; arilo; $C(=O)R^{12}$; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- 15 - R^{12} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} ; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos amino;
- 20 - cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} ; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- 25 - cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; alquino C_{2-18} ; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} ; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- 30 - R^{19} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; preferentemente alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-18} ; alquino C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; preferentemente alcoxi C_{1-6} ; alquiltio C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} ; cicloalquino C_{4-10} ; halógeno; OH; CN; NO_2 ; $NR^{20}R^{21}$; OCF_3 ; haloalquilo; $C(=O)R^{22}$; $C(=S)R^{22}$; SH; $C(=O)N$ (alquilo C_{1-6}); $N(H)S(O)(O)$ (alquilo C_{1-6}); arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; y cada uno de dichos arilo, ariloxi, ariltio, arilalquilo sustituido con 1 o más halógenos, particularmente un fenilo sustituido con 1 a 2 halógenos; hidroxialquilo; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tiheterocíclico de 5 o 6 eslabones; cada uno sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos;
- 35 - cada R^{20} y R^{21} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; preferentemente alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-18} ; alquino C_{2-18} ; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} ; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$;
- 40 - R^{22} se selecciona independientemente de H; OH, alquilo C_{1-18} ; alqueno C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; $NR^{23}R^{24}$; arilo; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{4-10} ;
- 45 - cada R^{23} y R^{24} se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; preferentemente alquilo C_{2-3} , en el que el alquilo C_{2-3} junto con N de R^{22} puede formar un heterociclo saturado, heterociclo que está opcionalmente sustituido con OH o arilo o un resto de aminoácidos;
- 50 - Z se selecciona de entre (=O), (=S) y (=NR²⁷);
- 55 - R^{25} se selecciona del grupo consistente en H; alquilo C_{1-18} ; preferentemente alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-10} ; tal como bicicloalquilo C_{5-10} ; cicloalqueno C_{3-10} ; (cicloalquilo C_{3-8})-alquilo C_{1-3} ; arilo, tal como fenilo; anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones, tal como piridilo; alquilarilo, tal como bencilo; y cada uno de dichos alquilo C_{1-18} ; preferentemente alquilo C_{1-4} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalqueno C_{3-10} ; (cicloalquilo C_{3-8})-alquilo C_{1-3} ; bicicloalquilo C_{5-10} , adamantilo, fenilo, piridilo y bencilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 de alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo, CH_2OH , oxibencilo y OH; y anillo heterocíclico con 3 a 7 átomos de carbono, preferentemente un anillo heterocíclico saturado en el que los heteroátomos son S, S(O) o S(O)₂ separados del átomo de nitrógeno del anillo de imidazopiridilo por al menos 2 átomos de carbono del anillo heterocíclico. Por lo general R^{25} es ciclopentilo o ciclohexilo;
- 60 - R^{27} se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; (cicloalquilo C_{3-10})-alquilo C_{1-6} ; arilo; arilalquilo; tal como bencilo,

y sus composiciones farmacéuticas como fármacos antiviricos.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula VI:



o a una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 5
- R¹ se selecciona de hidrógeno; arilo no sustituido o sustituido con uno o más R⁶, anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más R⁶; cicloalquilo C₃₋₁₀ no sustituido o sustituido con uno o más R⁶ y cicloalqueno C₄₋₁₀ no sustituido o sustituido con uno o más R⁶;

10

 - Y se selecciona del grupo consistente en un enlace sencillo, O; S(O)_m; NR¹¹; y un grupo hidrocarburo C_{1-C10} divalente, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal, seleccionándose dichos heteroátomos de los grupos consistentes en O, S y N; tales como alquilenos C₁₋₆, alquilenos C₂₋₆, alquilenos C₂₋₆, -O(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂)₁₋₄-, -S(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-S-(CH₂)₁₋₄-, -NR¹¹-(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-NR¹¹-(CH₂)₁₋₄- y cicloalquilideno C₃₋₁₀;

15

 - X se selecciona del grupo consistente en un grupo hidrocarburo C_{1-C10} divalente, saturado o no saturado, sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal (con la condición de que el heteroátomo no esté unido al N del núcleo), seleccionándose dichos heteroátomos de los grupos consistentes en O, S y N; tales como alquilenos C₁₋₆, por ejemplo -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; -(CH₂)₂₋₄-O-(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄-S-(CH₂)₂₋₄-, (CH₂)₂₋₄-NR¹⁰-(CH₂)₂₋₄-, cicloalquilideno C₃₋₁₀, alquilenos C₂₋₆ (tal como -CH=CH-CH₂-), alquilenos C₂₋₆;

20

 - m es cualquier número entero de 0 a 2;
 - R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₁₈; alqueno C₂₋₁₈; alquino C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; alquiltio C₁₋₁₈; halógeno; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; hidroxialquilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquiltio C₃₋₁₀; cicloalqueno C₃₋₁₀; cicloalquino C₃₋₁₀; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones;

25

 - R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo; ariloxi; ariltio; aril-NR¹⁰-; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; y cada uno de dichos arilo, ariloxi, ariltio, aril-NR¹⁰-, anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones está sustituido con uno o más R¹⁷; cicloalquilo, oxicicloalquilo o tiocicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalqueno C₄₋₁₀ con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno; H con la condición de que si X es un alquilenos, un alquilenos o un alquilenos, entonces X comprende por lo menos 5 átomos de carbono;

30

 - R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₁₈; alqueno C₂₋₁₈; alquino C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; alquiltio C₁₋₁₈; halógeno; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; hidroxialquilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquiltio C₃₋₁₀; cicloalqueno C₃₋₁₀; cicloalquino C₃₋₁₀; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones;

35

 - cada R⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C₁₋₁₈; alqueno C₂₋₁₈; alquino C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; alquiltio C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀ o cicloalquino C₃₋₁₀; halógeno; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquilo (opcionalmente un oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente un bencilio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C₁₋₁₈ y cada uno de dichos arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquilo (opcionalmente oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente bencilio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C₁₋₁₈ está opcionalmente sustituido con 1 o más R¹⁹;

40

 - cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alqueno C₁₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalqueno C₄₋₁₀; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; un resto de aminoácido unido por uno de sus grupos carboxilo; alternativamente, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones.

45

 - cada R⁹ y R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; OH, alquilo C₁₋₁₈; alqueno C₂₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalqueno C₄₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₈; NR¹⁵R¹⁶; arilo; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos amino;

- cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; arilo; C(=O)R¹²; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- 5 – R¹² se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos amino;
- cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- 10 – cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- R¹⁹ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; preferentemente alcoxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; cicloalquinilo C₄₋₁₀; halógeno; OH; CN; NO₂; NR²⁰R²¹; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R²²; C(=S)R²²; SH; C(=O)N(alquilo C₁₋₆); N(H)S(O)(O)(alquilo C₁₋₆); arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; y cada uno de dichos arilo, ariloxi, ariltio, arilalquilo sustituido con 1 o más halógenos, particularmente un fenilo sustituido con 1 a 2 halógenos; hidroxialquilo; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; cada uno sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos;
- 15 – cada R²⁰ y R²¹ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²;
- 20 – R²² se selecciona independientemente de H; OH, alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; NR²³R²⁴; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀;
- cada R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₂₋₃, en el que el alquilo C₂₋₃ junto con N de R²² puede formar un heterociclo saturado, heterociclo que está opcionalmente sustituido con OH o arilo o un resto de aminoácidos;
- 25 – Z se selecciona de entre (=O), (=S) y (=NR²⁷);
- R²⁶ se selecciona del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₁₀; tal como bicicloalquilo C₅₋₁₀; cicloalquenilo C₃₋₁₀; (cicloalquilo C₃₋₈)-alquilo C₁₋₃; arilo, tal como fenilo; anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones, tal como piridilo; alquilarilo, tal como bencilo; y cada uno de dichos alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₃₋₁₀; (cicloalquilo C₃₋₈)-alquilo C₁₋₃; bicicloalquilo C₅₋₁₀, adamantilo, fenilo, piridilo y bencilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 de alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo, CH₂OH, oxibencilo y OH; y anillo heterocíclico con 3 a 7 átomos de carbono, preferentemente un anillo heterocíclico saturado en el que los heteroátomos son S, S(O) o S(O)₂ separados del átomo de nitrógeno del anillo de imidazopiridilo por al menos 2 átomos de carbono del anillo heterocíclico. Por lo general R²⁶ es ciclopentilo o ciclohexilo;
- 30 – R²⁷ se selecciona del grupo que consiste en H; alquilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₆; arilo; arilalquilo, tal como bencilo;
- 35

y sus composiciones farmacéuticas como fármacos antivíricos.

40 La presente invención se refiere además a la utilización de un compuesto de fórmula (Z), opcionalmente de fórmula (A), (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) como medicamento, a la utilización de dichos compuestos en el tratamiento de una infección vírica o a la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la infección vírica en un paciente. La invención se refiere también a la utilización de un compuesto de fórmula (Z), opcionalmente de fórmula (A), (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) como ingrediente farmacéuticamente activo, especialmente como inhibidor de la multiplicación de un virus de la familia de los Flaviviridae o los Picornaviridae, y aún más preferentemente como inhibidor de la multiplicación de virus VDVB, VHC o de Coxsackie. Por consiguiente, la invención se refiere también a la utilización de un compuesto de fórmula (Z),

45 opcionalmente de fórmula (A), (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) para la preparación de un medicamento o de una composición farmacéutica con actividad antivírica para la prevención y/o el tratamiento de infecciones víricas en seres humanos y/o mamíferos.

50 La presente invención se refiere además a un método de tratamiento de una infección vírica en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Z), más particularmente de fórmulas (A), (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) como ingrediente activo, opcionalmente en una mezcla con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a una composición para utilización por separado, combinada o sucesiva en el tratamiento o profilaxis de infecciones antivíricas, que comprende:

- a) uno o más compuestos según la fórmula (Z) u opcionalmente las fórmulas (A), (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI), y
- 5 b) uno o más compuestos eficaces en el tratamiento o profilaxis de infecciones víricas, incluyendo inhibidores enzimáticos flavivíricos o picornavíricos; en proporciones tal como para proporcionar un efecto sinérgico en dicho tratamiento o profilaxis.

La invención se refiere además a métodos para la preparación de compuestos de fórmula (Z), opcionalmente a métodos para la preparación de compuestos de fórmulas (A), (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) como se detalló anteriormente, más particularmente a métodos para la preparación de los compuestos dados a conocer específicamente en la presente memoria, a las composiciones farmacéuticas que los comprenden mezclados al menos con un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando opcionalmente el ingrediente activo en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,1 a 100% en peso, y para la utilización de estos derivados a saber como fármacos antivíricos, más específicamente como fármacos útiles para el tratamiento de pacientes que padecen infección por virus VHC, VDVB o Coxsackie.

15 La invención se refiere además a un método para la preparación de un compuesto de fórmula (Z), más específicamente de fórmulas (A), (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) como se describe en la presente memoria. Dicho método puede comprender esencialmente las etapas siguientes:

- a) hacer reaccionar una 3,4-diaminopiridina sustituida (A) con B (Y-R1) para dar imidazol[4,5-c]piridinas (C);
- 20 b) introducir además sustituyentes R², R⁴ y/o R⁵ ≠ H) ya sea a) por ciclación de una 3,4-diaminopiridina (A) apropiadamente sustituida o b)) por introducción del sustituyente o sustituyentes en la imidazol[4,5-c]piridina (C);
- c) hacer reaccionar las imidazol[4,5-c]piridinas (C) con un agente alquilante (D) (R³-X-R⁶) en un disolvente apropiado bajo adición de una base a temperatura ambiente;

opcionalmente, en el caso de sustituyentes hidroxilo, mercapto o amino en posición 4 o 6 de la imidazopiridina I (Z = O, S o NR);

25 d) introducción de un sustituyente adicional (R²⁵ o R²⁶) en la posición 1 o 3 de la imidazol[4,5-c]piridina.

Según una realización específica, la presente invención se refiere a compuestos seleccionados del siguiente grupo de compuestos, a las sales farmacéuticamente aceptables y a sus isómeros y a su utilización en el tratamiento de infecciones víricas o a la preparación de un medicamento para tratar las infecciones víricas:

2-(2,6-difluorofenil)-5-[(2,6-difluorofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

30 5-bencil-2-(2,6-difluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

5-[(2,6-difluorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

5-bencil-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

2-fenil-5-(3-fenilpropil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

5-[(2-clorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

35 5-[(3-clorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

5-[(4-clorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

5-[(2-metoxifenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

5-[(3-metoxifenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

5-[(4-metoxifenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

40 5-[(4-metilfenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

5-[(2-fluorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

5-[(3-fluorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

5-[(4-fluorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina;

- 5-[(2-metilfenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(3-metilfenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 4-[(2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il)metil]-benzonitrilo;
- 5 2-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 hidrocioruro de 5-[(4-(clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-(2-naftalenilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 2-fenil-5-(4-fenilbutil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
- 10 5-[(1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 2-fenil-5-(1-feniletil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-(1-naftilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 2-(2,6-difluorofenil)-5-[(4-(2,4-difluorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
- 15 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(4-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-piridinil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-tienil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
- 20 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(1-naftalenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-naftalenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-yodofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-metilfenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
- 25 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-metoxifenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-bromofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-clorofenil)metil]-2-(3-bromofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-clorofenil)metil]-2-(3-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-(2-fenoxietil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
- 30 5-(3-fenil-prop-2-en-1-il)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 2-(3-bromofenil)-5-[(4-yodofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-[(feniltio)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
 5-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;
- 35 5-[(4-clorofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

2-(2-fluorofenil)-5-[(4-yodofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina.

Opcionalmente, la presente invención se refiere a compuestos seleccionados del siguiente grupo de compuestos, a las sales farmacéuticamente aceptables y a sus isómeros y a su utilización en el tratamiento de infecciones víricas, más específicamente al tratamiento de la infección por VHC o a la preparación de un medicamento para tratar las infecciones víricas, más específicamente infecciones por VHC:

5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-piridinil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[(4-bromofenil)metil]-2-[(feniltio)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

10 5-[(4-bromofenil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[(4-clorofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

2-(2-fluorofenil)-5-[(4-yodofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina.

15 Compuestos ilustrativos enumerados

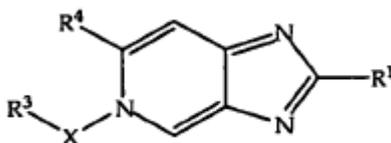
A modo de ejemplo y no de limitación, las realizaciones de la invención se nombran a continuación en formato tabular (Tabla 7). Cada realización está representada como un núcleo sustituido (Sc) en el que el núcleo se designa por un número y cada sustituyente se designa en orden por más números. La tabla 1 es una lista de los núcleos utilizados en la formación de las realizaciones de la tabla 7. A cada núcleo (Sc) se le designa un número en la tabla 1, y la designación aparece en primer lugar en cada nombre de realización. Asimismo, las tablas 2,3,4,5 y 6 listan los sustituyentes seleccionados de nuevo por el número de designación.

Por consiguiente, cada realización nombrada de la tabla 7 está representada por un número que designa el núcleo en la tabla 1. Si el núcleo es de fórmula 1 (de la tabla 1), entonces éste último y el número de sustituyentes están en el orden R¹ (tabla 2), R³ (tabla 3), R⁴ (tabla 4) y X (tabla 6). Si el núcleo es de fórmula 2 (de la tabla 1), entonces éste último y el número de sustituyentes están en el orden R¹ (tabla 2), R³ (tabla 3), R⁴ (tabla 4), R²⁶ (tabla 5) y X (tabla 6). Las mismas realizaciones de la invención existen para el núcleo de fórmula 2 (tabla 1) en la que el N en la posición 1 está sustituido por R²⁵ (correspondiente a las realizaciones de R²⁶ de la tabla 5) y los enlaces sencillos o dobles en el anillo de imidazo piridina están ajustados en consecuencia.

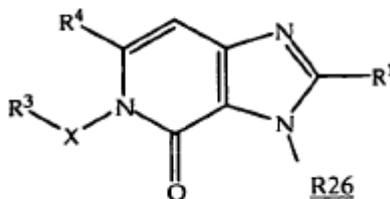
Cada grupo se presenta con uno o más signos (“~”). Los signos son los puntos de enlace covalente del grupo.

30

Tabla 1

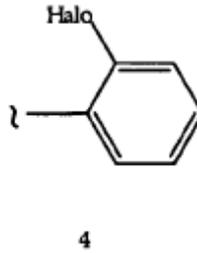
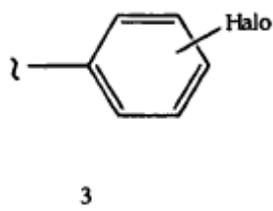
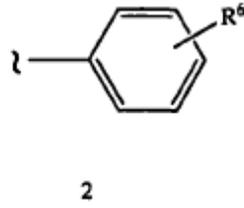
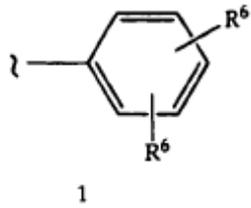


1



2

Tabla 2 – Sustituyentes R⁶



5 ----- anillo bencénico de 5 eslabones con 1 a 2 átomos de nitrógeno y 1 a 2 grupos R⁶

5

10 ----- anillo bencénico de 6 eslabones con 1 a 2 átomos de nitrógeno y 1 a 2 grupos R⁶

6

15 ----- naftilo con 1 a 2 grupos R⁶

7

Tabla 3 – Sustituyentes R³

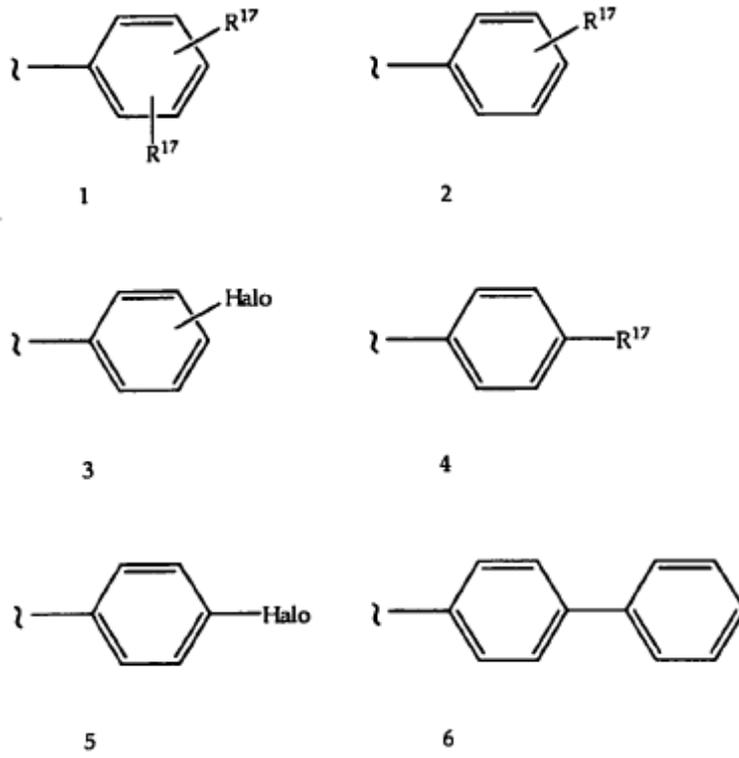
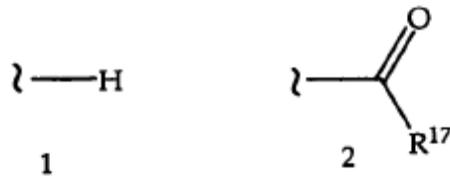
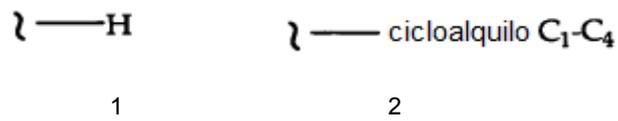


Tabla 4 – Sustituyentes R⁴



5

Tabla 5 – Sustituyentes R²⁶

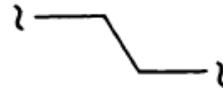


10

Tabla 6 – Sustituyentes X



1



2

{ — Alquileo C₁-C₄ — } ,

{ — Alcoialquileo C₁-C₂ — } , o

{ — Tioalquileo C₁-C₂ — }

3

Tabla 7 – Realizaciones seleccionadas de la invención

Realizaciones de fórmula 1

1.1.1.1.1; 1.1.1.1.2; 1.1.1.1.3; 1.1.1.2.1; 1.1.1.2.2; 1.1.1.2.3; 1.1.2.1.1; 1.1.2.1.2; 1.1.2.1.3;
 1.1.2.2.1; 1.1.2.2.2; 1.1.2.2.3; 1.1.3.1.1; 1.1.3.1.2; 1.1.3.1.3; 1.1.3.2.1; 1.1.3.2.2; 1.1.3.2.3;
 1.1.4.1.1; 1.1.4.1.2; 1.1.4.1.3; 1.1.4.2.1; 1.1.4.2.2; 1.1.4.2.3; 1.1.5.1.1; 1.1.5.1.2; 1.1.5.1.3;
 1.1.5.2.1; 1.1.5.2.2; 1.1.5.2.3; 1.1.6.1.1; 1.1.6.1.2; 1.1.6.1.3; 1.1.6.2.1; 1.1.6.2.2; 1.1.6.2.3;
 1.2.1.1.1; 1.2.1.1.2; 1.2.1.1.3; 1.2.1.2.1; 1.2.1.2.2; 1.2.1.2.3; 1.2.2.1.1; 1.2.2.1.2; 1.2.2.1.3;
 1.2.2.2.1; 1.2.2.2.2; 1.2.2.2.3; 1.2.3.1.1; 1.2.3.1.2; 1.2.3.1.3; 1.2.3.2.1; 1.2.3.2.2; 1.2.3.2.3;
 1.2.4.1.1; 1.2.4.1.2; 1.2.4.1.3; 1.2.4.2.1; 1.2.4.2.2; 1.2.4.2.3; 1.2.5.1.1; 1.2.5.1.2; 1.2.5.1.3;
 1.2.5.2.1; 1.2.5.2.2; 1.2.5.2.3; 1.2.6.1.1; 1.2.6.1.2; 1.2.6.1.3; 1.2.6.2.1; 1.2.6.2.2; 1.2.6.2.3;
 1.3.1.1.1; 1.3.1.1.2; 1.3.1.1.3; 1.3.1.2.1; 1.3.1.2.2; 1.3.1.2.3; 1.3.2.1.1; 1.3.2.1.2; 1.3.2.1.3;
 1.3.2.2.1; 1.3.2.2.2; 1.3.2.2.3; 1.3.3.1.1; 1.3.3.1.2; 1.3.3.1.3; 1.3.3.2.1; 1.3.3.2.2; 1.3.3.2.3;
 1.3.4.1.1; 1.3.4.1.2; 1.3.4.1.3; 1.3.4.2.1; 1.3.4.2.2; 1.3.4.2.3; 1.3.5.1.1; 1.3.5.1.2; 1.3.5.1.3;
 1.3.5.2.1; 1.3.5.2.2; 1.3.5.2.3; 1.3.6.1.1; 1.3.6.1.2; 1.3.6.1.3; 1.3.6.2.1; 1.3.6.2.2; 1.3.6.2.3;
 1.4.1.1.1; 1.4.1.1.2; 1.4.1.1.3; 1.4.1.2.1; 1.4.1.2.2; 1.4.1.2.3; 1.4.2.1.1; 1.4.2.1.2; 1.4.2.1.3;
 1.4.2.2.1; 1.4.2.2.2; 1.4.2.2.3; 1.4.3.1.1; 1.4.3.1.2; 1.4.3.1.3; 1.4.3.2.1; 1.4.3.2.2; 1.4.3.2.3;
 1.4.4.1.1; 1.4.4.1.2; 1.4.4.1.3; 1.4.4.2.1; 1.4.4.2.2; 1.4.4.2.3; 1.4.5.1.1; 1.4.5.1.2; 1.4.5.1.3;
 1.4.5.2.1; 1.4.5.2.2; 1.4.5.2.3; 1.4.6.1.1; 1.4.6.1.2; 1.4.6.1.3; 1.4.6.2.1; 1.4.6.2.2; 1.4.6.2.3;
 1.5.1.1.1; 1.5.1.1.2; 1.5.1.1.3; 1.5.1.2.1; 1.5.1.2.2; 1.5.1.2.3; 1.5.2.1.1; 1.5.2.1.2; 1.5.2.1.3;
 1.5.2.2.1; 1.5.2.2.2; 1.5.2.2.3; 1.5.3.1.1; 1.5.3.1.2; 1.5.3.1.3; 1.5.3.2.1; 1.5.3.2.2; 1.5.3.2.3;
 1.5.4.1.1; 1.5.4.1.2; 1.5.4.1.3; 1.5.4.2.1; 1.5.4.2.2; 1.5.4.2.3; 1.5.5.1.1; 1.5.5.1.2; 1.5.5.1.3;
 1.5.5.2.1; 1.5.5.2.2; 1.5.5.2.3; 1.5.6.1.1; 1.5.6.1.2; 1.5.6.1.3; 1.5.6.2.1; 1.5.6.2.2; 1.5.6.2.3;
 1.6.1.1.1; 1.6.1.1.2; 1.6.1.1.3; 1.6.1.2.1; 1.6.1.2.2; 1.6.1.2.3; 1.6.2.1.1; 1.6.2.1.2; 1.6.2.1.3;
 1.6.2.2.1; 1.6.2.2.2; 1.6.2.2.3; 1.6.3.1.1; 1.6.3.1.2; 1.6.3.1.3; 1.6.3.2.1; 1.6.3.2.2; 1.6.3.2.3;
 1.6.4.1.1; 1.6.4.1.2; 1.6.4.1.3; 1.6.4.2.1; 1.6.4.2.2; 1.6.4.2.3; 1.6.5.1.1; 1.6.5.1.2; 1.6.5.1.3;
 1.6.5.2.1; 1.6.5.2.2; 1.6.5.2.3; 1.6.6.1.1; 1.6.6.1.2; 1.6.6.1.3; 1.6.6.2.1; 1.6.6.2.2; 1.6.6.2.3;
 1.7.1.1.1; 1.7.1.1.2; 1.7.1.1.3; 1.7.1.2.1; 1.7.1.2.2; 1.7.1.2.3; 1.7.2.1.1; 1.7.2.1.2; 1.7.2.1.3;
 1.7.2.2.1; 1.7.2.2.2; 1.7.2.2.3; 1.7.3.1.1; 1.7.3.1.2; 1.7.3.1.3; 1.7.3.2.1; 1.7.3.2.2; 1.7.3.2.3;
 1.7.4.1.1; 1.7.4.1.2; 1.7.4.1.3; 1.7.4.2.1; 1.7.4.2.2; 1.7.4.2.3; 1.7.5.1.1; 1.7.5.1.2; 1.7.5.1.3;
 1.7.5.2.1; 1.7.5.2.2; 1.7.5.2.3; 1.7.6.1.1; 1.7.6.1.2; 1.7.6.1.3; 1.7.6.2.1; 1.7.6.2.2; 1.7.6.2.3.

2.5.3.2.1.3; 2.5.3.2.2.1; 2.5.3.2.2.2; 2.5.3.2.2.3; 2.5.4.1.1.1; 2.5.4.1.1.2; 2.5.4.1.1.3; 2.5.4.1.2.1; 2.5.4.1.2.2; 2.5.4.1.2.3; 2.5.4.2.1.1; 2.5.4.2.1.2; 2.5.4.2.1.3; 2.5.4.2.2.1; 2.5.4.2.2.2; 2.5.4.2.2.3; 2.5.5.1.1.1; 2.5.5.1.1.2; 2.5.5.1.1.3; 2.5.5.1.2.1; 2.5.5.1.2.2; 2.5.5.1.2.3; 2.5.5.2.1.1; 2.5.5.2.1.2; 2.5.5.2.1.3; 2.5.5.2.2.1; 2.5.5.2.2.2; 2.5.5.2.2.3; 2.5.6.1.1.1; 2.5.6.1.1.2; 2.5.6.1.1.3; 2.5.6.1.2.1; 2.5.6.1.2.2; 2.5.6.1.2.3; 2.5.6.2.1.1; 2.5.6.2.1.2; 2.5.6.2.1.3; 2.5.6.2.2.1; 2.5.6.2.2.2; 2.5.6.2.2.3; 2.6.1.1.1.1; 2.6.1.1.1.2; 2.6.1.1.1.3; 2.6.1.1.2.1; 2.6.1.1.2.2; 2.6.1.1.2.3; 2.6.1.2.1.1; 2.6.1.2.1.2; 2.6.1.2.1.3; 2.6.1.2.2.1; 2.6.1.2.2.2; 2.6.1.2.2.3; 2.6.2.1.1.1; 2.6.2.1.1.2; 2.6.2.1.1.3; 2.6.2.1.2.1; 2.6.2.1.2.2; 2.6.2.1.2.3; 2.6.2.2.1.1; 2.6.2.2.1.2; 2.6.2.2.1.3; 2.6.2.2.2.1; 2.6.2.2.2.2; 2.6.2.2.2.3; 2.6.3.1.1.1; 2.6.3.1.1.2; 2.6.3.1.1.3; 2.6.3.1.2.1; 2.6.3.1.2.2; 2.6.3.1.2.3; 2.6.3.2.1.1; 2.6.3.2.1.2; 2.6.3.2.1.3; 2.6.3.2.2.1; 2.6.3.2.2.2; 2.6.3.2.2.3; 2.6.4.1.1.1; 2.6.4.1.1.2; 2.6.4.1.1.3; 2.6.4.1.2.1; 2.6.4.1.2.2; 2.6.4.1.2.3; 2.6.4.2.1.1; 2.6.4.2.1.2; 2.6.4.2.1.3; 2.6.4.2.2.1; 2.6.4.2.2.2; 2.6.4.2.2.3; 2.6.5.1.1.1; 2.6.5.1.1.2; 2.6.5.1.1.3; 2.6.5.1.2.1; 2.6.5.1.2.2; 2.6.5.1.2.3; 2.6.5.2.1.1; 2.6.5.2.1.2; 2.6.5.2.1.3; 2.6.5.2.2.1; 2.6.5.2.2.2; 2.6.5.2.2.3; 2.6.6.1.1.1; 2.6.6.1.1.2; 2.6.6.1.1.3; 2.6.6.1.2.1; 2.6.6.1.2.2; 2.6.6.1.2.3; 2.6.6.2.1.1; 2.6.6.2.1.2; 2.6.6.2.1.3; 2.6.6.2.2.1; 2.6.6.2.2.2; 2.6.6.2.2.3; 2.7.1.1.1.1; 2.7.1.1.1.2; 2.7.1.1.1.3; 2.7.1.1.2.1; 2.7.1.1.2.2; 2.7.1.1.2.3; 2.7.1.2.1.1; 2.7.1.2.1.2; 2.7.1.2.1.3; 2.7.1.2.2.1; 2.7.1.2.2.2; 2.7.1.2.2.3; 2.7.2.1.1.1; 2.7.2.1.1.2; 2.7.2.1.1.3; 2.7.2.1.2.1; 2.7.2.1.2.2; 2.7.2.1.2.3; 2.7.2.2.1.1; 2.7.2.2.1.2; 2.7.2.2.1.3; 2.7.2.2.2.1; 2.7.2.2.2.2; 2.7.2.2.2.3; 2.7.3.1.1.1; 2.7.3.1.1.2; 2.7.3.1.1.3; 2.7.3.1.2.1; 2.7.3.1.2.2; 2.7.3.1.2.3; 2.7.3.2.1.1; 2.7.3.2.1.2; 2.7.3.2.1.3; 2.7.3.2.2.1; 2.7.3.2.2.2; 2.7.3.2.2.3; 2.7.4.1.1.1; 2.7.4.1.1.2; 2.7.4.1.1.3; 2.7.4.1.2.1; 2.7.4.1.2.2; 2.7.4.1.2.3; 2.7.4.2.1.1; 2.7.4.2.1.2; 2.7.4.2.1.3; 2.7.4.2.2.1; 2.7.4.2.2.2; 2.7.4.2.2.3; 2.7.5.1.1.1; 2.7.5.1.1.2; 2.7.5.1.1.3; 2.7.5.1.2.1; 2.7.5.1.2.2; 2.7.5.1.2.3; 2.7.5.2.1.1; 2.7.5.2.1.2; 2.7.5.2.1.3; 2.7.5.2.2.1; 2.7.5.2.2.2; 2.7.5.2.2.3; 2.7.6.1.1.1; 2.7.6.1.1.2; 2.7.6.1.1.3; 2.7.6.1.2.1; 2.7.6.1.2.2; 2.7.6.1.2.3; 2.7.6.2.1.1; 2.7.6.2.1.2; 2.7.6.2.1.3; 2.7.6.2.2.1; 2.7.6.2.2.2; 2.7.6.2.2.3.

Descripción detallada

- 5 En cada una de las siguientes definiciones, el número de átomos de carbono representa el número máximo de átomos de carbono generalmente presente de manera óptima en el sustituyente o enlazador; se sobreentiende que donde se indicaba de otra manera en la presente solicitud, el número de átomos de carbono representa el número óptimo máximo de átomos de carbono para este sustituyente o enlazador específico.
- 10 La expresión "alquilo C₁₋₁₈" tal como se utiliza en la presente memoria significa hidrocarburo C₁-C₁₈ normal, secundario o terciario. Son ejemplos metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo (i-Bu), 2-butilo (s-Bu), 2-metil-2-propilo (t-Bu), 1-pentilo (n-pentilo), 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. La expresión incluye también halo-alquilos C₁₋₁₈, que es un alquilo C₁₋₁₈ que lleva por lo menos un halógeno.
- 15 Tal como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, la expresión "cicloalquilo C₃₋₁₀" significa un radical monovalente hidrocarbonado saturado monocíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, tal como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares, o un radical monovalente hidrocarbonado saturado policíclico C₇₋₁₀ que tiene de 7 a 10 átomos de carbono tales como por ejemplo, norbornilo, fenchilo, trimetiltricicloheptilo o adamantilo.
- 20 Tal como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, la expresión "cicloalquilenilo C₃₋₁₀" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico de 3 a 10 átomos de carbono y que tiene dos centros de radical monovalente procedentes de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano original; es decir el radical hidrocarbonado divalente correspondiente al cicloalquilo C₃₋₁₀ definido anteriormente.
- 25 Las expresiones "alqueno C₂₋₁₈" y "cicloalqueno C₃₋₁₀" tal como se utiliza en la presente memoria es un hidrocarburo C₂-C₁₈ normal, secundario o terciario y C₃₋₁₀ cíclico respectivamente con al menos un punto (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, es decir, un doble enlace sp², carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇) y -5 hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂). El doble enlace puede estar en configuración cis o trans.

Las expresiones “alquinilo C₂₋₁₈” y “cicloalquinilo C₃₋₁₀” tal como se utiliza en la presente memoria se refieren respectivamente a hidrocarburo C₂-C₁₈ normal, secundario, terciario o al C₃₋₁₀ cíclico con al menos un punto (normalmente 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: acetileno (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH).

5 Las expresiones “alquileo C₁₋₁₈” tal como se utiliza en la presente memoria se refieren a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, saturado, de 1 a 18 átomos de carbono y que tiene dos centros de radical monovalente procedente de la eliminación dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano original. Los radicales alquileo típicos incluyen, pero no se limitan a: metileno (-CH₂), 1,2-etil (-CH₂CH₂-), 1,3-propil (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butil (-CH₂CH₂CH₂-CH₂-) y similares.

10 Las expresiones “alquenileno C₂₋₁₈” y “cicloalquenileno C₃₋₁₀” tal como se utiliza en la presente memoria se refieren a una cadena insaturada, lineal o ramificada de 2 a 18 átomos de carbono y respectivamente a un radical hidrocarbonado cíclico de 3 a 10 átomos de carbono respectivamente, y con dos centros de radical monovalente procedentes de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alqueno original, es decir, resto del doble enlace carbono-carbono. Los radicales de alquileo típicos incluyen, pero no se limitan a: 1,2-etileno (-CH=CH-).

15 Las expresiones “alquilenilo C₂₋₁₈” y “cicloalquilenilo C₃₋₁₀” tal como se utiliza en la presente memoria se refieren respectivamente a una cadena insaturada, lineal o ramificada de 2 a 18 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado cíclico de 3 a 10 átomos de carbono respectivamente, con dos centros de radical monovalente procedentes de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alquino original, es decir, resto del triple enlace carbono-carbono. Los radicales de alquileo típicos incluyen, pero no se limitan a: acetileno (CH≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH) y 4-pentenilo (-CH₂CH₂CH₂C≡CH).

20 El término “arilo” tal como se utiliza en la presente memoria significa un radical de hidrocarburo aromático de 6 a 20 átomos de carbono procedentes de la eliminación del hidrógeno de un átomo de carbono de un sistema con anillo aromático original. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a 1 anillo o 2 o 3 anillos condensados juntos, radicales procedentes de benceno, naftaleno, espiro, antraceno, difenilo y similares.

25 “Aralalquilo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical alquilo en el que 1 de los átomos de hidrógeno unidos a 1 átomo de carbono, por lo general 1 átomo de carbono terminal sp³, está sustituido por un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo comprende 6 a 20 átomos de carbono, p. ej. el resto alquilo, incluyendo grupos alcanilo, alquenilo o alquinilo, del grupo arilalquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene 5 a 14 átomos de carbono.

30 La expresión “anillo heterocíclico” tal como se utiliza en la presente memoria significa piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahydrofuranilo, bis-tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, bis-tetrahidropiranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo, triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-quinolicinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolinidilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benciioxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo e isatinoílo.

35 Heteroalilo significa piridilo, dihidropiridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, ixosazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo y pirrolilo.

40 A modo de ejemplo, los anillos heterocíclicos unidos por carbonos están unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, en la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahydropirrol, en la posición 2,4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, en la posición 3,4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, en la posición 2 o 3 de una aziridina, en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aún más en general, los heterociclos unidos por carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

45 A modo de ejemplo, los anillos heterocíclicos unidos por nitrógeno están unidos en una posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol,

pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, en la posición 2 de un isoindol o isoindolina, en la posición 4 de una morfolina y en la posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Aún más en general, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

5 “Carbociclo” significa un sistema de anillo saturado, no saturado o aromático, que tiene 3 a 7 átomos de carbono como monociclo o 7 a 12 átomos de carbono como biciclo. Los carbociclos monocíclicos tienen 3 a 6 átomos en el anillo, aún más en general 5 a 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos en el anillo, p.ej. dispuestos como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o 9 o 10 átomos en el anillo dispuestos como un sistema de biciclo [5,6] o [6,6]. Ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, fenilo, espirilo y naftilo. El carbociclo, por tanto, incluye algunos grupos arilo.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, las expresiones “alcoxi C₁₋₁₈”, “cicloalcoxi C₃₋₁₀”, “ariloxi”, “arilalquilo”, “anillo oxiheterocíclico”, “tioalquil C₁₋₁₇”, “tiocicloalquil C₃₋₁₀”, “ariltio”, “arilalquiltio” y “anillo tioheterocíclico” se refieren a sustituyentes en los que el radical alquilo C₁₋₁₈, respectivamente un radical cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, arilalquilo o de anillo heterocíclico (cada uno de ellos tal como se definen en la presente memoria), están unidos a un átomo de oxígeno o un átomo de azufre por un enlace sencillo, tal como pero sin limitarse a metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, tioetilo, tiometilo, feniloxi, benciloxi, mercaptobencilo y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, el término halógeno significa cualquier átomo seleccionado del grupo consistente en flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Cualquier denominación del sustituyente que se encuentre en más de un sitio en un compuesto de la presente invención se seleccionará independientemente.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, el término “aminoácido” se refiere a un radical procedente de una molécula que tiene la fórmula química H₂N-CHR²⁸-COOH, en la que R²⁸ es el grupo lateral de átomos que caracterizan el tipo aminoácido; dicha molécula puede ser cualquiera de los 20 aminoácidos naturales o cualquiera de los aminoácidos no naturales. Los ésteres de aminoácidos incluidos en esta definición están sustituidos en uno o más grupos carboxilo, con alquilo C₁₋₆. Este es el caso, aún cuando los aminoácidos estén unidos por carboxilo porque algunos aminoácidos contienen más de un grupo carboxilo, y en este caso el carboxilo no unido opcionalmente está esterificado.

30 R²⁸ es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, carboxilo, amida, carboxilo (así como ésteres, como se indicó anteriormente, hidroxilo, arilo C₆₋₇, guanidinilo, imidazolilo, indolilo, sulfhidrilo, sulfóxido y/o fosfato de alquilo. R²⁸ también se toma junto con el α -nitrógeno del aminoácido para formar un resto de prolina (R²⁷ es-(CH₂)₃-). Sin embargo, R²⁸ es generalmente el grupo lateral de un aminoácido natural tal como H-,CH₃-, -CH(CH₃)₂-, -CH₂-CH(CH₃)₂-, -CHCH₃-CH₂-CH₃-, -CH₂-C₆H₅-, -CH₂CH₂-S-CH₃-, -CH₂OH-, -CH(OH)-CH₃-, -CH₂-SH-, -CH₂-C₆H₄OH-, -CH₂-CO-NH₂-, -CH₂-CH₂-CO-NH₂-, CH₂-COOH-, -CH₂-CH₂-COOH-, -(CH₂)₄-NH₂ y -(CH₂)₃-NH-C(NH₂)-NH₂. R²⁸ incluye además 1-guanidinoprop-3-ilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, imidazol-4-ilo, indol-3-ilo, metoxifenilo y etoxifenilo.

35 Opcionalmente el resto de aminoácido es un resto hidrófobo, tal como mono- o di-alquilo o aril aminoácidos, cicloalquilaminoácidos y similares. Opcionalmente, el resto no contiene un sustituyente sulfhidrilo o guanidino.

40 Los restos de aminoácidos naturales son aquellos restos que se encuentran en la naturaleza en plantas, animales o microbios, especialmente de sus proteínas. Los polipéptidos, aún más en general, estarán compuestos sustancialmente de dichos restos de aminoácidos naturales. Estos aminoácidos son glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido glutámico, ácido aspártico, lisina, hidroxilisina, arginina, histidina, fenilalanina, tirosina, triptófano, prolina, asparagina, glutamina e hidroxiprolina. Además, se incluyen también aminoácidos sintéticos, p. ej. valanina, fenilglicina y homoarginina,.

45 Generalmente, sólo uno de algunos sitios en la molécula original está sustituido con un aminoácido, aunque está dentro del alcance de la presente invención introducir aminoácidos en más de una posición permitida. En general, el grupo α -amino o α -carboxilo del aminoácido están unidos al resto de la molécula, es decir, grupos carboxilo o amino, en las cadenas laterales del amino no se utilizan generalmente para formar los enlaces amida con el compuesto original (aunque estos grupos pueden necesitar ser protegidos durante la síntesis de los conjugados).

50 Los ésteres de aminoácidos opcionalmente son hidrolizables *in vivo* o *in vitro* en condiciones ácidas (pH <3) o básico (pH >10). Opcionalmente, son sustancialmente estables en el aparato digestivo de los seres humanos pero son hidrolizados por enzimas en la sangre o en medios intracelulares.

Los sustituyentes opcionalmente están diseñados con o sin enlaces. Independientemente de las indicaciones para el enlace, si un sustituyente es polivalente (referido a su posición en la estructura referida a) entonces alguna y todas las orientaciones posibles del sustituyente se desean.

Las fórmulas (Z) y (A) representan enlaces sencillos o dobles opcionales. Debe sobrentenderse que los enlaces están presentes de modo que se conserva la naturaleza aromática del núcleo de fórmula (Z) o (A), es decir, estas fórmulas es deseable que comprendan todos los tautómeros posibles. Por ejemplo, R²⁵ o R²⁶ faltará si el anillo N al que están unidos, como se indica en la fórmula, está unido a un átomo de carbono del anillo adjunto por un doble enlace. Por otra parte, R²⁵ o R²⁶ puede estar presente cuando el átomo N al que está unido, como se indica en la fórmula, está unido a sus átomos de carbono adyacentes por enlaces sencillos solamente; en este caso la aromaticidad está acomodada por otros sustituyentes, p. ej. en la R² o R⁴ es oxo.

Los compuestos de la invención opcionalmente están unidos por enlace covalente a una matriz insoluble y se utilizan para cromatografía por afinidad (dependiendo las separación de la naturaleza de los grupos de los compuestos, p. ej. compuestos con arilo pendiente son útiles en las separaciones hidrófobas por afinidad.

Los compuestos de la invención se emplean para el tratamiento o la profilaxis de infecciones víricas, más específicamente infecciones flavivíricas o picornavíricas, en particular, HCV y VDVB. Cuando se utilizan uno o más derivados de fórmula (Z) como se define en la presente memoria:

– los ingredientes activos del compuesto o compuestos puede(n) administrarse al mamífero (incluyendo un ser humano que va a ser tratado por cualquier medio bien conocido en la técnica, es decir, por vía oral, intranasal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, intra-arterial, parenteral o por cateterización.

– la cantidad terapéuticamente eficaz de la preparación de los compuestos, especialmente para el tratamiento de infecciones víricas en seres humanos y otros mamíferos, preferentemente es una cantidad inhibidora de enzimas flavivíricas o picornavíricas. Más preferentemente, es una cantidad que inhibe la multiplicación flavivírica o picornavírica o una cantidad que inhibe las enzimas flavivíricas o picornavíricas del derivado o derivados de fórmula (Z) como se define en la presente memoria corresponden a una cantidad que garantiza una concentración en el plasma entre 1 µg/ml y 100 mg/ml, opcionalmente de 10 mg/ml. Esto puede conseguirse mediante la administración de una dosis comprendida en el intervalo de 0,001 mg a 20 mg, preferentemente 0,01 mg a 5 mg, preferentemente 0,1 mg a 1 mg al día por kg de peso corporal para seres humanos. Dependiendo del estado patológico que va a tratarse y de la enfermedad del paciente, dicha cantidad eficaz puede dividirse en varias subunidades al día o puede administrarse en más de un intervalo al día.

La presente invención se refiere además a un método para prevenir o tratar infecciones víricas en un sujeto o paciente administrando al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de los derivados de imidazo[4,5-c]piridina de la presente invención. La cantidad terapéuticamente eficaz de la preparación del compuesto o compuestos, especialmente para el tratamiento de enfermedades víricas en seres humanos y otros mamíferos, preferentemente es una cantidad que inhibe la enzima flavivírica o picornavírica. Más preferentemente es una cantidad que inhibe la multiplicación de flavirus o picornavirus o una cantidad que inhibe la enzima flavivírica o picornavírica del derivado o derivados de fórmula (Z) definidos en la presente memoria. La dosis adecuada está normalmente comprendida en el intervalo de 0,001 mg a 60 mg, opcionalmente de 0,01 mg a 10 mg, opcionalmente 0,1 mg a 1 mg al día por kg de peso corporal para personas. Dependiendo de la enfermedad que ha de tratarse y del estado del paciente, dicha cantidad eficaz puede dividirse en varias subunidades al día o administrarse a intervalos de más de un día.

Como es habitual en esta técnica, la evolución de un efecto sinérgico en una combinación farmacéutica puede hacerse analizando la cuantificación de las interacciones entre fármacos individuales, utilizando el principio del efecto medio descrito por Chou *et al.* en *Adv. Enzyme Reg.* (1984) 22:27. En resumen, este principio establece que las interacciones (sinergismo, aditividad, antagonismo) entre dos fármacos puede cuantificarse utilizando el índice de combinación (denominado en adelante CI) definido por la ecuación siguiente:

$$CI_x = \frac{ED_x^{1c}}{ED_x^{1a}} + \frac{ED_x^{2c}}{ED_x^{2a}}$$

en la que ED_x es la dosis del primer o segundo fármaco respectivamente utilizado solo (1a, 2a) o en combinación con el segundo o primer fármaco respectivamente (1c, 2c), que se necesita para producir un efecto dado. Dichos primer y segundo fármaco tienen efectos sinérgicos, aditivos o antagonistas dependiendo de CI < 1, CI = 1 o CI > 1, respectivamente.

La actividad sinérgica de las composiciones farmacéuticas o de los preparados combinados de la presente invención contra la invención vírica puede determinarse fácilmente mediante una o más pruebas tales como, pero sin limitarse a, método de isobogramas, como describió anteriormente Elion *et al.* en *J. Biol. Chem.* (1954) 208:477-488 y Baba *et al.* en *Antimicrob. Agents Chemother.* (1984) 25:515-517, utilizando EC₅₀ para calcular la concentración inhibidora fraccionada (en adelante denominada CIF). Cuando el índice de CIF mínimo correspondiente a la CIF de compuestos

combinados (p. ej., $CIF_x + CIF_y$) es igual a 1,0, la combinación se dice que es aditiva; cuando está comprendida entre 1,0 y 0,5, la combinación se define como subsinérgica, y cuando es inferior a 0,5, la combinación se define como sinérgica. Cuando el índice de CIF mínimo está comprendido 1,0 y 2,0, la combinación se define como subantagonista, y cuando es superior a 2,0, la combinación se define como antagonista.

- 5 Este principio puede aplicarse a una combinación de diferentes fármacos antivíricos de la invención o a una combinación de fármacos antivíricos de la invención con otros fármacos que presentan actividad anti-VDVB o anti-VHC.

Ya sea:

A)

(a) una combinación de dos o más de los derivados de imidazo[4,5-c]piridina de la presente invención, y

- 10 (b) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos o vehículos farmacéuticamente aceptables, para uso simultáneo, por separado o sucesivo en el tratamiento o prevención de una infección vírica

o

B)

(c) uno o más agentes antivíricos, y

- 15 (d) al menos uno de los derivados de imidazo[4,5-c]piridina de la presente invención, y

(e) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos o vehículos farmacéuticamente aceptables, para uso simultáneo, por separado o sucesivo en el tratamiento o prevención de una infección vírica.

- 20 Los agentes antivíricos para su inclusión en las composiciones antivíricas sinérgicas o en los preparados combinados de la presente invención incluye, por ejemplo, interferón-alfa (pegilado o no), ribavirina y otros inhibidores selectivos de la multiplicación de VDVB o VHC.

- 25 La composición farmacéutica o el preparado combinado con actividad sinérgica contra la infección vírica según esta invención puede contener los derivados de imidazo[4,5-c]piridina de la presente invención sobre un amplio contenido dependiendo del uso contemplado y del efecto esperado de la preparación. Generalmente, el contenido de los derivados de imidazo[4,5-c]piridina de la presente invención del preparado combinado está comprendido dentro del intervalo de 0,1 a 99,9% en peso, preferentemente de 1 a 99% en peso, más preferentemente del 5 al 95% en peso.

Según una realización específica de la invención, los compuestos de la invención pueden emplearse combinados con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o profilaxis de infecciones por flavivirus o picornavirus, opcionalmente, VHC y VDVB. La invención se refiere por consiguiente a la utilización de una composición que comprende:

(a) uno o más compuestos de fórmula (Z), y

- 30 (b) uno o más inhibidores enzimáticos flavivíricos o picornavíricos; en proporciones tal como para proporcionar un efecto sinérgico contra una infección vírica, específicamente una infección por flavivirus o picornavirus en un mamífero, por ejemplo en forma de un preparado combinado para uso simultáneo, por separado o sucesivo en terapia de infección vírica, tal como de virus VHC, VDVB y Coxackie. Ejemplos de dichos agentes terapéuticos adicionales para su utilización en combinaciones incluyen agentes que son eficaces para el tratamiento o la
- 35 profilaxis de estas infecciones, incluyendo interferón alfa, ribavirina, un compuesto comprendido en el alcance de los descubrimientos EP 1162196, WO 03/010141, WO 03/010141, WO 03/007945 y WO 03/010140, un compuesto comprendido en el alcance del descubrimiento WO 00/204425, y otras patentes o aplicaciones de patente dentro de sus familias de patentes o todas las listas anteriores y/o un inhibidor de proteasa flavivírica y/o uno o más inhibidores de polimerasa flavivírica.

- 40 Cuando se utiliza un preparado de (a) y (b):

- los ingredientes activos (a) y (b) pueden administrarse al mamífero (incluyendo un ser humano) que va a ser tratado por cualquier medio bien conocido en la materia, es decir por vía oral, intranasal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, intrarterial, parenteral o por cateterización.

- 45 - la cantidad terapéuticamente eficaz del preparado combinado de (a) y (b), especialmente para el tratamiento de infecciones víricas en seres humanos y otros mamíferos, particularmente es una cantidad que inhibe la enzima flavivírica o picornavírica. Más específicamente, es una cantidad de derivado (a) que inhibe la multiplicación de flavivirus o picornavirus y una cantidad de inhibidor (b) que inhibe la enzima flavivírica. Aún más específicamente cuando dicho inhibidor (b) de enzimas flavivíricas o picornavíricas es un inhibidor de polimerasa, su cantidad eficaz

es una cantidad que inhibe la polimerasa. Cuando dicho inhibidor (b) de enzimas flavivíricas o picornavíricas es un inhibidor de proteasa, su cantidad eficaz es una cantidad que inhibe la proteasa.

- 5 - los ingredientes (a) y (b) pueden administrarse simultáneamente pero también es favorable administrarlos por separado o sucesivamente, por ejemplo en un periodo relativamente corto (p. ej. en aproximadamente 24 horas) para conseguir su fusión funcional en el cuerpo que va a tratarse.

10 La invención se refiere además a los compuestos de fórmula (Z) que se utilizan para la inhibición de la proliferación de otros virus además de virus VDVB, VHC o Cosackie, particularmente para la inhibición de otros flavivirus o picornavirus, en particular con un virus de la fiebre amarilla, virus del Dengue, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis G, virus de la fiebre porcina clásica o el virus de la enfermedad de Border, y y además para la inhibición del VIH y otros retrovirus o lentivirus.

15 La presente invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se definió anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo, por ejemplo en el tratamiento de VDVB. Los vehículos veterinarios son materiales útiles para administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son por otra parte inertes o aceptables en materia veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

Más generalmente, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (Z) que son útiles como agentes con actividad antivírica. Alguna de las utilizaciones mencionadas con respecto a la presente invención pueden restringirse a una utilización *in vitro*, o a una utilización relacionada con las células aisladas de un animal.

20 Los expertos en la materia reconocerán además que los compuestos de la invención pueden existir en muchos estados de protonación diferentes, dependiendo, entre otras cosas, del pH de su medio. Aunque las fórmulas estructurales proporcionadas en la presente memoria representan los compuestos en sólo unos de los diversos estados de protonación posibles, se sobreentenderá que estas estructuras son solamente ilustrativas, y que la invención no se limita a un estado de protonación específico, alguna y todas las formas protonadas de los compuestos se pretende que estén comprendidas dentro del alcance de la intención.

25 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" como se utiliza en la presente memoria significa las formas salinas no tóxicas terapéuticamente activas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (Z). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención comprenden opcionalmente sales de los compuestos en la presente invención, especialmente sales inocuas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2} . Dichas sales pueden incluir las derivadas por combinación de cationes apropiados tales como los iones de metales alcalinos y alcalinotérreos o iones de amonio y amino cuaternario con un resto de anión ácido, por lo general un ácido carboxílico. Los compuestos de la invención pueden llevar varias cargas positivas o negativas. La carga neta de los compuestos de la invención puede ser positiva o negativa. Algunos contraiones asociados son impuestos por lo general por los métodos de síntesis y/o aislamiento mediante los cuales se obtienen los compuestos. Los contraiones típicos incluyen, pero no se limitan a amonio, sodio, potasio, litio, haluros, acetato, trifluoroacetato, etc., y sus mezclas. Se sobreentiende que la identidad de cualquier contraión asociado no es una característica crítica de la invención, y que la invención abarca los compuestos asociados con cualquier tipo de contraión. Por otra parte, como los compuestos pueden existir en varias formas diferentes, la invención se pretende que abarque no solamente formas de los compuestos que están asociadas con contraiones (p. ej., sales anhidras), sino también formas que no están asociadas con contraiones (p. ej., soluciones acuosas u orgánicas). Las sales metálicas por lo general se preparan haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de la presente invención. Ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son las sales que contienen Li^+ , Na^+ y K^+ . Una sal metálica menos soluble puede precipitarse de la solución de una sal más soluble mediante la adición del compuesto metálico adecuado. Además, pueden formarse sales de adición de ácido a partir de determinados ácidos orgánicos e inorgánicos a centros básicos, por lo general aminas, o a grupos ácidos. Ejemplos de dichos ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálidos, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiaético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico, (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico, salicílico (es decir 2-hidroxibenzoico), p-aminosalicílico y similares. Además, éste término incluye también los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (Z) así como sus sales, tales como por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares. Por último, debe sobreentenderse que las composiciones en la presente memoria comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como en forma iónica bipolar, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

55 Dentro del alcance de la presente invención se incluyen también las sales de los compuestos originales con uno o más aminoácidos, especialmente los aminoácidos naturales encontrados como componentes de las proteínas. El aminoácido por lo general es el que lleva una cadena lateral con un grupo básico o ácido, p. ej., lisina, arginina o ácido glutámico, o

un grupo neutro tales como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, o leucina.

- Los compuestos de la invención incluyen además una de sus sales fisiológicamente aceptables. Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen las sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino, (por ejemplo, sodio), un alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX_4^+ (en la que X es alquilo C_1-C_4). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o de un grupo amino incluyen las sales de los ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico y p-toluensulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto que contiene un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na^+ y NX_4^+ (en la que X por lo general se selecciona independientemente de H o de un grupo alquilo C_1-C_4). Sin embargo, también pueden utilizarse las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, se deriven o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.
- Tal como se utiliza en la presente memoria y a menos que se indique de otra manera, el término “enantiómero” significa cada forma individual ópticamente activa de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o exceso enantiomérico (determinado por los métodos normalizados en la materia) de al menos 80% (es decir al menos 90% de un enantiómero y al menos 10% del otro enantiómero), preferentemente al menos el 90% y más preferentemente al menos el 98%.
- El término “isómeros” tal como se utiliza en la presente memoria significa todas las posibles formas isoméricas, incluyendo formas tautómeras y estereoquímicas, que los compuestos de fórmula (Z) pueden poseer, pero sin incluir isómeros de posición. Por lo general, las estructuras mostradas en la presente memoria ilustran solamente una forma tautómera o de resonancia de los compuestos, pero se contemplan también las correspondientes configuraciones alternativas. A menos que se establezca de otra manera, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras, dichas mezclas que contienen todos los diastereómeros y enantiómeros (ya que los compuestos de fórmula (Z) pueden tener al menos un centro quiral) de la estructura molecular básica, así como los compuestos estereoquímicamente puros o enriquecidos. Más específicamente los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S, y los enlaces múltiples pueden tener la configuración cis o trans.
- Las formas isoméricas puras de dichos compuestos se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantiómeras o diastereómeras de la misma estructura molecular básica. En particular, la expresión “estereoisoméricamente pura” o “quiralmente pura” se refiere los compuestos que tienen un exceso estereoisomérico o de al menos aproximadamente 80% (es decir al menos 90% de un isómero y al menos 10% de los demás posibles isómeros), preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 94% y aún más preferentemente al menos 97%. Las expresiones “enantioméricamente pura” y “diastereoméricamente pura” deben sobreentenderse de manera similar, que tienen relación con el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.
- La separación de estereoisómeros se realiza por métodos normalizados conocidos por los expertos en la materia. Un enantiómero de un compuesto de la invención puede estar separado sustancialmente exento de su enantiómero opuesto por un método tal como la formación de diastereómeros utilizando agentes de resolución óptimamente activos (“Stereochemistry of Carbon Compounds”, (1962) por E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113:(3) 283-302). La separación de isómeros en una mezcla puede realizarse por cualquier método adecuado incluyendo: (1) formación de sales diastereoméricas, iónicas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de modificación quiral, separación de los diastereómeros y conversión a los enantiómeros puros, o (3) los enantiómeros pueden separarse directamente en condiciones quirales. En el procedimiento (1), pueden formarse sales diastereoméricas por reacción de las bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, a-metil-b-feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que llevan funcionalidad ácida, tal como el ácido carboxílico y el ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse para separar por cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como el ácido alcanforsulfónico, el ácido tartárico, el ácido mandélico o el ácido láctico pueden dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas. Alternativamente, por el método (2), el sustrato que debe resolverse puede hacerse reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (Eliel, E. y Wilen, S. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., pág. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de modificación quiral enantioméricamente puros, tales como los derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereómeros e hidrólisis para dar el xanteno libre, enantioméricamente enriquecido. Un método de determinación de la pureza óptica implica preparar los ésteres quirales, tal como un éster de mentilo o éster de Mosher, acetato de a-metoxi-a-(trifluorometil)fenilo (Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165), de la mezcla racémica, y analizar el espectro por RMN la presencia de los dos diastereómeros atropisoméricos. Los diastereómeros estables pueden separarse y

aislarse por cromatografía en fase normal e inversa siguiendo los métodos para la separación de naftilisoquinolinas atropisoméricas (Hoye, T., documento WO 96/15111). En el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros asimétricos se separa por cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral. Las fases estacionarias quirales adecuadas son, por ejemplo, polisacáridos, en concreto derivados de celulosa o amilosa. Las fases estacionarias quirales a base de polisacáridos disponibles en el mercado son ChiralCel™ CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ y OK, y Chiralpak™ adecuad, AS, OP(+) Y OT(+). Los eluyentes o las fases móviles apropiadas para su utilización en combinación con dichas fases estacionarias de polisacáridos quirales son hexano y similares, modificados con un alcohol tal como etanol, isopropanol y similares. ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, Nueva York; Okamoto (1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", *J. of Chromatogr.* 513:375-378).

Los términos cis y trans se utilizan en la presente memoria de acuerdo con la nomenclatura del *Chemical Abstracts* e incluyen la referencia a la posición de los sustituyentes en un resto del anillo. La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) puede ser determinada fácilmente por los expertos en la materia al utilizar métodos bien conocidos tal como, por ejemplo, difracción de rayos X.

Los compuestos de la invención pueden formularse con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, fluidificantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma esterilizada, y cuando se desean administrar por otra vía de administración distinta de la oral serán generalmente isotónicas. Las formulaciones opcionalmente contienen excipientes tales como los publicados en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986) e incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa ácido esteárico y similares.

Posteriormente, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria significa cualquier material o sustancia con el que se formula el ingrediente activo para facilitar su aplicación o diseminación en el lugar que va a tratarse, por ejemplo para disolver, dispersar o difundir dicha composición, y/o facilitar su almacenamiento, transporte o manipulación sin reducir su efectividad. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser un sólido, un líquido o un gas que se haya comprimido hasta formar un líquido, es decir las composiciones de la presente invención pueden utilizarse adecuadamente como concentrados, emulsiones, soluciones, granulados, polvos, atomizaciones, aerosoles, suspensiones, pomadas, cremas, comprimidos, gránulos o polvos.

Los vehículos farmacéuticos adecuados para su utilización en dichas composiciones farmacéuticas y su formulación son bien conocidos por los expertos en la materia, y no hay ninguna restricción en concreto para su selección en la presente invención. Pueden incluir también aditivos tales como agentes humectantes, agentes dispersantes, pegamentos, adhesivos, agentes emulsionantes, disolventes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos (por ejemplo fenol, ácido sórbico, clorobutanol), agentes isotónicos (tales como azúcares o cloruro sódico) y similares, con tal que los mismos sean coherentes con la práctica farmacéutica, es decir vehículos y aditivos que no creen daño permanente a los mamíferos. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse de cualquier manera conocida, por ejemplo mezclando, recubriendo y/o moliendo de manera homogénea los ingredientes activos en un procedimiento en una etapa o muchas etapas, con el material portador seleccionado y, cuando proceda, los demás aditivos tales como agentes tensioactivos, pueden prepararse también por micronización, por ejemplo con vistas a obtenerlos en forma de microesferas que tiene normalmente un diámetro de aproximadamente 1 a 10 µm, a saber para la preparación de microcápsulas para la liberación controlada o prolongada de los ingredientes activos.

Los agentes tensioactivos adecuados, conocidos también como emulgentes o emulsionantes, para ser utilizados en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son materiales no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y/o humectantes. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen tanto jabones solubles en agua como agentes tensioactivos sintéticos solubles en agua. Los jabones adecuados son sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio no sustituidas o sustituidas de ácidos grasos superiores (C₁₀-C₂₂), p. ej. la sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico o de mezclas de ácidos grasos naturales que pueden obtenerse del aceite de coco o del aceite de sebo.

Los tensioactivos sintéticos incluyen sales de sodio o de calcio de ácidos poliacrílicos; sulfonatos y sulfatos grasos; derivados de bencimidazol sulfonados y alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos están normalmente en forma de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales de amonio no sustituidas o sales de amonio sustituidas con un radical alquilo o acilo con 8 a 22 átomos de carbono, p. ej. la sal sódica o cálcica del ácido lignosulfónico o del ácido dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos de alcoholes grasos obtenidos de ácidos rasos naturales, sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ésteres de ácido sulfúrico o sulfónico (tales como laurilsulfato sódico) y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso y óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonados adecuados contienen preferentemente 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o alcanolamina del ácido dodecibenceno sulfónico o del ácido dibutil-naftalensulfónico o de un producto de condensación del ácido naftalensulfónico con formaldehído. También son adecuados los fosfatos correspondientes, p. ej. las sales del

éster del ácido fosfórico y un aducto de p-nonilfenol con óxido de etileno y/o propileno, o los fosfolípidos. Los fosfolípidos adecuados para este fin son los fosfolípidos naturales (que se origina a partir de células animales o vegetales) o fosfolípidos sintéticos de tipo cefalina o lecitina tal como p. ej. fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, cardiolipina, dioctanilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina y sus mezclas.

- 5 Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen derivados polietoxilados y polipropoxilados de alquilfenoles, alcoholes grasos, ácidos grasos, aminas o amidas alifáticas que contienen al menos 12 átomos de carbono en la molécula, alquilarenosulfonatos y dialquilsulfosuccinatos, tales como los derivados del éter de poliglicol de alcoholes alifáticos y cicloalifáticos, ácidos grasos saturados y no saturados y alquilfenoles, conteniendo preferentemente dichos derivados de 3 a 10 grupos de éter glicólico y de 8 a 20 átomos de carbono en el resto hidrocarbonado (alifático) y de 6 a 18 átomos de carbono en el resto alquilo del alquilfenol. Los tensioactivos no iónicos adecuados adicionales son aductos de óxido de polietileno con polietilenglicol solubles en agua, etilendiaminopolipropilenglicol que contiene 1 a 10 átomos de carbono en la cadena de alquilo, cuyos aductos contienen 20 a 250 grupos de éter etilenglicólico y/o 10 a 100 grupos de éter propilenglicólico. Dichos compuestos contienen normalmente de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol. Ejemplos representativos de tensioactivos no iónicos son nonilfenol-polietoxietanol, éteres poliglicólicos de aceite de ricino, aductos de óxido de polipropileno/polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Los ésteres de ácidos grasos de polietileno sorbitán (tales como trioleato de polioxitileno sorbitán), glicerol, sorbitán, sacarosa y pentaeritritol son también tensioactivo no iónicos adecuados.

- 10 Los tensioactivos catiónicos adecuados incluyen sales de amonio cuaternario, en concreto haluros, que tienen 4 radicales de hidrocarburo opcionalmente sustituidos con halo, fenilo, fenilo o hidroxilo sustituido; por ejemplo sales de amonio cuaternario que contienen como N- sustituyente al menos un radical alquilo C₈-C₂₂ (p. ej. cetilo, laurilo, palmitilo, miristilo, oleilo y similares) y, como sustituyentes adicionales, radicales alquilo inferior no sustituido o halogenado, bencilo y/o hidroxilo-alquilo inferior.

- 15 Una descripción más detallada de agentes tensioactivos adecuados para este propósito puede encontrarse por ejemplo en "McCutcheons Detergents and Emulsifiers Annual" (monoclonal Publishing Crop., Ridgewood, Nueva Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch", 2ª ed. (Hanser Verlag, Viena, 1981) y "Encyclopaedia of Surfactants (Chemical Publishing Co., Nueva York, 1981).

- 20 Los compuestos de la invención y sus sales fisiológicamente aceptables (en adelante denominados en conjunto ingredientes activos) pueden administrarse por cualquier vía apropiada para la enfermedad que va a tratarse, incluyendo las vías adecuadas la oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo la ocular, bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). La vía preferida de administración puede variar por ejemplo con la enfermedad del receptor.

- 25 Aunque es posible administrar solos los ingredientes activos es preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como humano, de la presente invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se describió anteriormente, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables por consiguiente y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El/los vehículo(s) de la mejor manera son "aceptables" en el sentido de que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no son perjudiciales para el receptor de los mismos. Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural). Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosis unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Dichos métodos incluyen la etapa de poner juntos el ingrediente activo con el vehículo que constituye una o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente juntos el ingrediente activo con los vehículos líquidos o los vehículos sólidos finalmente decididos o ambos, y a continuación, si es necesario, dando forma al producto.

- 30 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo en cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o en forma de emulsión líquida de aceite en agua o de emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo puede presentarse también como inyección intravenosa, electuario o pasta.

- 35 Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina apropiada el ingrediente activo en forma suelta tal como en polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina apropiada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o hacerles una ranura y pueden formularse a fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos. Para infecciones de los ojos o de otros tejidos externos p. ej. la boca y la piel, se aplican opcionalmente las formulaciones en forma de pomada o crema tópica que contiene el/los ingrediente(s)

5 activos(s) en una cantidad, por ejemplo, de 0,075 a 20% p/p (incluyendo el/los ingrediente(s) activo(s) en un intervalo comprendido entre 0,1% y 20% en incrementos de 0,1% p/p tal como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferentemente 0,2 a 15% p/p y aún más preferentemente 0,5 a 10% p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse ya sea con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes
10 activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p del alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden de forma deseable incluir un compuesto que aumenta la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Ejemplos de dichos potenciadores de penetración térmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

15 La fase aceitosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante (de otra manera conocido como emulgente), con una grasa o un aceite o con ambos una grasa y un aceite. Opcionalmente, se incluye un emulgente hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Se prefiere también incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto el/los emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada de las formulaciones de crema.

20 La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación está basada en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites probablemente para ser utilizado en formulaciones de emulsión farmacéutica es muy baja. Así la crema debería proporcionalmente ser un producto no graso, que no mancha y lavable con consistencia apropiada para evitar la fuga de los tubos o de otros recipientes. Pueden utilizarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo diéster de propilenglicol de ácido grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada
25 conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Éstos pueden utilizarse solos o en combinación dependiendo de la propiedades requeridas. Alternativamente, pueden utilizarse los líquidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

30 Las formulaciones adecuadas para administración tópica a los ojos incluyen también colirios en los que el ingrediente activo está disuelto o en suspensión en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está opcionalmente presente en dichas formulaciones en una concentración de 0,5 a 20%, ventajosamente 0,5 a 10% concretamente alrededor del 1,5% p/p. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base con aroma, habitualmente sacarosa y goma acacia o tragacanto; pastillas que comprenden un ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma acacia; y colutorios que comprenden el ingrediente activo en un vehículo adecuado.

35 Las formulaciones para administración rectal pueden prepararse en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato. Las formulaciones adecuadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo suelto que tiene un tamaño de partícula por ejemplo comprendido en el intervalo de 20 a 500 micras (incluyendo tamaños de partícula comprendidos en el intervalo de 20 a 500 micras en incrementos de 5 micras tales como 30 micras, 35 micras, etc.), que se administra en la manera en que se toma por inhalación, es decir por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente de polvo mantenido próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículos es un líquido, para administración como por ejemplo un atomizador nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o aceitosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración por aerosol pueden prepararse según los métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos.

45 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden prepararse en forma de formulaciones en óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o para atomización que contienen además del ingrediente activo dichos vehículos como se conocen en la técnica por ser apropiados.

50 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes en suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o multidosis, o por ejemplo ampollas selladas y viales y pueden almacenarse en estado seco por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones inyectables improvisadas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

55 Las formulaciones de dosis unitarias preferidas son las que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, como se menciono anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente

activo.

Debe sobreentenderse que además de los ingredientes específicamente mencionados anteriormente las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia que tiene relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

- 5 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en las que la liberación del ingrediente activo puede controlarse y regularse para que permita menos frecuencia de dosificación o para mejorar las características farmacocinéticas o de toxicidad de un compuesto dado de la invención. Las formulaciones de liberación controlada adaptadas para administración oral en las que unidades discretas que comprenden uno o más compuestos de la invención pueden prepararse según métodos convencionales.

- 10 Pueden incluirse ingredientes adicionales con objeto de controlar la duración de la actuación del ingrediente activo en la composición. De este modo pueden conseguirse composiciones de liberación controlada seleccionando vehículos de polímeros apropiados tales como por ejemplo poliésteres, poliaminoácidos, polividona, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina y similares. La velocidad de liberación del fármaco y la duración de la actuación pueden controlarse también incorporando el ingrediente activo en las partículas, p. ej. microcápsulas, de una sustancia polimérica tal como hidrogeles, ácido poliláctico, hidroximetilcelulosa, metacrilato de polimetilo y los demás polímeros descritos anteriormente. Dichos procedimientos incluyen sistemas de liberación del fármaco coloidal como liposomas, microesferas, microemulsiones, nanopartículas, nanocápsulas etcétera. Dependiendo de la vía de administración la composición farmacéutica puede requerir recubrimientos protectores. Las formas farmacéuticas adecuadas para utilización inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de las mismas. Los vehículos típicos con este objeto incluyen por consiguientes tampones acuosos compatible, etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares y mezclas de los mismos.

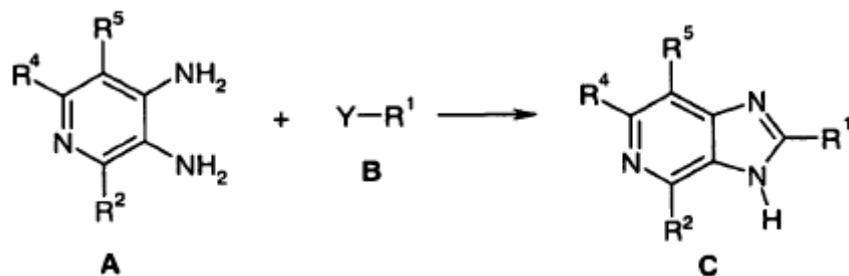
- 15 Dado que, cuando se utilizan varios ingredientes activos combinados, sin poner juntos necesariamente su efecto terapéutico directamente al mismo tiempo en el mamífero que va a tratarse, la composición correspondiente puede estar también en forma de un kit médico o envase que contiene los dos ingredientes en depósitos o compartimentos separados pero adyacentes. En este último contexto, cada ingrediente activo puede formularse por consiguiente de manera adecuada para una vía de administración diferente de la del otro ingrediente, p. ej. uno de ellos puede estar en forma de formulación oral o parenteral mientras que el otro está en forma de ampolla para inyección intravenosa o aerosol.

- 20 Los compuestos de fórmula (Z), (A), (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) pueden prepararse mientras se utiliza una serie de reacciones químicas bien conocidas por los expertos en la materia, constituyendo en conjunto el procedimiento para preparar dichos compuestos y además ejemplificarlos. Los procedimientos descritos con más detalle se mencionan solamente como ejemplos y en modo alguno quiere decir que limiten el alcance de la presente invención.

35 **Métodos generales y materiales para la preparación de los compuestos de la invención**

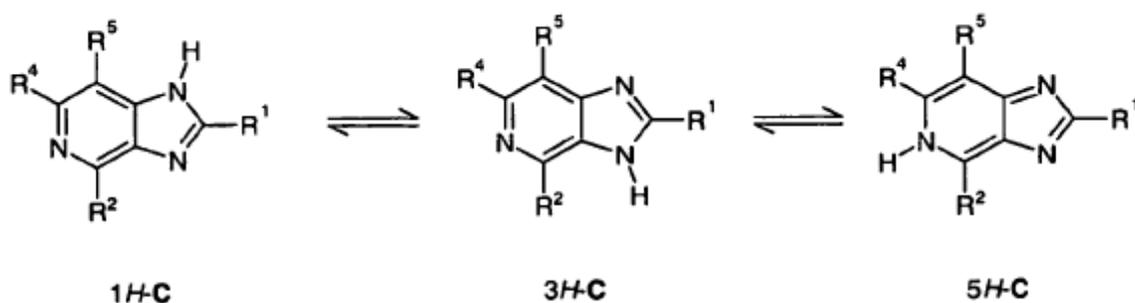
- Los compuestos según la invención se preparan convenientemente en dos etapas conocidas por los expertos. En primer lugar, se hace reaccionar una 3,4-diaminopiridina (sustituida) (A) con B para dar imidazo[4,5-c]piridinas C (esquema 1). Si Y es COOH, entonces la ciclación se realiza bajo catálisis ácida (preferentemente en ácido polifosfórico a una temperatura entre 90 y 200°C; otros métodos incluyen la reacción en ácido clorhídrico 4N a la temperatura de reflujo o puro a una temperatura entre 90 y 180°C (para ácidos carboxílicos alifáticos). En el caso de grupos sensibles al ácido como alcoxi o tiofeno la reacción puede llevarse a cabo en oxiclورو de fósforo a una temperatura entre 70 y 120°C. Alternativamente la reacción con aldehídos (Y = CHO) o sus aductos de bisulfito en condiciones oxidantes (nitrobenceno, DDQ, acetato de cobre (II), O₂, azufre, etc.) de imidazo[4,5-c]piridinas C. Otros métodos son la reacción de 3,4-diaminopiridinas (sustituidas) (A) con ortoésteres (Y = C(OR)₃), anhídridos (Y = OCOOR) o halogenuros ácidos (Y = COX), etc.

Esquema 1



Las imidazo[4,5-c]piridinas C pueden formularse en tres formas tautómeras (1*H*, 3*H* o 5*H*), como se muestra en el esquema 2.

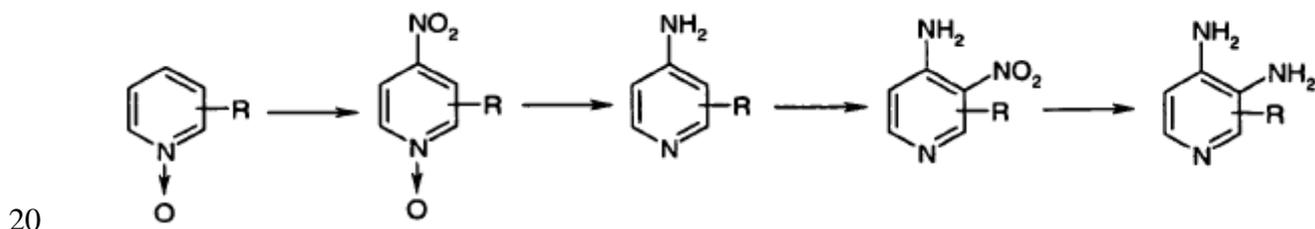
5 Esquema 2



10 Los sustituyentes (R^2 , R^4 y/o $R^5 \neq H$) pueden introducirse de dos maneras: i) ya sea por ciclación de una 3,4-diaminopiridina A sustituida de manera apropiada o ii) por introducción del sustituyente o sustituyentes en la imidazo[4,5-c]piridina C. Por ejemplo, pueden introducirse halógenos en la posición 7 de la imidazo[4,5-c]piridina C por halogenación directa ($R^5 = Br$; con bromo en ácido acético o en NBS en ácido acético; $R^5 = Cl$; con cloro en ácido acético o con NCS en ácido acético). Otro ejemplo es la nitración directa ($R^5 = NO_2$), seguida de reducción para dar el grupo amino ($R^5 = NH_2$). Pueden introducirse los sustituyentes en la posición 4 de la imidazo[4,5-c]piridina C, por ejemplo, a través de los correspondientes óxidos- N^5 de imidazo[4,5-c]piridina.

15 Las 3,4-disminopiridinas sustituidas pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con la siguiente ruta (esquema 3): Nitración (HNO_3/H_2SO_4) de un N-óxido de piridina sustituido en 2 o 3 da el correspondiente producto 4-nitro. La doble reducción del N-óxido y del grupo nitro con hierro en ácido acético da la 4-aminopiridina sustituida en 2 o 3. La posterior nitración (HNO_3/H_2SO_4) y reducción del grupo nitro con hierro en una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y etanol da las 3,4-diaminopiridinas sustituidas deseadas.

Esquema 3



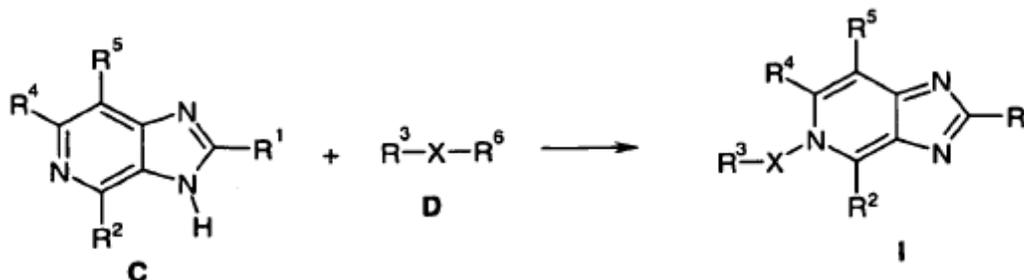
20 En el caso de las piridinas sustituidas en 3 como materiales de partida se obtienen 3,4-diaminopiridinas sustituidas en 5. La nitración de las 4-aminopiridinas sustituidas en 2 da mezclas de 3- y 5-nitropiridinas con la nitración en 3 como reacción predominante.

25 Pueden prepararse 4-amino-2-metoxi-3-nitropiridina por reacción de 4-amino-2-cloro-3-nitropiridina con metóxido sódico. Pueden prepararse también 4-aminopiridinas sustituidas en 3 por sustitución electrófila de 4-aminopiridinas (p. ej. cloración, bromación, etc.). La 4-amino-3-bromo-5-nitropiridina puede obtenerse por bromación de la 4-amino-3-nitropiridina.

La etapa segunda y final es la reacción de las imidazo[4,5-c]piridina C con un agente de alquilación D ($R^6=Cl, Br, etc.$)

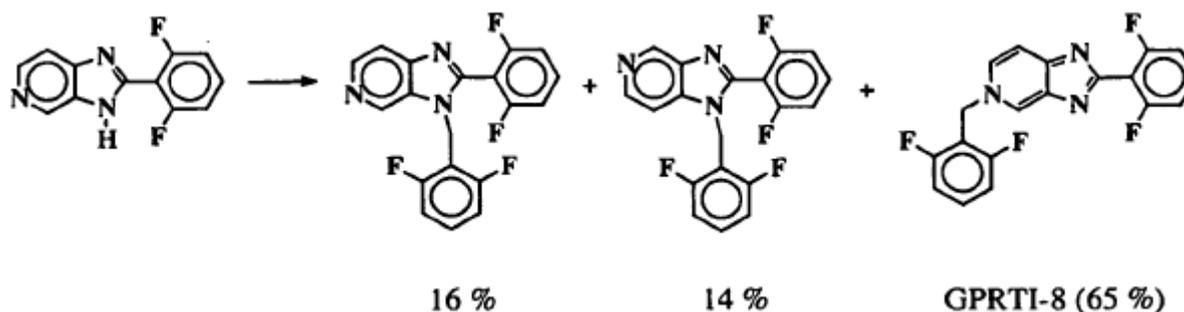
en un disolvente apropiado (preferentemente DMF) bajo adición de una base (preferentemente hidróxido sódico acuoso) a temperatura ambiente (esquema 4).

Esquema 4

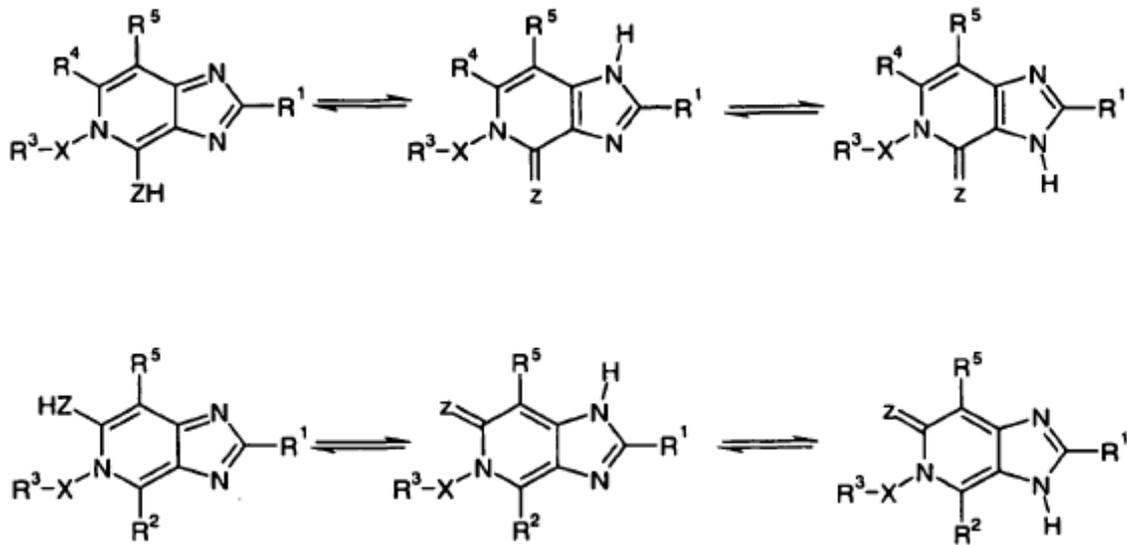


- 5 Esta reacción da mezclas de los tres productos (alquilación en el N¹, N³ o N⁵ de la imidazo[4,5-c]piridina C, respectivamente). Por ejemplo la reacción de imidazo[4,5-c]piridina C (R¹ = 2,6-difluorofenil, R² = R⁴ = R⁵ = H) con bromuro 2,6-difluorobencilo dio la mezcla siguiente (esquema 5):

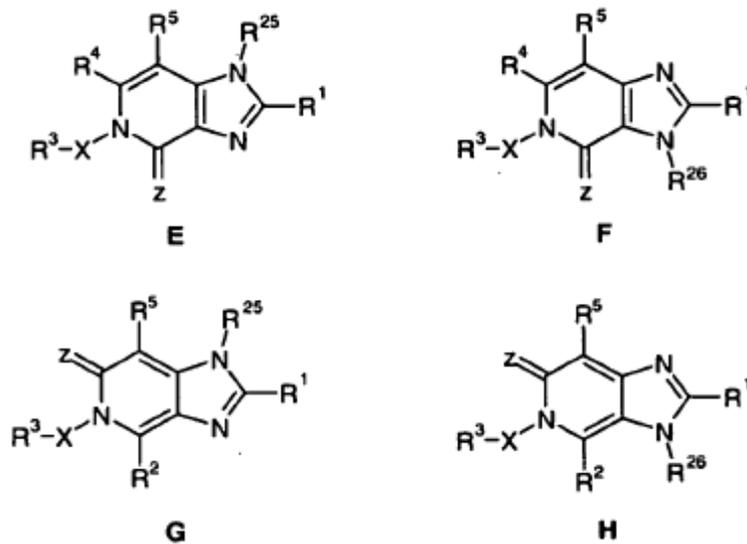
Esquema 5



- 10 Esta mezcla puede separarse por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: mezcla de diclorometano y metanol). Las estructuras de los componentes aislados pueden ser asignadas a continuación por espectroscopia de RMN (por ejemplo por técnicas NOE unidimensionales: irradiación a la frecuencia de resonancia de CH₂; aplicando ésta a GPRTI-8 da aumentos de la señal de los protones en las posiciones 4 y 6 del sistema de anillos de imidazo[4,5-c]piridina o mediante análisis por rayos X de un solo cristal).
- 15 Alternativamente, la mezcla de reacción en bruto puede recristalizarse en un disolvente (mezcla) apropiado, a partir de una mezcla de éter diisopropílico y acetato de etilo, para dar los productos alquilados en N⁵ puros.
- Pueden introducirse sustituyentes (hetero)aromáticos en los anillos (hetero)aromáticos (R², R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁷, R¹⁹) mediante reacciones de acoplamiento cruzado, p. ej. acoplamiento de Suzuki.
- 20 En el caso de sustituyentes hidroxilo, mercapto o amino en la posición 4 o 6 de la imidazopiridina I (Z = O, S o NR), pueden formularse tautómeros:

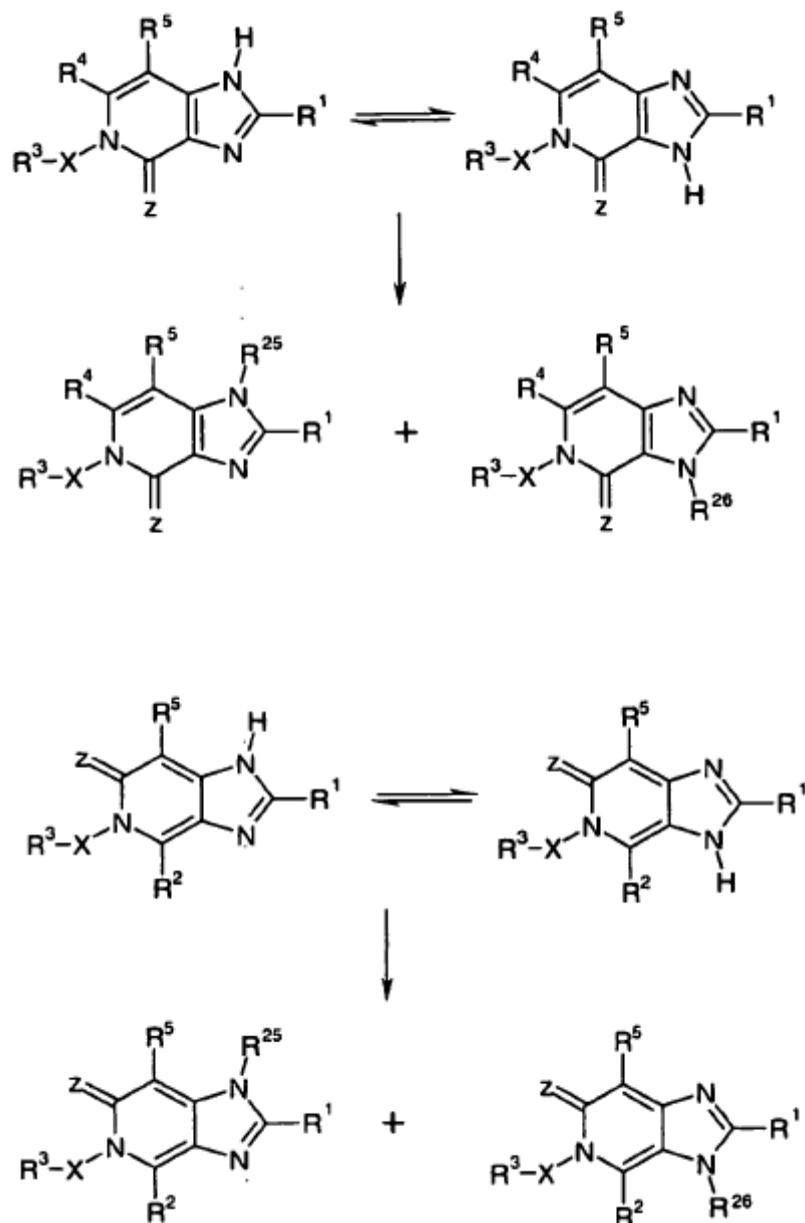


Por consiguiente puede introducirse un sustituyente (R^{25}) adicional en la posición 1 o 3 de la imidazo[4,5-c]piridina:



- 5 Pueden prepararse compuestos de estructura general de E, F, G y H (por ejemplo con bromuro de (ciclo)alquilo o yoduro de (ciclo)alquilo, etc.) de las correspondientes 1(3)H-imidazo[4,5-c]piridin-4-onas ($Z=O$) o -tionas ($Z=S$), -ona-iminas ($Z=NR$) o 1(3)H-imidazo[4,5-c]piridin-6-onas, o-tionas o -ona-iminas, respectivamente (esquema 6). Las mezclas resultantes pueden separarse por cromatografía en columna. Las 1(3)H-imidazo[4,5-c]piridin-4-onas, -tionas u -ona-iminas o 1(3)H-imidazo[4,5-c]piridin-6-onas, o-tionas o -ona-iminas pueden prepararse, por ejemplo, a partir de las correspondientes 4 o 6-cloro-imidazo[4,5-c]piridinas por sustitución nucleofílica. Las 1(3)H-imidazo[4,5-c]piridin-4-onas o -6-onas pueden prepararse también por escisión en éter de las correspondientes 4- o 6-alcoxi-imidazo[4,5-c]piridinas.
- 10

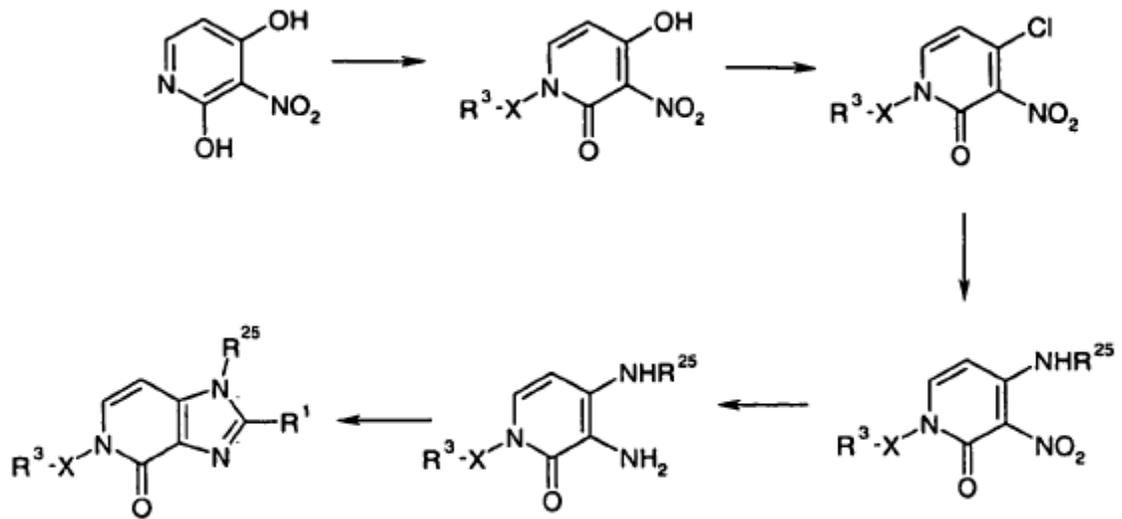
Esquema 6



- 5 Alternativamente, pueden sintetizarse compuestos de estructuras generales E y G (Z = O) partiendo de 2,4-dihidroxi-3-nitropiridina (sustituida) (esquema 7) o 2,4-dihidroxi-nitropiridina (sustituida) respectivamente. La introducción del sustituyente en la posición 1 de la piridina (por ejemplo por alquilación), seguido de la posterior reacción con POCl₃ y una amina apropiada, reducción de la función nitro y ciclación da las -imidazo[4,5-c]piridonas E o G. Éstas pueden transformarse en las correspondientes dionas por reacción con sulfuro de fósforo (V) o el reactivo de Lawesson o en las correspondientes ona-iminas por reacción con cloruro de fósforo (III)/amina.

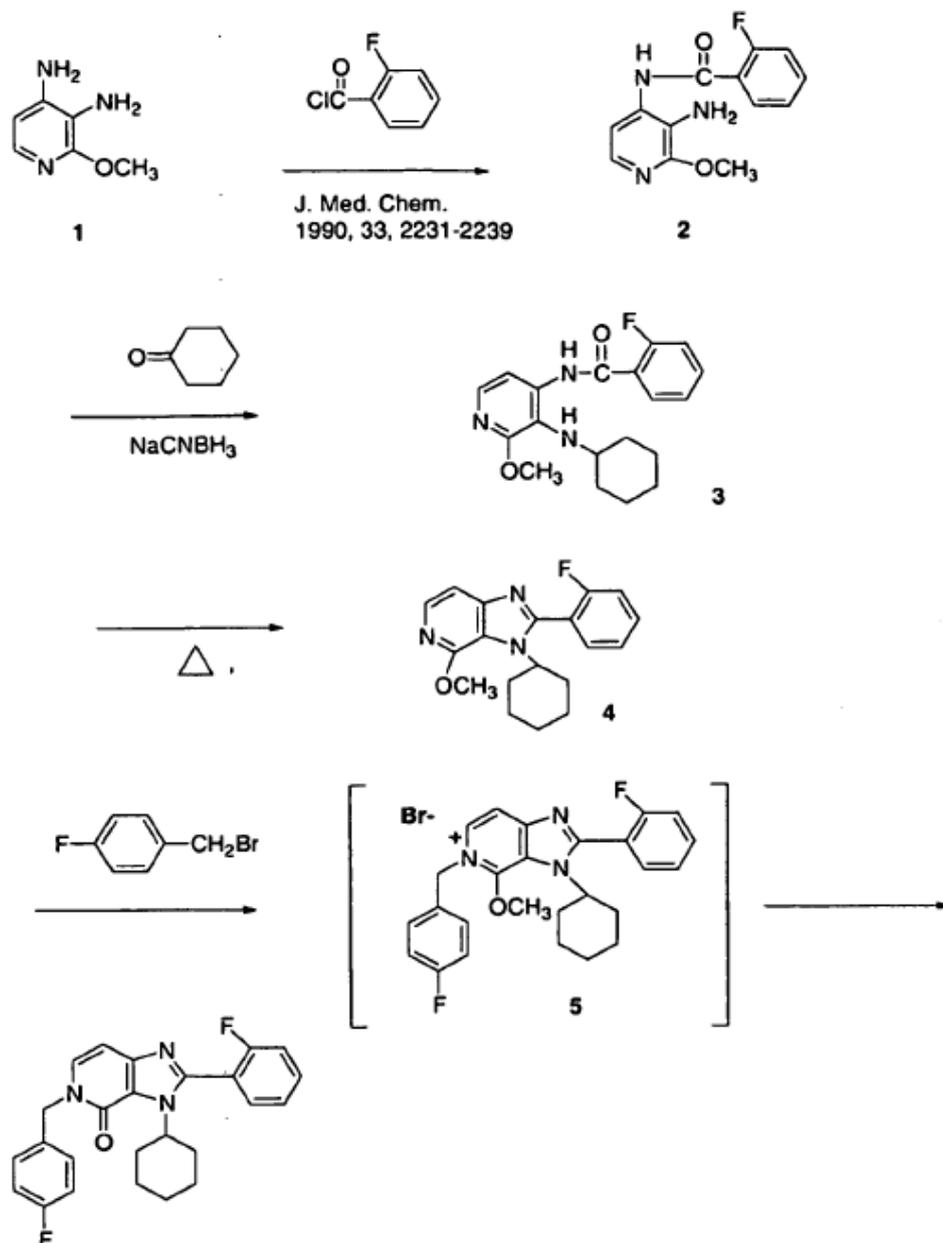
10

Esquema7



Otro método para introducir R²⁵ o R²⁶ respectivamente, es por aminación reductora con un reactivo de carbonilo y cianoborohidruro sódico, como se ilustra en el esquema 8:

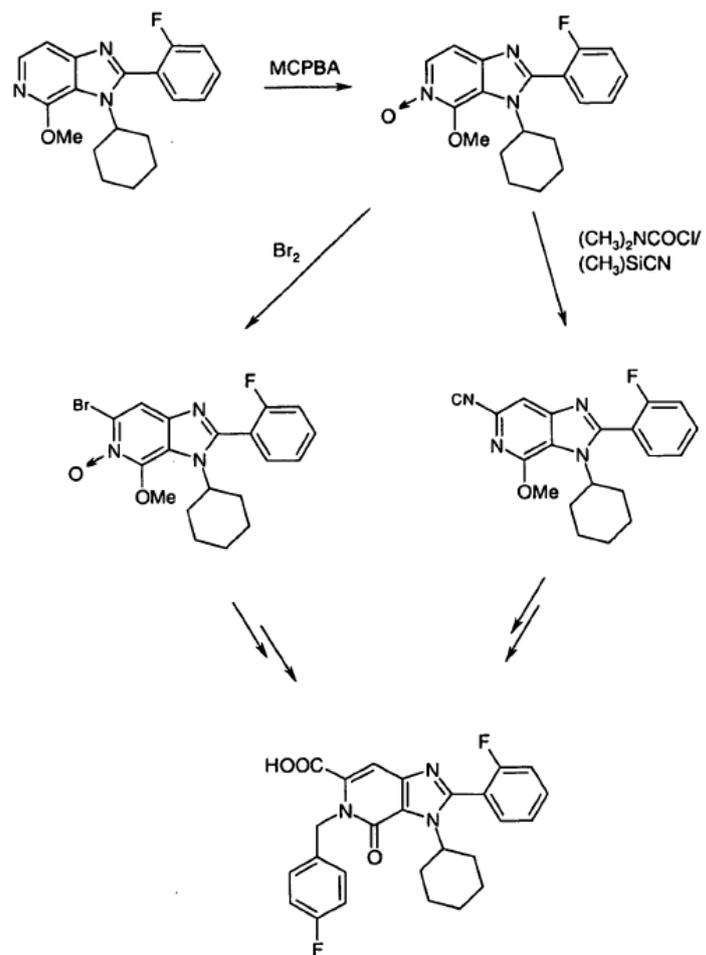
Esquema 8



5 La monobencilación de una 3,4-diaminopiridina (sustituida), seguida de aminación reductora y ciclación da la imidazo[4,5-c]piridina sustituida en 1 o 3. La cuaternización, por ejemplo, con un bromuro de bencilo seguido de escisión de la función 4-metoxi, da la imidazo[4,5-c]piridinona deseada.

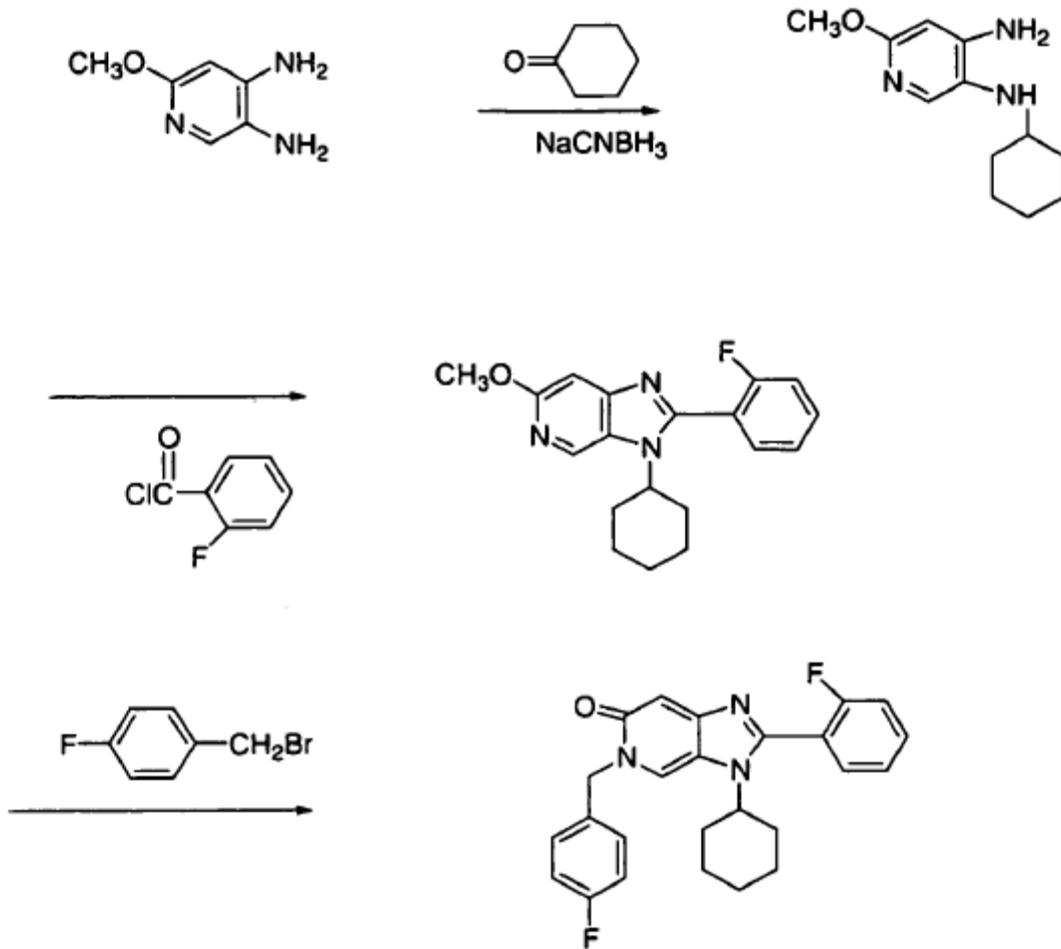
10 La introducción de la función carboxílica (ácido carboxílico, éster, amida) en la posición 6 de la imidazo[4,5-c]piridina puede conseguirse por diferentes rutas. Una implica el N⁵-óxido de imidazo[4,5-c]piridina (por ejemplo obtenido por N-oxidación de la correspondiente imidazo[4,5-c]piridina con ácido meta-cloro-perbenzoico (AMCPB) o con H₂O₂/metil-trioxi-renio), que puede bromarse en la posición 6. La eliminación del N-oxígeno (p. ej. con hierro en ácido acético), intercambio de bromo/litio por ejemplo con n-BuLi, seguido de reacción con dióxido de carbono, da los compuestos 6-carboxi deseados. Otro método es la conversión del sustituyente 6-bromo en una función de éster carboxílico mediante reacción con monóxido de carbono en alcohol con acetato de paladio como catalizador. Aún otra posibilidad es la reacción del N⁵-óxido sustituido en 4 con cianuro de trimetilsililo/cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo para dar el producto 6-ciano que puede hidrolizarse al ácido 6-carboxílico correspondiente.

15 Esquema 9



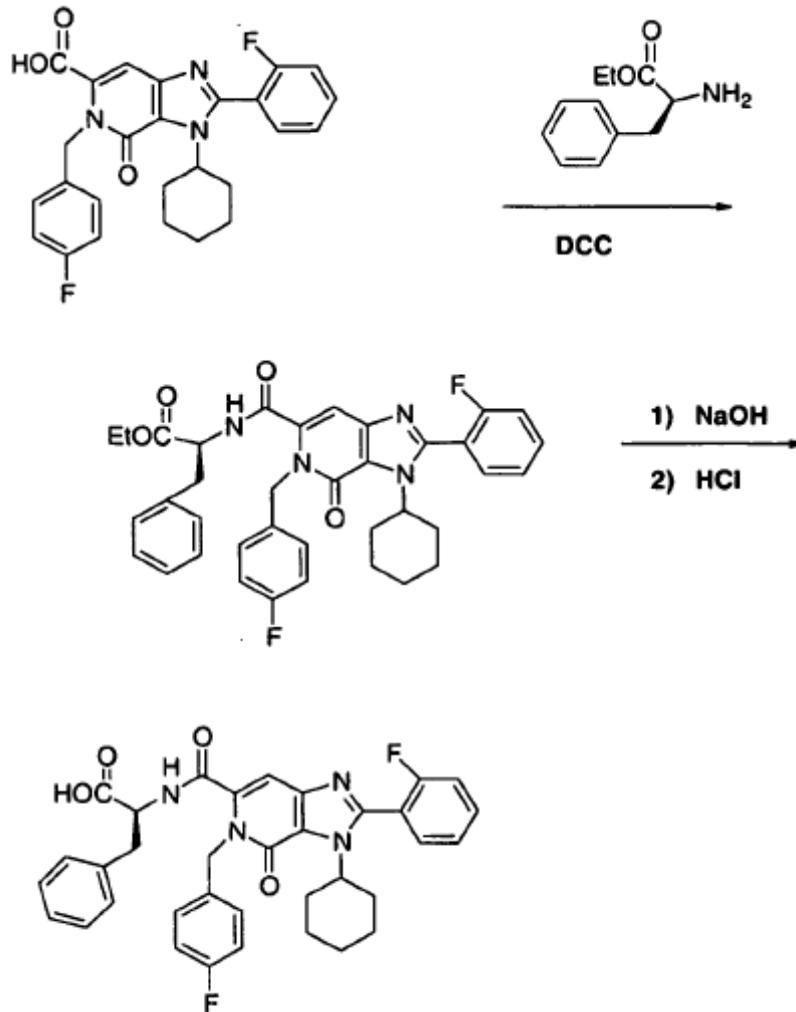
Las imidazo[4,5-c]piridin-6-onas sustituidas en 5 pueden prepararse por metodologías similares, a las mostradas en el esquema 10.

Esquema 10



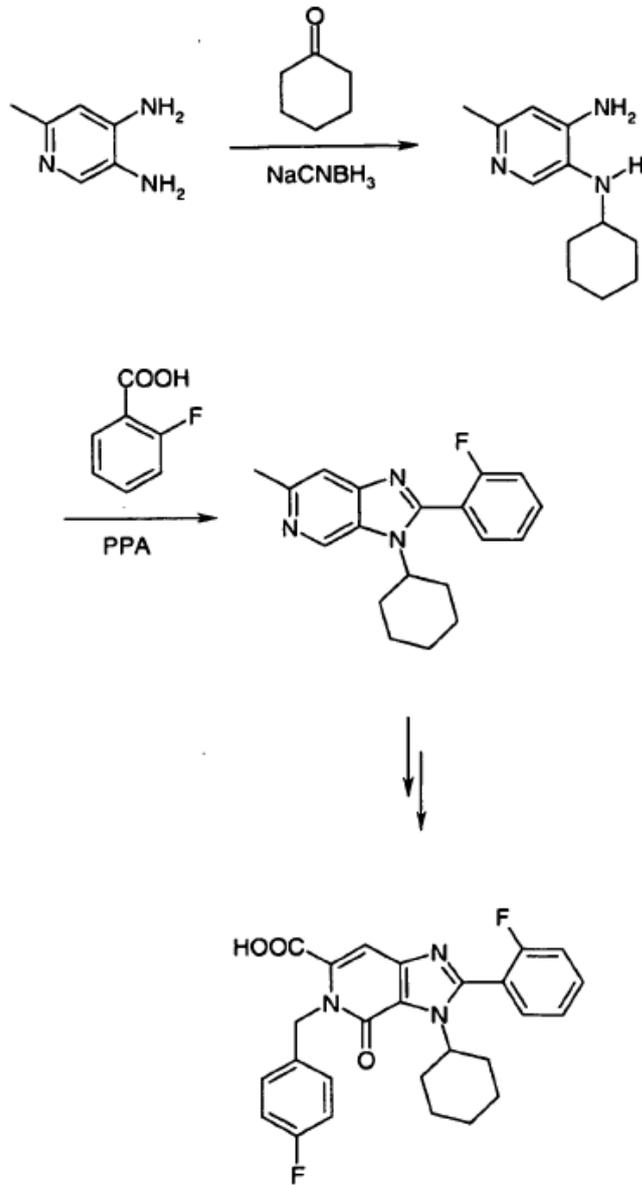
El grupo 6-carboxi puede convertirse fácilmente en una función amida por reacción con una amina utilizando DCC (diciclohexil carbodiimida):

Esquema 11



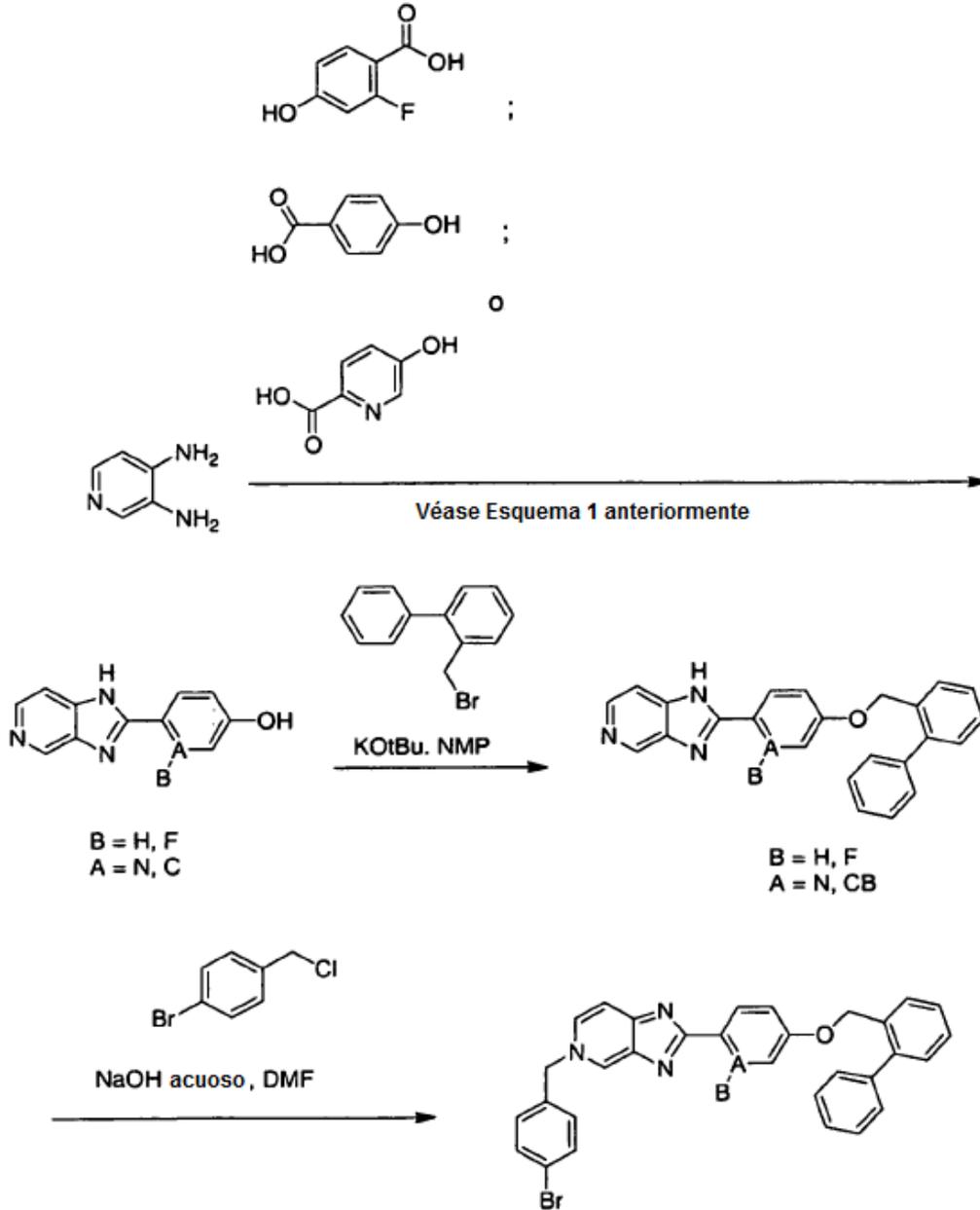
Alternativamente, pueden introducirse grupos carboxilo por oxidación (p. ej. con KMnO_4) de los análogos de metilo correspondientes (esquema 12)

Esquema 12



El esquema 13 presenta más ejemplos de la síntesis de compuestos con un (het)arilo sustituido en la posición 2 del sistema de anillos de imidazo[4,5-c]piridina.

Esquema 13

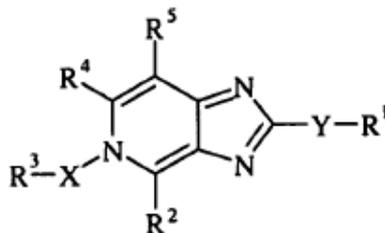


- 5 Se sintetizan compuestos análogos del mismo modo que en los esquemas siguientes variando los materiales de partida, los compuestos intermedios, los disolventes y las condiciones que son conocidos por los expertos en la materia.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarse a ella. La parte A representa la preparación de los compuestos, mientras que la parte B representa los efectos farmacológicos.

Tabla 8: Estructuras de ejemplos y sus respectivos códigos.



5

Entrada	código	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	GPRTI-8	CH ₂	-	2,6-difluorofenil	H	2,6-difluorofenil	H	H
2	GPJN-1	CH ₂	-	2,6-difluorofenil	H	fenil	H	H
3	GPJN-2	(CH ₂) ₂	-	2,6-difluorofenil	H	fenil	H	H
4	GPJN-3	CH ₂	-	fenil	H	2,6-difluorofenil	H	H
5	GPJN-4	CH ₂	-	fenil	H	fenil	H	H
6	GPJN-7	CH ₂	-	fenil	H	2-clorofenil	H	H
7	GPJN-8	CH ₂	-	fenil	H	3-clorofenil	H	H
8	GPJN-9	CH ₂	-	fenil	H	4-clorofenil	H	H
9	GPJN-11	CH ₂	-	fenil	H	2-metoxifenil	H	H
10	GPJN-12	CH ₂	-	fenil	H	3-metoxifenil	H	H
11	GPJN-13	CH ₂	-	fenil	H	4-metoxifenil	H	H
12	GPJN-14	(CH ₂) ₃	-	fenil	H	fenil	H	H
13	GPJN-15	CH ₂	-	fenil	H	4-metilfenil	H	H
14	GPJN-16	CH ₂	-	fenil	H	4-(1,1-dimetiletil)fenil	H	H
15	GPJN-17	CH ₂	-	fenil	H	2-fluorofenil	H	H
16	GPJN-18	CH ₂	-	fenil	H	3-fluorofenil	H	H
17	GPJN-19	CH ₂	-	fenil	H	4-fluorofenil	H	H
18	GPJN-20	CH ₂	-	fenil	H	2-metilfenil	H	H
19	GPJN-21	CH ₂	-	fenil	H	3-metilfenil	H	H
20	GPJN-22	CH ₂	-	fenil	H	4-bromofenil	H	H
21	GPJN-23	CH ₂	-	fenil	H	4-cianofenil	H	H
22	GPJN-24	CH ₂	-	fenil	H	4-(trifluorometil)fenil	H	H
23	GPJN-25	CH ₂	-	fenil	H	5-cloro-2-tieril	H	H
24	GPJN-26	CH ₂	-	fenil	H	2-naftil	H	H
25	GPJN-27	(CH ₂) ₄	-	fenil	H	fenil	H	H
26	GPJN-31	CH ₂	-	fenil	H	4-piridinil	H	H
27	GPJN-32	CH ₂	-	fenil	H	4-fenil-fenil	H	H
28	GPJN-33	CH(CH ₃)	-	fenil	H	fenil	H	H
29	GPJN-34	CH ₂	-	fenil	H	2-piridinil	H	H
30	GPJN-35	CH ₂	-	fenil	H	3-piridinil	H	H
31	GPJN-36	CH ₂	-	fenil	H	1-naftil	H	H
32	GPJN-37	CH ₂	-	fenil	H	ciclohexil	H	H
33	GPJN-39	CH ₂	-	2,6-difluorofenil	H	4-fluorofenil	H	H
34	GPJN-40	CH ₂	-	2,6-difluorofenil	H	2,4-difluorofenil	H	H
35	GPJN-41	CH ₂	-	2,6-difluorofenil	H	2,4,6-trifluorofenil	H	H
36	GPJN-42	CH ₂	-	fenil	H	2-bromofenil	H	H
37	GPJN-43	CH ₂	-	fenil	H	3-bromofenil	H	H
38	GPJN-44	CH ₂	-	fenil	H	2-cianofenil	H	H
39	GPJN-45	CH ₂	-	fenil	H	3-cianofenil	H	H
40	GPJN-46	CH ₂	-	fenil	H	2-(trifluorometil)fenil	H	H
41	GPJN-47	CH ₂	-	fenil	H	3-(trifluorometil)fenil	H	H
42	GPJN-48	CH ₂	(CH ₂) ₂	H	H	4-bromofenil	H	H
43	GPJN-49	CH ₂	-	4-piridil	H	4-bromofenil	H	H
44	GPJN-50	CH ₂	-	3-flouorofenil	H	4-bromofenil	H	H

Entrada	código	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
45	GPJN-51	CH ₂	-	4-fluorofenil	H	4-bromofenil	H	H
46	GPJN-52	CH ₂	-	2-fluorofenil	H	4-bromofenil	H	H
47	GPJN-53	CH ₂	-	2-tienil	H	4-bromofenil	H	H
48	GPJN-54	CH ₂	-	2-clorofenil	H	4-bromofenil	H	H
49	GPJN-55	CH ₂	-	3-clorofenil	H	4-bromofenil	H	H
50	GPJN-56	CH ₂	-	4-clorofenil	H	4-bromofenil	H	H
51	GPJN-57	CH ₂	-	3-piridil	H	4-bromofenil	H	H
52	GPJN-58	CH ₂	-	2-piridil	H	4-bromofenil	H	H
53	GPJN-59	CH ₂	-	2-metilfenil	H	4-bromofenil	H	H
54	GPJN-60	CH ₂	-	3-metilfenil	H	4-bromofenil	H	H
55	GPJN-61	CH ₂	-	4-metilfenil	H	4-bromofenil	H	H
56	GPJN-62	CH ₂	-	1-naftil	H	4-bromofenil	H	H
57	GPJN-63	CH ₂	-	2-naftil	H	4-bromofenil	H	H
58	GPJN-64	CH ₂	-	3-metoxifenil	H	4-bromofenil	H	H
59	GPJN-65	CH ₂	-	3-bromofenil	H	4-bromofenil	H	H
60	GPJN-66	CH ₂	-	3-(dimetilamino)fenil	H	4-bromofenil	H	H
61	GPJN-67	CH ₂	(CH ₂) ₁	fenil	H	4-bromofenil	H	H
62	GPJN-68	CH ₂	-	fenil	H	4-yodofenil	H	H
63	GPJN-69	CH ₂	-	3-yodofenil	H	4-bromofenil	H	H
64	GPJN-70	CH ₂	-	2-bromofenil	H	4-bromofenil	H	H
65	GPJN-73	O-CH ₂ -CH ₂	-	fenil	H	fenil	H	H
66	GPJN-74	CH ₂	-	fenil	H	3,4-diclorofenil	H	H
67	GPJN-75	CH=CH-CH ₂	-	fenil	H	fenil	H	H
68	GPJN-76	CH ₂	(CH ₂) ₂	fenil	H	4-bromofenil	H	H
69	GPJN-77	CH ₂	(CH ₂) ₃	fenil	H	4-bromofenil	H	H
70	GPJN-78	CH ₂	-	3,5-dibromofenil	H	4-bromofenil	H	H
71	GPJN-79	CH ₂	-	3-bromofenil	H	4-yodofenil	H	H
72	GPJN-80	CH ₂	-	3-bromofenil	H	44-clorofenil	H	H
73	GPJN-81	CH ₂	CH=CH	fenil	H	4-bromofenil	H	H
74	GPJN-82	CH ₂	CH ₂ -O	fenil	H	4-bromofenil	H	H
75	GPJN-83	CH ₂	CH ₂ -S	fenil	H	4-bromofenil	H	H
76	GPJN-84	CH ₂	-	3-bromofenil	H	3,4-diclorofenil	H	H
77	GPJN-85	CH ₂	(CH ₂) ₄	fenil	H	4-bromofenil	H	H
78	GPJN-86	CH ₂	-	5-bromo-2-tienil	H	4-bromofenil	H	H
79	GPJN-87	CH ₂	-	3-(trifluorometil)fenil	H	4-bromofenil	H	H
80	GPJN-88	CH ₂	-	fenil	H	4-(trifluorometoxi)fenil	H	H
81	GPJN-89	CH ₂	-	2,3,6-trifluorofenil	H	4-bromofenil	H	H
82	GPJN-90	CH ₂	-	2,5-difluorofenil	H	4-bromofenil	H	H
83	GPJN-91	CH ₂	-	fenil	H	4-bromofenil	H	H
84	GPJN-94	CH ₂	-	fenil	H	4-carboxifenil	H	H
85	GPJN-95	CH ₂	-	fenil	OH	4-bromofenil	H	H
86	GPJN-96	CH ₂	-	fenil	Cl	4-bromofenil	H	H
87	GPJN-98	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₁	fenil	H	fenil	H	H
88	GPJN-99	(CH ₂) ₃	-	3-bromofenil	H	fenil	H	H
89	GPJN-100	O-CH ₂ -CH ₂	-	3-bromofenil	H	fenil	H	H
90	GPJN-103	CH ₂	-	fenil	H	4-bromofenil	H	H
91	GPJN-104	CH ₂	-	fenil	H	4-bromofenil	H	Br
92	GPJN-105	CH ₂	-	2-fluorofenil	H	fenil	H	H
93	GPJN-106	CH ₂	-	2-fluorofenil	H	2-metilfenil	H	H
94	GPJN-107	CH ₂	-	2-fluorofenil	H	3-metilfenil	H	H
95	GPJN-108	CH ₂	-	2-fluorofenil	H	4-metilfenil	H	H
96	GPJN-109	CH ₂	-	fenil	CH ₃	4-bromofenil	H	H
97	GPJN-110	CH ₂	-	2-fluorofenil	H	4-fenil-fenil	H	H
98	GPJN-111	CH ₂	CH ₂ -S	fenil	H	4-fenil-fenil	H	H
99	GPJN-112	CH ₂	-	2-fluorofenil	H	4-clorofenil	H	H
100	GPJN-113	CH ₂	-	2-fluorofenil	H	4-yodofenil	H	H
101	GPJN-114	CH ₂	-	2-fluorofenil	H	4-(1,1-dimetiletil)fenil	H	H
102	GPJN-115	CH ₂	-	1-naftil	H	4-fenil-fenil	H	H
103	GPC-10	CH ₂	-	2,6-difluorofenil	H	3,4-diclorofenil	H	Cl

Entrada	código	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
104	GPC-11	CH ₂	-	3-fluorofenil	H	2,4-difluorofenil	H	CH ₃
105	GPC-12	CH ₂	-	2,3,6-trifluorofenil	H	2,4-difluorofenil	H	H
106	GPC-13	CH ₂	-	2,5-difluorofenil	H	2,4-difluorofenil	H	H

PARTE A

EJEMPLO 1 - Preparación de 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

5 Se calentó a 180°C durante 4 h con agitación una mezcla de 3,4-diaminopiridina (2,00 g), ácido 2,6-difluorobenzoico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (50 g). A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se neutralizó por adición de Na₂CO₃ sólido. Se recogió el producto bruto por filtración, se lavó con agua y se secó. Se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 Se recristalizó en agua; cristales parduzcos; p.f.: 189-190°C; rendimiento: 60%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,20 (s ancho, 1H, NH), 9,04 (s ancho, 1H, H4), 8,37 (d ancho, 1H, H6, J=5.4Hz), 7,76-7,61 (m, 2H, H7/4'), 7,42-7,30 (m, 2H, H3'/5').

EJEMPLO 2 - Preparación de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-10)

15 Se calentó a 190°C durante 3 h con agitación una mezcla de 3,4-diaminopiridina (2,00 g), ácido benzoico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (50 g). A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se neutralizó por adición de Na₂CO₃ sólido. Se recogió el producto bruto por filtración, se lavó con agua y se secó. Se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Se recristalizó en agua; cristales blancuzcos; p.f.: 229-230°C; rendimiento: 96%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (d, 1H, H4, J=1,0 Hz), 8,31 (d, 1H, H6, J=5,4 Hz), 8,28-8,17 (m, 2H, H arom.), 7,64-7,50 (m, 4H, H arom.)

EJEMPLO 3 – Preparación de 2-(2,6-difluorofenil)-5-[2,6-difluorofenil]metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPRTI-8)

20 Se disolvió 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,500 g) en DMF anhidro (5 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 50% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 2,6-difluorobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (50 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar la mezcla del producto en bruto.

25 Se recristalizó en acetato de etilo; cristales incoloros; p.f.: 195-197°C; rendimiento: 65%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (s ancho, 1H, H4), 8,09 (dd, 1H, H6, J=6,6, 1,7Hz), 7,82 (d, 1H, H7, J=6,6 Hz), 7,63-7,46 (m, 2H, H4'/4''), 7,29-7,13 (m, 4H, H3'/5'/3''/5''), 5,87 (s, 2H, CH₂); MS (EI, 70 eV) m/z 357 (M⁺, 77%), 338 (4%), 230 (11%); Anal. (C₁₉H₁₁F₄N₃) calc.: C 63,87%, H 3,10%, N 11,76%, obtenido: C 63,83%, H 3,15%, N 11,63%.

EJEMPLO 4 - Preparación de 5-bencil-2-(2,6-difluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-1)

30 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-(2,6-difluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,500 g) y bromuro de bencilo (0,444 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico y acetato de etilo; cristales blancuzcos; p.f.: 180-181°C (degr.); rendimiento: 30%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (d ancho, 1H, H4, J=1,5Hz), 8,25 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,5 Hz), 7,81 (d, 1H, H7, J=6,9Hz), 7,60-7,33 (m, 6H, H4'/2''/3''/4''/5''/6''), 7,26-7,13 (m, 2H, H3'/5'), 5,71 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 5 - Preparación de 5-[(2,6-difluorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-3)

35 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,500 g) y bromuro de 2,6-difluorobencilo (0,636 g, 1,2 equivalentes).

40 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (25 ml) y acetato de etilo (60 ml); cristales incoloros; p.f.: 214-216°C (degr.); rendimiento: 64%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,91 (s ancho, 1H, H4), 8,39-8,32 (m, 2H, H arom.), 8,01 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,5 Hz), 7,72 (d, 1H, H7, J=6,9 Hz), 7,63-7,37 (m, 4H, H arom.), 7,30-7,16 (m, 2H, H3'/5'), 5,81 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 6 - Preparación de 5-bencil-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-4)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,500 g) y bromuro de bencilo (0,526 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (25 ml), acetato de etilo (50 ml) y metanol (4 ml); cristales incoloros; p.f.: 214-216°C; rendimiento: 33%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, 1H, H4), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,18 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,4 Hz), 7,73 (d, 1H, H7, J=6,9 Hz), 7,52-7,32 (m, 8H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 7 - Preparación de 5-[(2,6-difluorofenil)metil]-5-(2-feniletil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-2)

- 5 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,500 g) y bromuro de 2-feniletilo (0,480 g, 1,2 equivalentes).

- 10 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (50 ml) y acetato de etilo (40 ml); cristales blancuzcos; p.f.: 184-186°C (degr.); rendimiento: 14%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d ancho, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,09 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,4 Hz), 7,74 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,60-7,45 (m, 1H, H4'), 7,34-7,12 (m, 7H, H3'/5'/2'/3'/4'/5'/6'), 4,74 (t, 2H, N-CH₂, J=7,4 Hz), 3,26 (t, 2H, CH₂, J=7,4 Hz).

EJEMPLO 8 - Preparación de 2-fenil-5-(3-fenilpropil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-14)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y bromo-3-fenilpropano (0,367 g, 1,2 equivalentes).

- 15 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (7 ml); cristales blancuzcos; p.f.: 44-46°C; rendimiento: 44%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,09 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,4 Hz), 7,71 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,52-7,13 (m, 8H, H arom.), 4,84 (t, 2H, N-CH₂, J=7,2 Hz), 2,65-2,57 (m, 2H, CH₂), 2,31-2,16 (m, 2H, CH₂).

EJEMPLO 9 - Preparación de 5-[(2-clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-7)

- 20 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y cloruro de 2-clorobencilo (0,297 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (25 ml) y acetato de etilo (65 ml); cristales incoloros; p.f.: 224-225°C; rendimiento: 52%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,10 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,6 Hz), 7,75 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,59-7,34 (m, 6H, H arom.), 7,18-7,12 (m, 1H, H arom.), 5,80 (s, 2H, CH₂).

- 25 EJEMPLO 10 - Preparación de 5-[(3-clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-8)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y bromuro de 3-clorobencilo (0,379 g, 1,2 equivalentes).

- 30 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (27 ml); cristales incoloros; p.f.: 210-212°C; rendimiento: 54%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, H arom.), 8,20 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,5 Hz), 7,74 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,61-7,38 (m, 7H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 11 - Preparación de 5-[(4-clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-9)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y cloruro de 4-clorobencilo (0,297 g, 1,2 equivalentes).

- 35 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (24 ml); cristales incoloros; p.f.: 211-212°C; rendimiento: 55%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,17 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,5 Hz), 7,73 (d, 1H, H7, J=6,9 Hz), 7,52-7,40 (m, 7H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 12 - Preparación de 5-[(2-metoxifenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-11)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y cloruro de 2-metoxibencilo (0,288 g, 1,2 equivalentes).

- 5 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (30 ml); cristales incoloros; p.f.: 182-184°C; rendimiento: 60%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, H arom.), 8,08 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,6 Hz), 7,69 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,51-7,29 (m, 5H, H arom.), 7,10-6,94 (m, 2H, H arom.), 5,61 (s, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, OCH₃).

EJEMPLO 13 - Preparación de 5-[(3-metoxifenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-12)

- 10 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y cloruro de 3-metoxibencilo (0,288 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (23 ml); cristales incoloros; p.f.: 157-158°C; rendimiento: 62%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (d, 1H, H4, J=1,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,18 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,7 Hz), 7,72 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,52-7,27 (m, 4H, H arom.), 7,10-6,89 (m, 3H, H arom.), 5,61 (s, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃).

- 15 EJEMPLO 14 - Preparación de 5-[(4-metoxifenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-13)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y cloruro de 4-metoxibencilo (0,288 g, 1,2 equivalentes).

- 20 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (31 ml); cristales incoloros; p.f.: 211-212°C; rendimiento: 52%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, H arom.), 8,16 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,5 Hz), 7,70 (d, 1H, H7, J=6,9 Hz), 7,51-7,37 (m, 5H, H arom.), 6,99-6,92 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,57 (s, 2H, CH₂), 3,73 (s, 3H, OCH₃).

EJEMPLO 15 - Preparación de 5-[(2-metilfenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-20)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y cloruro de 2-metilbencilo (0,259 g, 1,2 equivalentes).

- 25 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (44 ml); cristales incoloros; p.f.: 223-224°C; rendimiento: 60%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,41-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,04 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,6 Hz), 7,75 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,53-7,15 (m, 5H, H arom.), 6,92 (d ancho, 1H, H arom., J=7,0 Hz), 5,73 (s, 2H, CH₂), 2,32 (s, 3H, OCH₃).

EJEMPLO 16 - Preparación de 5-[(3-metilfenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-21)

- 30 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y cloruro de 3-metilbencilo (0,259 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (15 ml); cristales incoloros; p.f.: 183-185°C; rendimiento: 46%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,16 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,5 Hz), 7,72 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,52-7,14 (m, 7H, H arom.), 5,61 (s, 2H, CH₂), 2,29 (s, 3H, OCH₃).

- 35 EJEMPLO 17 - Preparación de 5-[(4-metilfenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-15)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y cloruro de 4-metilbencilo (0,259 g, 1,2 equivalentes).

- 40 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (32 ml); cristales incoloros; p.f.: 206-208°C; rendimiento: 57%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, H arom.), 8,15 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,5 Hz), 7,71 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,52-7,17 (m, 7H, H arom.), 5,60 (s, 2H, CH₂), 2,28 (s, 3H, OCH₃).

EJEMPLO 18 - Preparación de 5-[(2-fluorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-17)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y bromuro de 2-fluorobencilo (0,349 g, 1,2 equivalentes).

- 45 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (37 ml); cristales incoloros; p.f.: 209-211°C; rendimiento: 67%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (s ancho, 1H, H4), 8,41-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,06 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 7,74 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,52-7,21 (m, 7H, H arom.), 5,76 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 19 - Preparación de 5-[(3-fluorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-18)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y bromuro de 3-fluorobencilo (0,349 g, 1,2 equivalentes).

- 5 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (34 ml); cristales incoloros; p.f.: 228-230°C; rendimiento: 55%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,41-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,20 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,5 Hz), 7,74 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,52-7,15 (m, 7H, H arom.), 5,67 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 20 - Preparación de 5-[(4-fluorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-19)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y cloruro de 4-fluorobencilo (0,267 g, 1,2 equivalentes).

- 10 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (19 ml); cristales incoloros; p.f.: 205-206°C; rendimiento: 56%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,11 (d, 1H, H4, J=1,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,18 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,7 Hz), 7,73 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,61-7,37 (m, 5H, H arom.), 7,30-7,18 (m, 2H, H arom.), 5,64 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 21 - Preparación de 5-[(4-(1,1-dimetiletil)fenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-16)

- 15 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y bromuro de 4-terc-butilbencilo (0,419 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (23 ml); cristales incoloros; p.f.: 213-215°C; rendimiento: 49%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,17 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,7 Hz), 7,71 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,53-7,35 (m, 7H, H arom.), 5,61 (s, 2H, CH₂), 1,24 (s, 9H, (CH₃)₃).

EJEMPLO 22 - Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-22)

- 20 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y bromuro de 4-fluorobencilo (0,461 g, 1,2 equivalentes).

- 25 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (26 ml); cristales incoloros; p.f.: 212-214°C; rendimiento: 45%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s ancho, 1H, H4), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,17 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,5 Hz), 7,73 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,52-7,37 (m, 5H, H arom.), 5,64 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 23 - Preparación de 4-[(2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il)metil]-benzonitrilo (GPJN-23)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y 4-bromometilbenzonitrilo (0,362 g, 1,2 equivalentes).

- 30 Recristalizado dos veces en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (25 ml); cristales naranja pálido; p.f.: 93°C (degr.); rendimiento: 34%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,18 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,5 Hz), 7,91-7,85 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,75 (d, 1H, H7, J=6,9 Hz), 7,61-7,55 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 5,77 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 24 - Preparación de 2-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-24)

- 35 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (0,441 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (20 ml); cristales incoloros; p.f.: 230-232°C; rendimiento: 50%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,19 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,6 Hz), 7,81-7,73 (m, 3H, H arom.), 7,65-7,59 (AA'BB', 2H H arom.), 7,53-7,38 (m, 3H, H arom.), 5,78 (s, 2H, CH₂).

- 40 EJEMPLO 25 – Preparación de hidrocloreto de 5-[(4-clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-9 x HCl)

Se disolvieron 98 mg de 5-(4-cloro-bencil)-2fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-9) en diclorometano anhidro (18 ml) y a ésta solución se añadió un equivalente de HCl (1 M en éter dietílico). Después de dos horas se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar 70% del hidrocloreto; cristales incoloros; p.f.: 147-148°C (degr.).

EJEMPLO 26 - Preparación de 5-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-25)

- 45 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y 2-cloro-5-clorometil-tiofeno (0,308 g, 1,2 equivalentes).

- Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (50 ml); cristales blancuzcos; p.f.: 215-216°C; rendimiento: 39%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,19 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,5 Hz), 7,74 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,55-7,37 (m, 3H, H arom.), 7,28 (d, 1H, tiofeno-H, J=3,8 Hz), 7,08 (d, 1H, tiofeno-H, J=3,8 Hz), 5,81 (s, 2H, CH₂).
- 5 EJEMPLO 27 - Preparación de 5-(2-naftalenilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-26)
- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y 2-bromometil-naftaleno (0,408 g, 1,2 equivalentes).
- Recristalizado en una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y etanol (8 ml); cristales incoloros; p.f.: 267°C; rendimiento: 36%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (d, 1H, H4, J=1,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,23 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,7 Hz), 7,99-7,87 (m, 4H, H arom.), 7,74 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,60-7,37 (m, 6H, H arom.), 5,84 (s, 2H, CH₂).
- 10 EJEMPLO 28 - Preparación de 2-fenil-5-(4-fenilbutil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-27)
- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y 1-cloro-4-fenilbutano (0,311 g, 1,2 equivalentes).
- Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (11 ml); cristales incoloros; p.f.: 119-120°C; rendimiento: 53%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,07 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,4 Hz), 7,70 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 7,31-7,10 (m, 5H, H arom.), 4,46 (t, 2H, CH₂, J=7,1 Hz), 2,62 (t, 2H, CH₂, J=7,6 Hz), 2,00-1,85 (m, 2H, CH₂), 1,63-1,46 (m, 2H, CH₂).
- 15 EJEMPLO 29 - Preparación de 5-(3-metil-2-butenil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-28)
- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y 4-bromo-2-metilbut-2-eno (0,275 g, 1,2 equivalentes).
- Recristalizado en una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y acetato de etilo (11 ml); cristales blancuzcos; p.f.: 162-163°C; rendimiento: 58%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (d, 1H, H4, J=1,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 7,99 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,7 Hz), 7,71 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 5,57-5,47 (m, 1H, =CH), 5,06 (d ancha, 2H, CH₂, J=7,4 Hz), 1,86 (s ancho, 3H, CH₃), 1,77 (s ancho, 3H, CH₃).
- 25 EJEMPLO 30 - Preparación de 5-etil-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-29)
- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y yoduro de etilo (0,288 g, 1,2 equivalentes).
- Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (5 ml) y acetato de etilo (12 ml); cristales incoloros; p.f.: 188°C; rendimiento: 22%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,09 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 7,71 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,52-7,36 (m, 3H, H arom.), 4,47 (q, 2H, CH₂, J=7,3 Hz), 1,52 (t, 3H, CH₃, J=7,3 Hz).
- 30 EJEMPLO 31 - Preparación de 5-[2-bis(1-metiletil)amino]etil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-30)
- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e hidrocioruro de cloruro de 2-(diisopropilamino)etilo (0,369 g, 1,2 equivalentes).
- Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (10 ml); cristales incoloros; p.f.: 151-152°C; rendimiento: 57%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, H arom.), 7,99 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,5 Hz), 7,67 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,51-7,36 (m, 3H, H arom.), 4,36 (t, 2H, CH₂, J=5,4 Hz), 3,04-2,84 (m, 4H, 2 x CH y CH₂), 0,78 (d, 12H, 4 x CH₃, J=6,6 Hz).
- 35 EJEMPLO 32 - Preparación de 2-fenil-5-(4-piridinilmetil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-31)
- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e hidrocioruro de 4-clorometil-piridina (0,303 g, 1,2 equivalentes).
- Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (15 ml); cristales incoloros (higroscópicos); rendimiento: 25%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,60-8,57 (m, 2H, piridina-H2/6), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,17 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 7,67(d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 7,31-7,28 (m, 2H, piridina-H3/5), 5,74 (s, 2H, CH₂).
- 45 EJEMPLO 33 - Preparación de 2-fenil-5-(2-piridinilmetil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-34)
- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e hidrocioruro de

2-clorometil-piridina (0,303 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (17 ml); cristales incoloros; p. f.: 102-103°C; rendimiento: 44%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,53 (ddd, 1H, piridina-H6, J=4,7, 1,7, 0,8 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,13 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,4 Hz), 7,90-7,82 (m, 1H, piridina-H4), 7,72 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,52-7,33 (m, 5H, H arom.), 5,79 (s, 2H, CH₂).

5 EJEMPLO 34- Preparación de 2-fenil-5-(3-piridinilmetil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-35)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e hidrocloreto de 3-clorometil-piridina (0,303 g, 1,2 equivalentes).

10 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (41 ml); cristales incoloros; p. f.: 53°C; rendimiento: 46%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,76 (d ancho, 1H, piridina-H2), 8,57 (dd, 1H, piridina-H6, J=4,8, 1,6 Hz), 8,22 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 7,90-7,84 (m, 1H, piridina.H4), 7,74 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,52-7,38 (m, 45 H, H arom.), 5,71 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 35 - Preparación de 5-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-32)

15 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) y 4-clorometil-bifenilo (0,374 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizado en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y etanol (1,5 ml); cristales incoloros; p.f.: 247-248°C; rendimiento: 65%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,22 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,4 Hz), 7,75 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,72-7,30 (m, 12H, H arom.), 5,71 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 36 - Preparación de 2-fenil-5-(1-feniletíl)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-33)

20 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) y bromuro de 1-feniletíl (0,341 g, 1,2 equivalentes).

25 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (40 ml); cristales incoloros; p. f.: 190-192°C; rendimiento: 57%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,19 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,6 Hz), 7,70 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,53-7,31 (m, 8H, H arom.), 6,01 (que, 1H, CH, j=7,0 Hz), 2,04 (d, 3H, CH₃).

EJEMPLO 37 - Preparación de 5-(1-naftalenilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-36)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) y 1-clorometil-naftaleno (0,326 g, 1,2 equivalentes).

30 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (45 ml); cristales incoloros; p. f.: 191°C; rendimiento: 73%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,23-8,15 (m, 2H, H arom.), 7,75 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,68-7,37 (m, 6H, H arom.), 7,25 (d ancho, 1H, H arom., J=6,6 Hz), 6,22 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 38 - Preparación de 5-(ciclohexilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-37)

35 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) y bromuro de ciclohexilmetilo (0,327 g, 1,2 equivalentes) con calentamiento a 80°C.

Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (14 ml); cristales incoloros; p. f.: 188-189°C; rendimiento: 36%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,03 (dd, 1H, H6, J=6,6, 1,5 Hz), 7,69 (d, 1H, H7, J=6,6 Hz), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 4,28 (d, 2H, CH₂, J=7,4 Hz), 2,02-0,92 (m, 11H, ciclohexil H).

40 EJEMPLO 39 - Preparación de 5-(3-metil-butíl)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-38)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) y 1-bromo-3-metilbutano (0,279 g, 1,2 equivalentes).

45 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (17 ml); cristales incoloros; p. f.: 207°C; rendimiento: 37%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,40-8,34 (m, 2H, H arom.), 8,09 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,5 Hz), 7,70 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 4,45 (t, 2H, CH₂, J=7,4 Hz), 1,87-1,75 (m, 2H, CH₂), 1,53 (hept, 1H, CH, J=6,6 Hz), 0,94 (d, 6H, (CH₃)₂).

EJEMPLO 40 – Preparación de 2-(2,6-difluorofenil)-5-[(4-fluorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-39)

- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y cloruro de 4-fluorobencilo (0,225 g, 1,2 equivalentes).
- Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (10 ml); cristales blancuzcos; p.f.: 104-105°C; rendimiento: 48%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (d, 1H, H4, J=1,4Hz), 8,26 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,4 Hz), 7,81 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,61-7,45 (m, 3H, H arom.), 7,30-7,13 (m, 4H, H arom.), 5,69 (s, 2H, CH₂).
- 5 EJEMPLO 41 – Preparación de 2-(2,6-difluorofenil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-40)
- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y bromuro de 2,4-difluorobencilo (0,322 g, 1,2 equivalentes).
- 10 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (8 ml); cristales blancuzcos; p.f.: 186-188°C; rendimiento: 29%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s ancho, 1H, H4), 8,18 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,3 Hz), 7,82 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,64-7,11 (m, 6H, H arom.), 5,78 (s, 2H, CH₂).
- EJEMPLO 42 – Preparación de 2-(2,6-difluorofenil)-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-41)
- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,200 g) y bromuro de 2,4,6-trifluorobencilo (0,234 g, 1,2 equivalentes).
- 15 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (8 ml); cristales blancuzcos; p.f.: 186-187°C; rendimiento: 26%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s ancho, 1H, H4), 8,18 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 7,81 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,61-7,46 (m, 1H, H4'), 7,42-7,13 (m, 4H, H3'/5'/3''/5''), 5,82 (s, 2H, CH₂).
- EJEMPLO 43 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-etil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-48)
- 20 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido propiónico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 150°C durante 1 h y a continuación a 190°C durante 2 h con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH 2 N y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) seis veces. Se secaron (Na₂SO₄) las fases orgánicas combinadas y se evaporaron para dar el producto en bruto, que se recristalizó en acetato de etilo (100 ml) para dar 56% de 2-etil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo blanco.
- 25 Se disolvió 2-etil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,245 g) en DMF anhidro (6 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (50 ml) se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar la mezcla del producto en bruto.
- 30 Se recristalizó en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (6 ml); cristales blancuzcos; p.f.: 149-151°C (degr.); rendimiento: 47%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,09 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,5 Hz), 7,62-7,54 (m, 3H, H arom.), 7,39-7,32 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,60 (s, 2H, CH₂), 2,84 (q, 2H, CH₂, J=7,5 Hz), 1,30 (t, 3H, CH₃, J=7,5Hz).
- EJEMPLO 44 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-54)
- 35 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 2-clorobenzoico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 150°C durante 3 h con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH 2 N y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. Se recristalizó el producto en bruto en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (17 ml) para dar 67% de 2-(2-clorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo blanco.
- 40 Se disolvió 2-(2-clorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,383 g) en DMF anhidro (10 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (80 ml) se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.
- 45 Se recristalizó en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (25 ml); polvo naranja pálido; p.f.: 190-192°C; rendimiento: 33%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,21 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,22 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 8,09-8,02 (m, 1H, H arom.), 7,80 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,65-7,51 (m, 3H, H arom.), 7,46-7,38 (m, 4H, H arom.), 5,67 (s, 2H, CH₂).
- EJEMPLO 45 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-55)

5 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 3-clorobenzoico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190°C durante 3 h con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH 2 N y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. Se recristalizó el producto en bruto en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (180 ml) para dar 63% de 2-(3-clorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo blanco.

10 Se disolvió 2-(3-clorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,383 g) en DMF anhidro (10 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (80 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

Se recristalizó en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (45 ml); polvo incoloro; p.f.: 155-157°C; rendimiento: 42%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,35-8,28 (m, 2H, H arom.), 8,20 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,5 Hz), 7,80 (d, 1H, h7, J=6,9 Hz), 7,64-7,38 (m, 6H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 46 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(4-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-56)

15 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 4-clorobenzoico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190°C durante 3 h con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH 2 N y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. Se recristalizó el producto en bruto en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (110 ml) para dar 47% de 2-(4-clorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo incoloro.

20 Se disolvió 2-(4-clorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,383 g) en DMF anhidro (10 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (80 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

25 Se recristalizó en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (25 ml); polvo blancuzco; p.f.: 214-215°C; rendimiento: 67%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,39-8,32 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,56-7,49 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,44-7,38 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,65 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 47 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-piridinil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-58)

30 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido picolínico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190°C durante 3 h con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH sólida y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. Se recristalizó el producto en bruto en una mezcla de agua (50 ml) y etanol (7 ml) para dar 55% de 2-(2-piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo blancuzco.

35 Se disolvió 2-(2-piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,327 g) en DMF anhidro (10 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (80 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

40 Se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo (75 ml) y etanol (10 ml); cristales marrón pálido; p.f.: 256-258°C; rendimiento: 43%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,21 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,68 (ddd, 1H, piridina-H6), 8,40 (ddd, 1H, piridina-H6), 8,20 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,4 Hz), 7,89 (ddd, H, piridina-H), 7,79 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,65-7,58 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,45-7,37 (m, 3H, H arom.), 5,68 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 48 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-piridinil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-57)

45 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido nicotínico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190°C durante 3 h con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH sólida y la solución resultante se evaporó. Se extrajo dos veces el residuo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El producto en bruto, así obtenido, se recristalizó en una mezcla de agua (50 ml) y etanol (13 ml) para dar 34% de 2-(3-piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo blancuzco.

50 Se disolvió 2-(3-piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,327 g) en DMF anhidro (10 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (80 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el

producto en bruto.

Se recristalizó en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml), acetato de etilo (75 ml) y etanol (10 ml); polvo amarillo pálido; p.f.: 270-272°C; rendimiento: 40%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (m, 1H, piridina-H2), 9,18 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,65-8,60 (m, 2H, H arom.), 8,21 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,5 Hz), 7,79 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,65-7,58 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,54-7,38 (m, 3H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 49 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(4-piridinil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-49)

Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido isonicotínico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190°C durante 3 h con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH sólida y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. Se extrajo dos veces el residuo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El producto en bruto se recristalizó en agua (55 ml) para dar 84% de 2-(4-piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo naranja pálido.

Se disolvió 2-(4-piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,327 g) en DMF anhidro (11 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (80 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

Se recristalizó en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml), acetato de etilo (75 ml) y etanol (10 ml); polvo marrón pálido; p.f.: 190-194°C (degr.); rendimiento: 40%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,25 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,70-8,67 (m, 2H, piridina-H2/6), 8,25-8,20 (m, 3H, H arom.), 7,83 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,45-7,39 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,68 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 50 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-tienil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-53)

Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido tiofen-2-carboxílico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190°C durante 3 h con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se neutralizó por adición de NaOH sólida y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de agua (50 ml) y etanol (25 ml) para dar 30% de 2-(2-tienil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de cristales amarillo pálido.

Se disolvió 2-(2-tienil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,335 g) en DMF anhidro (10 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (80 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

Se recristalizó en acetato de etilo (70 ml); polvo amarillo pálido; p.f.: 230-231°C (degr.); rendimiento: 24%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,16 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,5 Hz), 7,81 (dd, 1H, tiofeno-H, J=3,6, 1,4 Hz), 7,67 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,64-7,57 (m, 3H, H arom.), 7,43-7,37 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,63 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 51 – Preparación de 2-bencil-5-[(4-bromofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-67)

Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido fenilacético (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 120°C durante 1 h y a continuación a 150°C durante 12 h con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH sólida y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (76 ml) para dar 57% de 2-bencil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo incoloro.

Se disolvió 2-bencil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,500 g) en DMF anhidro (5 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (80 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

Se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y etanol (6,5 ml); polvo amarillo pálido; p.f.: 232-233°C; rendimiento: 46%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,10 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,4 Hz), 7,61-7,39 (m, 3H, H arom.), 7,38-7,10 (m, 7H, H arom.), 5,65 (s, 2H, 5-CH₂), 4,17 (s, 2H, 2-CH₂).

EJEMPLO 52 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(1-naftalenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-62)

5 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 1-naftoico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190°C durante 3 horas con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH sólida y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El producto en bruto se recrystalizó en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (130 ml) para dar 47% de 2-(1-naftalenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo blancuzco.

10 Se disolvió 2-(1-naftalenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,409 g) en DMF anhidro (10 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (80 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

Se recrystalizó en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml), acetato de etilo (50 ml) y etanol (5 ml); polvo amarillo pálido; p.f.: 210-213°C (degr.); rendimiento: 22%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (m, 1H, H arom.), 9,22 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,52 (dd, 1H, H arom., J=7,2, 1,4 Hz), 8,23 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 8,03-7,95 (m, 2H, H arom.), 7,83 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,65-7,41 (m, 7H, H arom.), 5,68 (s, 2H, CH₂).

15 EJEMPLO 53 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-naftalenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-63)

20 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 2-naftoico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190°C durante 3 horas con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH sólido y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El producto en bruto se recrystalizó en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (400 ml) para dar 28% de 2-(1-naftalenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo blancuzco.

25 Se disolvió 2-(2-naftalenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,409 g) en DMF anhidro (10 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (80 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

Se recrystalizó en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml), acetato de etilo (60 ml) y etanol (5 ml); polvo naranja pálido; p.f.: 133-138°C (degr.); rendimiento: 52%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,93 (s ancho, 1H, H arom.), 8,51 (dd, 1H, H arom., J=8,6, 1,6 Hz), 8,19 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,4 Hz), 8,10-7,90 (m, 3H, H arom.), 7,76 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,65-7,50 (m, 4H, H arom.), 7,52-7,39 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,67 (s, 2H, CH₂).

30 EJEMPLO 54 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-52)

35 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 2-fluorobenzoico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190°C durante 3 horas con agitación. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH 2 N y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó. El producto en bruto se recrystalizó en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (20 ml) para dar 87% de 2-(1-naftalenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo blancuzco.

40 Se disolvió 2-(2-fluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,355 g) en DMF anhidro (7 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (80 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

Se recrystalizó en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (25 ml); polvo blancuzco; p.f.: 156°C; rendimiento: 53%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,18 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,35-8,26 (m, 1H, H arom.), 8,20 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 7,78 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,52-7,24 (m, 5H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH₂).

45 Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que [(EJEMPLO 55 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-[(1E)-2-feniletienil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-81)

50 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (0,500 g) y ácido cinnámico (2,036 g, 3 equivalentes) se calentó a 160°C durante 24 horas con agitación. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con éter diisopropílico. El sólido restante se disolvió en acetato de etilo y la solución resultante se extrajo con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se secó y se evaporó para dar 0,580 g de un sólido marrón pálido. La recrystalización en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (31 ml) dio 30% de 2-[(1E)-2-feniletienil]-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo blancuzco.

Se disolvió 2-[(1E)-2-feniletienil]-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,250 g) en DMF anhidro (3 ml) y la solución resultante se

enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (30 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

- 5 Se recristalizó en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (35 ml); polvo marrón pálido; p.f.: 212-214°C; rendimiento: 27%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,15 (dd, 1H, H6, J=6,6, 1,6 Hz), 7,83 (d, 1H, =CH, J=16,2 Hz), 7,72-7,59 (m, 5H, H arom.), 7,48-7,30 (m, 6H), 5,63 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 56 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-[(feniltio)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-83)

- 10 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (0,500 g) y ácido feniltioacético (2,312 g, 3 equivalentes) se calentó a 160°C durante 6 horas con agitación. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con éter diisopropílico. El sólido restante se disolvió en acetato de etilo y la solución resultante se extrajo con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se secó y se evaporó para dar 0,520 g de un sólido marrón pálido. La recristalización en una mezcla de éter diisopropílico (20 ml) y acetato de etilo (16 ml) dio 32% de 2-[(feniltio)metil]-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina en forma de un polvo blancuzco.

- 15 Se disolvió 2-[(feniltio)metil]-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) en DMF anhidro (5 ml) y la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadió hidróxido sódico acuoso al 33% (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. A continuación se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Por último se añadió agua (50 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

- 20 Se recristalizó en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (30 ml); polvo blancuzco; p.f.: 168-170°C (degr.); rendimiento: 32%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,16 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 7,67 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,63-7,56 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,48-7,14 (m, 6H, H arom.), 7,18-7,09 (m, 1H, H arom.), 5,63 (s, 2H, CH₂), 4,41 (s, 2H, S-CH₂).

EJEMPLO 57 - Preparación de 5-[(1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-110)

- 25 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-(2-fluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,263 g) y 4-clorometil-bifenilo (0,300 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizado en acetato de etilo (55 ml); agujas incoloros; p.f.: 216°C; rendimiento: 35%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,23 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,36-8,23 (m, 2H, H arom.), 7,80 (d, 1H, H7, J=6,6 Hz), 7,73-7,24 (m, 12H, H arom.), 5,73 (s, 2H, CH₂).

- 30 EJEMPLO 58 - Preparación de 5-[(4-clorofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-112)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-(2-fluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y cloruro de 4-clorobencilo (0,272 g, 1,2 equivalentes).

- 35 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (25 ml); cristales blancuzcos; p.f.: 167°C; rendimiento: 53%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,35-8,26 (m, 1H, H arom.), 8,21 (dd, 1H, H6, J=6,6, 1,4 Hz), 7,78 (d, 1H, H7, J=6,6 Hz), 7,53-7,24 (m, 7H, H arom.), 5,68 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 59 - Preparación de 2-(2-fluorofenil)-5-[(4-yodofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-113)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-(2-fluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y bromuro de 4-yodobencilo (0,501 g, 1,2 equivalentes).

- 40 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (25 ml); cristales blancuzcos; p.f.: 181°C; rendimiento: 75%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,35-8,26 (m, 1H, H arom.), 8,19 (dd, 1H, H6, J=6,6, 1,6 Hz), 7,81-7,74 (m, 3H, H arom.), 7,52-7,23 (m, 5H, H arom.), 5,64 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 60 - Preparación de 5-[(4-(1,1-dimetil)fenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-114)

Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-(2-fluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y bromuro de 4-*terc*-butilbencilo (0,384 g, 1,2 equivalentes).

- 45 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (58 ml); cristales incoloros; p.f.: 235°C; rendimiento: 59%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,35-8,26 (m, 1H, H arom.), 8,21 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 7,77 (m, 7H, H arom.), 5,64 (s, 2H, CH₂), 1,25 (s, 9H, (CH₃)₃).

EJEMPLO 61 - Preparación de 5-[(1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-2-(1-naftalenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-115)

- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 2-(1-naftalenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,303 g) y 4-clorometil-bifenilo (0,300 g, 1,2 equivalentes).
- Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (5 ml) y acetato de etilo (43 ml); agujas blancuzcas; p.f.: 216°C; rendimiento: 31%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,53 (dd, 1H, H arom., J=7,2, 1,2 Hz), 8,29 (dd, 1H, H6, J=6,6, 1,6 Hz), 8,02-7,32 (m, 15H, H arom.), 5,75 (s, 2H, CH₂).
- 5 EJEMPLO 62 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(fenoximetil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-82)
- Preparado de manera análoga al ejemplo 56 utilizando ácido fenoxiacético en lugar de ácido feniltioacético.
- Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml) y acetato de etilo (30 ml); polvo blancuzco; p.f.: 168-169°C; rendimiento: 23%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,19 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,5 Hz), 7,72 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,63-7,56 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,42-7,35 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,31-6,86 (m, 5H, H arom.), 5,65 (s, 2H, N-CH₂), 5,28 (s, 2H, O-CH₂).
- 10 EJEMPLO 63 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-4-cloro-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-96)
- Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 4-cloro-2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,425 g) y bromuro de 4-bromobencilo (0,270 g, 1,2 equivalentes).
- 15 Purificado por cromatografía en columna (diclorometano:metanol = 20:1); cristales incoloros; p.f.: 245-250°C; rendimiento: 11%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,44 (d, 1H, H6, J=6,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 7,83 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,63-7,57 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,55-7,43 (m, 3H, H arom.), 7,21-7,15 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,88 (s, 2H, CH₂).
- 20 EJEMPLO 64 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-4-hidroxi-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-95) (= 5-[4-bromofenil]metil]-4-cloro-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina)
- Se disolvió en DMF (5 ml) 5-[4-bromofenil]metil]-4-cloro-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-96) (véase el ejemplo 63) (0,200 g) y se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 24 h. a continuación se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se neutralizó por adición de HCl 2 N. Se recogió el precipitado por filtración para dar el producto en bruto.
- 25 Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (25 ml) y acetato de etilo (23 ml); polvo incoloro; p.f.: 268-270°C; rendimiento: 81%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17-8,13 (m, 2H, H arom.), 7,59-7,44 (m, 6H, H arom.), 7,28-7,23 (AA'BB', 2H, H arom.) 6,67 (d ancho, 2H, H7, J=6,8 Hz), 5,21 (s, 2H, CH₂).
- EJEMPLO 65 – Preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-7-cloro-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-103)
- 30 Preparado como se describe en el ejemplo 3 a partir de 7-cloro-2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) (preparado como se describe en el ejemplo 2 a partir de 5-cloro-3,4-diaminopiridina y ácido benzoico) y bromuro de 4-bromobencilo (0,240 g, 1,2 equivalentes).
- Recristalizado en una mezcla de éter diisopropílico (10 ml), acetato de etilo (35 ml) y etanol (2 ml); cristales blancuzcos; p.f.: 215-217°C; rendimiento: 48%; ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,17 (d, 1H, H4, J=1,2 Hz), 8,56 (d, 1H, H6, J=1,2 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 7,65-7,59 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,54-7,44 (m, 5H, H arom.), 5,65 (s, 2H, CH₂).
- 35 En analogía a los ejemplos anteriores se prepararon los siguientes compuestos adicionales:
- 5-[(2-bromofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-42)
- 5-[(3-bromofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-43)
- 2-[(2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il)metil]benzonitrilo (GPJ-44)
- 3-[(2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il)metil]-benzonitrilo (GPJN-45)
- 40 2-fenil-5-[[2-trifluorometil]fenil]metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-46)
- 2-fenil-5-[[3-trifluorometil]fenil]metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-47)
- 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-50)
- 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-51)
- 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-metilfenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-59)

- 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-metilfenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-60)
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(4 metilfenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-61)
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-metoxifenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-64)
 2-(3-bromofenil)-5-[(4-bromofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-65)
- 5 N,N-dimetil-3-[5-[(4-bromofenil)metil]]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina -2-il]-bencenamina (CPJN-66)
 5-[(4-yodofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-68)
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-yodofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-69)
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-bromofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-70)
 5-(2-etilbutil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-72)
- 10 5-(2-fenoxietil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-73)
 5-[3,4-diclorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-74)
 2-fenil-5-(3-fenil-2-propenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-75)
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-feniletil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-76)
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-fenipropil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-77)
- 15 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3,5 dibromofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-78)
 2-[(3-bromofenil)metil]-5-[(4-yodofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-79)
 2-[(3-bromofenil)metil]-5-[(4-clorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-80)
 2-[(3-bromofenil)metil]-5-[(4-diclorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-84)
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(4-fenilbutil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-85)
- 20 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(5-bromo-2-tienil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-86)
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-[(3-(trifluorometil)fenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-87)
 2-fenil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-88)
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2,3,6-trifluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-89)
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2,5-difluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-90)
- 25 7-bromo-5-[4-bromofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-91)
 4-[2-fenil-5-(2-feniletil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-94)
 2-bencil-5-(2-feniletil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-98)
 2-(3-bromofenil)-5-(2-fenoxietil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-99)
 2-(3-bromofenil)-5-(3-fenoxietil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-100)
- 30 5-[(4-bromofenil)metil]-7-metil-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-104)
 5-bencil-2-(2-fluorobencil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-105)
 2-(2-fluorofenil)-5-[2-metilfenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-106)
 2-(2-fluorofenil)-5-[3-metilfenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-107)
 2-(2-fluorofenil)-5-[4-metilfenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-108)
- 35 5-[(1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-2-[(feniltio)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-111)

5-[3,4-difluorofenil]metil]-2-(2,6-difluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPC-10)

5-[2,4-difluorofenil]metil]-2-(3-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPC-11)

5-[2,4-difluorofenil]metil]-2-(2,3,6-trifluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPC-12)

5-[2,5-difluorofenil]metil]-5-(2,4-difluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPC-13)

5

PARTE B

Metodología para la determinación de la actividad antivírica y citostática

Células y virus

10 Células de riñón bovino Madin-Darby (MDBK) se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (MEMD) enriquecido con suero de ternera fetal al 5% exento de VDVB (MEMDE-FCS) a 37°C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%. Se utilizó VDVB-1 (cepa PE515) para evaluar la actividad antivírica en células MDBK. Se mantuvieron células Vero de la misma manera que las células MDBK. Se infectaron las células Vero con virus Coxsackie B3 (cepa Nancy).

Determinación del efecto citostático en células MDBK

15 El efecto de los fármacos en células MDBK con crecimiento exponencial se evaluó de la manera siguiente. Se sembraron las células a una densidad de 5000 células/pocillo en placas de 96 pocillos en medio MEM (Gibco) enriquecido con suero de ternera fetal al 10%, L-glutamina 2 mM (Life Technologies) y bicarbonato (Life Technologies). Se cultivaron las células durante 24 h después de las cuales se añadieron disoluciones en serie de los compuestos de la prueba. Los cultivos se incubaron más a continuación de nuevo durante tres días después de los cuales el efecto sobre el crecimiento celular se cuantificó por el método MTS (Promega). La concentración que resulta en el 50% de inhibición del crecimiento celular se define como la concentración citostática del 50% (CC₅₀)

Ensayo anti-VDVB

25 Se sembraron placas de cultivo celular de 96 pocillos con células MDBK en DMEM-FCS de modo que las células alcanzaron la confluencia después de 24 h. A continuación se separó el medio y se añadieron 5 veces diluciones en serie de los compuestos de la prueba en un volumen total de 100 µl, después de lo cual el inóculo del virus (100 µl) se añadió a cada pocillo. El inóculo del virus utilizado produjo una destrucción mayor del 90% de la monocapa de células después de 5 días de incubación a 37°C. Las células no infectadas y las células que reciben virus sin compuesto estaban incluidas en cada placa de ensayo. Después de 5 días, se retiró el medio y se añadieron a cada pocillo 90 µl de MEMD-FCS y 10 µl de solución MTS/PMS (Promega). Después de un periodo de 2 h de incubación a 37°C se leyó la densidad óptica de los pocillos a 498 nm en un lector de microplacas. El valor de la concentración eficaz del 50% (CE₅₀) se definió como la concentración de compuesto que protege el 50% de la monocapa de células del efecto citopático provocado por virus.

Ensayo anti-VHC/Ensayo con replicón

35 Células Huh-5-2 [estirpe celular con un replicón de VHC persistente I389luc-ubi-neo/NS3-3'/5.1; replicón con proteína de fusión luciferasa de luciérnaga-ubiquitina-neomicina fosfotransferasa y EMCV-IRES y poliproteína NS3-5B de VHC conducida por EMCV-IRES] se cultivó en medio RPMI (Gibco) enriquecido con suero de ternera fetal enriquecido al 10%, L-glutamina 2 mM (Life Technologies), 1 x aminoácidos no esenciales (Life Technologies); 100 UI/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina y 250 µg/ml de G418 (Geneticina, Life Technologies). Se sembraron las células a una densidad de 7000 células por pocillo en View Plate™ de 96 pocillos (Packard) en un medio que contiene los mismos componentes descritos anteriormente, excepto para G418. Se dejaron adherir y proliferar las células durante 24 h. En este momento, se eliminó el medio de cultivo y se añadieron diluciones en serie de los compuestos de ensayo en el medio de cultivo que carece de G418. Se incluyó interferón alfa 2^a (500 UI) como referencia positiva. Se incubaron más las placas a 37°C y CO₂ al 5% durante 72 horas. La multiplicación del replicón VHC en células Huh-5 dio como resultado actividad de luciferasa en las células. La actividad de luciferasa se mide añadiendo 50 µl de 1 x tampón de lisis Glo (Promega) durante 15 minutos seguido de 50 µl del reactivo de análisis de luciferasa Steady-Glo (Promega). La actividad de luciferasa se mide con un luminómetro y la señal en cada pocillo individual se expresa como porcentaje de los cultivos no tratados. Los cultivos en paralelo de células Huh-5-2, sembradas a una densidad de 7000 células/pocillo de placas de cultivo celular de 96 pocillos (Becton-Dickinson) se tratan de manera similar excepto que no se añade tampón de lisis Glo o reactivo Steady-Glo de luciferasa. En su lugar se mide la densidad del cultivo mediante el método

50 MTS (Promega).

Análisis cuantitativo de ARN de VHC por RT-RCP de Taqman en tiempo real

Se colocaron $7,5 \times 10^3$ células de replicón en una placa de 96 pocillos a 37°C y CO₂ al 5% en medio esencial modificado de Dulbecco que contenía suero de ternera fetal al 10%, aminoácidos no esenciales al 1% y 1mg/ml de Geneticina. Después de dejar 24 h para acoplamiento celular, se añadieron diferentes diluciones del compuesto a los cultivos. Se incubaron las placas durante 5 días, en cuyo momento se extrajo ARN utilizando el kit Qiamp Rneazyi (Qiagen, Hilden, Alemania). Unos 50 µl de la reacción de RCP contenían tampón TaqMan EZ (50 mmoles/l de Bicina, 115 mmoles/l de acetato de potasio, 0,01 mmoles/l de EDTA, 60 mmoles/l de 6-carboxi-X-rodamina, y glicerol al 8%, pH 8,2; Perkin Elmer Corp./Applied Biosystems), 300 µmoles/l de trifosfato de desoxiadenosina, 300 µmoles/l de trifosfato de desoxiguanosina, 300 µmoles/l de trifosfato de desoxicitidina, 600 µmoles/l de trifosfato de desoxiuridina, 200 µmoles/l de cebador directo [5'-ccg gcT Acc Tgc ccA TTc], 200 µmoles/l de cebador inverso [ccA GaT caT ccT gAT cAA G], 100 µmoles/l de sonda TaqMan [6-FAM-AcA Tcg cAT cgA gcg Agc Acg TAc-TAMRA], 3 mmoles/l de acetato de manganeso, 0,5 U de AmpErase uracil-*N*-glucosilasa, 7,5 U de rTth ADN polimerasa, y 10 µl de elución de ARN. Después de la activación inicial de uracil-*N*-glucosilasa a 50°C durante 2 minutos, se realizó la RT a 60°C durante 30 minutos, seguida de inactivación de uracil-*N*-glucosilasa a 95°C durante 5 minutos. La ampliación por RCP posterior consistió en 40 ciclos de desnaturalización a 90°C durante 20 segundos e hibridación y extensión a 62°C durante 1 minuto en un detector de secuencia ABI 7700. Para cada serie de RCP, se utilizaron muestras de plantilla negativa y plantilla positiva. El valor umbral del ciclo (valor Ct) se define como el número de ciclos de RCP para el que la señal supera la referencia, lo que define un valor positivo. La muestra se consideró que era positiva si el valor Ct era <50. Los resultados se expresan como equivalentes genómicos (EG).

20 Ensayo del anti-virus Coxackie

Se sembraron placas de cultivo celular de 96 pocillos con células Vero en medio MEMD que contenía suero de ternera fetal 10 (FCS) de modo que las células alcanzaron la confluencia 28 a 48 h después. Se retiró el medio a continuación y se añadieron 5 veces diluciones de los compuestos de ensayo en un volumen total de 100 µl, tras lo cual se añadió inóculo de virus 100µl a cada pocillo. El inóculo de virus utilizado produjo una destrucción del 90 al 100% de la monocapa de incubación después de 5 días de incubación a 37°C. Las células no infectadas y las células que reciben virus sin compuesto se incluyeron en cada placa de ensayo. Después de 5 días, se retiró el medio y se añadieron a cada pocillo 90 µl del MEMD-FCS y 10 µl de solución MTS/PMS (Promega). Después de un periodo de incubación de 2 h a 37°C, se leyó la densidad óptica de cada pocillo a 498 nm en un lector de microplacas. EL valor de la concentración eficaz del 50% (CE₅₀) se definió como la concentración del compuesto que protege el 50% de la monocapa celular en el efecto citopático provocado por virus.

EJEMPLO 66 – Determinación del mecanismo de actuación de los compuestos

Generación de virus resistente a fármacos y determinación del fenotipo y genotipo del virus resistente

El VDVB natural (cepa NADL) se purificó dos veces en placa en células MDBK. Se secuenció toda la región de codificación del genoma de este virus. Este virus purificado en placa y secuenciado se cultivó a continuación en presencia de concentraciones crecientes de fármaco del compuesto (GPJN22). Después de 12 atenuaciones, el virus era al menos 25 veces resistente al compuesto GPJN22. El preparado de virus resistente se purificó en placa de nuevo. Toda la región de codificación del genoma de este virus se secuenció. Una mutación F224S en el gen de ARN polimerasa dependiente de ARN del virus se detectó en 4 de cada 4 clones de este virus; no se detectaron otras mutaciones en los virus resistentes. El virus resistente a GPJN22 era resistente en cruz con VP32947 (véase la tabla 8). VP32947 es un inhibidor selectivo descrito al principio de la multiplicación de VDVB [Baginski S. G. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 5 julio 2000; 97 (14):7981-6]. En VDVB resistente a PV32947, se identificó una mutación similar que es responsable de la resistencia al fármaco. Para confirmar que la mutación F224S es responsable de hecho del fenotipo resistente, se reintrodujo la mutación por mutagénesis dirigida al sitio en un clon infeccioso completo del VDVB (cepa NADL) [Vassilev *et al.*, *J. Virol.* enero 1997; 71(1):471-8]. El virus recombinante generado de este modo presentaba el mismo perfil de resistencia al fármaco que el virus mutante F224S que se generó después del cultivo al aumentar las concentraciones de fármaco.

EJEMPLO 67 – Actividad anti-VDVB (cepa PE515) en células MDBK

Los resultados del ensayo del compuesto de la invención en el ensayo con anti-VDVB descritos anteriormente se proporcionan en la tabla 9.

Tabla 9

Compuesto	Ejemplo	CE ₅₀ (µg/ml)	CC ₅₀ (µg/ml)	SI
GPJN-1	4	0,240	>83,3	>345
GPJN-3	5	0,060	60	1003
GPJN-4	6	0,040	46	1144
GPJN-7	9	0,042	22	525
GPJN-8	10	0,086	51	592
GPJN-9	11	0,049		
GPJN-9 •HCl	25	0,016		
GPJN-11	12	0,032	36	1135
GPJN-12	13	0,059	56	949
GPJN-13	14	0,043	45	1058
GPJN-14	8	0,070	40	573
GPJN-15	17	0,009	29	3079
GPJN-16	21	0,246	8,1	33
GPJN-17	18	0,097	50	517
GPJN-18	19	0,019	55	2933
GPJN-19	20	0,013	40	3012
GPJN-20	15	0,165	28	169
GPJN-21	16	0,022	22	1020
GPJN-22	22	0,029	13	450
GPJN-23	23	0,014	46	3230
GPJN-24	24	0,040	21	519
GPJN-25	26	0,009	36	4138
GPJN-26	27	0,041	>100	>2439
GPJN-27	28	0,945	>46	>48
GPJN-28	29	0,325	>75	>230
GPJN-31	32	0,455	>100	>222
GPJN-32	35	0,027	20	741
GPJN-33	36	0,200	70	350
GPJN-34	33	0,865	>100	>116
GPJN-35	34	0,365	>100	>273
GPJN-36	37	0,019	24	1297
GPJN-37	38	0,161	22	137
GPJN-38	39	0,235	50	213
GPJN-39	40	0,245	>100	>408
GPJN-40	41	0,250	>100	>400
GPJN-41	42	0,580	>100	>172
GPJN-48	43	0,351	>100	>285
GPJN-49	49	0,180	62	344
GPJN-50		0,021	>100	>4760
GPJN-53	50	0,033	66	2028
GPJN-54	44	0,100	35	349
GPJN-55	45	0,060	>100	>1666
GPJN-58	47	0,052	8,1	156
GPJN-60		0,015	>77	5133
GPJN-62	52	0,120	9,4	78

GPJN-63	23	0,0042	4,3	1023
GPJN-64		0,026	>100	>3846
GPJN-65		0,01	>100	>10000
GPJN-68		0,026	17	653
GPJN-73		0,017	>100	>5882
GPJN-75		0,018	31,7	1761
GPJN-79		0,083	>100	>1204
GPJN-80		0,18	>100	>555
GPC-10		0,064	4	62,5
GPC-11		0,56	>100	>178
GPC-13		0,067	>100	>1492
GPRTI-8	3	0,137	>79	>576
VP32947**		0,003	47	>16785

** Baginski *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 5 de julio 2000; 97(14):7981-6

CE₅₀: concentración eficaz requerida para reducir el 50% el efecto citopático producido por el virus en células MDBK.

Cl₅₀: concentración inhibitoria requerida para reducir el 50% el crecimiento de células MDBK en crecimiento exponencial

SI: Cl₅₀/CE₅₀.

5 Los datos son valores medios para 2 a 5 determinaciones independientes

EJEMPLO 68 – Actividad anti-VDVB de los compuestos GPJN-100 a GPJN-115

Tabla 10

Compuesto	Ejemplo	CE ₅₀ (µg/ml)	CTM (µg/ml)	SI
GPJN-100		0,088	20	227
GPJN-103	65	0,061	20	328
GPJN-104		0,27	20	74
GPJN-105		0,021	100	4762
GPJN-107		0,088	100	1163
GPJN-108		0,061	20	328
GPJN-109		0,27	20	74
GPJN-110	57	0,021	4	190
GPJN-112	58	0,0049	20	4082
GPJN-113	59	0,0031	20	6452
GPJN-114	60	0,021	20	952
GPJN-115	61	0,24	4	17

10 CE₅₀: concentración eficaz requerida para reducir el 50% el efecto citopático producido por el virus en células MDBK

CTM: Concentración tóxica media, concentración requerida para reducir el 50% el crecimiento de células MDBK que crecen exponencialmente

SI: CTM/CE₅₀.

EJEMPLO 69 – Efecto de los compuestos en células de replicón VHC-Huh-5-2

Tabla 11

Compuesto	CE ₅₀	CC ₅₀	SI
GPJN-16	1	3	3
GPJN-52	0,2	24	118
GPJN-58	0,13	2	15
GPJN-62	>0,62	6	>10
GPJN-83	>0,62	8	>12
GPJN-87	>0,62	20	>32
GPJN-96	1	4	3
GPJN-110	0,21	5,9	28
GPJN-112	0,29	>17	>58 ¹⁰
GPJN-113	0,17	14	82
GPJN-114	0,12	6,15	50

CE₅₀: Concentración requerida para inhibir el 50% la actividad de luciferasa en el sistema del replicón

5 CC₅₀: Concentración requerida para inhibir el 50% la proliferación de células Huh-5-2 que crecen exponencialmente

EJEMPLO 70 – Efecto de GPJN-52 y GPJN-58 sobre la síntesis del replicón (ARN) en células Huh-5-2

Tabla 12

	CT	Delta CT
5 µg/ml GPJN-52	31,14	2,28
1 µg/ml GPJN-52	30,23	1,37
0,2 µg/ml GPJN-52	29,25	0,39
0,04 µg/ml GPJN-52	29,11	0,25
0,01 µg/ml GPJN-52	29,00	0,14
1 µg/ml GPJN-58	32,86	4
0,2 µg/ml GPJN-58	30,00	1,14
0,04 µg/ml GPJN-58	29,89	1,03
0,008 µg/ml GPJN-58	29,75	0,89
0,0016 µg/ml GPJN-58	28,91	0,05
sin tratar	28,86 ± 0,04	

10 Efecto de los antivíricos en la síntesis del replicón de VHC determinado por medio de RP-RCP cuantitativa en tiempo real. Un valor mayor de Delta CT indica una inhibición más profunda de la síntesis del ARN vírico.

EJEMPLO 71 – Actividad anti-coxsackie B3 en células Vero.

Tabla 13

Componente	Ejemplo	CE ₅₀ (µg/ml)	TC ₅₀ (µg/ml)	SI
GPJN-5		6,0	>100	16,6
GPJN-32	35	6,5	69	15,4
GPJN-40	41	8,95	>100	11,2
GPJN-50		8,47	>100	11,8
GPJN-60		6,1	>100	16,4
GPJN-64		12	>42	3,5
GPC-10		1,81	59	32,59
GPC-11		4,76	>100	21,0
GPC-12		3,6	>100	27,7
GPRTI-8	3	12,2	>100	8,48

5 CE₅₀: Concentración eficaz requerida para reducir el 50% el efecto citopático provocado por el virus (cepa CBV-3 Nancy) en células Vero

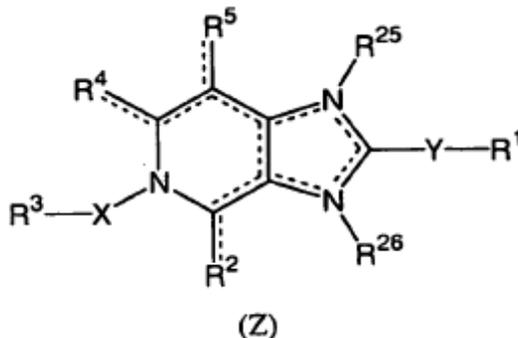
CE₅₀: Concentración eficaz requerida para reducir el 50% el metabolismo de células Vero confluentes determinado por el método MTS

SI: CI₅₀/CE₅₀.

Los datos son valores medios para dos o más determinaciones independientes

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un derivado de imidazo[4,5-c]piridina de fórmula (Z), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o prevención de una infección vírica



5 en la que:

- las líneas de puntos representan un doble enlace opcional, con la condición de que ninguno de los dos dobles enlaces estén adyacentes entre sí, y que las líneas de puntos representan al menos 3, opcionalmente 4, dobles enlaces;
- 10 – R^1 se selecciona de hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido con uno o más R^6 ; anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno o más R^6 ; cicloalquilo C_{3-10} no sustituido o sustituido con uno o más R^6 ; y cicloalquenilo C_{4-10} no sustituido o sustituido con uno o más R^6 ;
- Y se selecciona del grupo consistente en enlace simple; O; S(O)_m; NR¹¹; y un grupo hidrocarburo C_{1-10} divalente, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomo(s) en la cadena principal, seleccionándose dicho(s) heteroátomo(s) del grupo consistente en O, S y N;
- 15 – cada R^2 y R^4 se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno; alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{1-18} ; alquinilo C_{1-18} ; alcoxi C_{1-18} ; alquiltio C_{1-18} ; halo; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; hidroxialquilo C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquiloxi C_{3-10} ; cicloalquiltio C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{3-10} ; cicloalquinilo C_{3-10} ; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; o, cuando uno de R^{25} o R^{26} es diferente de hidrógeno, R^2 o R^4 se selecciona de (=O), (=S) y (=NR²⁷);
- 20 – X se selecciona del grupo consistente en un grupo hidrocarburo C_{1-10} divalente, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos en la cadena principal (con la condición de que el heteroátomo no este unido al N del anillo de imidazopiridilo), seleccionándose dichos heteroátomos del grupo consistente en O, S y N (opcionalmente alquileno C_{1-6} , $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_{2-4}-S-(CH_2)_{2-4}-$, $(CH_2)_{2-4}-NR^{10}-(CH_2)_{2-4}-$, cicloalquilideno C_{3-10} , alquenileno C_{2-6} o alquinileno C_{2-6} ;
- 25 – m es cualquier número entero de 0 a 2;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo; ariloxi; ariltio; aril-NR¹⁰-; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; y cada uno de dichos arilo, ariloxi, ariltio, aril-NR¹⁰-, anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones está sustituido con uno o más R^{17} ; cicloalquilo, oxicicloalquilo o tiocicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{4-10} con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno; H con la condición de que si X es un alquileno, un alquenileno o un alquinileno, entonces X comprende por lo menos 5 átomos de carbono;
- 30 – R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{2-18} ; alquinilo C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; alquiltio C_{1-18} ; halógeno; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; hidroxialquilo C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquiloxi C_{3-10} ; cicloalquiltio C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{3-10} ; cicloalquinilo C_{3-10} ; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones;
- 35 – cada R^6 y R^{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno; alquilo C_{1-18} ; alquenilo C_{2-18} ; alquinilo C_{2-18} ; alcoxi C_{1-18} ; alquiltio C_{1-18} ; cicloalquilo C_{3-10} ; cicloalquenilo C_{3-10} o cicloalquinilo C_{3-10} ; halógeno; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquiloxi (opcionalmente un oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente un benciltio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C_{1-18} ; y cada uno de dichos arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; arilalquiloxi (opcionalmente oxibencilo); arilalquiltio (opcionalmente benciltio); anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o
- 40

tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; hidroxialquilo C₁₋₁₈ está opcionalmente sustituido con 1 o más R¹⁹;

- 5
 - cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₁₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; un resto de aminoácido unido por uno de sus grupos carboxilo; alternativamente, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones.
 - cada R⁹ y R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; OH, alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₈; NR¹⁹R¹⁶; arilo; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos amino;
- 10
 - cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; arilo; C(=O)R¹²; anillo de heterociclina de 5 a 6 eslabones; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
 - R¹² se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀ y un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos amino;
- 15
 - cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; un resto de aminoácidos unido por uno de sus grupos carboxilo;
- 20
 - R¹⁹ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; preferentemente alcoxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; cicloalquinilo C₄₋₁₀; halógeno; OH; CN; NO₂; NR²⁰R²¹; OCF₃; haloalquilo; C(=O)R²²; C(=S)R²²; SH; C(=O)N(alquilo C₁₋₆); N(H)S(O)(O)(alquilo C₁₋₆); arilo; ariloxi; ariltio; arilalquilo; y cada uno de dichos arilo, ariloxi, ariltio, arilalquilo sustituido con 1 o más halógenos, particularmente un fenilo sustituido con 1 a 2 halógenos; hidroxialquilo; anillo heterocíclico, oxiheterocíclico o tioheterocíclico de 5 o 6 eslabones; cada uno sin sustituir o sustituido con 1 o más halógenos;
- 25
 - cada R²⁰ y R²¹ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₁₈; alquinilo C₂₋₁₈; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²;
 - R²² se selecciona independientemente de H; OH, alquilo C₁₋₁₈; alquenilo C₂₋₁₈; alcoxi C₁₋₁₈; NR²³R²⁴; arilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₄₋₁₀;
- 30
 - cada R²³ y R²⁴ se selecciona independientemente del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₂₋₃, en el que el alquilo C₂₋₃ junto con N de R²² puede formar un heterociclo saturado, heterociclo que está opcionalmente sustituido con OH o arilo o un resto de aminoácidos;
- 35
 - cada R²⁵ o R²⁶ falta o se selecciona del grupo consistente en H; alquilo C₁₋₁₈; preferentemente alquilo C₁₋₄; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₃₋₁₀; (cicloalquilo C₃₋₈)-alquilo C₁₋₃; arilo; anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones; alquilarilo; y cada uno de dichos alquilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; cicloalquenilo C₃₋₁₀; (cicloalquilo C₃₋₈)-alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 4 de alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo, CH₂OH, oxibencilo u OH; y anillo heterocíclico con 3 a 7 átomos de carbono, con la condición de que R²⁵ o R²⁶ sea hidrógeno; con la condición de que el compuesto esté sustituido en R²⁵ o R²⁶, R² o R⁴ se selecciona de (=O), (=S) y (NR²⁷); y
 - R²⁷ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₁₈; cicloalquilo C₃₋₁₀; (cicloalquilo C₃₋₁₀)-alquilo C₁₋₆; arilo y arilalquilo;
 - o uno de sus isómeros o solvatos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 40
 2. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha infección vírica es una infección de un virus que pertenece a la familia de los Flaviviridae.
 3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que dicha infección vírica es una infección de un virus de la hepatitis C.
 4. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicha infección vírica es una infección de un virus que pertenece a la familia de los Picornaviridae.
 5. Utilización según la reivindicación 1 o 4, en la que dicha infección vírica es una infección de un virus Coxsackie.
 6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el medicamento es adecuado para su utilización por separado, combinada o sucesiva y comprende:
- 45

(a) uno o más compuesto(s) de fórmula (Z), como se define en la reivindicación 1; y

(b) uno o más compuesto(s) eficaces en el tratamiento o profilaxis de infecciones víricas, incluyendo los inhibidores enzimáticos flavivíricos y picornavíricos, en proporciones respectivas tal como para proporcionar un efecto sinérgico contra dicha infección vírica.

5 7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el medicamento es adecuado para su administración por vía oral, intranasal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, intra-arterial, parenteral o por cateterización.

8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho compuesto se selecciona del grupo consistente en:

10 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-piridinil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[(4-bromofenil)metil]-2-(1-naftalenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[(4-bromofenil)metil]-2-[(feniltio)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[(4-bromofenil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

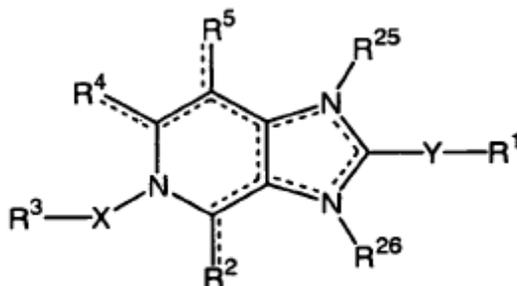
15 5-[(1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[(4-clorofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

2-(2-fluorofenil)-5-[(4-yodofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

5-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina.

9. Un derivado de imidazo[4,5-*c*]piridina de fórmula (A):



(A)

20

en la que:

- las líneas de puntos, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R²⁵, R²⁶, X e Y son como se definen con respecto a la fórmula (Z) en la reivindicación 1, y,

- YR¹ no es hidrógeno o alquilo C₁₋₆

25 o uno de sus isómeros o solvatos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.,

con la condición de que, en la fórmula (A):

(a) el sustituyente R¹ no forme un grupo azabicyclo, más específicamente no forme 5-tia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en-8-ona;

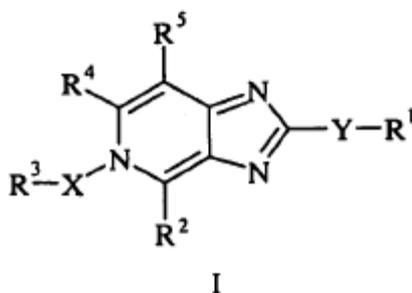
y con la condición de que el derivado de imidazo[4,5-*c*]piridina no sea uno de los siguientes:

30 (b) [5-(4-fluorobencil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]metilamina;

(c)(i) 5-(4-clorofenilmetil)-2-(piperidin-1-ilmetil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina, incluyendo su sal dihidrocloruro;

(c)(ii) 5-(4-clorofenilmetil)-2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina;

- (d)(i) bromuro de 5-(2-piperidin-1-il-etil)-2-(4-hidroxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo;
- (d)(ii) 4-[5-(2-{4-[bis-(4-fluorofenil)-metil]-piperazin-1-il}-etil)-5H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenol;
- (d)(iii) 4-[5-(3-{4-[bis-(4-fluorofenil)-metil]-piperazin-1-il}-propil)-5H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]fenol;
- (e)(i) 2-[2-(4-metilfenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-acetamida;
- 5 (e)(ii) N²-[2-(2-(3-nitrofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-acetil]-N²-isopropil-glicinamida;
- (e)(iii) N²-[2-[2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-acetil]-N²-isopropil-glicinamida;
- (e)(iv) N²-[2-[2-(4-metoxifenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-acetil]-N²-isopropilglicinamida.
10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que no están ni R²⁵ ni R²⁶.
11. Un derivado de imidazo[4,5-c]piridina según la reivindicación 9 en la que la fórmula (A) tiene la estructura de la fórmula (I):



12. Un compuesto según la reivindicación 11 en el que:
- 15 - R¹ se selecciona de hidrógeno; fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 a 6 eslabones, opcionalmente benzo añadido, que contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, N y S, no sustituido o sustituido con 1 a 2 R⁶; 1-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R⁶; 2-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R⁶; cicloalquilo C₃₋₁₀, particularmente cicloalquilo C₃₋₇; cicloalqueno C₅₋₇ con la condición de que el doble enlace no puede estar junto a un nitrógeno;
- 20 - Y se selecciona de entre el grupo -(CH₂)₀₋₆-; O; S; NR¹¹; -CH(CH₃)-; -OCH₂-; -CH₂O-; -OCH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂O-; -CH₂-O-CH₂-; -(CH₂)₀₋₅-S-; S-(CH₂)₀₋₅-; -(CH₂)₀₋₂-S-(CH₂)₀₋₂-; -NR¹¹-(CH₂)₀₋₅-; -(CH₂)₀₋₅-NR¹¹-; -CH₂-NR¹¹-CH₂-; -C(CH₃)₂-; (cis o trans) -CH₂-CH=CH-; (cis o trans) -CH=CH-CH₂-;
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que R¹ es naftilo.
14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que R¹ se selecciona de un arilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 R⁶, en el que al menos un R⁶ es halo o alquilo C₁₋₆.
15. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R² o R⁴ es O y R²⁵ o R²⁶ es ciclopentilo o ciclohexilo.
- 25 16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en el que en el derivado de imidazo[4,5-c]piridina, X es -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-; y/o R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno.
17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16, en el que el anillo heterocíclico de 5 o 6 eslabones se selecciona entre piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol, tetrahidropirrol, oxazol, imidazol, tiazol, isoxazol, pirazol o isotiazol.
- 30 18. Un compuesto según la reivindicación 9, seleccionado del grupo consistente en:
- 2-(2,6-difluorofenil)-5-[(2,6-difluorofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina
- 5-bencil-2-(2,6-difluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina
- 5-[(2,6-difluorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina
- 5-bencil-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina
- 35 2-fenil-5-(3-fenilpropil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina

- 5-[(2-clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(3-clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(2-metoxifenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5 5-[(3-metoxifenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-metoxifenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-metilfenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(2-fluorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(3-fluorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 10 5-[(4-fluorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(2-metilfenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(3-metilfenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 4-[(2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil]-benzonitrilo
 15 2-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 hidrocioruro de 5-[(4-(clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-(2-naftalenilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 2-fenil-5-(4-fenilbutil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 20 5-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 2-fenil-5-(1-feniletil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-(1-naftilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 2-(2,6-difluorofenil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 25 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(4-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-piridinil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-tienil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 30 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(1-naftalenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-naftalenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-yodofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-metilfenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina
 35 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-metoxifenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina

- 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-bromofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
- 5-[(4-clorofenil)metil]-2-(3-bromofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
- 5-[(4-clorofenil)metil]-2-(3-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
- 5-(2-fenoxietil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
- 5 5-(3-fenil-prop-2-en-1-il)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
- 2-(3-bromofenil)-5-[(4-yodofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
- 5-[(4-bromofenil)metil]-2-[(feniltio)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
- 5-[(4-bromofenil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
- 5-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
- 10 5-[(4-clorofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
- 2-(2-fluorofenil)-5-[(4-yodofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
- 5-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 18 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para las mismas.
- 15 20. Una compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 18, para su utilización como medicamento destinado al tratamiento o prevención de una infección vírica.
21. Una composición según la reivindicación 19 en la que la composición es adecuada para su administración por vía oral, intranasal, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, intra-arterial, parenteral o por cateterización.
- 20 22. Una composición para utilización por separado, combinada o sucesiva en el tratamiento o profilaxis de una infección antivírica, que comprende:
- a) uno o más compuesto(s) según la reivindicación 9, y
- b) uno o más compuesto(s) eficaz o eficaces en el tratamiento o la profilaxis de infecciones víricas, incluyendo inhibidores enzimáticos flavivíricos o picornavíricos; en proporciones tal como para proporcionar un efecto sinérgico en dicho tratamiento o profilaxis.
- 25 23. Una composición según la reivindicación 22, en la que dicho uno o más compuesto(s) eficaz o eficaces en el tratamiento o la profilaxis de infecciones víricas son el interferón alfa o la ribavirina.