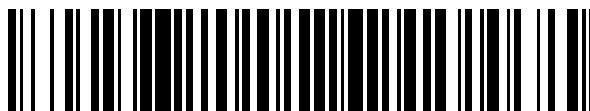


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 483**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2003 E 10182308 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2332938**

54 Título: **Inhibidores virales**

30 Prioridad:

03.07.2002 GB 0215293

10.06.2003 GB 0313251

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.12.2014

73 Titular/es:

K.U. LEUVEN RESEARCH & DEVELOPMENT

(33.3%)

Benedenstraat 59A Groot Begijnhof

3000 Leuven, BE;

GILEAD SCIENCES, INC. (33.3%) y

PÜRSTINGER, GERHARD (33.3%)

72 Inventor/es:

PÜRSTINGER, GERHARD;

NEYTS, JOHAN y

DE CLERCQ, ERIK

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 525 483 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

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso para preparar una serie de nuevos derivados de imidazo[4,5-c]piridina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que sean útiles para tratar o prevenir infecciones virales y para fabricar un medicamento para tratar o prevenir las infecciones virales, en particular las infecciones con virus que pertenecen a las familias Flaviviridae y Picornaviridae y más preferentemente infecciones con el virus de la hepatitis C (VHC).

Antecedentes de la Invención

15 La familia Flaviviridae consiste en 3 géneros, los pestivirus, los flavivirus y los hepacivirus y también contiene el virus de la hepatitis G (VHG/VBG-C) que aún no se ha asignado a ningún género. Los pestivirus tales como el virus de la peste porcina clásica (VPPC), el virus de la diarrea vírica bovina (VDVB) y el virus de la enfermedad de la frontera (VEF), originan infecciones del ganado doméstico (respectivamente porcino, vacuno y ovino) y son responsables de pérdidas económicas significativas por todo el mundo. VDVB, el representante prototípico del género pestivirus es
20 ubicuo y causa una serie de manifestaciones clínicas, que incluyen aborto, teratogénesis, problemas respiratorios, caquexia crónica, disfunción del sistema inmune y predisposición para infecciones virales y bacterianas secundarias y también puede dar lugar a enfermedad aguda mortal. Los fetos de vacuno se pueden infectar persistentemente con VDVB, estos animales continúan siendo virémicos durante el resto de su vida y sirven como fuentes continuas para la diseminación del virus en los rebaños.

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

30 La Organización Mundial de la Salud estima que 170 millones de personas alrededor del mundo (3 % de la población mundial) están infectadas crónicamente con VHC. Estos portadores crónicos tienen riesgo de desarrollar cirrosis y/o cáncer de hígado. En estudios con un seguimiento de 10 a 20 años, del 20-30 % de los pacientes desarrollaron cirrosis, de los cuales del 1 al 5 % pudieron desarrollar cáncer de hígado durante los siguientes diez años. La única opción de tratamiento disponible hoy en día es el uso de interferón α -2 (o de su forma pegilada) bien solo o en combinación con ribavirina. Sin embargo, la respuesta mantenida se observa únicamente en
35 aproximadamente el 40 % de los pacientes y el tratamiento se asocia con efectos adversos graves. Existe por lo tanto una necesidad urgente de inhibidores selectivos y potentes de la replicación del VHC a fin de tratar infecciones con VHC. Además, el estudio de inhibidores específicos de la replicación del VHC se ha obstaculizado por el hecho de que no es posible propagar el VHC (eficazmente) en cultivos celulares. Ya que el VHC y los pestivirus pertenecen
40 a la misma familia vírica y comparten numerosas similitudes (organización del genoma, productos génicos análogos y ciclo de replicación), se han adoptado los pestivirus como un modelo y sustituto para VHC. Por ejemplo, VBDV se relaciona estrechamente con el virus de la hepatitis C (VHC) y se usa como un virus sustituto en el desarrollo de fármacos para la infección de VHC.

45 Se ha notificado que el compuesto 3-(((2-dipropilamino)etil)tio)-5H-1,2,4-triazino[5,6-b]indol inhibe selectivamente la replicación de VDVB y otros pestivirus (Baginski SG *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 5 de julio de 2000; 97(14):7981-6). Actualmente, no hay ninguna estrategia de tratamiento disponible para controlar las infecciones causadas por pestivirus.

50 Los virus Coxsackie pertenecen al grupo de los enterovirus, familia de los Picornaviridae. Estos causan un grupo heterogéneo de infecciones incluyendo herpangina, meningitis aséptica, un síndrome similar al resfriado común, un síndrome similar a la poliomielitis no paralítica, pleurodinia epidémica (una enfermedad infecciosa, aguda, febril, que generalmente se produce en epidemias), síndrome de mano-pie-boca, pancreatitis aguda pediátrica y del adulto y miocarditis severa.

55 Actualmente solo se han estudiado pleconaril (3-13,5-dimetil-4-[[3-metil-5-isoxazolil]propil]fenil]-5-(trifluorometil-1,2,4-oxadiazol)) y enviroxima (oxima de la 2-amino-1-(isopropilsulfonil)-6-benzimidazol fenil cetona) para el tratamiento de las infecciones con enterovirus. Pleconaril también se denomina "inhibidor de la función de la cápsida"; enviroxima previene la formación del intermedio replicativo de ARN. Enviroxima dio como resultado solamente un beneficio
60 clínico y virológico modesto en algunos estudios y no dio beneficios en otros. La respuesta clínica con pleconaril se ha observado en algunos estudios, pero el compuesto no fue aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) (audiencia del 18 de marzo de 2002).

65 Las patentes de Estados Unidos 4.914.108, 4.990.518, 4.988.707, 5.227.384, 5.302.601 y 5.486.525 describen derivados de [4,5- c]imidazopiridina sustituidos en 5 útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por factor de activación plaquetario. Se descubrió que los compuestos inhibían la unión de ^3H -PAF a las

plaquetas humanas.

El documento EP 1132381 describe ésteres de ácido 2,2-dimetilpropiónico que comprenden una estructura de benzimidazol que tiene una actividad inhibidora de la elastasa.

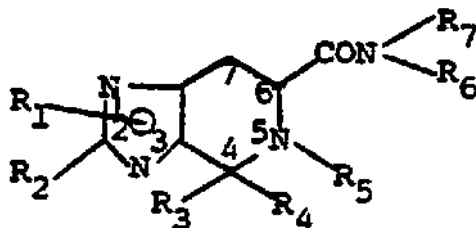
5 El documento WO 96/1192 describe compuestos de la fórmula general Ar1-Q-Ar2-Y-R-Z, en la que Z es opcionalmente una [4,5-c]imidazopiridina, que se han propuesto como inhibidores de LTA4 hidrolasa, útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias mediadas por la producción de LTB₄.

10 El documento WO 96/12703 describe compuestos heteroariltoalquil tioenólicos que tienen actividad inhibidora de la lipoxigenasa 5 que se han sugerido como útiles en el tratamiento de las afecciones mediadas por lipoxigenasa 5.

15 Chemical Abstracts con número de referencia 1987:18435 y Chemical Abstracts con número de referencia 1983:594812 describen la síntesis de dos derivados de imidazo[4,5-b] e imidazo[4,5c]piridina sustituidos con grupos piperazinilo y furanilo.

20 El documento EP 1162196 describe compuestos de anillo condensado para el uso como agentes terapéuticos para la hepatitis C. El anillo fusionado de 5 y 6 miembros está constituido por átomos de carbono o átomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos y opcionalmente un oxígeno, átomo de azufre o átomo de nitrógeno sustituido en el anillo de 5 miembros. El documento WO 95/02597 describe derivados de imidazo[4,5c]piridina no sustituidos en el N5 con actividad antiviral.

25 El documento GB 2 158 440A desvela un derivado de 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina de la fórmula general (I):



30 en la que R₁, que está enlazado al átomo de nitrógeno en la posición 1 o 3, es un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁-C₄ o un grupo alqueno C₂-C₄ lineales o ramificados; o un grupo bencilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre a) alcoxi C₁-C₄, b) alquiltio C₁-C₄, c) flúor, d) cloro, e) bromo, f) trifluorometilo, g) nitro, y h) metilendioxi; R₂, R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno; un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o un grupo alqueno C₂-C₄; un grupo cicloalquilo C₃-C₇; un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre a) a h) como se han definido anteriormente; o R₃ y R₄, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo C₃-C₇; R₅ y R₇ son independientemente hidrógeno; un alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado o un grupo alqueno C₂-C₄; un grupo cicloalquilo C₃-C₇; un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre a) a h) como se han definido anteriormente; un grupo adamantilo o adamantanometilo; o R₆ y R₇, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros que pueden contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O y NR₂ en la que R₂ es como se ha definido anteriormente; y R₅ representa un grupo de fórmula -C(=O)-R₂, -C(=O)-OR₂, R₂ o -C(=Y)-NH-R₆ en la que R₂ es como se ha definido anteriormente pero no es un grupo fenilo cuando R₅ es R₂, e Y representa un átomo de oxígeno o azufre; y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

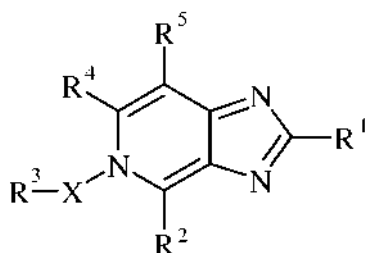
45 En vista de su importante valor farmacológico, hay una necesidad de procesos para la preparación de fármacos que tengan actividad antiviral, actividad opcionalmente selectiva contra virus pertenecientes a la familia Flaviviridae incluyendo virus de hepatitis C, y contra virus pertenecientes a la familia Picornaviridae.

Sumario de la Invención

50 En la presente invención, se proporcionan los procesos para preparar nuevos compuestos antivirales selectivos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son derivados de imidazo[4,5-c]piridina y se ha mostrado que poseen una actividad antiviral amplia. Se están inhibiendo miembros de las familias Flaviviridae y Picornaviridae. La presente invención demuestra que los compuestos inhiben la replicación de los virus VDVB, VHC y Coxsackie. Además, la actividad anti-VDVB de los compuestos se basa en la inhibición de la enzima polimerasa viral de VDVB. Por lo tanto, estos derivados de imidazo[4,5-c]piridina constituyen una nueva potente clase de compuestos antivirales que se pueden usar en el tratamiento y prevención de infecciones virales en animales, mamíferos y seres humanos, más específicamente para el tratamiento y prevención de infecciones virales por VDVB, VHC y Coxsackie.

La presente invención se refiere a procesos para preparar derivados de imidazo[4,5-c]piridina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La invención además se refiere a procesos para preparar compuestos con actividad antiviral, más específicamente a procesos para preparar derivados de imidazo[4,5-c]piridina que inhiben la replicación de virus. Más particularmente, la invención se refiere a procesos para preparar imidazo[4,5-c]piridina que inhibe la replicación de virus de las familias Flaviviridae y Picornaviridae y aún más específicamente a compuestos que inhiben la replicación de VDVB (virus de la diarrea vírica bovina), VHC (virus de la hepatitis C) y virus Coxsackie.

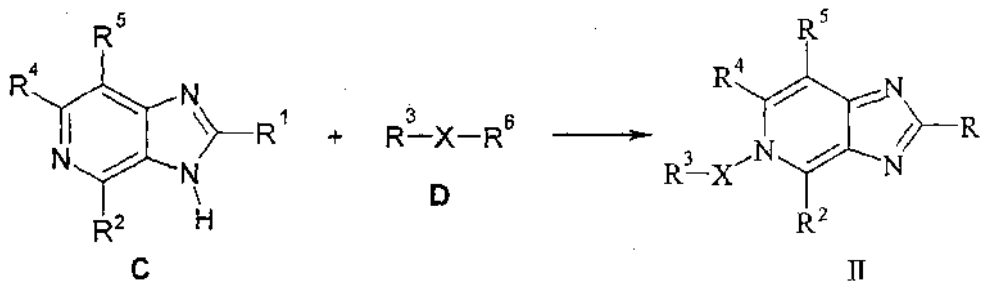
La presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles en un tratamiento de infección viral o para fabricar un medicamento para tratar infecciones virales, en la que:



II

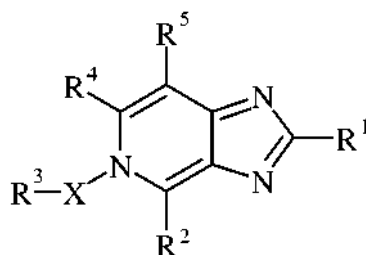
- 15 - R¹ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sustituido con 0-2 R⁶; 1-naftilo sustituido con 0-3 R⁶; 2-naftilo sustituido con 0-3 R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalqueno C₄₋₅₋₇₋₁₀;
- R², R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre 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;
- 20 - X se selecciona entre el grupo de -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -SCH₂-CH₂-; -NR¹⁰-CH₂-CH₂-; cicloalquiledeno C₃₋₇; -C(CH₃)₂-; -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-; -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-; -CH=CH-CH₂-;
- R³ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R¹⁷; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros aromático (benzocondensado) que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sustituido con 0-2 R¹⁷; 1-naftilo sustituido con 0-3 R¹⁷; 2-naftilo sustituido con 0-3 R¹⁷; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalqueno C₄₋₁₀ con la condición que el doble enlace no puede estar adyacente a un nitrógeno;
- 25 - R⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente entre 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 entre 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 5-6 miembros;
- 30 - R⁹ y R¹⁸ se seleccionan independientemente de H; OH; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; NR¹⁵R¹⁶; fenilo;
- R¹⁰ se selecciona entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
- R¹² se selecciona entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
- 35 - R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; C(=O)R¹²; y
- R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar una imidazo[4,5-c]piridina representada por la fórmula estructural (C) con un agente alquilante representado por la fórmula estructural R³-X-R⁶ (D) en la que R' es cloro o bromo, de acuerdo con el siguiente esquema:

40



en un disolvente apropiado con adición de una base a temperatura ambiente.

Otra realización de la presente invención se refiere a procesos para preparar compuestos de fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles en un tratamiento de infección viral o para fabricar un medicamento para tratar una infección viral, en el que:



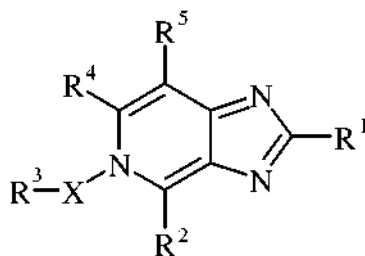
II

5

- R¹ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sustituido con 0-2 R⁶; 1-naftilo sustituido con 0-3 R⁶; 2-naftilo sustituido con 0-3 R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C_{4.5-7-10};
- 10 - R², R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre 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 entre el grupo -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;
- R³ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R¹⁷; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros aromático (benzocondensado) que contiene de 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sustituido con 0-2 R¹⁷; 1-naftilo sustituido con 0-3 R¹⁷; 2-naftilo sustituido con 0-3 R¹⁷; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₄₋₇ con la condición que el doble enlace no puede estar adyacente a un nitrógeno;
- 15 - R⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente entre el 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 entre H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; C(=O)R¹²; alternativamente, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5-6 miembros;
- R⁹ y R¹⁸ se seleccionan independientemente entre H; OH; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; NR¹⁵R¹⁶; fenilo;
- R¹² se selecciona entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
- 20 - R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; C(=O)R¹²; y
- R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
- 25

Otra realización de la presente invención se refiere a procesos para preparar compuestos de fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles en un tratamiento de infección viral o para fabricar un medicamento para tratar un infección viral, en el que:

30



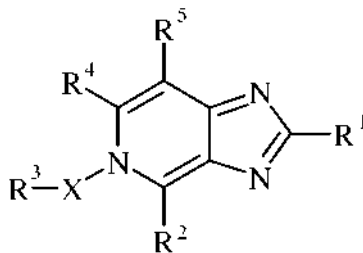
II

- R¹ se selecciona entre fenilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sin sustituir o sustituido con 1-2 R⁶; 1-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; 2-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₅₋₇;
- 35 - R₂, R⁴ y R⁵ son hidrógeno;
- X se selecciona entre el grupo -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;
- 40 - R³ se selecciona entre fenilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros aromático (benzocondensado) que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sin sustituir o sustituido con 1-2 R¹⁷; 1-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷; 2-naftilo sustituido con 0-3 R¹⁷; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₅₋₇ con la condición que el doble enlace no puede estar adyacente a un nitrógeno;
- 45 - cada R⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente entre el 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)R⁹; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;

- R⁹ se selecciona entre H; OH; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; NR¹⁵R¹⁶; fenilo;
- cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
- cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;

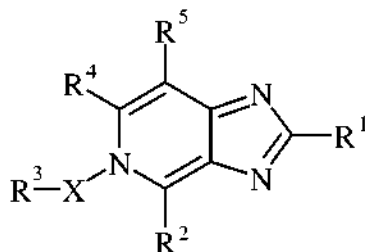
Otra realización más de la presente invención comprende procesos para preparar los compuestos de fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles en un tratamiento de infección viral o para fabricar un medicamento para tratar una infección viral, en el que:



II

- R¹ se selecciona entre fenilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sin sustituir o sustituido con 1-2 R⁶; 1-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; 2-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶;
- R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno;
- X se selecciona entre -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;
- R³ se selecciona entre fenilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros aromáticos que contienen de 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷; 1-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷; 2-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷;
- cada R⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente entre el 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)R⁹; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
- R⁹ se selecciona entre H; OH; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; NR¹⁵R¹⁶; fenilo;
- cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
- cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo.

Particularmente, una realización de la presente invención comprende procesos para preparar compuestos de fórmula (II), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, siendo útiles en un tratamiento de infección viral o para fabricar un medicamento para tratar una infección viral, en el que:



II

- R¹ se selecciona entre fenilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sin sustituir o sustituido con 1-2 R⁶; 1-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; 2-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶;
- R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno;
- X se selecciona entre -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;
- R³ se selecciona entre fenilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷; 5 o 6 miembro de anillo heterocíclico aromático que contienen de 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sin sustituir o sustituido con 1-2 R¹⁷; 1-naftilo sustituido con 0-3 R¹⁷; 2-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷;
- cada R⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente entre 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 entre H; OH; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; NR¹⁵R¹⁶; fenilo;
- cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente entre H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; C(=O)R¹²; y
- 5 - cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo.

De acuerdo con una realización particular, la presente invención se refiere a procesos para preparar compuestos seleccionados entre el siguiente grupo de compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles en un tratamiento de infección viral o para fabricar un medicamento para tratar una infección viral:

10

- 2-((2,6-difluorofenil)-5-[(2,6-difluorofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPRTI-8);
 5-bencil-2-(2,6-difluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-1);
 5-(((2,6-difluorofenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-3);
 5-bencil-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-4);
 15 2-fenil-5-(3-fenilpropil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-14);
 5-(((2-clorofenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-7);
 5-(((3-clorofenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-8);
 5-(((4-lorofenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-9);
 5-(((2-metoxifenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-11);
 20 5-(((3-metoxifenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-12);
 5-(((4-metoxifenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-13);
 5-(((4-metilfenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-15);
 5-(((2-fluorofenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-17);
 5-(((3-fluorofenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-18);
 25 5-(((4-fluorofenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-19);
 5-(((2-metilfenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-20);
 5-(((3-metilfenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-21);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-22);
 4-(((2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-yl)metil)-benzonitril (GPJN-23);
 30 2-fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-24);
 Clorhidrato de 5-(((4-clorofenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-9 x HCl);
 5-(((5-cloro-2-tienil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-25);
 5-((2-naftalenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-26);
 2-fenil-5-(4-fenilbutil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-27);
 35 5-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-32);
 2-fenil-5-(1-feniletil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-33);
 5-((1-naftalenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-36);
 2-((2,6-difluorofenil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-40);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-52);
 40 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(2-clorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-54);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(3-clorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-55);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(4-clorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-56);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(2-piridinil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-58);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(2-tienil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-53);
 45 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(1-naftalenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-62);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(2-naftalenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-63);
 5-(((4-yodofenil)metil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-68);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(3-fluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-50);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(3-metilfenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-60);
 50 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(3-metoxifenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-64);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-(3-bromofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-65);
 5-(((4-clorofenil)metil)-2-(3-bromofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-80);
 5-(((4-clorofenil)metil)-2-(3-clorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina;
 5-((2-fenoxi-etil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-73);
 55 5-((3-fenil-prop-2-en-1-il)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-75);
 2-((3-bromofenil)-5-[(4-yodofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-79);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-[(feniltio)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-83);
 5-(((4-bromofenil)metil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-87);
 5-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-110);
 60 5-(((4-clorofenil)metil)-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-112);
 2-((2-fluorofenil)-5-[(4-yodofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-113); y
 5-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-114);

Descripción detallada

65

En cada una de las siguientes definiciones, el número de átomos de carbono representa generalmente el número

máximo de átomos de carbono que de manera óptima están presentes en el sustituyente o enlazador; se entiende que donde se indique lo contrario en la presente solicitud, el número de átomos de carbono representa el número máximo óptimo de átomos de carbono para ese sustituyente o enlazador particular.

5 El término "alquilo C₁₋₁₈" como se usa en el presente documento C1-C18 hidrocarburo 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. El término también
10 incluye halo-alquilos C₁₋₈, que es un alquilo C₁₋₁₈ que lleva al menos un halógeno.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo C₃₋₁₀" representa un radical monovalente hidrocarburo 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
15 monovalente hidrocarburo saturado policíclico C₇₋₁₀ que tiene de 7 a 10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, norbornilo, fenchilo, trimetiltricicloheptilo o adamantilo.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilenos C₃₋₁₀" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico de 3-10 átomos de carbono, y que tiene dos centros de radical monovalente
20 obtenidos mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno del mismo o dos átomos de carbono diferentes de un alcano precursor; es decir, el radical hidrocarburo divalente correspondiente al cicloalquilo C₃₋₁₀ definido anteriormente.

Los términos "alqueno C₂₋₁₈" y "cicloalqueno C₃₋₁₀" como se usa en el presente documento es hidrocarburo normal, secundario o terciario C₂-C₁₈ y respectivamente cíclico C₃-10 con al menos un sitio (habitualmente de 1 a 3, preferentemente 1) de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp². Los ejemplos incluyen, pero
25 sin limitación: etileno o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂). El doble enlace puede estar en la configuración cis o trans.

30 El término "anillo heterocíclico" como se usa en el presente documento representa piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo, bis-tetrahidrofuranilo, 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, 1 H-indazol, purinilo, 4H-quinolizínilo, ptalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolínilo, benzotienilo, benzotiazolilo e isatinoilo.
35
40

A modo de ejemplo, anillos heterocíclicos enlazados de carbono, están enlazados en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrolo o tetrahidropirrolo, posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, posición 2 o 3 de una aziridina, posición 2, 3, o 4 de una azetidina, posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 de una quinolina o posición 1,3,4, 5, 6, 7, o 8 de una isoquinolina. Aún más normalmente, heterocíclicos enlazados de 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
50

A modo de ejemplo, anillos heterocíclicos enlazados de nitrógeno, están enlazados en la 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, 1 H-indazol, posición 2 de un isoindol, o isoindolina, posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β-carbolina. Aún más normalmente, los heterocíclicos enlazados de nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo 1-imidazolilo, 1-pirazolilo, y 1-piperidinilo.
55

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi C₁₋₈" se refiere a sustituyentes en los que un alquilo C₁₋₁₈ se une a un átomo de oxígeno a través de un enlace sencillo, tales como, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, y similares.
60

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término halógeno representa cualquier átomo seleccionado entre el grupo constituido de flúor, cloro, bromo y yodo.
65

Cualquier designación de sustituyentes que se encuentra en más de un sitio en un compuesto de esta invención se

seleccionarán independientemente.

Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "aminoácido" se refiere a un radical obtenido de una molécula que tiene la fórmula química $H_2N-CHR^{28}-COOH$, en la que R^{28} es el grupo lateral de átomos que caracterizan el tipo de aminoácido; dicha molécula puede ser uno de los 20 aminoácidos de origen natural o cualquier aminoácido que no sea de origen natural. Los ésteres de aminoácidos incluyen dentro de esta definición, los que están sustituidos en uno o más grupos carboxilo con alquilo C_{1-6} . Este es el caso incluso cuando el aminoácido está enlazado a través de un carboxilo, porque algunos aminoácidos contienen más de un grupo carboxilo, y en este caso el carboxilo no enlazado está opcionalmente esterificado.

R^{28} es alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 sustituido con amino, carboxilo, amida, carboxilo (así como ésteres, como se ha señalado anteriormente), hidroxilo, arilo C_6-C_7 , guanidinilo, imidazoloilo, indolilo, sulfhidrilo, sulfóxido, y/o alquilfosfato. R^{28} también se toma junto con el nitrógeno α del aminoácido para formar un residuo de prolina (R^{27} es $-(CH_2)_3-$). Sin embargo, R^{28} es generalmente el grupo lateral de un aminoácido de origen natural tal como H, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-S-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)-CH_3$, $-CH_2-SH$, $-CH_2-C_6H_4OH$, $-CH_2-CO-NH_2$, $-CH_2-CH_2-CO-NH_2$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-(CH_2)_4-NH_2$ and $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)-NH_2$. R^{28} también incluye 1-guanidinoprop-3-ilo, bencilo, 4-hidroxibencilo, imidazol-4-ilo, indol-3-ilo, metoxifenilo y etoxifenilo.

Opcionalmente, el residuo de aminoácido es un residuo hidrofóbico tal como aminoácidos de mono- o di-alquilo o arilo, aminoácidos de cicloalquilo y similares. Opcionalmente, el residuo no contiene un sustituyente sulfhidrilo o guanidino.

Los residuos de aminoácidos de origen natural son aquellos residuos encontrados de forma natural en plantas, animales o microbios, especialmente en las proteínas de los mismos. Más normalmente los polipéptidos estarán compuestos sustancialmente de tales residuos de aminoácidos de origen natural. 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. Adicionalmente, los aminoácidos no naturales, por ejemplo, valanina, fenilglicina y homoarginina también están incluidos.

Generalmente, solo uno de cualquiera de los sitios en la molécula precursora está sustituido con un aminoácido, aunque está dentro del alcance de esta invención introducir aminoácidos en más de un sitio permitido. En general, el grupo α -amino o α -carboxilo del aminoácido está enlazado al resto de la molécula, es decir, los grupos carboxilo o amino en las cadenas laterales del aminoácido no se usan generalmente para formar los enlaces amida con el compuesto precursor (aunque estos grupos pueden necesitar estar protegidos durante la síntesis de los conjugados).

Los ésteres de aminoácidos opcionalmente son hidrolizables *in vivo* o *in vitro* en condiciones ácidas (pH <3) o básicas (pH >10). Opcionalmente, son sustancialmente estables en el tracto gastrointestinal de los seres humanos, pero son hidrolizables enzimáticamente en sangre o en entornos intracelulares.

Se designan opcionalmente los sustituyentes con o sin enlaces. Con independencia de las indicaciones de enlaces, si un sustituyente es polivalente (basado en su posición en la estructura referida), se pretende incluir pues todas y cada una de las posibles orientaciones del sustituyente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" como se usa en el presente documento representa las formas salinas no tóxicas terapéuticamente activas, que los compuestos son capaces de formar. Por lo tanto, los compuestos de esta invención comprenden opcionalmente sales de los compuestos del presente documento, especialmente sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que contienen, por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2} . Tales sales pueden incluir aquellas obtenidas por combinación de los cationes apropiados, tales como iones metálicos alcalinos y alcalinotérreos o iones amonio y amino cuaternarios con un resto de anión ácido, normalmente un ácido carboxílico. Los compuestos de la invención pueden portar múltiples cargas positivas o negativas. La carga neta de los compuestos de la invención puede ser positiva o negativa. Cualquier contraión asociado viene dictado normalmente por los métodos de síntesis y/o aislamiento mediante los que se obtienen los compuestos. Los contraiones típicos incluyen, pero sin limitación, amonio, sodio, potasio, litio, haluros, acetato, trifluoroacetato, etc., y mezclas de los mismos. Se entenderá que la identidad de cualquier contraión asociado no es una característica crítica de la invención, y que la invención abarca los compuestos en asociación con cualquier tipo de contraión. Además, como los compuestos pueden existir en varias formas diferentes, la invención está destinada a abarcar no solo formas de compuestos que están en asociación con contraiones (por ejemplo, sales secas), sino también formas que no están en asociación con contraiones (por ejemplo, soluciones acuosas u orgánicas). Normalmente, las sales metálicas se preparan haciendo reaccionar el hidróxido metálico con un compuesto de la invención. Los ejemplos de sales metálicas que se preparan de esta manera son sales que contienen Li^+ , Na^+ , y K^+ . Puede precipitar una sal metálica menos soluble de la solución de una sal más soluble por la adición del compuesto metálico adecuado. Además, las sales pueden formarse a partir de adición de ácido de ciertos ácidos orgánicos e inorgánicos a centros básicos, normalmente aminas, o a grupos ácidos. Los ejemplos de tales ácidos apropiados incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico, o

5 bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-ioxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico (es decir, 2-hidroxibenzoico), p-aminosalicílico y similares.

10 También se incluyen dentro del alcance de esta invención, las sales de los compuestos precursores con uno o más aminoácidos, especialmente los aminoácidos de origen natural encontrados como componentes de las proteínas. El aminoácido es normalmente uno que porta una cadena lateral con un grupo básico o ácido, por ejemplo, lisina, arginina o ácido glutámico, o un grupo neutro tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, o leucina.

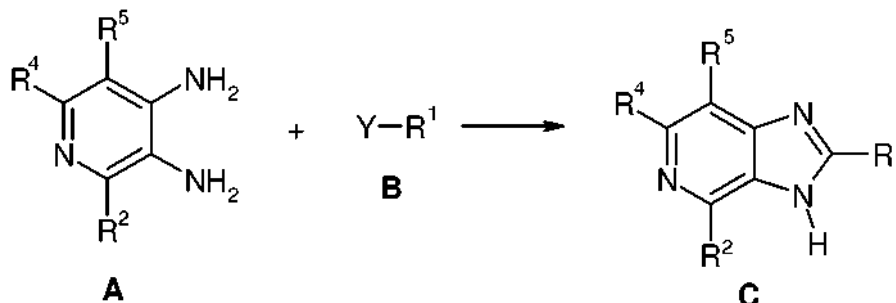
15 Los compuestos de esta invención también incluyen sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales obtenidas de una base apropiada, tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio), un alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), amonio y NX₄⁺ (en la que X es alquilo C1-C4). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de hidrógeno o un grupo amino incluyen sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isetiónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, y sulfámico. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto que
20 contiene un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado, tales como Na⁺ y NX₄⁺ (en la que X normalmente se selecciona independientemente entre H o un grupo alquilo C1-C4). Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son fisiológicamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, se obtengan o no a partir de un ácido o una base fisiológicamente aceptable, están dentro del alcance de la presente
25 invención.

30 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse durante el uso de una serie de reacciones químicas bien conocidas por los expertos en la materia, que en conjunto completan el proceso para preparar dichos compuestos y se ejemplifican de manera adicional. Los procesos descritos de manera adicional deben considerarse solo como ejemplos y de ningún modo pretenden limitar el alcance de la presente invención.

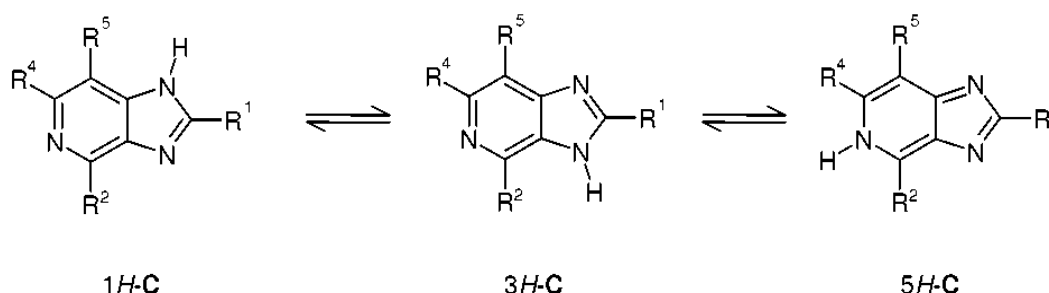
Métodos generales y materiales para la preparación de los compuestos de la invención:

35 Los compuestos de acuerdo con la invención se preparan convenientemente en dos etapas; conocidas por la persona experta. Primero, se hace reaccionar una 3,4-diaminopiridina (A) (sustituida) con B para dar imidazo[4,5-c]piridinas C (esquema 1). Si Y es COOH, entonces la ciclación se lleva a cabo bajo catálisis ácida (preferentemente en ácido polifosfórico en una temperatura entre 90 y 200 °C); otros métodos incluyen la reacción en ácido clorhídrico 4 N 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 a los ácidos como alcoxi o tiofeno, la reacción puede llevarse a cabo en oxiclورو de fósforo en una temperatura entre 70 y 120 °C. Alternativamente, la reacción con aldehídos (Y = CHO) o sus aductos bisulfito en condiciones oxidativas (nitrobenzono, DDQ, acetato de cobre (II), O₂, azufre etc.) da imidazo[4,5-c]piridinas C. Otros métodos son, la reacción de 3,4-diaminopiridinas (A) (sustituidas) con ortoésteres (Y = C(OR)₃), anhídridos (Y = OCOOR) o halogenuros de ácido (Y = COX), etc.

45 Esquema 1:

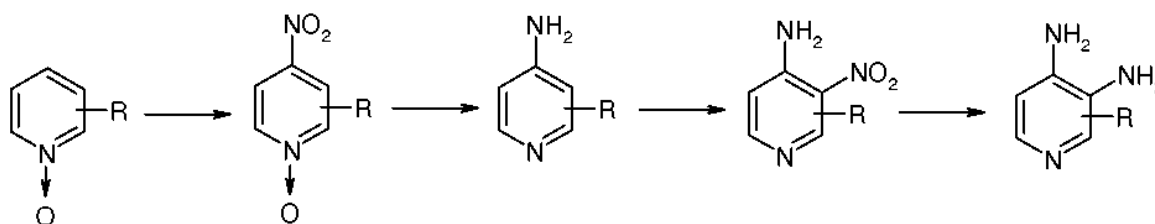


50 Las imidazo[4,5-c]piridinas C pueden formularse en tres formas tautoméricas (1H, 3H o 5H), como se muestra en el esquema 2.

Esquema 2:

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

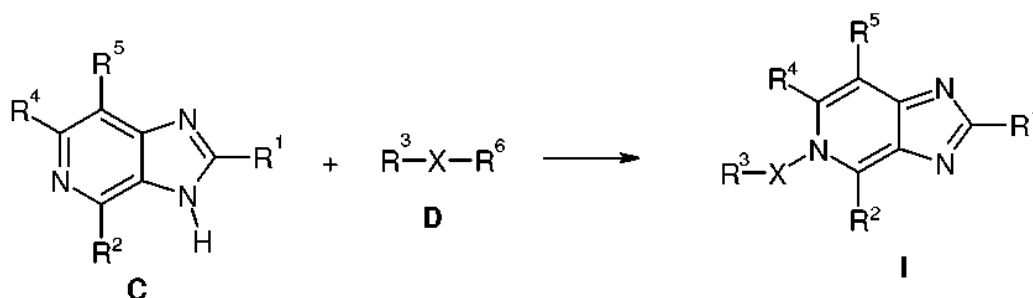
Las 3,4-diaminopiridinas sustituidas pueden, por ejemplo, prepararse de acuerdo con la siguiente ruta (esquema 3): La nitración (HNO_3/H_2SO_4) de un N-óxido de piridina 2- o 3-sustituido da el correspondiente producto 4-nitro. La doble reducción del N-óxido y el grupo nitro con hierro en ácido acético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

Esquema 3:

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

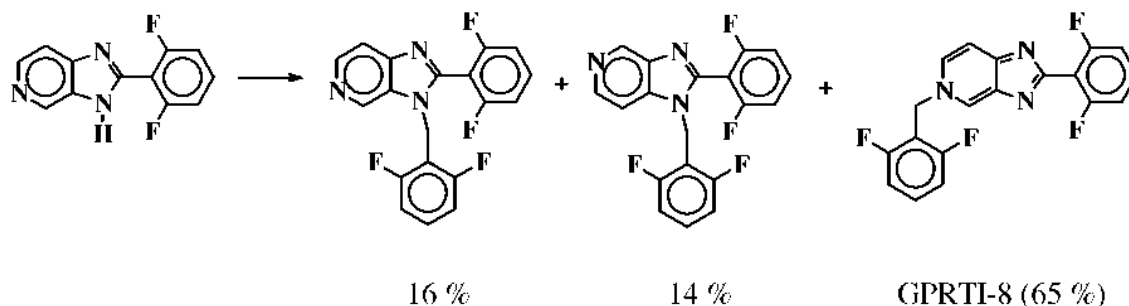
Puede prepararse 4-amino-2-metoxi-3-nitropiridina por reacción de 4-amino-2-cloro-3-nitropiridina con metóxido de sodio. Pueden prepararse también 4-aminopiridinas 3-sustituidas por sustitución electrófila de 4-aminopiridinas (por ejemplo, cloración, bromación, etc.). Puede obtenerse 4-amino-3-bromo-5-nitropiridina por bromación de 4-amino-3-nitropiridina.

La segunda y última etapa es la reacción de las imidazo[4,5-c]piridinas C con un agente alquilante D ($R^6 = Cl, Br$, etc.) en un disolvente apropiado (preferentemente DMF) con adición de una base (preferentemente hidróxido de sodio acuoso) a temperatura ambiente (esquema 4).

Esquema 4:

Esta reacción da mezclas de tres productos (alquilación en 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-difluorofenilo, R² = R⁴ = R⁵ = H) con bromuro de 2,6-difluorobencilo dio la siguiente mezcla (esquema 5):

5 Esquema 5:

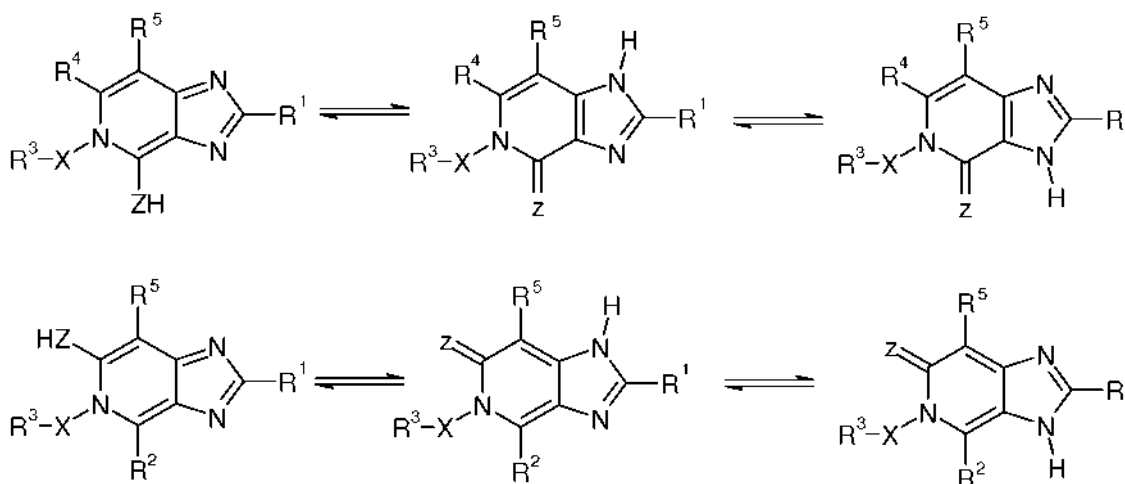


10 Esta mezcla puede separarse por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: mezcla de diclorometano y metanol). Después, las estructuras de los componentes aislados pueden asignarse por espectroscopia RMN (por ejemplo, técnicas NOE unidimensionales: irradiación a la frecuencia de resonancia de CH₂; la aplicación de esto a GPRTI-8 mejora la señal de los protones en las posiciones 4 y 6 del sistema de anillos de la imidazo[4,5-c]piridina9 o por análisis de rayos x monocristalino.

15 Alternativamente, la mezcla de reacción en bruto puede recristalizarse en un disolvente apropiado (mezcla) por ejemplo, en una mezcla de éter diisopropílico y acetato de etilo, para dar el producto alquilado N⁵ puro.

20 Pueden introducirse sustituyentes (hetero)aromáticos en anillos (hetero)aromáticos (R², R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁷ R¹⁹) por acoplamiento cruzado, por ejemplo acoplamiento de Suzuki.

En el caso de sustituyentes hidroxilo, mercapto o amino en las posiciones 4 o 6 de la imidazopiridina I (Z = O, S o NR), pueden formularse tautómeros:



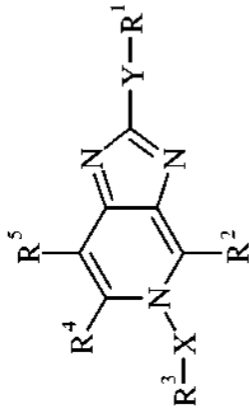
25 Los compuestos análogos se sintetizan de la misma forma que en los esquemas anteriores por variación de los materiales de partida, intermedios, disolventes y condiciones que serán conocidas por los expertos en la materia.

Ejemplos

30 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarse a los mismos. La parte A representa la preparación de los compuestos.

Tabla 8 : Estructuras de ejemplos y sus respectivos códigos

Entrada	código	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	GPRTI-8	CH ₂	-	2,6-difluorofenilo	H	2,6-difluorofenilo	H	H
2	GPJN-1	CH ₂	-	2,6-difluorofenilo	H	fenilo	H	H
3	GPJN-2	(CH ₂) ₂	-	2,6-difluorofenilo	H	fenilo	H	H
4	GPJN-3	CH ₂	-	fenilo	H	2,6-difluorofenilo	H	H
5	GPJN-4	CH ₂	-	fenilo	H	fenilo	H	H
6	GPJN-7	CH ₂	-	fenilo	H	2-clorofenilo	H	H
7	GPJN-8	CH ₂	-	fenilo	H	3-clorofenilo	H	H
8	GPJN-9	CH ₂	-	fenilo	H	4-clorofenilo	H	H
9	GPJN-11	CH ₂	-	fenilo	H	2-metoxifenilo	H	H
10	GPJN-12	CH ₂	-	fenilo	H	3-metoxifenilo	H	H
11	GPJN-13	CH ₂	-	fenilo	H	4-metoxifenilo	H	H
12	GPJN-14	(CH ₂) ₃	-	fenilo	H	fenilo	H	H
13	GPJN-15	CH ₂	-	fenilo	H	4-metilfenilo	H	H
14	GPJN-16	CH ₂	-	fenilo	H	4-(1,1-dimetil)fenilo	H	H
15	GPJN-17	CH ₂	-	fenilo	H	2-fluorofenilo	H	H
16	GPJN-18	CH ₂	-	fenilo	H	3-fluorofenilo	H	H
17	GPJN-19	CH ₂	-	fenilo	H	4-fluorofenilo	H	H
18	GPJN-20	CH ₂	-	fenilo	H	2-metilfenilo	H	H



19	GPJN-21	CH ₂	-	fenilo	H	3-metilfenilo	H	H
20	GPJN-22	CH ₂	-	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
21	GPJN-23	CH ₂	-	fenilo	H	4-cianofenilo	H	H
22	GPJN-24	CH ₂	-	fenilo	H	4-(trifluorometil)fenilo	H	H
23	GPJN-25	CH ₂	-	fenilo	H	5-cloro-2-tienilo	H	H
24	GPJN-26	CH ₂	-	fenilo	H	2-naftalenilo	H	H
25	GPJN-27	(CH ₂) ₄	-	fenilo	H	fenilo	H	H
26	GPJN-31	CH ₂	-	fenilo	H	4-piridinilo	H	H
27	GPJN-32	CH ₂	-	fenilo	H	4-fenil-fenilo	H	H
28	GPJN-33	CH(CH ₃)	-	fenilo	H	fenilo	H	H
29	GPJN-34	CH ₂	-	fenilo	H	2-piridinilo	H	H
30	GPJN-35	CH ₂	-	fenilo	H	3-piridinilo	H	H
31	GPJN-36	CH ₂	-	fenilo	H	1-naftalenilo	H	H
32	GPJN-37	CH ₂	-	fenilo	H	ciclohexilo	H	H
33	GPJN-39	CH ₂	-	2,6-difluorofenilo	H	4-fluorofenilo	H	H
34	GPJN-40	CH ₂	-	2,6-difluorofenilo	H	2,4-difluorofenilo	H	H
35	GPJN-41	CH ₂	-	2,6-difluorofenilo	H	2,4,6-trifluorofenilo	H	H
36	GPJN-42	CH ₂	-	fenilo	H	2-bromofenilo	H	H
37	GPJN-43	CH ₂	-	fenilo	H	3-bromofenilo	H	H
38	GPJN-44	CH ₂	-	fenilo	H	2-cianofenilo	H	H
39	GPJN-45	CH ₂	-	fenilo	H	3-cianofenilo	H	H
40	GPJN-46	CH ₂	-	fenilo	H	2-(trifluorometil)fenilo	H	H
41	GPJN-47	CH ₂	-	fenilo	H	3-(trifluorometil)fenilo	H	H
42	GPJN-48	CH ₂	(CH ₂) ₂	H	H	4-bromofenilo	H	H
43	GPJN-49	CH ₂	-	4-piridilo	H	4-bromofenilo	H	H

44	GPJN-50	CH ₂	-	3-fluorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
45	GPJN-51	CH ₂	-	4-fluorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
46	GPJN-52	CH ₂	-	2-fluorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
47	GPJN-53	CH ₂	-	2-tienilo	H	4-bromofenilo	H	H
48	GPJN-54	CH ₂	-	2-clorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
49	GPJN-55	CH ₂	-	3-clorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
50	GPJN-56	CH ₂	-	4-clorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
51	GPJN-57	CH ₂	-	3-piridilo	H	4-bromofenilo	H	H
52	GPJN-58	CH ₂	-	2-piridilo	H	4-bromofenilo	H	H
53	GPJN-59	CH ₂	-	2-metilfenilo	H	4-bromofenilo	H	H
54	GPJN-60	CH ₂	-	3-metilfenilo	H	4-bromofenilo	H	H
55	GPJN-61	CH ₂	-	4-metilfenilo	H	4-bromofenilo	H	H
56	GPJN-62	CH ₂	-	1-naftalenilo	H	4-bromofenilo	H	H
57	GPJN-63	CH ₂	-	2-naftalenilo	H	4-bromofenilo	H	H
58	GPJN-64	CH ₂	-	3-metoxifenilo	H	4-bromofenilo	H	H
59	GPJN-65	CH ₂	-	3-bromofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
60	GPJN-66	CH ₂	-	3-(dimetilamino)fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
61	GPJN-67	CH ₂	(CH ₂) ₁	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
62	GPJN-68	CH ₂	-	fenilo	H	4-yodofenilo	H	H
63	GPJN-69	CH ₂	-	3-yodofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
64	GPJN-70	CH ₂	-	2-bromofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
65	GPJN-73	O-CH ₂ -CH ₂	-	fenilo	H	fenilo	H	H
66	GPJN-74	CH ₂	-	fenilo	H	3,4-diclorofenilo	H	H
67	GPJN-75	CH=CH-CH ₂	-	fenilo	H	fenilo	H	H
68	GPJN-76	CH ₂	(CH ₂) ₂	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H

69	GPJN-77	CH ₂	(CH ₂) ₃	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
70	GPJN-78	CH ₂	-	3,5-dibromofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
71	GPJN-79	CH ₂	-	3-bromofenilo	H	4-yodofenilo	H	H
72	GPJN-80	CH ₂	-	3-bromofenilo	H	4-clorofenilo	H	H
73	GPJN-81	CH ₂	CH=CH	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
74	GPJN-82	CH ₂	CH ₂ -O	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
75	GPJN-83	CH ₂	CH ₂ -S	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
76	GPJN-84	CH ₂	-	3-bromofenilo	H	3,4-diclorofenilo	H	H
77	GPJN-85	CH ₂	(CH ₂) ₄	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
78	GPJN-86	CH ₂	-	5-bromo-2-tienilo	H	4-bromofenilo	H	H
79	GPJN-87	CH ₂	-	3-(trifluorometil)fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
80	GPJN-88	CH ₂	-	fenilo	H	4-(trifluorometoxi)fenilo	H	H
81	GPJN-89	CH ₂	-	2,3,6-trifluorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
82	GPJN-90	CH ₂	-	2,5-difluorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
83	GPJN-91	CH ₂	-	fenilo	H	4-bromofenilo	H	Br
84	GPJN-94	CH ₂	-	fenilo	H	4-carboxifenilo	H	H
85	GPJN-95	CH ₂	-	fenilo	OH	4-bromofenilo	H	H
86	GPJN-96	CH ₂	-	fenilo	Cl	4-bromofenilo	H	H
87	GPJN-98	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₁	fenilo	H	fenilo	H	H
88	GPJN-99	(CH ₂) ₃	-	3-bromofenilo	H	fenilo	H	H
89	GPJN-100	O-CH ₂ -CH ₂	-	3-bromofenilo	H	fenilo	H	H
90	GPJN-103	CH ₂	-	fenilo	H	4-bromofenilo	H	Cl
91	GPJN-104	CH ₂	-	fenilo	H	4-bromofenilo	H	CH ₃
92	GPJN-105	CH ₂	-	2-fluorofenilo	H	fenilo	H	H
93	GPJN-106	CH ₂	-	2-fluorofenilo	H	2-metilfenilo	H	H

94	GPJN-107	CH ₂	-	2-fluorofenilo	H	3-metilfenilo	H	H
95	GPJN-108	CH ₂	-	2-fluorofenilo	H	4-metilfenilo	H	H
96	GPJN-109	CH ₂	-	fenilo	CH ₃	4-bromofenilo	H	H
97	GPJN-110	CH ₂	-	2-fluorofenilo	H	4-fenilo-fenilo	H	H
98	GPJN-111	CH ₂	CH ₂ -S	fenilo	H	4-fenilo-fenilo	H	H
99	GPJN-112	CH ₂	-	2-fluorofenilo	H	4-clorofenilo	H	H
100	GPJN-113	CH ₂	-	2-fluorofenilo	H	4-yodofenilo	H	H
101	GPJN-114	CH ₂	-	2-fluorofenilo	H	4-(1,1-dimetiletil)fenilo	H	H
102	GPJN-115	CH ₂	-	1-naftalenilo	H	4-fenil-fenilo	H	H
103	GPC-10	CH ₂	-	2,6-difluorofenilo	H	3,4-diclorofenilo	H	H
104	GPC-11	CH ₂	-	3-fluorofenilo	H	2,4-difluorofenilo	H	H
105	GPC-12	CH ₂	-	2,3,6-trifluorofenilo	H	2,4-difluorofenilo	H	H
106	GPC-13	CH ₂	-	2,5-difluorofenilo	H	2,4-difluorofenilo	H	H

PARTE A

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

- 5 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (2,00 g), ácido 2,6-difluorobenzoico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (50 g) se calentó a 180 °C durante 4 h con agitación. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. La mezcla resultante se neutralizó por adición de Na₂CO₃ sólido. El producto en bruto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 10 Se recristalizó en agua; cristales de color pardusco; pf: 189-190 °C; rendimiento: 60 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 13,20 (s a, 1H, NH), 9,04 (s a, 1H, H4), 8,37 (d a, 1H, H6, J=5,4 Hz), 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 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (2,00 g), ácido benzoico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (50 g) se calentó a 190 °C durante 3 h con agitación. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. La mezcla resultante se neutralizó por adición de Na₂CO₃ sólido. El producto en bruto se recogió por filtración, se lavó en agua y se secó. Se usó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 20 Se recristalizó en agua; cristales de color blancuzco; pf: 229-230 °C; rendimiento: 96 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) 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, arom., H), 7,64-7,50 (m, 4H, arom., H).

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

- 30 Se disolvió 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,500 g) en DMF seca (5 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 50 % (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadió en porciones bromuro de 2,6-difluorobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Finalmente, se añadió agua (50 ml), el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar la mezcla de producto en bruto.
- 35 Se recristalizó en acetato de etilo; cristales incoloros; pf: 195-197 °C; rendimiento: 65 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s a, 1H, H4), 8,09 (dd, 1H, H6, J=6,6, 1,7 Hz), 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 %), 127 (100 %); Anál. (C₁₉H₁₁F₄N₃) calculado: C 63,87 %, H 3,10 %, N 11,76 %, encontrado: 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)

- 40 Se preparó como se ha descrito 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 bencilo (0,444 g, 1,2 equivalentes).
- 45 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo y acetato de etilo; cristales de color blancuzco; pf: 180-181 °C (grados); rendimiento: 30 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (d a, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,25 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,5 Hz), 7,81 (d, 1H, H7, J=6,9 Hz), 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]fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-3)

- 50 Se preparó como se ha descrito 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).
- 55 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (25 ml) y acetato de etilo (60 ml); cristales incoloros; pf: 214-216 °C; rendimiento: 64 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (s a, 1H, H4), 8,39-8,32 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 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)

- 60 Se preparó como se ha descrito 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).
- 65 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (25 ml), acetato de etilo (50 ml) y metanol (4 ml); cristales incoloros; pf: 214-216 °C; rendimiento: 33 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 5,66 (s, 2H, CH₂).

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

Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (50 ml) y acetato de etilo (40 ml); cristales de color blancuzco; pf: 184-186 °C (grados); rendimiento: 14 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d a, 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)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-14)

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

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (7 ml); cristales de color blancuzco; pf: 44-46 °C; rendimiento: 44 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 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-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-7)

Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (25 ml) y acetato de etilo (65 ml); cristales incoloros; pf: 224-225 °C; rendimiento: 52 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 7,18-7,12 (m, 1H, arom., H), 5,80 (s, 2H, CH₂).

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

Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (27 ml); cristales incoloros; pf: 210-212 °C; rendimiento: 54 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 5,66 (s, 2H, CH₂).

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

Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (24 ml); cristales incoloros; pf: 211-212 °C; rendimiento: 55 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 5,66 (s, 2H, CH₂).

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

Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (30 ml); cristales incoloros; pf: 182-184 °C; rendimiento: 60 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 7,10-6,94 (m, 2H, arom., H), 5,61 (s, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, OCH₃).

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

Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (23 ml); cristales incoloros; pf: 157-158 °C; rendimiento: 62 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, 1H, H4, J=1,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 7,10-6,89 (m, 3H, arom., H),

5,61 (s, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃).

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

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

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (31 ml); cristales incoloros; pf: 211-212 °C; rendimiento: 52%; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (d, 1H, H₄, J=1,5 Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 6,99-6,92 (AA'BB', 2H, arom., H), 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)

- 15 Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (44 ml); cristales incoloros; pf: 223-224 °C; rendimiento: 60 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (d, 1H, H₄, J=1,6 Hz), 8,41-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 6,92 (d a, 1H, arom., H, J=7,0 Hz), 5,73 (s, 2H, CH₂), 2,32 (s, 3H, CH₃).

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

- 25 Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (15 ml); cristales incoloros; pf: 183-185 °C; rendimiento: 4 6%; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (d, 1H, H₄, J=1,5 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 5,61 (s, 2H, CH₂), 2,29 (s, 3H, CH₃).

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

- 35 Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (32 ml); cristales incoloros; pf: 206-208 °C; rendimiento: 57 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (d, 1H, H₄, J=1,5 Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 5,60 (s, 2H, CH₂), 2,28 (s, 3H, CH₃).

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

- 45 Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (37 ml); cristales incoloros; pf: 209-211 °C; rendimiento: 67 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,01 (s a, 1H, H₄), 8,41-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 5,76 (s, 2H, CH₂).

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

- 55 Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (34 ml); cristales incoloros; pf: 228-230 °C; rendimiento: 55 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,12 (d, 1H, H₄, J=1,5 Hz), 8,41-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 5,67 (s, 2H, CH₂).

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

- Se preparó como se ha descrito 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).

65

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (19 ml); cristales incoloros; pf: 205-206 °C; rendimiento: 56 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (d, 1H, H4, J=1,7 Hz), 8,40-8,33(m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 7,30-7,18 (m, 2H, arom., H), 5,64 (s, 2H, CH₂).

5

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

Se preparó como se ha descrito 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).

10

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (23 ml); cristales incoloros; pf: 213-215 °C; rendimiento: 49 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,39-8,33(m, 2H, arom., H), 8,17(dd, 1H, H6, J=6,7, 1,6 Hz), 7,71 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,53-7,35 (m, 7H, arom., H), 5,61 (s, 2H, CH₂), 1,24 (s, 9H, (CH₃)₃).

15

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

Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) y bromuro de 4-bromobencilo (0,461 g, 1,2 equivalentes).

20

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (26 ml); cristales incoloros; pf: 212-214 °C; rendimiento: 45 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,09 (s a, 1H, H4), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 7,52-7,37 (m, 5H, arom., H), 5,64 (s, 2H, CH₂).

25

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

Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) y 4-bromometil-benzonitrilo (0,362 g, 1,2 equivalentes).

30

Se recristalizó dos veces en éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (25 ml); cristales de color naranja pálido; pf: 93 °C (grados); rendimiento: 34 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 8,18 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,5 Hz), 7,91-7,85 (AA'BB', 2H, arom., H), 7,75 (d, 1H, H7, J=6,9 Hz), 7,61-7,55 (AA'BB', 2H, arom., H), 7,52-7,37 (m, 3H, arom., H), 5,77 (s, 2H, CH₂).

35

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

Se preparó como se ha descrito 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).

40

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (20 ml); cristales incoloros; pf: 230-232 °C; rendimiento: 50 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 8,19 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,6 Hz), 7,81-7,73 (m, 3H, arom., H), 7,65-7,59 (AA'BB', 2H, arom., H), 7,53-7,38 (m, 3H, arom., H), 5,78 (s, 2H, CH₂).

45

EJEMPLO 25 - preparación de clorhidrato 5-[[4-(4-Clorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-9 x HCl)

Se disolvieron 98 mg de 5-(4-cloro-bencil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-9) en diclorometano seco (18 ml) y a esta disolución se le añadió un equivalente de HCl (1 M en éter dietílico). Después de 2 horas el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el 70 % del clorhidrato; cristales incoloros; pf: 147-148 °C (grados).

50

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

Se preparó como se ha descrito 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).

55

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (50 ml); cristales de color blancuzco; pf: 215-216 °C; rendimiento: 39 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 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).

60

EJEMPLO 27 - preparación de 5-(2-naftalenilmetil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-26)

Se preparó como se ha descrito 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).

65

Se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo (20 ml) y etanol (8 ml); cristales incoloros; pf: 267 °C; rendimiento: 36 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (d, 1H, H4, J=1,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 8,23 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,7 Hz), 7,99-7,87 (m, 4H, arom., H), 7,74 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,60-7,37 (m, 6H, arom., H), 5,84 (s, 2H, CH₂).

5

EJEMPLO 28 - preparación de 2-fenil-5-(4-fenilbutil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-27)

Se preparó como se ha descrito 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).

10

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (11 ml); cristales incoloros; pf: 119-120 °C; rendimiento: 53 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 7,31-7,10 (m, 5H, arom., H), 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-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-28)

Se preparó como se ha descrito 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).

20

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (11 ml); cristales de color blancuzco; pf: 162-163 °C; rendimiento: 58 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (d, 1H, H4, J=1,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 5,57-5,47 (m, 1H, =CH), 5,06 (d a, 2H, CH₂, J=7,4 Hz), 1,86 (s a, 3H, CH₃), 1,77 (s a, 3H, CH₃).

25

EJEMPLO 30 - preparación de 5-etil-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-29)

Se preparó como se ha descrito 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).

30

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (5 ml) y acetato de etilo (12 ml); cristales incoloros; pf: 188 °C; rendimiento: 22 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 4,47 (c, 2H, CH₂, J=7,3 Hz), 1,52 (t, 3H, CH₃, J=7,3 Hz).

35

EJEMPLO 31 - preparación de 5-[2-[bis(1-metiletil)amino]etil]-2-fenil-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-30)

Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g), y clorhidrato de cloruro de 2-(diisopropilamino) de etilo (0,369 g, 1,2 equivalentes).

40

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (10 ml); cristales incoloros; pf: 151-152 °C; rendimiento: 57 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 4,36 (t, 2H, CH₂, J=5,4 Hz), 3,04-2,84 (m, 4H, 2 x CH and CH₂), 0,78 (d, 12H, 4 x CH₃, J=6,6 Hz).

45

EJEMPLO 32 - preparación de 2-fenil-5-(4-piridinilmetil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-31)

Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g), y clorhidrato de 4-clorometil-piridina (0,303 g, 1,2 equivalentes).

50

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (15 ml); cristales incoloros (higroscópico); rendimiento: 25 %; RMN ¹H (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, arom., H), 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, arom., H), 7,31-7,28 (m, 2H, piridina-H3/5), 5,74 (s, 2H, CH₂).

55

EJEMPLO 33 - preparación de 2-fenil-5-(2-piridinilmetil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-34)

Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g), y clorhidrato de 2-clorometil-piridina (0,303 g, 1,2 equivalentes).

60

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (17 ml); cristales incoloros; pf: 102-103 °C; rendimiento: 44 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (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, arom., H), 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, arom., H), 5,79 (s, 2H, CH₂).

65

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

Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g), y clorhidrato de 3-clorometil-piridina (0,303 g, 1,2 equivalentes).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (41 ml); cristales de color blancuzco; pf: 53 °C (grados); rendimiento: 46 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,76 (d a, 1H, piridina-H2), 8,57 (dd, 1H, piridina-H6, J=4,8, 1,6 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, 45H, arom., H), 5,71 (s, 2H, CH₂).

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

Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y 4-clorometil-bifenil (0,374 g, 1,2 equivalentes).

Se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y etanol (1,5 ml); cristales incoloros; pf: 247-248 °C; rendimiento: 65 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 5,71 (s, 2H, CH₂).

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

Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 3 a partir de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) y bromuro de 1-feniletel (0,341 g, 1,2 equivalentes).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (40 ml); cristales incoloros; pf: 190-192 °C; rendimiento: 57 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,13 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 6,01 (c, 1H, CH, J=7,0 Hz), 2,04 (d, 3H, CH₃, J=7,0 Hz).

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

Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (45 ml); cristales incoloros; pf: 191 °C; rendimiento: 73 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, arom., H), 8,23-8,15 (m, 2H, arom., H), 7,75 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,68-7,37 (m, 6H, arom., H), 7,25 (d a, 1H, arom., H, 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)

Se preparó como se ha descrito 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.

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (14 ml); cristales incoloros; pf: 188-189 °C; rendimiento: 36 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 4,28 (d, 2H, CH₂, J=7,4 Hz), 2,02-0,92 (m, 11H, ciclohexilo H).

EJEMPLO 39 - preparación de 5-(3-metilbutil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-38)

Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (17 ml); cristales incoloros; pf: 207 °C; rendimiento: 37 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,40-8,34 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 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)

Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (10 ml); cristales de color blancuzco; pf: 104-105 °C; rendimiento: 48 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,26 (dd, 1H, H6,

J=6,8, 1,4 Hz), 7,81 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,61-7,45 (m, 3H, arom., H), 7,30-7,13 (m, 4H, arom., H), 5,69 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 41 - preparación de 2-(2,6-difluorofenil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-40)

5 Se preparó como se ha descrito 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 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (8 ml); cristales de color blancuzco; pf: 186-188 °C; rendimiento: 29 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (s a, 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, arom., H), 5,78 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 42 - preparación de 2-(2,6-difluorofenil)-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-41)

15 Se preparó como se ha descrito 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).

20 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (8 ml); cristales de color blancuzco; pf: 186-187 °C; rendimiento: 26 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s a, 1H, H4), 8,08 (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-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-48)

25 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 después a 190 °C durante 2 h con agitación. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH 2 N y se extrajo con acetato de etilo (100 ml) seis veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar el producto en bruto, que se recristalizó en acetato de etilo (100 ml) para dar 2-etil-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 56 % como un polvo de color blanco.

30 Se disolvió 2-etil-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,245 g) en DMF seca (6 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 33 % (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Finalmente, se añadió agua (50 ml), el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar la mezcla de producto en bruto.

40 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (6 ml); cristales de color blancuzco; pf: 149-151 °C (grados.); rendimiento: 47 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) 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, arom., H), 7,39-7,32 (AA'BB', 2H, arom., H), 5,60 (s, 2H, CH₂), 2,84 (c, 2H, CH₂, J=7,5 Hz), 1,30 (t, 3H, CH₃, J=7,5 Hz).

EJEMPLO 44 - preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-clorofenil)-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-54)

45 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 2-clorobenzoico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190 °C durante 3 h con agitación. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. 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 recristalizó en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (17 ml) para dar 2-(2-clorofenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 67 % como un polvo de color blancuzco.

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

55 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (25 ml); polvo de color naranja pálido; pf: 190-192 °C; rendimiento: 33 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) 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, arom., H), 7,80 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,65-7,51 (m, 3H, arom., H), 7,46-7,38 (m, 4H, arom., H), 5,67 (s, 2H, CH₂).

60 EJEMPLO 45 - preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-clorofenil)-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-55)

65 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. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. 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 recristalizó en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (180 ml) para dar 2-

(3-clorofenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 63 % como un polvo de color blanco.

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

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (45 ml); polvo incoloro; pf: 155-157 °C; rendimiento: 42 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,16 (d, 1H, H4, J=1,5 Hz), 8,35-8,28 (m, 2H, arom., H), 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, arom., H), 5,66 (s, 2H, CH₂),

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

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. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. 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 recristalizó en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (110 ml) para dar 2-(4-clorofenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 47 % como un polvo incoloro.

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

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (25 ml); polvo de color blancuzco; pf: 214-215 °C; rendimiento: 67 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,39-8,32 (AA'BB', 2H, arom., H), 8,18 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,6 Hz), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, arom., H), 7,56-7,49 (AA'BB', 2H, arom., H), 7,44-7,38 (AA'BB', 2H, arom., H), 5,65 (s, 2H, CH₂).

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

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. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. 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 recristalizó en una mezcla de agua (50 ml) y etanol (7 ml) para dar 2-(2-piridinil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 55 % como un polvo de color blancuzco.

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

Se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo (75 ml) y etanol (10 ml); cristales de color marrón pálido; pf: 256-258 °C; rendimiento: 43 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,68 (ddd, 1H, piridina-H6), 8,40 (ddd, 1H, piridina-H), 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, arom., H), 7,45-7,37 (m, 3H, arom., H), 5,68 (s, 2H, CH₂).

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

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. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH sólido y la solución resultante se evaporó. El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El producto en bruto, obtenido de esta manera, se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y etanol (13 ml) para dar 2-(3-piridinil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 34 % como un polvo de color blancuzco.

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

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml), acetato de etilo (75 ml) y etanol (20 ml); polvo color de amarillo pálido; pf: 270-272 °C; rendimiento: 40 %; RMN ¹H (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, arom., H), 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, arom., H), 7,54-7,38 (m, 3H, arom., H), 5,66 (s, 2H, CH₂).

5

EJEMPLO 49 - preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(4-piridinil)-5H-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. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. 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 recristalizó en agua (55 ml) para dar 2-(4-piridil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 84 % como un polvo de color naranja pálido.

10

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

15

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (75 ml); polvo de color marrón pálido; pf: 190-194 °C (grados.); rendimiento: 40 %; RMN ¹H (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, arom., H), 7,83 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, arom., H), 7,45-7,39 (AA'BB', 2H, arom., H), 5,68 (s, 2H, CH₂).

20

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

Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido tiofeno-2-carboxílico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190 °C durante 3 h con agitación. Después se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. La mezcla resultante se neutralizó por adición de NaOH sólido 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 2-(2-tienil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 30 % como cristales de un color amarillo pálido.

30

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

35

Se recristalizó en acetato de etilo (70 ml); polvo de color amarillo pálido; pf: 230-231 °C; rendimiento: 24 %; RMN ¹H (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, arom., H), 7,43-7,37 (AA'BB', 2H, arom., H), 5,63 (s, 2H, CH₂).

40

EJEMPLO 51 - preparación de 2-bencil-5-[(4-bromofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]1 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 después a 150 °C durante 12 h con agitación. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. 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 recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (76 ml) para dar 2-bencil-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 57 como un polvo incoloro.

45

50

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

55

Se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y etanol (6,5 ml); polvo de color amarillo pálido; pf: 232-233 °C; rendimiento: 46 %; RMN ¹H (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, arom., H), 7,38-7,10 (m, 7H, arom., H), 5,65 (s, 2H, 5-CH₂), 4,17 (s, 2H, 2-CH₂).

60

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

Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 1-naftóico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190 °C durante 3 horas con agitación. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. La mezcla resultante se hizo alcalina por adición de NaOH sólido y el precipitado resultante se recogió por filtración y

65

se secó. El producto en bruto se recristalizó en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (130 ml) para dar 2-(1-naftalenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 47 % como un polvo de color blancuzco.

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

10 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml), acetato de etilo (50 ml) y etanol (5 ml); polvo de color amarillo pálido; pf: 210-213 °C (grados); rendimiento: 22 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,73 (m, 1H, arom., H), 9,22 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,52 (dd, 1H, arom., H, J=7,2, 1,4 Hz), 8,23 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 8,03-7,95 (m, 2H, arom., H), 7,83 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,65-7,41 (m, 7H, arom., H), 5,68 (s, 2H, CH₂).

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

Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 2-naftóico (1 equivalente) y ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 190 °C durante 3 horas con agitación. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. 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 recristalizó en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (400 ml) para dar 2-(2-naftalenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 28 % como un polvo incoloro.

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

30 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (60 ml); polvo de color naranja pálido; pf: 133-138 °C (grados.); rendimiento: 52 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,93 (s a, 1H, arom., H), 8,51 (dd, 1H, arom., H, J=8,6, 1,6 Hz), 8,19 (dd, 1H, H6, J=6,7, 1,4 Hz), 8,10-7,90 (m, 3H, arom., H), 7,76 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,65-7,50 (m, 4H, arom., H), 7,52-7,39 (AA'BB', 2H, arom., H), 5,67 (s, 2H, CH₂).

35 EJEMPLO 54 - preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-52)

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 h con agitación. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo/agua. 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 recristalizó en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (20 ml) para dar 2-(2-fluorofenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 87 % como un polvo de color blancuzco.

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

50 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (25 ml); polvo de color blancuzco; pf: 156 °C; rendimiento: 53 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,35-8,26 (m, 1H, arom., H), 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, arom., H), 7,52-7,24 (m, 5H, arom., H), 5,66 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 55 - preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-[(1E)-2-feniletetil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN- 81)

55 Una mezcla de 3,4-diaminopiridina (0,500 g) y ácido cinámico (2,036 g, 3 equivalentes) se calentó a 160 °C durante 24 h con agitación. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con éter de diisopropilo. El sólido restante se disolvió en acetato de etilo y la solución resultante se extrajo con una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La fase orgánica se secó y se evaporó para dar 0,580 g de un sólido de color marrón pálido. La recristalización a partir de una mezcla de éter de diisopropilo (20 ml) y acetato de etilo (31 ml) dio 2-[(1E)-2-feniletetil]-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina al 30 % como un polvo de color blancuzco.

65 Se disolvió 2-[(1E)-2-feniletetil]-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,250 g) en DMF seca (3 ml) Y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 33 % (1,5 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después se añadió en porciones bromuro de 4-bromobencilo (1,2 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Finalmente, se añadió agua (30 ml), el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el producto en bruto.

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (35 ml); polvo de color marrón pálido; pf: 212-214 °C (grados.); rendimiento: 27 %; RMN ¹H (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, arom., H), 7,48-7,30 (m, 6H), 5,63 (s, 2H, CH₂).

5

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

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

10

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

15

20

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (30 ml); polvo de color marrón pálido; pf: 168-170 °C (grados); rendimiento: 32 %; RMN ¹H (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, arom., H), 7,48-7,14 (m, 6H, arom., H), 7,18-7,09 (m, 1H, arom., H), 5,63 (s, 2H, N-CH₂), 4,41 (s, 2H, S-CH₂).

25

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

Se preparó como se ha descrito 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).

30

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

35

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

Se preparó como se ha descrito 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).

40

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (25 ml); cristales de color blancuzco; pf: 167 °C; rendimiento: 53 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (d, 1H, H4, J=1,4 Hz), 8,35-8,26 (m, 1H, arom., H), 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, arom., H), 5,68 (s, 2H, CH₂).

45

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

Se preparó como se ha descrito 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).

50

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

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

55

Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (58 ml); cristales incoloros; pf: 235 °C; rendimiento: 59 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,35-8,26 (m, 1H, arom., H), 8,21 (dd, 1H, H6, J=6,8, 1,6 Hz), 7,77 (d, 1H, H7, J=6,8 Hz), 7,52-7,24 (m, 7H, arom., H), 5,64 (s, 2H, CH₂), 1,25 (s, 9H, (CH₃)₃).

60

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

65

Se preparó como se ha descrito 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).

Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (5 ml) y acetato de etilo (43 ml); polvo de color blancuzco; pf: 216 °C; rendimiento: 23 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77-9,71 (m, 1H, arom., H), 9,28 (d, 1H, H4, J=1,6 Hz), 8,53 (dd, 1H, arom., H, J=7,2, 1,2 Hz), 8,29 (dd, 1H, H6, J=6,6, 1,6 Hz), 8,02-7,32 (m, 15H, arom., H), 5,75 (s, 2H, CH₂).

5

EJEMPLO 62 - preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-2-(fenoximetil)-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-82)

Se preparó de forma análoga al ejemplo 56 usando ácido fenoxiacético en lugar de ácido feniltioacético.

10 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml) y acetato de etilo (30 ml); polvo color blancuzco; pf: 168-169 °C; rendimiento: 31 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) 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, arom., H), 7,42-7,35 (AA'BB', 2H, arom., H), 7,31-6,86 (m, 5H, arom., H), 5,65 (s, 2H, N-CH₂), 5,28 (s, 2H, O-CH₂).

15 EJEMPLO 63 - preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-4-cloro-2-fenil-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-96)

Se preparó como se ha descrito 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).

20 Se purificó por cromatografía en columna (diclorometano: metanol = 20:1); cristales incoloros; pf: 245-250 °C; rendimiento: 11 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, 1H, H6, J=6,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, arom., H), 7,83 (d, 1H, H7, J=6,7 Hz), 7,63-7,57 (AA'BB', 2H, arom., H), 7,55-7,43 (m, 3H, arom., H), 7,21-7,15 (AA'BB', 2H, arom., H), 5,88 (s, 2H, CH₂).

25 EJEMPLO 64 - preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-4-hidroxi-2-fenil-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-95) (= 5-[(4-bromofenil)metil]-1,4-dihidro-4-oxo-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina)

30 Se disolvió 5-[(4-bromofenil)metil]-4-cloro-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-96) (véase ejemplo 63) (0,200 g) en DMF (5 ml) y se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio acuoso (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 24 h. Después se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se neutralizó por adición de HCl 2 N. El precipitado se recogió por filtración para dar el producto en bruto.

35 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (25 ml) y acetato de etilo (23 ml); polvo incoloro; pf: 268-270 °C; rendimiento: 81 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17-8,13 (m, 2H, arom., H), 7,59-7,44 (m, 6H, arom., H), 7,28-7,23 (AA'BB', 2H, arom., H), 6,67 (d a, 2H, H7, J=6,8 Hz), 5,21 (s, 2H, CH₂).

EJEMPLO 65 - preparación de 5-[(4-bromofenil)metil]-7-cloro-2-fenil-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-103)

40 Se preparó como se ha descrito en el ejemplo 3 a partir de 7-cloro-2-fenil-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) (preparada como se ha descrito 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).

45 Se recristalizó en una mezcla de éter de diisopropilo (10 ml), acetato de etilo (35 ml) y etanol (2ml); cristales incoloros; pf: 215-217 °C; rendimiento: 48 %; RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) 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, arom., H), 7,65-7,59 (AA'BB', 2H, arom., H), 7,54-7,44 (m, 5H, arom., H), 5,65 (s, 2H, CH₂).

En analogía a los ejemplos anteriores, se prepararon los siguientes compuestos adicionales:

50 5-[(2-bromofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-42)

5-[(3-bromofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-43)

55 2-[(2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil]-benzocitrilo (GPJN-44)

3-[(2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil]-benzocitrilo (GPJN-45)

2-fenil-5-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-46)

60 2-fenil-5-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-47)

5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-fluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-50)

5-[(4-bromofenil)metil]-2-(3-fluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-51)

65

5-[(4-bromofenil)metil]-2-(2-metilfenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-59)

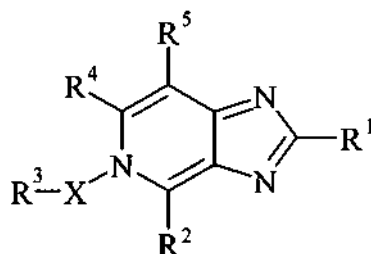
- 5-(((4-bromofenil)metil]-2-(3-metilfenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-60)
- 5-(((4-bromofenil)metil]-2-(4-metilfenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-61)
- 5 5-(((4-bromofenil)metil]-2-(3-metoxifenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-64)
- 2-((3-bromofenil)-5-[(4-bromofenil)metil]- 5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-65)
- 10 N,N-dimetil-3-[5-[(4-bromofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il]-bencenamina (GPJN-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)
- 15 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)
- 20 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)
- 25 5-(((4-bromofenil)metil]-2-(2-feniletil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-76)
- 5-(((4-bromofenil)metil]-2-(3-fenilpropil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-77)
- 30 5-(((4-bromofenil)metil]-2-(3,5-dibromofenil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-78)
- 2-((3-bromofenil)-5-[(4-yodofenil)metil]- 5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-79)
- 2-((3-bromofenil)-5-[(4-clorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-80)
- 35 2-((3-bromofenil)-5-[(3,4-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)
- 40 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)
- 45 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)
- 50 7-bromo-5-[(4-bromofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-91)
- ácido 4-[2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-5-il]-benzoico (GPJN-94)
- 2-bencil-5-(2-feniletil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-98)
- 55 2-((3-bromofenil)-5-(3-fenilpropil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-99)
- 2-((3-bromofenil)-5-(2-fenoxietil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-100)
- 5-(((4-bromofenil)metil]-7-metil-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-104)
- 60 5-bencil-2-(2-fluorofenil)-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)
- 65 2-((2-fluorofenil)-5-[(3-metilfenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-107)

ES 2 525 483 T3

- 2-((2-fluorofenil)-5-[(4-metilfenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-108)
- 5-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-2-[(feniltio)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-111)
- 5 5-(((3,4-diclorofenil)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)
- 10 5-(((2,4-difluorofenil)metil)-2-(2,3,6-trifluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPC-12)
- 2-((2,5-difluorofenil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPC-13)

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de imidazo[4,5-c]piridina de fórmula (II):

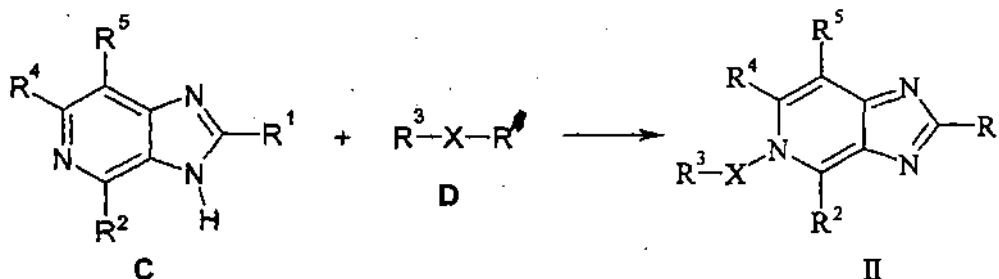


II

5

en la que:

- 10 - R¹ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sustituido con 0-2 R⁶; 1-naftilo sustituido con 0-3 R⁶; 2-naftilo sustituido con 0-3 R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₅₋₇;
- R², R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre 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;
- 15 - X se selecciona entre el grupo -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -SCH₂-CH₂-; -NR¹⁰-CH₂-CH₂-; cicloalquilideno C₃₋₇; -C(CH₃)₂-; -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-; -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-; -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-; -CH=CH-CH₂-;
- R³ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R¹⁷; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros aromático que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sustituido con 0-2 R¹⁷; 1-naftilo sustituido con 0-3 R¹⁷; 2-naftilo sustituido con 0-3 R¹⁷; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₄₋₁₀ con la condición que el doble enlace no puede estar adyacente a un nitrógeno;
- 20 - R⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente entre 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 entre 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 5-6 miembros;
- 25 - R⁹ y R¹⁸ se seleccionan independientemente entre H; OH; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; NR¹⁵R¹⁶; fenilo;
- R¹⁰ se selecciona entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
- R¹² se selecciona entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
- 30 - R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; C(=O)R¹²; y
- R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar una imidazo[4,5-c]piridina representada por la fórmula estructural (C) con un agente alquilante representado por la fórmula estructural R³ - X - R¹ (D) en la que R¹ es cloro o bromo, de acuerdo con el siguiente esquema:



35

en un disolvente apropiado con adición de base a temperatura ambiente.

2. Un proceso para preparar un compuesto de imidazo[4,5-c]piridina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

40

- R¹ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sustituido con 0-2 R⁶; 1-naftilo sustituido con 0-3 R⁶; 2-naftilo sustituido con 0-3 R⁶; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalquenilo C₅₋₇;
- R², R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre 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 entre el grupo -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;
 - R³ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R¹⁷; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros aromático que
 5 contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sustituido con 0-2 R¹⁷; 1-naftilo sustituido
 con 0-3 R¹⁷; 2-naftilo sustituido con 0-3 R¹⁷; cicloalquilo C₃₋₇; cicloalqueno C₄₋₇ con la condición que el doble
 enlace no esté adyacente a un nitrógeno;
 - R⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente entre 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 entre H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; C(=O)R¹²;
 10 alternativamente, R⁷ y R⁸, junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo de 5-6
 miembros;
 - R⁹ y R¹⁸ se seleccionan independientemente entre H; OH; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi C₁₋₆ lineal o
 ramificado; NR¹⁵R¹⁶; fenilo;
 - R¹² se selecciona entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
 15 - R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; C(=O)R¹²; y
 - R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo, o una sal
 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un proceso para preparar un compuesto de imidazo[4,5-c]piridina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

20 - R¹ se selecciona entre fenilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que
 contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sin sustituir o sustituidos con 1-2 R⁶; 1-
 naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; 2-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; cicloalquilo C₃₋₇;
 cicloalqueno C₅₋₇;
 25 - R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno;
 - X se selecciona entre el grupo -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;
 - R³ se selecciona entre fenilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros
 aromático que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sin sustituir o sustituidos
 con 1-2 R¹⁷; 1-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷; 2-naftilo sustituido con 0-3 R¹⁷; cicloalquilo C₃₋₇;
 30 cicloalqueno C₅₋₇ con la condición que el doble enlace no esté adyacente a un nitrógeno;
 - cada R⁶ y R¹⁷ se selecciona independientemente entre 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)R⁹; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
 - R⁹ se selecciona entre H; OH; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; NR¹⁵R¹⁶; fenilo;
 - cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente entre H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; C(=O)R¹²; y
 35 - cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un proceso para preparar un compuesto de imidazo[4,5-c]piridina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

40 - R¹ se selecciona entre fenilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que
 contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sin sustituir o sustituido con 1-2 R⁶; 1-
 naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶; 2-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R⁶;
 - R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno;
 - X se selecciona entre -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;
 45 - R³ se selecciona entre fenilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷; anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros
 aromático que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de O, N, y S, sin sustituir o sustituidos
 con 1-3 R¹⁷; 1-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷; 2-naftilo sin sustituir o sustituido con 1-3 R¹⁷;
 - cada R⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente entre 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)R⁹; fenilo; fenoxi; bencilo; hidroximetilo;
 50 - R⁹ se selecciona entre H; OH; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado; NR¹⁵R¹⁶; fenilo;
 - cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente entre H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo; C(=O)R¹²; y
 - cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo H; alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; fenilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 5. Un proceso para preparar un compuesto de imidazo[4,5-c]piridina de acuerdo con una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 4, en el que el anillo heterocíclico aromático se selecciona entre el grupo que consiste en
 piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazoilo, tiazolilo,
 isoxazolilo, pirazolilo e isotiazolilo.

60 6. Un proceso para preparar un compuesto de imidazo[4,5-c]piridina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R²,
 R⁴ y R⁵ son hidrógeno, y se seleccionan entre el grupo identificado en la tabla siguiente:

ES 2 525 483 T3

Entrada	X	R ¹	R ³
1	CH ₂	2,6-difluorofenilo	2,6-difluorofenilo
2	CH ₂	2,6-difluorofenilo	fenilo
3	(CH ₂) ₂	2,6-difluorofenilo	fenilo
4	CH ₂	fenilo	2,6-difluorofenilo
5	CH ₂	fenilo	fenilo
6	CH ₂	fenilo	2-clorofenilo
7	CH ₂	fenilo	3-clorofenilo
8	CH ₂	fenilo	4-clorofenilo
9	CH ₂	fenilo	2-metoxifenilo
10	CH ₂	fenilo	3-metoxifenilo
11	CH ₂	fenilo	4-metoxifenilo
12	(CH ₂) ₃	fenilo	fenilo
13	CH ₂	fenilo	4-metilfenilo
14	CH ₂	fenilo	4-(1,1-dimetiletil)fenilo
15	CH ₂	fenilo	2-fluorofenilo
16	CH ₂	fenilo	3-fluorofenilo
17	CH ₂	fenilo	4-fluorofenilo
18	CH ₂	fenilo	2-metilfenilo
19	CH ₂	fenilo	3-metilfenilo
20	CH ₂	fenilo	4-bromofenilo
21	CH ₂	fenilo	4-cianofenilo
22	CH ₂	fenilo	4-(trifluorometil)fenilo
23	CH ₂	fenilo	5-cloro-2-tienilo
24	CH ₂	fenilo	2-naftilo
25	(CH) ₄	fenilo	fenilo
26	CH ₂	fenilo	4-piridinilo
27	CH ₂	fenilo	4-fenil-fenilo
28	CH(CH ₃)	fenilo	fenilo
29	CH ₂	fenilo	2-piridinilo
30	CH ₂	fenilo	3-piridinilo
31	CH ₂	fenilo	1-naftilo
32	CH ₂	fenilo	ciclohexilo
33	CH ₂	2,6-difluorofenilo	4-fluorofenilo
34	CH ₂	2,6-difluorofenilo	2,4-difluorofenilo
35	CH ₂	2,6-difluorofenilo	2,4,6-trifluorofenilo
36	CH ₂	fenilo	2-bromofenilo

ES 2 525 483 T3

37	CH ₂	fenilo	3-bromofenilo
38	CH ₂	fenilo	2-cianofenilo
39	CH ₂	fenilo	3-cianofenilo
40	CH ₂	fenilo	2-(trifluorometil)fenilo
41	CH ₂	fenilo	3-(trifluorometil)fenilo
43	CH ₂	4-piridilo	4-bromofenilo
44	CH ₂	3-fluorofenilo	4-bromofenilo
45	CH ₂	4-fluorofenilo	4-bromofenilo
46	CH ₂	2-fluorofenilo	4-bromofenilo
47	CH ₂	2-tienilo	4-bromofenilo
48	CH ₂	2-clorofenilo	4-bromofenilo
49	CH ₂	3-clorofenilo	4-bromofenilo
50	CH ₂	4-clorofenilo	4-bromofenilo
51	CH ₂	3-piridilo	4-bromofenilo
52	CH ₂	2-piridilo	4-bromofenilo
53	CH ₂	2-metilfenilo	4-bromofenilo
54	CH ₂	3-metilfenilo	4-bromofenilo
55	CH ₂	4-metilfenilo	4-bromofenilo
56	CH ₂	1-naftilo	4-bromofenilo
57	CH ₂	2-naftilo	4-bromofenilo
58	CH ₂	3-metoxifenilo	4-bromofenilo
59	CH ₂	3-bromofenilo	4-bromofenilo
60	CH ₂	3-(dimetilamino)fenilo	4-bromofenilo
62	CH ₂	fenilo	4-yodofenilo
63	CH ₂	3-yodofenilo	4-bromofenilo
64	CH ₂	2-bromofenilo	4-bromofenilo
65	O-CH ₂ -CH ₂	fenilo	fenilo
66	CH ₂	fenilo	3,4-diclorofenilo
67	CH=CH-CH ₂	fenilo	fenilo
70	CH ₂	3,5-dibromofenilo	4-bromofenilo
71	CH ₂	3-bromofenilo	4-yodofenilo
72	CH ₂	3-bromofenilo	4-clorofenilo
76	CH ₂	3-bromofenilo	3,4-diclorofenilo
78	CH ₂	5-bromo-2-tienilo	4-bromofenilo
79	CH ₂	3-(trifluorometil)fenilo	4-bromofenilo
80	CH ₂	fenilo	4-(trifluorometoxi)fenilo
81	CH ₂	2,3,6-trifluorofenilo	4-bromofenilo
82	CH ₂	2,5-difluorofenilo	4-bromofenilo

84	CH ₂	fenilo	4-carboxifenilo
88	(CH ₂) ₃	3-bromofenilo	fenilo
89	O-CH ₂ -CH ₂	3-bromofenilo	fenilo
92	CH ₂	2-fluorofenilo	fenilo
93	CH ₂	2-fluorofenilo	2-metilfenilo
94	CH ₂	2-fluorofenilo	3-metilfenilo
95	CH ₂	2-fluorofenilo	4-metilfenilo
97	CH ₂	2-fluorofenilo	4-fenil-fenilo
99	CH ₂	2-fluorofenilo	4-clorofenilo
100	CH ₂	2-fluorofenilo	4-yodofenilo
101	CH ₂	2-fluorofenilo	4-(1,1-dimetiletil)fenilo
102	CH ₂	1-naftilo	4-fenil-fenilo
103	CH ₂	2,6-difluorofenilo	3,4-diclorofenilo
104	CH ₂	3-fluorofenilo	2,4-difluorofenilo
105	CH ₂	2,3,6-trifluorofenilo	2,4-difluorofenilo
106	CH ₂	2,5-difluorofenilo	2,4-difluorofenilo

- 5 7. Un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de imidazo[4,5-c]piridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho compuesto se combina con un catión seleccionado entre el grupo que consiste en iones metálicos alcalinos y alcalinotérreos e iones amonio y amino cuaternarios.
- 10 8. Un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de imidazo[4,5-c]piridina de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho catión es un ión metálico alcalino o alcalinotérreo y en el que dicho proceso comprende la etapa de hacer reaccionar dicho compuesto de imidazo[4,5-c]piridina con el hidróxido metálico.
- 15 9. Un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de imidazo[4,5-c]piridina de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que dicho catión se selecciona entre el grupo que consiste en Li⁺, Na⁺ y K⁺.
- 20 10. Un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de imidazo[4,5-c]piridina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende hacer reaccionar dicho compuesto de imidazo[4,5-c]piridina con un ácido orgánico o inorgánico.
- 25 11. Un proceso para preparar una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de imidazo[4,5-c]piridina de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho ácido orgánico o inorgánico se selecciona entre el grupo constituido por ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico y p-aminosalicílico.