

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2003.07.03</b>	(73) Titular(es): <b>GILEAD SCIENCES, INC.</b> <b>333 LAKESIDE DRIVE FOSTER CITY, CA 94404</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>2002.07.03 GB 0215293</b> <b>2003.06.10 GB 0313251</b>	<b>K.U. LEUVEN RESEARCH &amp; DEVELOPMENT BE</b> <b>GERHARD PÜRSTINGER AT</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2011.06.15</b>	(72) Inventor(es): <b>ERIK DE CLERCQ BE</b> <b>GERHARD PÜRSTINGER AT</b> <b>JOHAN NEYTS BE</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2014.10.01</b> <b>238/2014</b>	(74) Mandatário: <b>JOÃO LUÍS PEREIRA GARCIA</b> <b>RUA CASTILHO, 167 2º 1070-050 LISBOA PT</b>

(54) Epígrafe: **INIBIDORES VIRAIS**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO REFERE-SE A UMA CLASSE DE COMPOSTOS DE IMIDAZO[4,5-C]PIRIDINA QUE SÃO ÚTEIS PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE UM INFEÇÃO VIRAL, E PARA INIBIR A REPLICAÇÃO DE UM VÍRUS DA FAMÍLIA FLAVIVIRIDAE OU PICORNAVIRIDAE TAL COMO VÍRUS VDVB, VHC OU COCXSACKIE. ESTA INVENÇÃO REFERE-SE A UM PROCESSO PARA PREPARAR ESTA CLASSE DE COMPOSTOS DE IMIDAZO[4,5-C]PIRIDINA.

## **RESUMO**

### **INIBIDORES VIRAIS**

Esta invenção refere-se a uma classe de compostos de imidazo[4,5-c]piridina que são úteis para o tratamento ou prevenção de uma infecção viral, e para inibir a replicação de um vírus da família Flaviviridae ou Picornaviridae tal como vírus VDVB, VHC ou Cocxsackie. Esta invenção refere-se a um processo para preparar esta classe de compostos de imidazo[4,5-c]piridina.

## DESCRIÇÃO

### INIBIDORES VIRAIS

#### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo para preparar uma série de novos derivados de imidazo[4,5-c]piridina, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, que são úteis para tratar ou prevenir infecções virais e para fabricar uma medicina para tratar ou prevenir infecções virais, particularmente infecções com vírus que pertencem à família da Flaviviridae e Picomaviridae e mais preferentemente infecções com vírus da hepatite C (VHC).

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A família da Flaviviridae consiste em 3 gêneros, os pestivírus, os flavivírus e os hepacivírus e também contém o vírus da hepatite G (VHG/GBV-C) que não foi ainda designado a um gênero. Os Pestivírus tais como o Vírus da Febre Suína Clássica (VFSC), Vírus da Diarreia Viral Bovina (VDVB) e o Vírus da Doença Limitrofe (VDL) causam infecções em criação doméstica (respetivamente porcos, gado e ovelha) e são responsáveis por perdas econômicas significativas no mundo todo. VDVB, o representante prototípico do gênero pestivírus é ubíquo e causa uma série de manifestações clínicas, incluindo absorção, teratogénese, problemas respiratórios, doença debilitante crónica, disfunção do sistema imune e predisposição às infecções virais e bacterianas secundárias e pode também causar a doença fatal aguda. Fetos de gado podem ser infetados persistentemente com o VDVB, estes animais permanecem virémicos por toda a vida e servem como uma fonte contínua para a expansão do vírus nos rebanhos.

As vacinas são usadas em alguns países com graus variáveis de sucesso para controlar a doença do pestivírus.

Em outros países, a seleção e abate dos animais são usados para conter a deflagração da doença do pestivírus.

A *World Health Organization* estima que mundialmente 170 milhões de pessoas (3 % da população do mundo) estão cronicamente infetadas com o VHC. Estes veículos crônicos estão em risco de desenvolver cirrose e/ou cancro no fígado. Em estudos com um seguimento de 10 a 20 anos, a cirrose se desenvolveu em 20 a 30 % dos pacientes, de 1 a 5 % dos quais pode desenvolver cancro no fígado durante os próximos dez anos. A única opção de tratamento disponível hoje é a utilização de interferão  $\alpha$ -2 (ou sua forma pegilada) sozinho ou combinado com ribavirina. No entanto, a resposta confirmada é apenas observada em cerca de 40 % dos pacientes e o tratamento é associado a sérios efeitos adversos. Existe assim uma necessidade urgente com relação a inibidores potentes e seletivos da replicação do VHC a fim de tratar infeções com VHC. Além disso, o estudo de inibidores específicos da replicação do VHC tem sido estorvado pelo fato de que não é possível propagar o VHC (eficientemente) em cultura celular. Visto que o VHC e os pestivírus pertencem à mesma família de vírus e partilham muitas similaridades (organização do genoma, produtos de gene análogos e ciclo de replicação), o pestivírus foi adotado como um modelo e substituto para o VHC. Por exemplo, o VDVB é estritamente relacionado com o vírus da hepatite C (VHC) e usado como um vírus substituto no desenvolvimento de medicamentos para a infeção pelo VHC.

O composto 3-[(2-dipropilamino)etil]tio]-5H-1,2,4-triazino[5,6-b] indol tem sido relatado seletivamente inibir a replicação do VDVB e outros pestivírus (Baginski SG *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 05 de Julho de 2000; 97(14):7981-6). Atualmente, não existe nenhuma estratégia de tratamento disponível para o controlo de infeções causadas pelos pestivírus.

Os vírus de coxsackie pertencem ao grupo dos

enterovírus, família Picornaviridae. Eles causam um grupo heterogêneo de infecções incluindo herpangina, meningite asséptica, uma síndrome semelhante ao frio comum, uma síndrome semelhante a poliomielite não-paralítica, pleurodinia epidêmica (uma doença aguda, febril, infecciosa geralmente ocorrendo em epidêmicos), síndrome da mão do pé e da boca, pancreatite pediátrica e adulta e miocardite grave.

Atualmente, somente pleconaril (3-1,3,5-dimetil-4-[[3-metil-5-isoxazolil)propil]fenil]-5-(trifluorometil-1,2,4-oxadiazol)) e enviroxima (2-amino-1-(isopropilsulfonyl)-6-benzimidazol fenil cetona oxima) foram estudados clinicamente para o tratamento de infecções com os enterovírus. Pleconaril é um assim chamado "inibidor da função de cápside"; enviroxima impede a formação do intermediário replicativo do ARN. A enviroxima resultou em benefício clínico e virológico apenas modesto em alguns estudos e nenhum benefício em outras coisas. A resposta clínica com pleconaril foi observada em alguns estudos, mas o composto não foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (audiência de 18 de Março de 2002).

As Patentes US números 4.914.108, 4.990.518, 4.988.707, 5.227.384, 5.302.601 e 5.486.525 descrevem derivados de [4,5-c] imidazopiridina 5-substituída úteis no tratamento de doenças ou distúrbios mediados pelo fator de ativação das plaquetas. Os compostos foram observados inibir a ligação <sup>3</sup>H-PAF nas plaquetas humanas.

O documento EP 1132381 descreve ésteres de ácido 2,2-dimetilpropiónico que compreendem uma estrutura de benzimidazol que tem uma atividade inibidora de elastase.

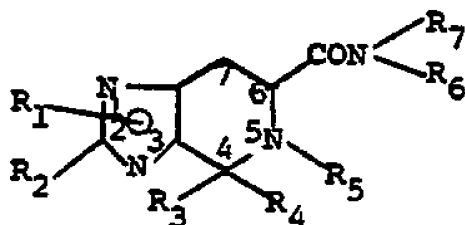
O documento WO 96/1192 descreve compostos da fórmula geral Ar1-Q-Ar2-Y-R-Z, em que Z é opcionalmente uma [4,5-c] imidazopiridina que são propostos como inibidores da LTA4 hidrolase úteis para o tratamento de doenças inflamatórias mediadas pela produção de LTB<sub>4</sub>.

O documento WO 96/12703 descreve compostos heteroariltioalquil tiofenólicos que têm atividade inibidora de 5-lipoxigenase que são sugeridos serem úteis no tratamento de condições mediadas pela 5-lipoxigenase.

Os Chemical Abstracts acc no. 1987:18435 e Chemical Abstracts acc no. 1983:594812 descrevem a síntese de dois derivados de imidazo[4,5-b] e imidazo[4,5-c]piridina substituídos com grupos de piperazinilo e furanilo.

O documento EP 1162196 descreve compostos de anel fusionado para a utilização como agentes terapêuticos para a hepatite C. O anel de 5 e 6 membros fusionado é preparado a partir de átomos de carbono ou átomos de azoto opcionalmente substituídos e opcionalmente um átomo de oxigênio, enxofre ou átomo de azoto substituído no anel de 5 elementos. O documento WO 95/02597 descreve derivados de imidazo[4,5-c]piridina não-substituídos na N5 com atividade antiviral.

O documento GB 2 158 440A revela um derivado de 4,5,6,7-tetrahidroimidazol[4,5-c]piridina de fórmula geral (I):



em que  $R_1$ , que é ligado ao átomo de azoto na posição 1 ou 3, é um átomo de hidrogénio; um grupo  $C_1-C_4$  alquilo ou  $C_2-C_4$  alquenilo de cadeia linear ou ramificada; ou um grupo benzilo opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de a)  $C_1-C_4$  alcoxi, b)  $C_1-C_4$  alquiltio, c) flúor, d) cloro, e) bromo, f) trifluorometilo, g) nitro, e h) metilenodioxi;  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  são independentemente hidrogénio; um grupo  $C_1-C_4$  alquilo ou  $C_2-C_4$  alquenilo de cadeia linear ou ramificada; um grupo  $C_3-C_7$  cicloalquilo; um grupo fenilo ou benzilo opcionalmente

substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de a) a h) como foi definido acima; ou  $R_3$  e  $R_4$ , juntamente com o átomo de carbono ao qual são unidos, formam um anel  $C_3-C_7$ ;  $R_8$  e  $R_7$  são independentemente hidrogénio; um grupo  $C_1-C_4$  alquilo ou  $C_2-C_4$  alquenilo de cadeia linear ou ramificada; um grupo  $C_3-C_7$  cicloalquilo; um grupo fenilo ou benzilo opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de a) a h) como foi definido acima; um adamantilo ou um grupo adamantanometilo; ou  $R_6$  e  $R_7$ , juntamente com o átomo de azoto ao qual são unidos, para um anel heterocíclico de cinco, seis ou sete membros que pode conter um ou mais outros heteroátomos selecionados a partir de 0 e  $NR_2$  em que  $R_2$  é como foi definido acima; e  $R_5$  representa um grupo de fórmula  $-C(=O)-R_2$ ,  $-C(=O)-OR_2$ ,  $R_2$  ou  $-C(=Y)-NH-R_6$  em que  $R_2$  é como foi definido acima, mas não é um grupo fenilo quando  $R_5$  é  $R_2$ , e  $Y$  representa um átomo de oxigénio ou enxofre; e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

Em vista de seu valor farmacológico importante, existe uma necessidade de processos para preparar fármacos que têm atividade antiviral, opcionalmente atividade seletiva contra os vírus que pertencem à família Flaviviridae incluindo o vírus da hepatite C, e contra os vírus que pertencem à família Picornavidae.

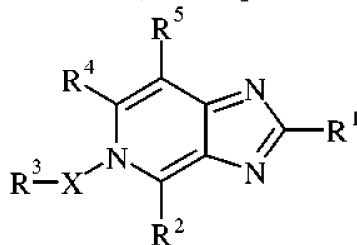
### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

Na presente invenção, processos para preparar novos compostos antivirais seletivos, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos estão a ser proporcionados. Os compostos são derivados de imidazo[4,5-c]piridina e foi mostrado que eles possuem uma ampla atividade antiviral. Os elementos das famílias Flaviviridae e Picornaviridae estão a ser inibidos. A presente invenção demonstra que os compostos inibem a replicação de VDVB, VHC e Vírus de

coxsackie. Além disso, a atividade anti-VDVB dos compostos baseia-se na inibição da enzima polimerase viral do VDVB. Portanto, estes derivados de imidazo[4,5-c]piridina constituem uma nova classe potente de compostos antivirais que podem ser usados no tratamento e prevenção de infecções virais em animais, mamíferos e seres humanos, mais especificamente para o tratamento e prevenção de infecções por VDVB, VHC e Vírus de coxsackie.

A presente invenção refere-se aos processos para preparar derivados de imidazo[4,5-c]piridina, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. A invenção ainda refere-se aos processos para preparar compostos que tem atividade antiviral, mais especificamente aos processos para preparar derivados de imidazo[4,5-c]piridina que inibem a replicação dos vírus. Mais particularmente, a invenção refere-se aos processos para preparar derivados de imidazo[4,5-c]piridina que inibem a replicação dos vírus da família Flaviviridae e Picornaviridae e ainda mais especificamente aos compostos que inibem a replicação de VDVB (Vírus da Diarreia Viral Bovina), VHC (Vírus da Hepatite C) e Vírus de coxsackie.

A presente invenção refere-se a processos para preparar compostos de fórmula (II), e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos que são úteis num tratamento de infecção viral ou para fabricar um medicamento para tratar infecções virais, em que:



## II

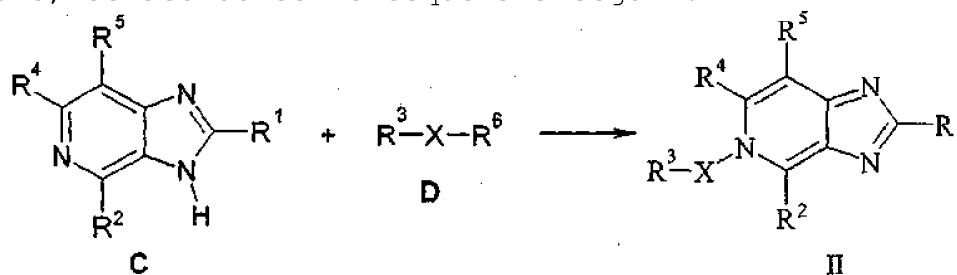
- R<sup>1</sup> é selecionado a partir de fenilo substituído com 0-3 R<sup>6</sup>; anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S,



- substituído com 0-2 R<sup>6</sup>; 1-naftilo substituído com 0-3 R<sup>6</sup>; 2-naftilo substituído com 0-3 R<sup>6</sup>; C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; C<sub>4-5-7-10</sub> cicloalquenilo;
- R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>9</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;
  - X é selecionado a partir do grupo -CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -SCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -NR<sup>10-CH</sup><sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; C<sub>3-7</sub> cicloalquilideno; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-;
  - R<sup>3</sup> é selecionado a partir de fenilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros (benzoanelado) contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, substituído com 0-2 R<sup>17</sup>; 1-naftilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; 2-naftilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; C<sub>4-10</sub> cicloalquenilo com a condição de que a ligação dupla não pode estar adjacente a um azoto;
  - R<sup>6</sup> e R<sup>17</sup> são independentemente selecionados a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>18</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;
  - R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são independentemente selecionados a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; C(=O)R<sup>12</sup> ou R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup>, juntamente com o azoto ao qual são unidos, combinam para formar um anel de 5-6 membros;
  - R<sup>9</sup> e R<sup>18</sup> são independentemente selecionados a partir de H; OH; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; fenilo;
  - R<sup>10</sup> é selecionado a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;

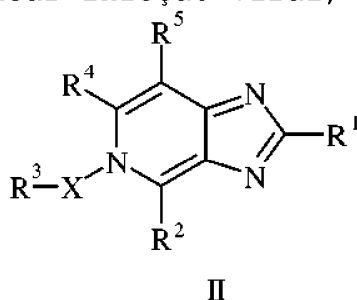
- $R^{12}$  é selecionado a partir do grupo H;  $C_{1-6}$  alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;
- $R^{13}$  e  $R^{14}$  são independentemente selecionados a partir de H;  $C_{1-6}$  alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;  $C(=O)R^{12}$ ; e
- $R^{15}$  e  $R^{16}$  são independentemente selecionados a partir do grupo H;  $C_{1-6}$  alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;

o dito processo que compreende fazer reagir uma imidazo[4,5-c]piridina representada pela fórmula estrutural (C) com um agente alquilante representado pela fórmula estrutural  $R^3 - X - R^6$  (D) em que  $R^6$  é cloro ou bromo, de acordo com o esquema a seguir:



num solvente apropriado sob adição de base em temperatura ambiente.

Outra forma de realização da presente invenção refere-se a processos para preparar compostos de fórmula (II), e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, que são úteis num tratamento de infecção viral ou para fabricar um medicamento para tratar infecção viral, em que:



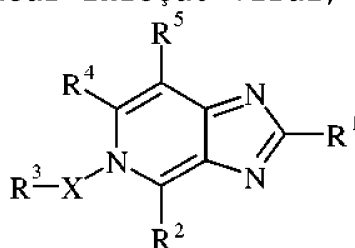
- $R^1$  é selecionado a partir de fenilo substituído com 0-3  $R^6$ ; anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S,

- substituído com 0-2 R<sup>6</sup>; 1-naftilo substituído com 0-3 R<sup>6</sup>; 2-naftilo substituído com 0-3 R<sup>6</sup>; C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; C<sub>45-7-10</sub> cicloalquenilo;
- R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>9</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;
  - X é selecionado a partir do grupo -CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-;
  - R<sup>3</sup> é selecionado a partir de fenilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros (benzoanelado) contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, substituído com 0-2 R<sup>17</sup>; 1-naftilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; 2-naftilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; C<sub>4-7</sub> cicloalquenilo com a condição de que a ligação dupla não pode estar adjacente a um azoto;
  - R<sup>6</sup> e R<sup>17</sup> são independentemente selecionados a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>18</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;
  - R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são independentemente selecionados a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; C(=O)R<sup>12</sup>; alternativamente, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup>, juntamente com o azoto ao qual são unidos, combinam para formar um anel de 5-6 membros;
  - R<sup>9</sup> e R<sup>18</sup> são independentemente selecionados a partir de H; OH; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; fenilo;
  - R<sup>12</sup> é selecionado a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;
  - R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são independentemente selecionados a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;

$C(=O)R^{12}$ ; e

- $R^{15}$  e  $R^{16}$  são independentemente selecionados a partir do grupo H;  $C_{1-6}$  alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;

Outra forma de realização da presente invenção refere-se a processos para preparar compostos de fórmula (II), e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos que são úteis num tratamento de infecção viral ou para fabricar um medicamento para tratar infecção viral, em que:



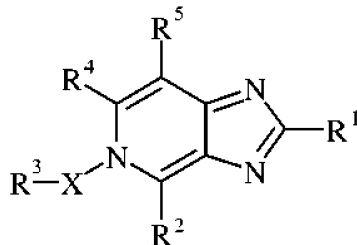
## II

- $R^1$  é selecionado a partir de fenilo não substituído ou substituído com 1-3  $R^6$ ; anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, não substituído ou substituído com 1-2  $R^6$ ; 1-naftilo não substituído ou substituído com 1-3  $R^6$ ; 2-naftilo não substituído ou substituído com 1-3  $R^6$ ;  $C_{3-7}$  cicloalquilo;  $C_{5-7}$  cicloalqueno;
- $R_2$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são hidrogénio;
- X é selecionado a partir do grupo  $-CH_2-$ ;  $-CH(CH_3)-$ ;  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ;  $-OCH_2-CH_2-$ ;  $-CH=CH-CH_2-$ ;
- $R^3$  é selecionado a partir de fenilo não substituído ou substituído com 1-3  $R^{17}$ ; anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros (benzoanelado) contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, não substituído ou substituído com 1-2  $R^{17}$ ; 1-naftilo não substituído ou substituído com 1-3  $R^{17}$ ; 2-naftilo substituído com 0-3  $R^{17}$ ;  $C_{3-7}$  cicloalquilo;  $C_{5-7}$  cicloalqueno com a condição de que a ligação dupla não pode estar adjacente a um azoto;
- Cada  $R^6$  e  $R^{17}$  é independentemente selecionado a partir do

grupo H; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>9</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;

- R<sup>9</sup> é selecionado a partir de H; OH; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; fenilo;
- Cada R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> é independentemente selecionado a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; C(=O)R<sup>12</sup>; e
- Cada R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;

Ainda outra forma de realização da presente invenção compreende processos para preparar os compostos de fórmula (II), e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, que são úteis num tratamento de infecção viral ou para fabricar um medicamento para tratar infecção viral, em que:



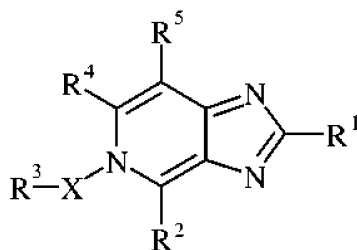
## II

- R<sup>1</sup> é selecionado a partir de fenilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>; anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, não substituído ou substituído com 1-2 R<sup>6</sup>; 1-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>; 2-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>;
- R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são hidrogénio;
- X é selecionado a partir de -CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-;
- R<sup>3</sup> é selecionado a partir de fenilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>; anel heterocíclico aromático de

5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>; 1-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>; 2-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>;

- Cada R<sup>6</sup> e R<sup>17</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>9</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;
- R<sup>9</sup> é selecionado a partir de H; OH; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; fenilo;
- Cada R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> é independentemente selecionado a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; C(=O)R<sup>12</sup>; e
- Cada R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo.

Particularmente, uma forma de realização da presente invenção compreende processos para preparar compostos de fórmula (II), e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, que são úteis num tratamento de infecção viral ou para fabricar um medicamento para tratar infecção viral, em que:



II

- R<sup>1</sup> é selecionado a partir de fenilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>; anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, não substituído ou substituído com 1-

- 2 R<sup>6</sup>; 1-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>; 2-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>;
- R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são hidrogénio;
  - X é selecionado a partir de -CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-;
  - R<sup>3</sup> é selecionado a partir de fenilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>; anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, não substituído ou substituído com 1-2 R<sup>17</sup>; 1-naftilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; 2-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>;
  - Cada R<sup>6</sup> e R<sup>17</sup> é independentemente selecionado a partir de hidrogénio; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>9</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;
  - R<sup>9</sup> é selecionado a partir de H; OH; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; fenilo;
  - Cada R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> é independentemente selecionado a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; C(=O)R<sup>12</sup>; e
  - Cada R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo.

De acordo com uma forma de realização particular, a presente invenção refere-se a processos para preparar compostos selecionados a partir do seguinte grupo de compostos, e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, que são úteis num tratamento de infeção viral ou para fabricar um medicamento para tratar infeções virais:

2-((2,6-Difluorofenil)-5-[(2,6-difluorofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPRTI-8);

5-Benzil-2-(2,6-difluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-1);

5-[(2,6-Difluorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-3);  
5-Benzil-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-4);  
2-Fenil-5-(3-fenilpropil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-14);  
5-[(2-Clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-7);  
5-[(3-Clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-8);  
5-[(4-Clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-9);  
5-[(2-Metoxifenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-11);  
5-[(3-Metoxifenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-12);  
5-[(4-Metoxifenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-13);  
5-[(4-Metilfenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-15);  
5-[(2-Fluorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-17);  
5-[(3-Fluorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-18);  
5-[(4-Fluorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-19);  
5-[(2-Metilfenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-20);  
5-[(3-Metilfenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-21);  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-22) 4-[(2-Fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil]-benzonitrilo (GPJN-23);  
2-Fenil-5-[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-24);  
Cloridrato de 5-[(4-clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-



imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-9 x HCl);  
5-[(5-Cloro-2-tienil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-25);  
5-((2-Naftalenilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-26);  
2-Fenil-5-(4-fenilbutil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-27);  
5-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-32);  
2-Fenil-5-(1-feniletil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-33);  
5-((1-Naftalenilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-36);  
2-((2,6-Difluorofenil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-40);  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-52);  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-54);  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-55);  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(4-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-56);  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-piridinil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-58);  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-tienil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-53);  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(1-naftalenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-62);  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-naftalenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-63);  
5-[(4-Iodofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-68);  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-50);

5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3-metilfenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-60);  
 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3-metoxifenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-64);  
 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3-bromofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-65);  
 5-[(4-Clorofenil)metil]-2-(3-bromofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-80);  
 5-[(4-Clorofenil)metil]-2-(3-clorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina;  
 5-((2-Fenoxi-etil)-2-fenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-73);  
 5-((3-Fenil-prop-2-en-1-il)-2-fenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-75);  
 2-((3-Bromofenil)-5-[(4-iodofenil)metil])-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-79);  
 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-[(feniltio)metil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-83);  
 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-87);  
 5-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-110);  
 5-[(4-Clorofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-112);  
 2-((2-Fluorofenil)-5-[(4-iodofenil)metil])-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-113); e  
 5-[[4-(1,1-Dimetiletal)fenil]metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-114);

#### **DESCRIÇÃO FORMENORIZADA**

Em cada uma das seguintes definições, o número de átomos de carbono representa o número máximo de átomos de carbono geralmente de uma forma ideal presente no substituinte ou ligante; fica entendido que onde indicado de outra maneira no presente pedido, o número de átomos de

carbono representa o número máximo ideal de átomos de carbono para este substituinte ou ligante particular.

O termo "C<sub>1-18</sub> alquilo" como é usado no presente documento refere-se a um hidrocarboneto normal, secundário ou terciário C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>. Exemplos são metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propil(i-Bu), 2-butilo (s-Bu) 2-metil-2-propilo (t-Bu), 1-pentilo (n-pentil), 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 e ciclohexilo. O termo também inclui C<sub>1-18</sub> halo-alquilos, que é um C<sub>1-18</sub> alquilo que possui pelo menos um halogênio.

Como é usado no presente documento e a não ser que de outro modo indicado, o termo "C<sub>3-10</sub> cicloalquilo" significa um radical monovalente de hidrocarboneto saturado monocíclico que tem de 3 a 10 átomos de carbono, tal como, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo e similares, ou um radical monovalente de hidrocarboneto saturado policíclico C<sub>7-10</sub> que tem de 7 a 10 átomos de carbono tais como, por exemplo, norbornilo, fencilo, trimetiltricicloheptilo ou adamantilo.

Como é usado no presente documento e a não ser que de outro modo indicado, o termo "C<sub>3-10</sub> cicloalquileno" refere-se a um radical de hidrocarboneto cíclico de 3 a 10 átomos de carbono, e que tem dois centros de radical monovalente derivados pela remoção de dois átomos de hidrogênio dos mesmos ou dois átomos de carbono diferentes de um alcano de origem; isto é, o radical de hidrocarboneto divalente correspondente ao C<sub>3-10</sub> cicloalquilo definido acima.

Os termos "C<sub>2-18</sub> alquenilo" e "C<sub>3-10</sub> cicloalquenilo" como é usado no presente documento é hidrocarboneto C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>

normal, secundário ou terciário e respectivamente cíclico  $C_{3-10}$  com pelo menos um local (geralmente de 1 a 3, preferivelmente 1) de insaturação, isto é, um ligação dupla carbono-carbono  $sp^2$ . Exemplos incluem, mas não são limitados a eles: etileno ou vinilo ( $-CH=CH_2$ ), alilo ( $-CH_2CH=CH_2$ ), ciclopentenilo ( $-C_5H_7$ ), e 5-hexenilo ( $-CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ ). A ligação dupla pode estar na configuração cis ou trans.

O termo "anel heterocíclico" como é usado no presente documento significa piridilo, diidroipiridilo, tetraidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetraidrotiofenilo, tetraidrotiofenilo oxidado por enxofre, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo, indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetraidrofuranilo, bis-tetraidrofuranilo, tetraidropiranilo, bis-tetraidropiranilo, tetraidroquinolinilo, tetraidroisoquinolinilo, decaidroquinolinilo, octaidroisoquinolinilo, 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, indolizinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazol, purinilo, 4H-quinolizinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo,  $\beta$ -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo, morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotienilo, benzotiazolilo e

isatinoilo.

Por meio de exemplo, os anéis heterocíclicos ligados a carbono são ligados na posição 2, 4, 5 ou 6 de uma piridina, posição 3, 4, 5, ou 6 de uma piridazina, posição 2,4, 5, ou 6 de uma pirimidina, posição 2, 3, 5, ou 6 de uma pirazina, posição 2, 3, 4, ou 5 de um furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ou tetraidropirrol, posição 2, 4, ou 5 de um oxazol, imidazol ou tiazol, posição 3, 4, ou 5 de um isoxazol, pirazol, ou isotiazol, posição 2 ou 3 de um aziridina, posição 2, 3, ou 4 de uma azetidina, posição 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 de uma quinolina ou posição 1, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 de uma isoquinolina. Ainda mais tipicamente, os heterociclos ligados a carbono incluem 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 ou 5-tiazolilo.

Por meio de exemplo, os anéis heterocíclicos ligados a azoto são ligados na posição 1 de uma aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, posição 2 de um isoindol, ou isoindolina, posição 4 de um morfolino, e posição 9 de um carbazol, ou  $\beta$ -carbolina. Ainda mais tipicamente, heterociclos ligados a azoto incluem 1-aziridilo, 1-azettedilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo e 1-piperidinilo.

Como é usado no presente documento e a não ser que de outro modo indicado, os termos "C<sub>1-18</sub> alcoxi" referem-se a substituintes em que um C<sub>1-18</sub> alquilo é unido a um átomo de oxigénio através de uma ligação simples, tal como, mas não se limita a metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, e similares.

Como é usado no presente documento e a não ser que de outro modo indicado, o termo halogénio significa qualquer átomo selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo e iodo.

Qualquer designação de substituinte que for observada em mais do que um local em um composto desta invenção será independentemente selecionada.

Como aqui usado e a não ser que de outra maneira selecionada, o termo "aminoácido" se refere a um radical derivado de uma molécula que tem a fórmula química  $H_2N-CHR^{28}-COOH$ , em que  $R^{28}$  é o grupo lateral dos átomos que caracterizam o tipo de aminoácido; dita molécula pode ser um dos 20 aminoácidos de ocorrência natural ou qualquer aminoácido de ocorrência não natural. Os ésteres dos aminoácidos incluídos dentro desta definição são substituídos em um ou mais grupos de carboxilo com  $C_{1-6}$  alquilo. Este é o caso mesmo quando o aminoácido for ligado através do carboxilo porque alguns aminoácidos contêm mais do que um grupo de carboxilo, e neste caso o carboxilo não ligado opcionalmente é esterificado.

$R^{28}$  é alquilo  $C_1-C_6$  ou alquilo  $C_1-C_6$  substituído com amino, carboxilo, amida, carboxilo (assim como ésteres, como observado acima), hidroxilo, arilo  $C_6-C_7$ , guanidinilo, imidazolilo, indolilo, sulfidrilo, sulfóxido, e/ou alquilfosfato.  $R^{28}$  também é tomado juntamente com o aminoácido  $\alpha$  azoto para formar um resíduo de prolina ( $R^{27}$  é  $-(CH_2)_3-$ ). No entanto,  $R^{28}$  é geralmente o grupo lateral de um aminoácido de ocorrência natural tal como H,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-CHCH_3-CH_2-CH_3$ ,  $-CH_2-C_6H_5$ ,  $-CH_2CH_2-S-CH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(OH)-CH_3$ ,  $-CH_2-SH$ ,  $-CH_2-C_6H_4OH$ ,  $-CH_2-CO-NH_2$ ,  $-CH_2-CH_2-CO-NH_2$ ,  $-CH_2-COOH$ ,  $-CH_2-CH_2-COOH$ ,  $-(CH_2)_4-NH_2$  e  $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)-NH_2$ .  $R^{28}$  também inclui 1-guanidinoprop-3-ilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo, imidazol-4-ilo, indol-3-ilo, metoxifenilo e etoxifenilo.

Opcionalmente, o resíduo de aminoácido é um resíduo

hidrofóbico tal como aminoácidos de mono- ou di-alquilo ou arilo, ácidos de cicloalquilamino e outros mais. Opcionalmente, o resíduo não contém um substituinte de sulfidrilo ou guanidino.

Os resíduos de aminoácido de ocorrência natural são aqueles encontrados naturalmente nos vegetais, animais ou micróbios, especialmente as suas proteínas. Os polipeptídeos mais típicos serão substancialmente compostos de tais resíduos de aminoácido de ocorrência natural. Estes aminoácidos são glicina, alanina, valina, leucina, serina, treonina, cisteína, metionina, ácido glutâmico, ácido aspártico, lisina, hidroxilisina, arginina, histidina, fenilalanina, tirosina, triptofano, prolina, asparagina, glutamina e hidroxipropilo. Adicionalmente, os aminoácidos não naturais, por exemplo, valanina, fenilglicina e homoarginina são também incluídos.

Geralmente, apenas um de qualquer local na molécula parental é substituído com um aminoácido, embora esteja dentro do âmbito desta invenção para introduzir aminoácidos em mais do que um local permitido. Em geral, o grupo de  $\alpha$ -amino ou  $\alpha$ -carboxilo do aminoácido é ligado ao restante da molécula, isto é, grupos de carboxilo ou amino nas cadeias laterais de aminoácido geralmente não são usados para formar as ligações de amida com o composto parental (embora estes grupos possam necessitar de serem protegidos durante a síntese dos conjugados).

Os ésteres de aminoácido opcionalmente são hidrolizáveis *in vivo* ou *in vitro* sob condições ácidas (pH < 3) ou básicas (pH > 10). Opcionalmente, eles são substancialmente estáveis no trato gastrointestinal dos seres humanos, mas são hidrolisados enzimaticamente no sangue ou em ambientes intracelulares.

Os substituintes opcionalmente são designados com ou sem ligações. Independente das indicações de ligação, se um substituinte for polivalente (com base em sua posição na

estrutura referida), então qualquer uma e todas as orientações possíveis do substituinte são planejadas.

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" como aqui usado significa as formas de sal não tóxicas terapeuticamente ativas que os compostos são capazes de formar. Portanto, os compostos desta invenção opcionalmente compreendem sais dos compostos anexos, especialmente sais não tóxicos farmacologicamente aceitáveis contendo, por exemplo, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> e Mg<sup>2+</sup>. Tais sais podem incluir aqueles derivados mediante a combinação de cátions apropriados tais como íons de metal alcalino e alcalino terroso ou íons de amino amônio quaternário com uma fração de anião ácido, tipicamente ácido carboxílico. Os compostos da invenção podem ser ou positivos ou negativos. Quaisquer contra-íons associados são tipicamente ditados pelos métodos de síntese e/ou isolamento pelos quais os compostos são obtidos. Os contra-íons típicos incluem, mas não são limitados a eles, amônio, sódio, potássio, lítio, haletos, acetato, trifluoroacetato, etc., e misturas destes. Será compreendido que a identidade de qualquer contra-ião associado não é um aspecto crítico da invenção, e que a invenção abrange os compostos em associação com qualquer tipo de contra-ião. Além do mais, como os compostos podem existir em uma variedade de formas diferentes, a invenção é destinada a abranger não apenas as formas dos compostos que estão em associação com os contra-íons (por exemplo, sais secos), mas também as formas que não estão em associação com os contra-íons (por exemplo, soluções aquosas ou orgânicas). Os sais de metal tipicamente são preparados pela reação do hidróxido de metal com um composto desta invenção. Exemplos de sais de metal que são preparados desta maneira são os sais contendo Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>. Um sal de metal menos solúvel pode ser precipitado a partir da solução de um sal mais solúvel mediante a adição do composto de metal adequado. Além disso, os sais podem ser



formados a partir da adição de ácido de certos ácidos orgânicos e inorgânicos aos centros básicos, tipicamente aminas, ou aos grupos acídicos. Exemplos de tais ácidos apropriados incluem, por exemplo, os ácidos inorgânicos tais como ácidos hidroalícos, por exemplo, ácido clorídrico ou bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e outros mais; ou ácidos orgânicos tais como, por exemplo, acético, propanoico, hidroxiaacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico (isto é, etanodioico), malónico, sucínico (isto é, ácido butanodioico), maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, ciclohexanossulfâmico, salicílico (isto é, 2-hidroxibenzóico), p-aminossalicílico e similares.

Também incluídos dentro do âmbito desta invenção são os sais dos compostos parentais com um ou mais aminoácidos, especialmente os aminoácidos de ocorrência natural encontrados como componentes de proteína. O aminoácido tipicamente é aquele que transporta uma cadeia lateral com um grupo básico ou acídico, por exemplo, lisina, arginina ou ácido glutâmico, ou um grupo neutro tal como glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina ou leucina.

Os compostos da invenção também incluem seus sais fisiologicamente aceitáveis. Exemplos de sais fisiologicamente aceitáveis dos compostos da invenção incluem os sais derivados de uma base apropriada, tais como um metal alcalino (por exemplo, sódio), um alcalino terroso (por exemplo, magnésio), amônio e  $NX_4^+$  (em que X é alquilo  $C_1-C_4$ ). Os sais fisiologicamente aceitáveis de um átomo de hidrogênio ou um grupo amino incluem sais de ácidos carboxílicos orgânicos tais como ácidos acético, benzoico, láctico, fumárico, tartárico, maleico, malónico, málico, isotiônico, lactobiônico e sucínico; os ácidos sulfônicos orgânicos, tais como ácidos metanossulfônico,

etanossulfônico, benzenossulfônico e p-toluenossulfônico; e ácidos inorgânicos, tais como ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico e sulfâmico. Os sais fisiologicamente aceitáveis de um composto contendo um grupo hidroxil incluem o anião de dito composto em combinação com um cátion adequado tal como  $\text{Na}^+$  e  $\text{NX}_4^+$  (em que X tipicamente é independentemente selecionado de H ou um grupo alquila  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ). Entretanto, os sais de ácidos ou bases que não são fisiologicamente aceitáveis podem também ser úteis, por exemplo, na preparação ou purificação de um composto fisiologicamente aceitável. Todos os sais, quer sim quer não derivados de um ácido ou base fisiologicamente aceitável, estão dentro do âmbito da presente invenção.

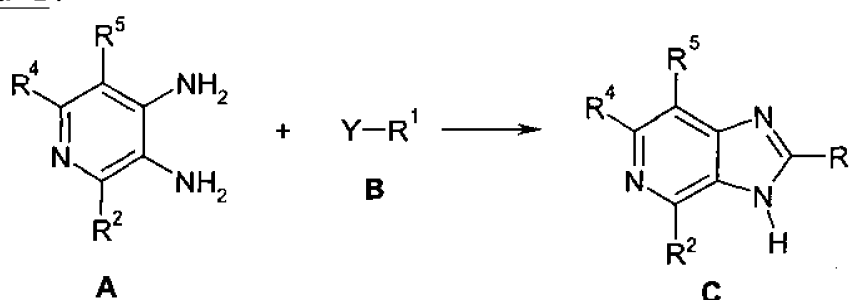
Os compostos de fórmula (II) podem ser preparados enquanto se usa uma série de reações químicas bem conhecidas pelos peritos na especialidade, conjuntamente preparando o processo para a preparação dos ditos compostos e exemplificado mais adiante. Os processos descritos ainda são apenas propostos como exemplos e por nenhum meio são destinados a limitar o âmbito da presente invenção.

#### Métodos gerais e materiais para a preparação dos compostos da invenção

Os compostos de acordo com a invenção são convenientemente preparados em duas etapas; conhecidas para a pessoa versada. Primeiro, uma 3,4-diaminopiridina (substituído) (A) é reagida com B para dar imidazo[4,5-c]piridinas C (esquema 1). Se Y for  $\text{COOH}$ , então a ciclização é realizada sob catálise ácida (preferivelmente em ácido polifosfórico numa temperatura entre 90 e 200 °C); outros métodos incluem a reação em ácido clorídrico a 4 N na temperatura de refluxo ou próxima numa temperatura entre 90 e 180 °C (para os ácidos carboxílicos alifáticos). No caso de grupos sensíveis a ácido como alcoxi ou tiofeno, a reação pode ser realizada

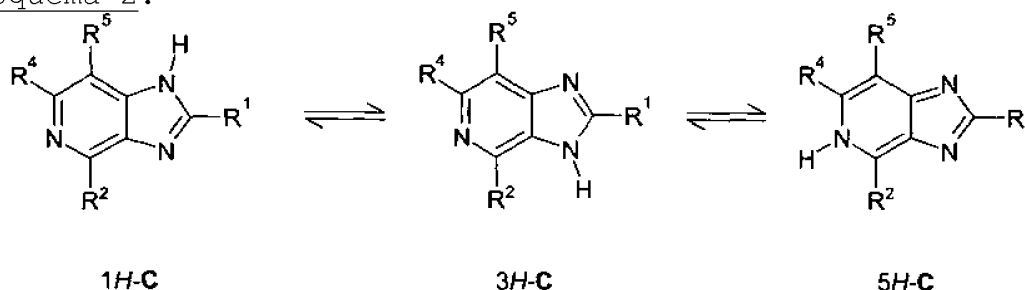
em oxiclreto de fósforo numa temperatura entre 70 e 120 °C. Alternativamente, a reação com aldeídos ( $Y = \text{CHO}$ ) ou seus produtos de adição de bissulfeto sob condições oxidativas (nitrobenzeno, DDQ, acetato de cobre(II),  $\text{O}_2$ , enxofre, etc.) dá imidazo[4,5-c]piridinas C. Outros métodos são a reação de 3,4-diaminopiridinas (substituído) (A) com ortoésteres ( $Y = \text{C}(\text{OR})_3$ ), anidridos ( $Y = \text{OCOR}$ ) ou halogenetos ácidos ( $Y = \text{COX}$ ), etc.

Esquema 1:



As imidazo[4,5-c]piridinas C podem ser formuladas em três formas tautoméricas (1*H*, 3*H* ou 5*H*), como mostrado no esquema 2.

Esquema 2:

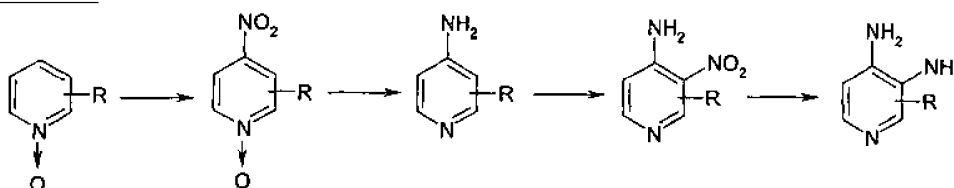


Os substituintes ( $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$  e/ou  $\text{R}^5 \neq \text{H}$ ) podem ser introduzidos por duas maneiras: i) ou por ciclização de uma 3,4-diaminopiridina apropriadamente substituído A ou ii) por introdução do(s) substituinte(s) na imidazo[4,5-c]piridina C. Por exemplo, os halogéneos podem ser introduzidos na posição 7 da imidazo[4,5-c]piridina C mediante a halogenação direta ( $\text{R}^5 = \text{Br}$ : com bromo em ácido acético ou com NBS em ácido acético;  $\text{R}^5 = \text{Cl}$ : com cloro em ácido acético ou com NCS em ácido acético). Outro exemplo é

a nitração direta ( $R^5 = \text{NO}_2$ ), seguido pela redução para dar o grupo de amino ( $R^5 = \text{NH}_2$ ). Os substituintes na posição 4 da imidazo[4,5-c]piridina C podem ser introduzidos, por exemplo, através dos N<sup>5</sup>-óxidos de imidazo[4,5-c]piridina correspondentes.

3,4-diaminopiridinas substituídas podem, por exemplo, ser preparadas de acordo com a seguinte via (esquema 3): Nitração ( $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) de um N-óxido de piridina 2- ou 3-substituído dá o produto de 4-nitro correspondente. A dupla redução do N-óxido e do grupo nitro com ferro em ácido acético dá a 4-aminopiridina 2- ou 3-substituído. Subsequente nitração ( $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ) e redução do grupo nitro com ferro numa mistura de ácido clorídrico concentrado e etanol dá as 3,4-diaminopiridinas substituídas.

Esquema 3:



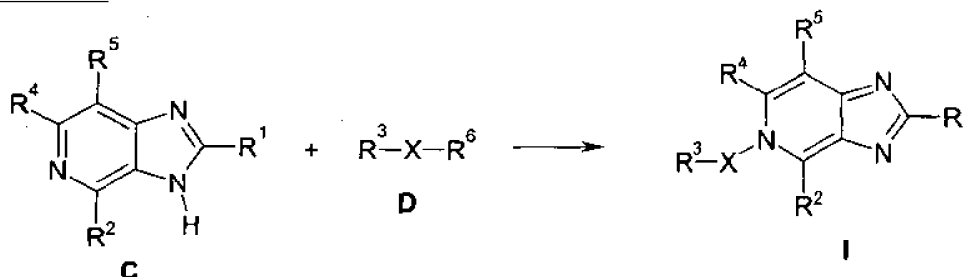
No caso das piridinas 3-substituídas como materiais de partida 3,4-diaminopiridinas 5-substituídas são obtidas. A nitração de 4-aminopiridinas 2-substituídas dá misturas de 3- e 4-nitropiridinas, com 3-nitração como a reação predominante.

4-amino-2-metoxi-3-nitropiridina pode ser preparada mediante a reação de 4-amino-2-cloro-3-nitropiridina com metóxido de sódio. 4-aminopiridinas 3-substituídas podem também ser preparadas pela substituição eletrofílica de 4-aminopiridinas (por exemplo, cloração, bromação etc.). 4-Amino-3-bromo-5-nitropiridina pode ser obtida pela bromação de 4-amino-3-nitropiridina.

A segunda etapa e final é a reação das imidazo[4,5-c]piridinas C com um agente de alquilação D ( $R^6 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{etc.}$ ) num solvente apropriado (preferentemente DMF) sob adição de uma base (preferentemente hidróxido de sódio

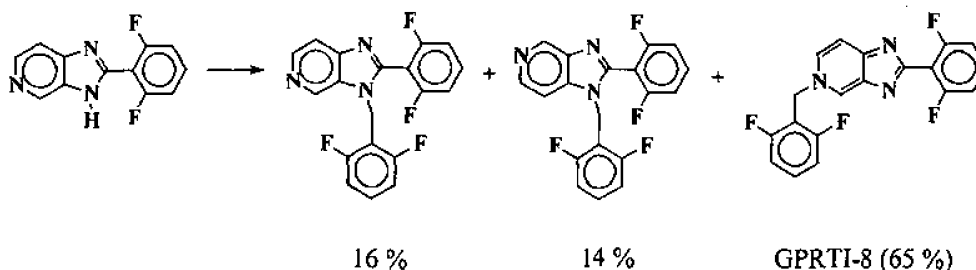
aquoso) em temperatura ambiente (esquema 4).

Esquema 4:



Esta reação dá misturas de três produtos (alquilação no N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup> ou N<sup>5</sup> da imidazo[4,5-c]piridina C, respectivamente). Por exemplo, a reação de imidazo[4,5-c]piridina C (R<sup>1</sup> = 2,6-difluorofenilo, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H) com brometo de 2,6-difluorobenzilo daria a seguinte mistura (esquema 5):

Esquema 5:



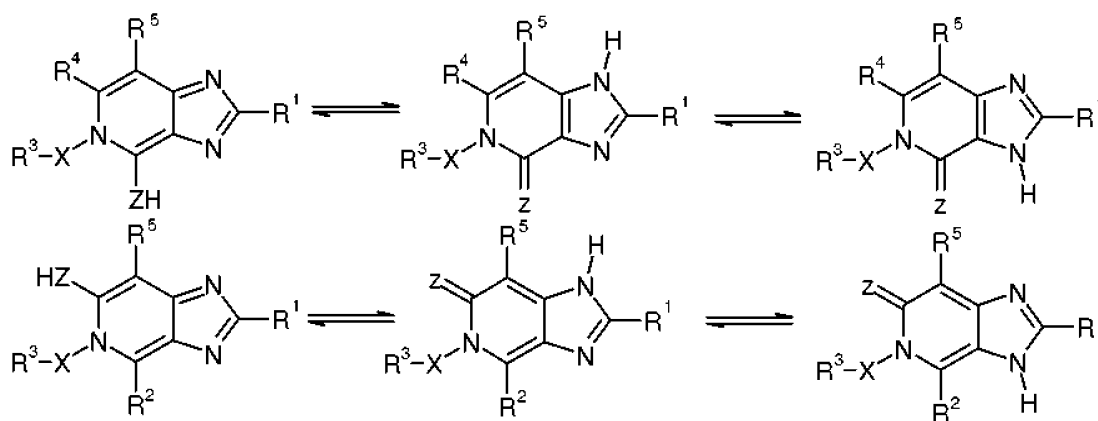
Esta mistura pode ser separada por cromatografia de coluna (sílica gel, eluente: mistura de diclorometano e metanol). As estruturas dos componentes isolados podem então ser designados por espectroscopia de RMN (por exemplo, por técnicas de NOE monodimensional: irradiação na frequência de ressonância de CH<sub>2</sub>; a aplicação disto a GPRTI-8 transmite intensificações de sinal dos prótons nas posições 4 e 6 dos sistemas de anel de imidazo[4,5-c]piridina) ou por análise de raio X de cristal único.

Alternativamente, a mistura de reação bruta pode ser recristalizada a partir de um solvente apropriado (mistura), por exemplo, a partir de uma mistura de éter diisopropílico e acetato de etilo, para dar os produtos

alquilados N<sup>5</sup>.

Os substituintes (hetero)aromáticos nos anéis (hetero)aromáticos (R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>19</sup>) podem ser introduzidos pelas reações de acoplamento cruzado, por exemplo, acoplamento Suzuki.

No caso de substituintes hidroxí, mercapto ou amino na posição 4 ou 6 da imidazopiridina I (Z = O, S ou NR), os tautômeros podem ser formulados:



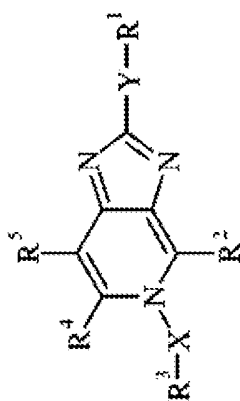
Os compostos análogos são sintetizados da mesma maneira como nos esquemas anteriores mediante a variação dos materiais de partida, intermediários, solventes e condições como será conhecido pelos peritos na especialidade.

#### EXEMPLOS

Os Exemplos que seguem ilustram a presente invenção sem ser limitada por eles. A Parte A representa a preparação dos compostos.

Quadro 8: Estruturas de exemplos e seus respectivos códigos

Entrada	código	X	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1	GPRTI-8	CH <sub>2</sub>	-	2,6- difluorofenilo	H	2,6-difluorofenilo	H	H
2	GPJN-1	CH <sub>2</sub>	-	2,6- difluorofenilo	H	fenilo	H	H
3	GPJN-2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-	2,6- difluorofenilo	H	fenilo	H	H
4	GPJN-3	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	2,6-difluorofenilo	H	H
5	GPJN-4	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	fenilo	H	H
6	GPJN-7	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	2-clorofenilo	H	H
7	GPJN-8	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	3-clorofenilo	H	H
8	GPJN-9	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-clorofenilo	H	H
9	GPJN-11	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	2-metoxifenilo	H	H
10	GPJN-12	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	3-metoxifenilo	H	H



<b>11</b>	GPJN-13	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-metoxifenilo	H	H
<b>12</b>	GPJN-14	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-	fenilo	H	fenilo	H	H
<b>13</b>	GPJN-15	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-metilfenilo	H	H
<b>14</b>	GPJN-16	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-(1,1-dimetiletill)fenilo	H	H
<b>15</b>	GPJN-17	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	2-fluorofenilo	H	H
<b>16</b>	GPJN-18	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	3-fluorofenilo	H	H
<b>17</b>	GPJN-19	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-fluorofenilo	H	H
<b>18</b>	GPJN-20	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	2-metilfenilo	H	H
<b>19</b>	GPJN-21	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	3-metilfenilo	H	H
<b>20</b>	GPJN-22	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>21</b>	GPJN-23	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-cianofenilo	H	H
<b>22</b>	GPJN-24	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-(trifluorometil)fenilo	H	H
<b>23</b>	GPJN-25	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	5-cloro-2-tienilo	H	H
<b>24</b>	GPJN-26	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	2-naftalenilo	H	H
<b>25</b>	GPJN-27	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	-	fenilo	H	fenilo	H	H
<b>26</b>	GPJN-31	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-piridinilo	H	H
<b>27</b>	GPJN-32	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-fenilo-fenilo	H	H
<b>28</b>	GPJN-33	CH(CH <sub>3</sub> )	-	fenilo	H	fenilo	H	H
<b>29</b>	GPJN-34	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	2-piridinilo	H	H
<b>30</b>	GPJN-35	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	3-piridinilo	H	H
<b>31</b>	GPJN-36	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	1-naftalenilo	H	H



<b>32</b>	GPJN-37	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	ciclohexilo	H	H
<b>33</b>	GPJN-39	CH <sub>2</sub>	-	2,6-difluorofenilo	H	4-fluorofenilo	H	H
<b>34</b>	GPJN-40	CH <sub>2</sub>	-	2,6-difluorofenilo	H	2,4-difluorofenilo	H	H
<b>35</b>	GPJN-41	CH <sub>2</sub>	-	2,6-difluorofenilo	H	2,4,6-trifluorofenilo	H	H
<b>36</b>	GPJN-42	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	2-bromofenilo	H	H
<b>37</b>	GPJN-43	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	3-bromofenilo	H	H
<b>38</b>	GPJN-44	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	2-cianofenilo	H	H
<b>39</b>	GPJN-45	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	3-cianofenilo	H	H
<b>40</b>	GPJN-46	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	2-(trifluorometil)fenilo	H	H
<b>41</b>	GPJN-47	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	3-(trifluorometil)fenilo	H	H
<b>42</b>	GPJN-48	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	4-bromofenilo	H	H
<b>43</b>	GPJN-49	CH <sub>2</sub>	-	4-piridilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>44</b>	GPJN-50	CH <sub>2</sub>	-	3-fluorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>45</b>	GPJN-51	CH <sub>2</sub>	-	4-fluorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>46</b>	GPJN-52	CH <sub>2</sub>	-	2-fluorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>47</b>	GPJN-53	CH <sub>2</sub>	-	2-tienilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>48</b>	GPJN-54	CH <sub>2</sub>	-	2-clorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>49</b>	GPJN-55	CH <sub>2</sub>	-	3-clorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>50</b>	GPJN-56	CH <sub>2</sub>	-	4-clorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H

<b>51</b>	GPJN-57	CH <sub>2</sub>	-	3-piridilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>52</b>	GPJN-58	CH <sub>2</sub>	-	2-piridilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>53</b>	GPJN-59	CH <sub>2</sub>	-	2-metilfenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>54</b>	GPJN-60	CH <sub>2</sub>	-	3-metilfenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>55</b>	GPJN-61	CH <sub>2</sub>	-	4-metilfenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>56</b>	GPJN-62	CH <sub>2</sub>	-	1-naftaleno	H	4-bromofenilo	H	H
<b>57</b>	GPJN-63	CH <sub>2</sub>	-	2-naftaleno	H	4-bromofenilo	H	H
<b>58</b>	GPJN-64	CH <sub>2</sub>	-	3-metoxifenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>59</b>	GPJN-65	CH <sub>2</sub>	-	3-bromofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>60</b>	GPJN-66	CH <sub>2</sub>	-	3-(dimetilamino) fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>61</b>	GPJN-67	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>62</b>	GPJN-68	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-iodofenilo	H	H
<b>63</b>	GPJN-69	CH <sub>2</sub>	-	3-iodofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>64</b>	GPJN-70	CH <sub>2</sub>	-	2-bromofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>65</b>	GPJN-73	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	fenilo	H	H
<b>66</b>	GPJN-74	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	3,4-diclorofenilo	H	H
<b>67</b>	GPJN-75	CH=CH-CH <sub>3</sub>	-	fenilo	H	fenilo	H	H
<b>68</b>	GPJN-76	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>69</b>	GPJN-77	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
<b>70</b>	GPJN-78	CH <sub>2</sub>	-	3,5- dibromofenilo	H	4-bromofenilo	H	H

71	GPJN-79	CH <sub>2</sub>	-	3-bromofenilo	H	4-iodofenilo	H	H
72	GPJN-80	CH <sub>2</sub>	-	3-bromofenilo	H	4-clorofenilo	H	H
73	GPJN-81	CH <sub>2</sub>	CH=CH	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
74	GPJN-82	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -O	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
75	GPJN-83	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -S	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
76	GPJN-84	CH <sub>2</sub>	-	3-bromofenilo	H	3,4-diclorofenilo	H	H
77	GPJN-85	CH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
78	GPJN-86	CH <sub>2</sub>	-	5-bromo-2-tienilo	H	4-bromofenilo	H	H
79	GPJN-87	CH <sub>2</sub>	-	3-(trifluorometil)fenilo	H	4-bromofenilo	H	H
80	GPJN-88	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-(trifluorometoxi)fenilo	H	H
81	GPJN-89	CH <sub>2</sub>	-	2,3,6-trifluorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
82	GPJN-90	CH <sub>2</sub>	-	2,5-difluorofenilo	H	4-bromofenilo	H	H
83	GPJN-91	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-bromofenilo	H	Br
84	GPJN-94	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-carboxifenilo	H	H
85	GPJN-95	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	OH	4-bromofenilo	H	H
86	GPJN-96	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	Cl	4-bromofenilo	H	H
87	GPJN-98	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub>	fenilo	H	fenilo	H	H

88	GPJN-99	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	-	3-bromofenilo	H	fenilo	H	H
89	GPJN-100	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	-	3-bromofenilo	H	fenilo	H	H
90	GPJN-103	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-bromofenilo	H	CI
91	GPJN-104	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	H	4-bromofenilo	H	CH <sub>3</sub>
92	GPJN-105	CH <sub>2</sub>	-	2-fluorofenilo	H	fenilo	H	H
93	GPJN-106	CH <sub>2</sub>	-	2-fluorofenilo	H	2-metilfenilo	H	H
94	GPJN-107	CH <sub>2</sub>	-	2-fluorofenilo	H	3-metilfenilo	H	H
95	GPJN-108	CH <sub>2</sub>	-	2-fluorofenilo	H	4-metilfenilo	H	H
96	GPJN-109	CH <sub>2</sub>	-	fenilo	CH <sub>3</sub>	4-bromofenilo	H	H
97	GPJN-110	CH <sub>2</sub>	-	2-fluorofenilo	H	4-fenilo-fenilo	H	H
98	GPJN-111	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -S	fenilo	H	4-fenilo-fenilo	H	H
99	GPJN-112	CH <sub>2</sub>	-	2-fluorofenilo	H	4-clorofenilo	H	H
100	GPJN-113	CH <sub>2</sub>	-	2-fluorofenilo	H	4-iodofenilo	H	H
101	GPJN-114	CH <sub>2</sub>	-	2-fluorofenilo	H	4-(1,1-dimetiletil)fenilo	H	H
102	GPJN-115	CH <sub>2</sub>	-	1-naftalenilo	H	4-fenilo-fenilo	H	H
103	GPC-10	CH <sub>2</sub>	-	2,6-difluorofenilo	H	3,4-diclorofenilo	H	H
104	GPC-11	CH <sub>2</sub>	-	3-fluorofenilo	H	2,4-difluorofenilo	H	H
105	GPC-12	CH <sub>2</sub>	-	2,3,6-trifluorofenilo	H	2,4-difluorofenilo	H	H
106	GPC-13	CH <sub>2</sub>	-	2,5-difluorofenilo	H	2,4-difluorofenilo	H	H

## PARTE A

EXEMPLO 1 - preparação de 2-(2,6-Difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (2,00 g), ácido 2,6-difluorobenzoico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (50 g) foi aquecida a 180 °C durante 4 h com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi neutralizada por meio da adição de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. O produto bruto foi colhido por meio de filtração, lavado com água e seco. Foi usado na seguinte etapa sem purificação adicional.

Recristalizada a partir de água; cristais acastanhados; pf: 189-190 °C; rendimento: 60 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,20 (s 1, 1H, NH), 9,04 (s 1, 1H, H4), 8,37 (d 1, 1H, H6, J = 5,4 Hz), 7,76-7,61 (m, 2H, H7/4'), 7,42-7,30 (m, 2H, H3'/5').

EXEMPLO 2 - preparação de 2-Fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-10)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (2,00 g), ácido benzoico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (50 g) foi aquecida a 190 °C durante 3 h com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi neutralizada por meio da adição de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. O produto bruto foi colhido por meio de filtração, lavado com água e seco. Foi usado na seguinte etapa sem purificação adicional.

Recristalizada a partir de água; cristais branco pérola; pf: 229-230 °C; rendimento: 96 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (d, 1H, H4, J = 1,0 Hz), 8,31 (d, 1H, H6, J = 5,4 Hz), 8,28-8,17 (m, 2H, H arom.), 7,64-7,50 (m, 4H, H arom.).

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

2-(2,6-Difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina

(0,500 g) foi dissolvida em DMF seco (5 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 50 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 2,6-difluorobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (50 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar a mistura de produto bruto.

Recristalizada a partir de acetato de etilo; cristais incolores; pf: 195-197 °C; rendimento: 65 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (s 1, 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, CH<sub>2</sub>); MS (EI, 70 eV) m/z 357 (M<sup>+</sup>, 77 %), 338 (4 %), 230 (11 %), 127 (100 %); Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>) calcd.: C 63,87 %, H 3,10 %, N 11,76 %, encontrado: C 63,83 %, H 3,15 %, N 11,63 %.

EXEMPLO 4 - preparação de 5-Benzil-2-(2,6-difluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-1)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,500 g) e brometo de benzilo (0,444 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter e acetato de etilo; cristais branco pérola; pf: 180-181 °C (gr.); rendimento: 30 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,24 (d 1, 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, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 5 - preparação de 5-[(2,6-Difluorofenil)metil]fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-3)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,500 g) e brometo de 2,6-difluorobenzilo (0,636 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (25 ml) e acetato de etilo (60 ml); cristais incolores; pf: 214-216 °C; rendimento: 64 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,91 (s 1, 1H, H4), 8,39-8,32 (m, 2H, H arom.), 8,01 (dd, 1H, H6, J = 6,9, 1,5 Hz), 7,72 (d, 1H, H7, J = 6,9 Hz), 7,63-7,37 (m, 4H, H arom.), 7,30-7,16 (m, 2H, H3'/5'), 5,81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 6 - preparação de 5-Benzil-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-4)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,500 g) e brometo de benzilo (0,526 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (25 ml), acetato de etilo (50 ml) e metanol (4 ml); cristais incolores; pf: 214-216 °C; rendimento: 33 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,09 (d, 1H, H4, J = 1,4 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,18 (dd, 1H, H6, J = 6,9, 1,4 Hz), 7,73 (d, 1H, H7, J = 6,9 Hz), 7,52-7,32 (m, 8H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 7 - preparação de 2-(2,6-Difluorofenil)-5-(2-feniletil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-2)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,500 g) e 2-feniletilo brometo (0,480 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (50 ml) e acetato de etilo (40 ml); cristais branco pérola; pf: 184-186 °C (gr.); rendimento: 14 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (d 1, 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-CH<sub>2</sub>, J = 7,4 Hz), 3,26 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7,4 Hz).

EXEMPLO 8 - preparação de 2-Fenil-5-(3-fenilpropil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-14)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-

1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e 1-bromo-3-fenilpropano (0,367 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (7 ml); cristais branco pérola; pf: 44-46 °C; rendimento: 44 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,95 (d, 1H, H4, J = 1,4 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,09 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,4 Hz), 7,71 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,52-7,13 (m, 8H, H arom.), 4,84 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>, J = 7,2 Hz), 2,65-2,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,31-2,16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 9 - preparação de 5-[(2-Clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-7)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e cloreto de 2-clorobenzilo (0,297 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (25 ml) e acetato de etilo (65 ml); cristais incolores; pf: 224-225 °C; rendimento: 52 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,99 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,10 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,6 Hz), 7,75 (d, 1H, H7, J = 6,7 Hz), 7,59-7,34 (m, 6H, H arom.), 7,18-7,12 (m, 1H, H arom.), 5,80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 10 - preparação de 5-[(3-Clorofenil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-8)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e 3-clorobrometo de benzilo (0,379 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (27 ml); cristais incolores; pf: 210-212 °C; rendimento: 54 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,12 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, H arom.), 8,20 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,5 Hz), 7,74 (d, 1H, H7, J = 6,7 Hz), 7,61-7,38 (m, 7H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).



EXEMPLO 11 - preparação de 5-[(4-Clorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-9)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e cloreto de 4-clorobenzilo (0,297 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (24 ml); cristais incolores; pf: 211-212 °C; rendimento: 55 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,09 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,17 (dd, 1H, H6, J = 6,9, 1,5 Hz), 7,73 (d, 1H, H7, J = 6,9 Hz), 7,52-7,40 (m, 7H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 12 - preparação de 5-[(2-Metoxifenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c] piridina (GPJN-11)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e cloreto de 2-metoxibenzilo (0,288 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (30 ml); cristais incolores; pf: 182-184 °C; rendimento: 60 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, H arom.), 8,08 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,6 Hz), 7,69 (d, 1H, H7, J = 6,7 Hz), 7,51-7,29 (m, 5H, H arom.), 7,10-6,94 (m, 2H, H arom.), 5,61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

EXEMPLO 13 - preparação de 5-[(3-Metoxifenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c] piridina (GPJN-12)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e cloreto de 3-metoxibenzilo (0,288 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (23 ml); cristais incolores; pf: 157-158 °C; rendimento: 62 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (d, 1H, H4, J = 1,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,18 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,7 Hz), 7,72 (d, 1H, H7, J = 6,7 Hz), 7,52-7,27 (m, 4H, H arom.), 7,10-6,89

(m, 3H, H arom.), 5,61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

EXEMPLO 14 - preparação de 5-[(4-Metoxifenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c] piridina (GPJN-13)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e cloreto de 4-metoxibenzilo (0,288 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (31 ml); cristais incolores; pf: 211-212 °C; rendimento: 52 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, H arom.), 8,16 (dd, 1H, H6, J = 6,9, 1,5 Hz), 7,70 (d, 1H, H7, J = 6,9 Hz), 7,51-7,37 (m, 5H, H arom.), 6,99-6,92 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

EXEMPLO 15 - preparação de 5-[(2-Metilfenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c] piridina (GPJN-20)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e cloreto de 2-metilbenzilo (0,259 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (44 ml); cristais incolores; pf: 223-224 °C; rendimento: 60 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,93 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,41-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,04 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,6 Hz), 7,75 (d, 1H, H7, J = 6,7 Hz), 7,53-7,15 (m, 5H, H arom.), 6,92 (d 1, 1H, arom. H, J = 7,0 Hz), 5,73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

EXEMPLO 16 - preparação de 5-[(3-Metilfenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c] piridina (GPJN-21)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e cloreto de 3-metilbenzilo (0,259 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (15 ml); cristais incolores; pf: 183-185 °C; rendimento: 46 %; <sup>1</sup>H RMN (200

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,08 (d, 1H, H4,  $J = 1,5$  Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,16 (dd, 1H, H6,  $J = 6,7, 1,5$  Hz), 7,72 (d, 1H, H7,  $J = 6,7$  Hz), 7,52-7,14 (m, 7H, H arom.), 5,61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

EXEMPLO 17 - preparação de 5-[(4-Metilfenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c] piridina (GPJN-15)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e cloreto de 4-metilbenzilo (0,259 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (32 ml); cristais incolores; pf: 206-208 °C; rendimento: 57 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,07 (d, 1H, H4,  $J = 1,5$  Hz), 8,39-8,32 (m, 2H, H arom.), 8,15 (dd, 1H, H6,  $J = 6,7, 1,5$  Hz), 7,71 (d, 1H, H7,  $J = 6,7$  Hz), 7,52-7,17 (m, 7H, H arom.), 5,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

EXEMPLO 18 - preparação de 5-[(2-Fluorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c] piridina (GPJN-17)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e brometo de 2-fluoro benzilo (0,349 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (37 ml); cristais incolores; pf: 209-211 °C; rendimento: 67 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,01 (s, 1H, H4), 8,41-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,06 (dd, 1H, H6,  $J = 6,8, 1,6$  Hz), 7,74 (d, 1H, H7,  $J = 6,8$  Hz), 7,52-7,21 (m, 7H, H arom.), 5,76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 19 - preparação de 5-[(3-Fluorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c] piridina (GPJN-18)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e brometo de 3-fluoro benzilo (0,349 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (34 ml); cristais

incolores; pf: 228-230 °C; rendimento: 55 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,12 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,41-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,20 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,5 Hz), 7,74 (d, 1H, H7, J = 6,7 Hz), 7,52-7,15 (m, 7H, H arom.), 5,67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 20 - preparação de 5-[(4-Fluorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-19)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e cloreto de 4-fluorobenzilo (0,267 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (19 ml); cristais incolores; pf: 205-206 °C; rendimento: 56 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (d, 1H, H4, J = 1,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,18 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,7 Hz), 7,73 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,61-7,37 (m, 5H, H arom.), 7,30-7,18 (m, 2H, H arom.), 5,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 21 - preparação de 5-[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-16)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e brometo de 4-*terc*-butil benzilo (0,419 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (23 ml); cristais incolores; pf: 213-215 °C; rendimento: 49 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,17 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,6 Hz), 7,71 (d, 1H, H7, J = 6,7 Hz), 7,53-7,35 (m, 7H, H arom.), 5,61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,24 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

EXEMPLO 22 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-22)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e brometo de 4-bromo benzilo (0,461 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (26 ml); cristais incolores; pf: 212-214 °C; rendimento: 45 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,09 (s 1, 1H, H4), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,17 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,73 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,52-7,37 (m, 5H, H arom.), 5,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 23 - preparação de 4-[(2-Fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil]-benzonitrilo (GPJN-23)

Preparado como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e 4-bromometil-benzonitrilo (0,362 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizado duas vezes a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (25 ml); cristais laranja pálidos; pf: 93 °C (gr.); rendimento: 34 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,18 (dd, 1H, H6, J = 6,9, 1,5 Hz), 7,91-7,85 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,75 (d, 1H, H7, J = 6,9 Hz), 7,61-7,55 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 5,77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 24 - preparação de 2-Fenil-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-24)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e brometo de 4-(trifluorometil) benzilo (0,441 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (20 ml); cristais incolores; pf: 230-232 °C; rendimento: 50 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,12 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,19 (dd, 1H, H6, J = 6,9, 1,6 Hz), 7,81-7,73 (m, 3H, H arom.), 7,65-7,59 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,53-7,38 (m, 3H, H arom.), 5,78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 25 - preparação de cloridrato de 5-[(4-Clorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-9

x HCl)

98 mg de 5-(4-cloro-benzil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-9) foram dissolvidos em diclorometano seco (18 ml) e a esta solução foi adicionado um equivalente de HCl (1M em dietil éter). Após 2 horas, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar 70 % do cloridrato; cristais incolores; pf:147-148 °C (gr.).

EXEMPLO 26 - preparação de 5-[(5-Cloro-2-tienil)metil]-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-25)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e 2-cloro-5-clorometil-tiofeno (0,308 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (50 ml); cristais branco pérola; pf: 215-216 °C; rendimento: 39 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,07 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,19 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,74 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,55-7,37 (m, 3H, H arom.), 7,28 (d, 1H, tiofeno-H, J = 3,8 Hz), 7,08 (d, 1H, tiofeno-H, J = 3,8 Hz), 5,81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 27 - preparação de 5-(2-Naftalenilmetil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-26)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e 2-bromometil-naftaleno (0,408 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de acetato de etilo (20 ml) e etanol (8 ml); cristais incolores; pf: 267 °C; rendimento: 36 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (d, 1H, H4, J = 1,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,23 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,7 Hz), 7,99-7,87 (m, 4H, H arom.), 7,74 (d, 1H, H7, J = 6,7 Hz), 7,60-7,37 (m, 6H, H arom.), 5,84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 28 - preparação de 2-Fenil-5-(4-fenilbutil)-5*H*-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-27)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-

1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e 1-cloro-4-fenilbutano (0,311 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (11 ml); cristais incolores; pf: 119-120 °C; rendimento: 53 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,95 (d, 1H, H4, J = 1,4 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,07 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,4 Hz), 7,70 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 7,31-7,10 (m, 5H, H arom.), 4,46 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7,1 Hz), 2,62 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7,6 Hz), 2,00-1,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,63-1,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 29 - preparação de 5-(3-Metil-2-butenil)-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-28)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e 4-bromo-2-metilbut-2-eno (0,275 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (11 ml); cristais branco pérola; pf: 162-163 °C; rendimento: 58 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (d, 1H, H4, J = 1,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 7,99 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,7 Hz), 7,71 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 5,57-5,47 (m, 1H, =CH), 5,06 (d l, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7,4 Hz), 1,86 (s l, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,77 (s l, 3H, CH<sub>3</sub>).

EXEMPLO 30 - preparação de 5-Etil-2-fenil-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-29)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e iodeto de etilo (0,288 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (5 ml) e acetato de etilo (12 ml); cristais incolores; pf: 188 °C; rendimento: 22 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,96 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,09 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,6 Hz), 7,71 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,52-7,36 (m, 3H, H arom.), 4,47 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J =

7,3 Hz), 1,52 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,3 Hz).

EXEMPLO 31 - preparação de 5-[2-[bis(1-Metiletil)amino]etil]-2-fenil-5*H*-imidazo [4,5-*c*]piridina (GPJN-30)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g), e cloridrato de cloreto de 2-(diisopro-pilamino)etilo (0,369 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (10 ml); cristais incolores; pf: 151-152 °C; rendimento: 57 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,80 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, H arom.), 7,99 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,67 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,51-7,36 (m, 3H, H arom.), 4,36 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,4 Hz), 3,04-2,84 (m, 4H, 2 x CH e CH<sub>2</sub>), 0,78 (d, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>, J = 6,6 Hz).

EXEMPLO 32 - preparação de 2-Fenil-5-(4-piridinilmetil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-31)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g), e cloridrato de 4-clorometil-piridina (0,303 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (15 ml); cristais incolores (higroscópico); rendimento: 25 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,09 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,60-8,57 (m, 2H, piridina-H2/6), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,17 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,6 Hz), 7,67 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 7,31-7,28 (m, 2H, piridina-H3/5), 5,74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 33 - preparação de 2-Fenil-5-(2-piridinilmetil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-34)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g), e cloridrato de 2-clorometil-piridina (0,303 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil



éter (20 ml) e acetato de etilo (17 ml); cristais incolores; pf: 102-103 °C; rendimento: 44 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, H arom.), 8,13 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,4 Hz), 7,90-7,82 (m, 1H, piridina-H4), 7,72 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,52-7,33 (m, 5H, H arom.), 5,79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 34 - preparação de 2-Fenil-5-(3-piridinilmetil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-35)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g), e cloridrato de 3-clorometil-piridina (0,303 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (41 ml); cristais branco pérola; pf: 53 °C (gr.); rendimento: 46 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,76 (d 1, 1H, piridina-H2), 8,57 (dd, 1H, piridina-H6, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 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, H arom.), 5,71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 35 - preparação de 5-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-32)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e 4-clorometil-bifenilo (0,374 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de acetato de etilo (50 ml) e etanol (1,5 ml); cristais incolores; pf: 247-248 °C; rendimento: 65 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (d, 1H, H4, J = 1,4 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,22 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,4 Hz), 7,75 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,72-7,30 (m, 12H, H arom.), 5,71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 36 - preparação de 2-Fenil-5-(1-feniletil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-33)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e brometo de 1-

feniletilo (0,341 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (40 ml); cristais incolores; pf: 190-192 °C; rendimento: 57 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,19 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,6 Hz), 7,70 (d, 1H, H7, J = 6,7 Hz), 7,53-7,31 (m, 8H, H arom.), 6,01 (q, 1H, CH, J = 7,0 Hz), 2,04 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,0 Hz).

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

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e 1-clorometil-naftaleno (0,326 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (45 ml); cristais incolores; pf: 191 °C; rendimento: 73 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,23-8,15 (m, 2H, H arom.), 7,75 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,68-7,37 (m, 6H, H arom.), 7,25 (d, 1H, arom. H, J = 6,6 Hz), 6,22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 38 - preparação de 5-(Ciclohexilmetil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-37)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e brometo de ciclohexilmetilo (0,327 g, 1,2 equivalentes) com aquecimento a 80 °C.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (14 ml); cristais incolores; pf: 188-189 °C; rendimento: 36 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,89 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,39-8,33 (m, 2H, H arom.), 8,03 (dd, 1H, H6, J = 6,6, 1,5 Hz), 7,69 (d, 1H, H7, J = 6,6 Hz), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 4,28 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7,4 Hz), 2,02-0,92 (m, 11H, ciclohexilo H).

EXEMPLO 39 - preparação de 5-(3-Metilbutil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-38)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e 1-bromo-3-metilbutano (0,279 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (17 ml); cristais incolores; pf: 207 °C; rendimento: 37 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,96 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,40-8,34 (m, 2H, H arom.), 8,09 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,70 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,52-7,37 (m, 3H, H arom.), 4,45 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7,4 Hz), 1,87-1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,53 (hept, 1H, CH, J = 6,6 Hz), 0,94 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

EXEMPLO 40 - preparação de 2-(2,6-Difluorofenil)-5-[(4-fluorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-39)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e cloreto de 4-fluorobenzilo (0,225 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (10 ml); cristais branco pérola; pf: 104-105 °C; rendimento: 48 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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, H arom.), 7,30-7,13 (m, 4H, H arom.), 5,69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 41 - preparação de 2-(2,6-Difluorofenil)-5-[(2,4-difluorofenil)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-40)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) e 2,4-difluorobrometo de benzilo (0,322 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (8 ml); cristais branco pérola; pf: 186-188 °C; rendimento: 29 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,16 (s 1, 1H, H4), 8,18 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,3 Hz), 7,82 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,64-7,11 (m, 6H, H arom.), 5,78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 42 - preparação de 2-(2,6-Difluorofenil)-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-41)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-(2,6-difluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,200 g) e brometo de 2,4,6-trifluoro benzilo (0,234 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (8 ml); cristais branco pérola; pf: 186-187 °C; rendimento: 26 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,06 (s 1, 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, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 43 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-etil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-48)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido propiónico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 150 °C durante 1 h e então a 190 °C durante 2 h com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi tornada alcalina por meio da adição de NaOH a 2 N e extraída com acetato de etilo (100 ml) seis vezes. As fases orgânicas combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporadas para dar o produto bruto, que foi recristalizado a partir de acetato de etilo (100 ml) para dar 56 % de 2-etil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina como um pó branco.

2-Etil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,245 g) foi dissolvida em DMF seco (6 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (50 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar a mistura de produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (6 ml); cristais branco pérola; pf: 149-151 °C (gr.); rendimento: 47 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,89 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,09 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,62-7,54 (m, 3H, H arom.), 7,39-7,32 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,84 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7,5 Hz), 1,30 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, J = 7,5 Hz).

EXEMPLO 44 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-clorofenil)-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-54)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 2-clorobenzoico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 190 °C durante 3 h com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi tornada alcalina por meio da adição de NaOH a 2 N e o precipitado resultante foi colhido por meio de filtração e seco. O produto bruto foi recristalizado a partir de uma mistura de água (100 ml) e etanol (17 ml) para dar 67 % de 2-(2-clorofenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina como um pó branco pérola.

2-(2-Clorofenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,383 g) foi dissolvida em DMF seco (10 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (80 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (25 ml); pó laranja pálido; pf: 190-192 °C; rendimento: 33 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,22 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,6 Hz), 8,09-8,02 (m, 1H, H arom.), 7,80 (d, 1H, H7, J =

6,8 Hz), 7,65-7,51 (m, 3H, H arom.), 7,46-7,38 (m, 4H, H arom.), 5,67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 45 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3-clorofenil)-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-55)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 3-clorobenzoico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 190 °C durante 3 h com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi tornada alcalina por meio da adição de NaOH a 2 N e o precipitado resultante foi colhido por meio de filtração e seco. O produto bruto foi recristalizado a partir de uma mistura de água (100 ml) e etanol (180 ml) para dar 63 % de 2-(3-clorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina como um pó branco.

2-(3-Clorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,383 g) foi dissolvida em DMF seco (10 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (80 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (45 ml); pó incolor; pf: 155-157 °C; rendimento: 42 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,35-8,28 (m, 2H, H arom.), 8,20 (dd, 1H, H6, J = 6,9, 1,5 Hz), 7,80 (d, 1H, H7, J = 6,9 Hz), 7,64-7,38 (m, 6H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 46 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(4-clorofenil)-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-56)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 4-clorobenzoico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 190 °C durante 3 h com agitação. Em seguida,

a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi tornada alcalina por meio da adição de NaOH a 2 N e o precipitado resultante foi colhido por meio de filtração e seco. O produto bruto foi recristalizado a partir de uma mistura de água (100 ml) e etanol (110 ml) para dar 47 % de 2-(4-clorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina como um pó incolor.

2-(4-Clorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,383 g) foi dissolvida em DMF seco (10 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (80 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (25 ml); pó branco pérola; pf: 214-215 °C; rendimento: 67 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,13 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,39-8,32 (AA'BB', 2H, H arom.), 8,18 (dd, 1H, H6, J = 6,9, 1,6 Hz), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,56-7,49 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,44-7,38 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 47 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-piridinil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-58)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido picolínico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 190 °C durante 3 h com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi tornada alcalina por meio da adição de sólido NaOH e o precipitado resultante foi colhido por meio de filtração e seco. O produto bruto foi recristalizado a partir de uma mistura de água (50 ml)

e etanol (7 ml) para dar 55 % de 2-(2-piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina como um pó branco pérola.

2-(2-Piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,327 g) foi dissolvida em DMF seco (10 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (80 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de acetato de etilo (75 ml) e etanol (10 ml); cristais castanhos pálidos; pf: 256-258 °C; rendimento: 43 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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, H arom.), 7,45-7,37 (m, 3H, H arom.), 5,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 48 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3-piridinil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-57)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido nicotínico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 190 °C durante 3 h com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi tornada alcalina por meio da adição de sólido NaOH e a solução resultante foi evaporado. O resíduo foi extraído duas vezes com acetato de etilo (2 x 200 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e evaporadas. O produto bruto, assim obtido, foi recristalizado a partir de uma mistura de acetato de etilo (50 ml) e etanol (13 ml) para dar 34 % de 2-(3-piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina como um pó branco pérola.



2-(3-Piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,327 g) foi dissolvida em DMF seco (10 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (80 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml), acetato de etilo (75 ml) e etanol (20 ml); pó amarelo pálido; pf: 270-272 °C; rendimento: 40 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,49 (m, 1H, piridina-H2), 9,18 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,65-8,60 (m, 2H, H arom.), 8,21 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,79 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,65-7,58 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,54-7,38 (m, 3H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 49 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(4-piridinil)-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-49)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido isonicotínico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 190 °C durante 3 h com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi tornada alcalina por meio da adição de sólido NaOH e o precipitado resultante foi colhido por meio de filtração e seco. O produto bruto foi recristalizado a partir de água (55 ml) para dar 84 % de 2-(4-piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina como um pó laranja pálido.

2-(4-Piridil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,327 g) foi dissolvida em DMF seco (11 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2

equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (80 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (75 ml); pó castanho pálido; pf: 190-194 °C (gr.); rendimento: 40 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (d, 1H, H4, J = 1,4 Hz), 8,70-8,67 (m, 2H, piridina-H2/6), 8,25-8,20 (m, 3H, H arom.), 7,83 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,45-7,39 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 50 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-tienil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-53)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido tiofeno-2-carboxílico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 190 °C durante 3 h com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi neutralizada por meio da adição de sólido NaOH e o precipitado resultante foi colhido por meio de filtração e seco. O produto bruto foi recristalizado a partir de uma mistura de água (50 ml) e etanol (25 ml) para dar 30 % de 2-(2-tienil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina como cristais amarelos pálidos.

2-(2-Tienil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,335 g) foi dissolvida em DMF seco (10 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (80 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de acetato de etilo (70 ml); pó amarelo pálido; pf: 230-231 °C; rendimento: 24 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,01 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,16 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,81 (dd, 1H, tiofeno-H, J = 3,6, 1,4 Hz), 7,67 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,64-7,57 (m, 3H, H arom.), 7,43-7,37 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 51 - preparação de 2-Benzil-5-[(4-bromofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c] piridina (GPJN-67)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido fenilacético (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 120 °C durante 1 h e então a 150 °C durante 12 h com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi tornada alcalina por meio da adição de sólido NaOH e o precipitado resultante foi colhido por meio de filtração e seco. O produto bruto foi recristalizado a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (76 ml) para dar 57 % de 2-benzil-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina como um pó incolor.

2-Benzil-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,500 g) foi dissolvida em DMF seco (5 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (80 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de acetato de etilo (50 ml) e etanol (6,5 ml); pó amarelo pálido; pf: 232-233 °C; rendimento: 46 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (d, 1H, H4, J = 1,4 Hz), 8,10 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,4 Hz), 7,61-7,39 (m, 3H, H arom.), 7,38-7,10 (m, 7H, H

arom.), 5,65 (s, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 4,17 (s, 2H, 2-CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 52 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(1-naftalenil)-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-62)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 1-naftoico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 190 °C durante 3 horas com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi tornada alcalina por meio da adição de sólido NaOH e o precipitado resultante foi colhido por meio de filtração e seco. O produto bruto foi recristalizado a partir de uma mistura de água (100 ml) e etanol (130 ml) para dar 47 % de 2-(1-naftalenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina como um pó branco pérola.

2-(1-Naftalenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,409 g) foi dissolvida em DMF seco (10 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (80 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml), acetato de etilo (50 ml) e etanol (5 ml); pó amarelo pálido; pf: 210-213 °C (gr.); rendimento: 22 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,73 (m, 1H, H arom.), 9,22 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J = 1,6 Hz), 8,52 (dd, 1H, arom. H, J = 7,2, 1,4 Hz), 8,23 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, J = 6,8, 1,6 Hz), 8,03-7,95 (m, 2H, H arom.), 7,83 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J = 6,8 Hz), 7,65-7,41 (m, 7H, H arom.), 5,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 53 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-naftalenil)-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-63)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), 2-naftoic

ácido (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 190 °C durante 3 horas com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi tornada alcalina por meio da adição de sólido NaOH e o precipitado resultante foi colhido por meio de filtração e seco. O produto bruto foi recristalizado a partir de uma mistura de água (100 ml) e etanol (400 ml) para dar 28 % de 2-(2-naftalenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina como um pó branco pérola.

2-(2-Naftalenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,409 g) foi dissolvida em DMF seco (10 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (80 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (60 ml); pó laranja pálido; pf: 133-138 °C (gr.); rendimento: 52 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,13 (d, 1H, H4, J = 1,4 Hz), 8,93 (s 1, 1H, H arom.), 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, H arom.), 7,76 (d, 1H, H7, J = 6,7 Hz), 7,65-7,50 (m, 4H, H arom.), 7,52-7,39 (AA'BB', 2H, H arom.), 5,67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 54 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5*H*-imidazo [4,5-*c*]piridina (GPJN-52)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (1,00 g), ácido 2-fluorobenzoico (1 equivalente) e ácido polifosfórico (25 g) foi aquecida a 190 °C durante 3 h com agitação. Em seguida, a mistura foi arrefecida até a temperatura ambiente e vertida em gelo/água. A mistura resultante foi tornada

alcalina por meio da adição de NaOH a 2 N e o precipitado resultante foi colhido por meio de filtração e seco. O produto bruto foi recristalizado a partir de uma mistura de água (100 ml) e etanol (20 ml) para dar 87 % de 2-(2-fluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina como um pó branco pérola.

2-(2-Fluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,355 g) foi dissolvida em DMF seco (7 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (80 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (25 ml); pó branco pérola; pf: 156 °C; rendimento: 53 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,18 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,35-8,26 (m, 1H, H arom.), 8,20 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,6 Hz), 7,78 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,52-7,24 (m, 5H, H arom.), 5,66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 55 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-[(1E)-2-feniletetil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-81)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (0,500 g) e ácido cinâmico (2,036 g, 3 equivalentes) foi aquecido a 160 °C durante 24 h com agitação. A mistura resultante foi arrefecido até a temperatura ambiente e lavado com diisopropil éter. O sólido restante foi dissolvido em acetato de etilo e a solução resultante foi extraída com solução de hidróxido de sódio aquoso a 2 N. A fase orgânica foi seca e evaporada para dar 0,580 g de um sólido castanho pálido. Recristalização de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (31 ml) deu 30 % de 2-[(1E)-2-

feniletetil]-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina como um pó branco pérola.

2-[(1*E*)-2-Feniletetil]-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,250 g) foi dissolvida em DMF seco (3 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (30 ml) foi adicionado, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (35 ml); pó castanho pálido; pf: 212-214 °C (gr.); rendimento: 27 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,02 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,15 (dd, 1H, H6, J = 6,6, 1,6 Hz), 7,83 (d, 1H, =CH, J = 16,2 Hz), 7,72-7,59 (m, 5H, H arom.), 7,48-7,30 (m, 6H), 5,63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 56 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-[(feniltio)metil]-5*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-83)

Uma mistura de 3,4-diaminopiridina (0,500 g) e ácido feniltioacético (2,312 g, 3 equivalentes) foi aquecido a 160 °C durante 6 h com agitação. A mistura resultante foi arrefecida até a temperatura ambiente e lavada com diisopropil éter. O sólido restante foi dissolvido em acetato de etilo e a solução resultante foi extraída com solução de hidróxido de sódio aquoso a 2 N. A fase orgânica foi seca e evaporada para dar 0,520 g de um sólido castanho pálido. Recristalização de uma mistura de diisopropil éter (20 ml) e acetato de etilo (16 ml) deu 32 % de 2-[(feniltio)metil]-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina como um pó branco pérola.

2-[(Feniltio)metil]-1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,300 g) foi dissolvida em DMF seco (5 ml) e a solução

resultante foi arrefecida até 0 °C. Hidróxido de sódio aquoso a 33 % (1,5 equivalentes) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min. Então brometo de 4-bromobenzilo (1,2 equivalentes) foi adicionado porção a porção e a mistura resultante foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. Finalmente, água (50 ml) foi adicionada, o precipitado foi colhido por meio de filtração e seco para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (30 ml); pó castanho pálido; pf: 168-170 °C (gr.); rendimento: 32 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,16 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,6 Hz), 7,67 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,63-7,56 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,48-7,14 (m, 6H, H arom.), 7,18-7,09 (m, 1H, H arom.), 5,63 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4,41 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 57 - preparação de 5-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-110)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-(2-fluorofenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,263 g) e 4-clorometil-bifenilo (0,300 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de acetato de etilo (55 ml); agulhas incolores; pf: 216 °C; rendimento: 35 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (d, 1H, H4, J = 1,6 Hz), 8,36-8,23 (m, 2H, H arom.), 7,80 (d, 1H, H7, J = 6,6 Hz), 7,73-7,24 (m, 12H, H arom.), 5,73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 58 - preparação de 5-[(4-Clorofenil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-112)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-(2-fluorofenil)-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) e cloreto de 4-clorobenzilo (0,272 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (25 ml); cristais branco pérola; pf: 167 °C; rendimento: 53 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (d, 1H, H4, J = 1,4 Hz), 8,35-8,26 (m, 1H,



H arom.), 8,21 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, J = 6,6, 1,4 Hz), 7,78 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J = 6,6 Hz), 7,53-7,24 (m, 7H, H arom.), 5,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 59 - preparação de 2-(2-Fluorofenil)-5-[(4-iodofenil)metil]-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-113)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-(2-fluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-c] piridina (0,300 g) e brometo de 4-iodo benzilo (0,501 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (25 ml); cristais branco pérola; pf: 181 °C; rendimento: 75 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J = 1,6 Hz), 8,35-8,26 (m, 1H, H arom.), 8,19 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, J = 6,6, 1,6 Hz), 7,81-7,74 (m, 3H, H arom.), 7,52-7,23 (m, 5H, H arom.), 5,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 60 - preparação de 5-[[4-(1,1-Dimetiletil)fenil]metil]-2-(2-fluorofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-114)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-(2-fluorofenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-c] piridina (0,300 g) e brometo de 4-*terc*-butil benzilo (0,384 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (58 ml); cristais incolores; pf: 235 °C; rendimento: 59 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (d, 1H, H<sub>4</sub>, J = 1,6 Hz), 8,35-8,26 (m, 1H, H arom.), 8,21 (dd, 1H, H<sub>6</sub>, J = 6,8, 1,6 Hz), 7,77 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J = 6,8 Hz), 7,52-7,24 (m, 7H, H arom.), 5,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,25 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

EXEMPLO 61 - preparação de 5-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-2-(1-naftalenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-115)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 2-(1-naftalenil)-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,303 g) e 4-clorometil-bifenilo (0,300 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil

éter (5 ml) e acetato de etilo (43 ml); pó branco pérola; pf: 216 °C; rendimento: 23 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,77-9,71 (m, 1H, H arom.), 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, H arom.), 5,75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 62 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(fenoximetil)-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-82)

Preparada em analogia ao exemplo 56 usando ácido fenoxiacético ao invés de ácido feniltioacético.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml) e acetato de etilo (30 ml); pó branco pérola; pf: 168-169 °C; rendimento: 31 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (d, 1H, H4, J = 1,5 Hz), 8,19 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Hz), 7,72 (d, 1H, H7, J = 6,8 Hz), 7,63-7,56 (**AA'****BB'**, 2H, H arom.), 7,42-7,35 (**AA'****BB'**, 2H, H arom.), 7,31-6,86 (m, 5H, H arom.), 5,65 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 5,28 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 63 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-4-cloro-2-fenil-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-96)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 4-cloro-2-fenil-1(3)*H*-imidazo[4,5-c]piridina (0,425 g) e brometo de 4-bromobenzilo (0,270 g, 1,2 equivalentes).

Purificada por meio de cromatografia em coluna (diclorometano: metanol = 20:1); cristais incolores; pf: 245-250 °C; rendimento: 11 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, 1H, H6, J = 6,7 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 7,83 (d, 1H, H7, J = 6,7 Hz), 7,63-7,57 (**AA'****BB'**, 2H, H arom.), 7,55-7,43 (m, 3H, H arom.), 7,21-7,15 (**AA'****BB'**, 2H, H arom.), 5,88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 64 - preparação 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)

5-[(4-Bromofenil)metil]-4-cloro-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-96) (veja-se exemplo 63)

(0,200 g) foi dissolvida em DMF (5 ml) e a solução de hidróxido de sódio aquoso a 2 N (10 ml) foi adicionada. A mistura resultante foi aquecida a 60 °C durante 24 h. Então água (50 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi neutralizada por meio da adição de 2N HCl. O precipitado foi colhido por meio de filtração para dar o produto bruto.

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (25 ml) e acetato de etilo (23 ml); pó incolor; pf: 268-270 °C; rendimento: 81 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17-8,13 (m, 2H, H arom.), 7,59-7,44 (m, 6H, H arom.), 7,28-7,23 (AA'BB', 2H, H arom.), 6,67 (d 1, 2H, H7, J = 6,8 Hz), 5,21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

EXEMPLO 65 - preparação de 5-[(4-Bromofenil)metil]-7-cloro-2-fenil-5H-imidazo [4,5-c]piridina (GPJN-103)

Preparada como foi descrito no exemplo 3 de 7-cloro-2-fenil-1(3)H-imidazo[4,5-c]piridina (0,300 g) (preparada como foi descrito no exemplo 2 de 5-cloro-3,4-diaminopiridina e ácido benzoico) e brometo de 4-bromobenzilo (0,240 g, 1,2 equivalentes).

Recristalizada a partir de uma mistura de diisopropil éter (10 ml), acetato de etilo (35 ml) e etanol (2 ml); cristais branco pérola; pf: 215-217 °C; rendimento: 48 %; <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (d, 1H, H4, J = 1,2 Hz), 8,56 (d, 1H, H6, J = 1,2 Hz), 8,40-8,33 (m, 2H, H arom.), 7,65-7,59 (AA'BB', 2H, H arom.), 7,54-7,44 (m, 5H, H arom.), 5,65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

Em analogia aos exemplos acima, os seguintes compostos adicionais foram preparados:

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)

2-[(2-Fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil]-benzonitrilo (GPJN-44)

3-[(2-Fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil]-

benzonitrilo (GPJN-45)  
2-Fenil-5-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-46)  
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)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-metilfenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-59)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3-metilfenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-60)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(4-metilfenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-61)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3-metoxifenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-64)  
2-((3-Bromofenil)-5-[(4-bromofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-65)  
N,N-Dimetil-3-[5-[(4-Bromofenil)metil]-5H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-benzenamina (GPJN-66)  
5-[(4-Iodofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-68)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3-iodofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-69)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-bromofenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-70)  
5-((2-Etilbutil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-72)  
5-((2-Fenoxietil)-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-73)  
5-[(3,4-Diclorofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-74)  
2-Fenil-5-(3-fenil-2-propenil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-75)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2-feniletil)-5H-imidazo[4,5-

c]piridina (GPJN-76)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3-fenilpropil)-5H-  
imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-77)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(3,5-dibromofenil)-5H-  
imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-78)  
2-((3-Bromofenil)-5-[(4-iodofenil)metil])-5H-imidazo[4,5-  
c]piridina (GPJN-79)  
2-((3-Bromofenil)-5-[(4-clorofenil)metil])-5H-imidazo[4,5-  
c]piridina (GPJN-80)  
2-((3-Bromofenil)-5-[(3,4-diclorofenil)metil])-5H-  
imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-84)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(4-fenilbutil)-5H-imidazo[4,5-  
c]piridina (GPJN-85)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(5-bromo-2-tienil)-5H-  
imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-86)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-[3-(trifluorometil)fenil]-5H-  
imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-87)  
2-Fenil-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-5H-  
imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-88)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2,3,6-trifluorofenil)-5H-  
imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-89)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-2-(2,5-difluorofenil)-5H-  
imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-90)  
7-Bromo-5-[(4-bromofenil)metil]-2-fenil-5H-imidazo[4,5-  
c]piridina (GPJN-91)  
Ácido 4-[2-fenil-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-benzoico  
(GPJN-94)  
2-Benzil-5-(2-feniletil)-5H-imidazo[4,5-c]piridina (GPJN-  
98)  
2-((3-Bromofenil)-5-(3-fenilpropil))-5H-imidazo[4,5-  
c]piridina (GPJN-99)  
2-((3-Bromofenil)-5-(2-fenoxietil))-5H-imidazo[4,5-  
c]piridina (GPJN-100)  
5-[(4-Bromofenil)metil]-7-metil-2-fenil-5H-imidazo[4,5-  
c]piridina (GPJN-104)

5-Benzil-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)

2-((2-Fluorofenil)-5-[(3-metilfenil)metil]-5*H*-  
imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-107)

2-((2-Fluorofenil)-5-[(4-metilfenil)metil]-5*H*-  
imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-108)

5-([1,1'-Bifenil]-4-ilmetil)-2-[(feniltio)metil]-5*H*-  
imidazo[4,5-*c*]piridina (GPJN-111)

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)

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)

### **REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora tenha sido tomado muito cuidado na compilação das referências, não se poderão excluir erros e omissões e o IEP não assume qualquer responsabilidade neste sentido.

#### **Documentos de Patente citados na descrição**

- US 4914108 A [0008]
- US 4990518 A [0008]
- US 4988707 A [0008]
- US 5227384 A [0008]
- US 5302601 A [0008]
- US 5486525 A [0008]
- EP 1132381 A [0009]
- WO 961192 A [0010]
- WO 9612703 A [0011]
- EP 1162196 A [0013]
- WO 9502597 A [0013]
- GB 2158440 A [0014]

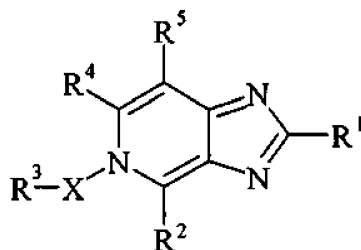
#### **Documentos de não patente citados na descrição**

- **BAGINSKI SG et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 05 July 2000, vol. 97 (14), 7981-6 [0005]

Lisboa, 3 de Dezembro de 2014

## REIVINDICAÇÕES

1. Um processo para preparar um composto de imidazo[4,5-c]piridina de fórmula (II):



II

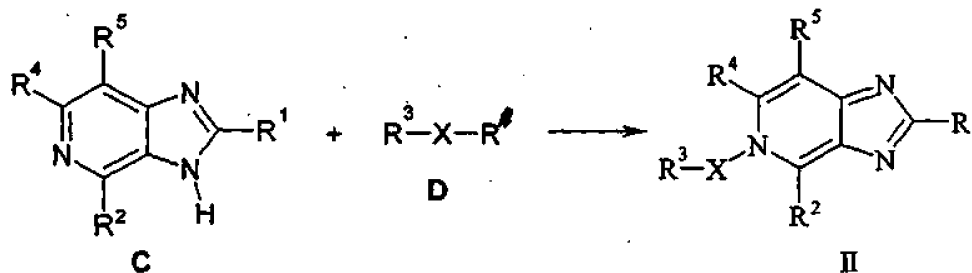
em que:

- R<sup>1</sup> é selecionado a partir de fenilo substituído com 0-3 R<sup>6</sup>; anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, substituído com 0-2 R<sup>6</sup>; 1-naftilo substituído com 0-3 R<sup>6</sup>; 2-naftilo substituído com 0-3 R<sup>6</sup>; C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; C<sub>5-7</sub> cicloalquênilo;
- R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>9</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;
- X é selecionado a partir do grupo -CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -SCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -NR<sup>10</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; C<sub>3-7</sub> cicloalquilideno; -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-;
- R<sup>3</sup> é selecionado a partir de fenilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, substituído com 0-2 R<sup>17</sup>; 1-naftilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; 2-naftilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; C<sub>4-10</sub> cicloalquênilo com a condição de que a ligação dupla não pode estar adjacente a um azoto;



- R<sup>6</sup> e R<sup>17</sup> são independentemente selecionados a partir de H; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>18</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;
- R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são independentemente selecionados a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; C(=O)R<sup>12</sup> ou R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup>, juntamente com o azoto ao qual são unidos, combinam para formar um anel de 5-6 membros;
- R<sup>9</sup> e R<sup>18</sup> são independentemente selecionados a partir de H; OH; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; fenilo;
- R<sup>10</sup> é selecionado a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;
- R<sup>12</sup> é selecionado a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;
- R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são independentemente selecionados a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; C(=O)R<sup>12</sup>; e
- R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> são independentemente selecionados a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, o dito processo compreende fazer reagir uma imidazo[4,5-c]piridina representada pela fórmula estrutural (C) com um agente alquilante representado pela fórmula estrutural R<sup>3</sup> - X - R' (D) em que R' é cloro ou bromo, de acordo com o esquema a seguir:



num solvente apropriado sob adição de base em temperatura

ambiente.

2. Um processo para preparar um composto de imidazo[4,5-c]piridina de acordo com a reivindicação 1, em que:

- R<sup>1</sup> é selecionado a partir de fenilo substituído com 0-3 R<sup>6</sup>; anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, substituído com 0-2 R<sup>6</sup>; 1-naftilo substituído com 0-3 R<sup>6</sup>; 2-naftilo substituído com 0-3 R<sup>6</sup>; C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; C<sub>5-7</sub> cicloalqueno;

- R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogénio; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>9</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;

- X é selecionado a partir do grupo -CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-;

- R<sup>3</sup> é selecionado a partir de fenilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, substituído com 0-2 R<sup>17</sup>; 1-naftilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; 2-naftilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; C<sub>4-7</sub> cicloalqueno com a condição de que a ligação dupla não pode estar adjacente a um azoto;

- R<sup>6</sup> e R<sup>17</sup> são independentemente selecionados a partir de H; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>18</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;

- R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são independentemente selecionados a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; C(=O)R<sup>12</sup>; alternativamente, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup>, juntamente com o azoto ao qual são unidos, combinam para formar um anel de 5-6 membros;

- R<sup>9</sup> e R<sup>18</sup> são independentemente selecionados a partir de

H; OH; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; fenilo;  
 - R<sup>12</sup> é selecionado a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;  
 - R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> são independentemente selecionados a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; C(=O)R<sup>12</sup>; e  
 - R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> são independentemente selecionados a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

3. Um processo para preparar um composto de imidazo[4,5-c]piridina de acordo com a reivindicação 1, em que:

- R<sup>1</sup> é selecionado a partir de fenilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>; anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, não substituído ou substituído com 1-2 R<sup>6</sup>; 1-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>; 2-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>; C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; C<sub>5-7</sub> cicloalqueno;  
 - R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são hidrogênio;  
 - X é selecionado a partir do grupo -CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-;  
 - R<sup>3</sup> é selecionado a partir de fenilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>; anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, não substituído ou substituído com 1-2 R<sup>17</sup>; 1-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>; 2-naftilo substituído com 0-3 R<sup>17</sup>; C<sub>3-7</sub> cicloalquilo; C<sub>5-7</sub> cicloalqueno com a condição de que a ligação dupla não pode estar adjacente a um azoto;  
 - cada R<sup>6</sup> e R<sup>17</sup> é independentemente selecionado a partir de H; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>9</sup>; fenilo; fenoxi;

benzilo; hidroximetilo;

- R<sup>9</sup> é selecionado a partir de H; OH; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; fenilo;

- cada R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> é independentemente selecionado a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; C(=O)R<sup>12</sup>; e

- cada R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

4. Um processo para preparar um composto de imidazo[4,5-c]piridina de acordo com a reivindicação 1, em que:

- R<sup>1</sup> é selecionado a partir de fenilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>; anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, não substituído ou substituído com 1-2 R<sup>6</sup>; 1-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>; 2-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>6</sup>;

- R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são hidrogénio;

- X é selecionado a partir de -CH<sub>2</sub>-; -CH(CH<sub>3</sub>)-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-;

- R<sup>3</sup> é selecionado a partir de fenilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>; anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo 1-3 heteroátomos selecionados a partir do grupo O, N, e S, não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>; 1-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>; 2-naftilo não substituído ou substituído com 1-3 R<sup>17</sup>;

- cada R<sup>6</sup> e R<sup>17</sup> é independentemente selecionado a partir de H; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>; OCF<sub>3</sub>; CF<sub>3</sub>; C(=O)R<sup>9</sup>; fenilo; fenoxi; benzilo; hidroximetilo;

- R<sup>9</sup> é selecionado a partir de H; OH; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; C<sub>1-6</sub> alcoxi de cadeia linear ou ramificada; NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; fenilo;
- cada R<sup>13</sup> e R<sup>14</sup> é independentemente selecionado a partir de H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; C(=O)R<sup>12</sup>; e
- cada R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> é independentemente selecionado a partir do grupo H; C<sub>1-6</sub> alquilo de cadeia linear ou ramificada; fenilo; ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

5. Um processo para preparar um composto de imidazo[4,5-c]piridina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o anel heterocíclico aromático é selecionado a partir do grupo que consiste em piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo e isotiazolilo.

6. Um processo para preparar um composto de imidazo[4,5-c]piridina de acordo com a reivindicação 1, em que R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são hidrogénio, e sendo selecionado a partir do grupo identificado no seguinte quadro:

Entrada	X	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
1	CH <sub>2</sub>	2,6-difluorofenilo	2,6-difluorofenilo
2	CH <sub>2</sub>	2,6-difluorofenilo	fenilo
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2,6-difluorofenilo	fenilo
4	CH <sub>2</sub>	fenilo	2,6-difluorofenilo
5	CH <sub>2</sub>	fenilo	fenilo
6	CH <sub>2</sub>	fenilo	2-clorofenilo
7	CH <sub>2</sub>	fenilo	3-clorofenilo
8	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-clorofenilo
9	CH <sub>2</sub>	fenilo	2-metoxifenilo
10	CH <sub>2</sub>	fenilo	3-metoxifenilo
11	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-metoxifenilo
12	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	fenilo	fenilo

13	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-metilfenilo
14	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-(1,1-dimetiletilo) fenilo
15	CH <sub>2</sub>	fenilo	2-fluorofenilo
16	CH <sub>2</sub>	fenilo	3-fluorofenilo
17	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-fluorofenilo
18	CH <sub>2</sub>	fenilo	2-metilfenilo
19	CH <sub>2</sub>	fenilo	3-metilfenilo
20	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-bromofenilo
21	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-cianofenilo
22	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-(trifluorometilo) fenilo
23	CH <sub>2</sub>	fenilo	5-cloro-2-tienilo
24	CH <sub>2</sub>	fenilo	2-naftilo
25	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	fenilo	fenilo
26	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-piridinilo
27	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-fenilo-fenilo
28	CH(CH <sub>3</sub> )	fenilo	fenilo
29	CH <sub>2</sub>	fenilo	2-piridinilo
30	CH <sub>2</sub>	fenilo	3-piridinilo
31	CH <sub>2</sub>	fenilo	1-naftilo
32	CH <sub>2</sub>	fenilo	ciclohexilo
33	CH <sub>2</sub>	2,6-difluorofenilo	4-fluorofenilo
34	CH <sub>2</sub>	2,6-difluorofenilo	2,4-difluorofenilo
35	CH <sub>2</sub>	2,6-difluorofenilo	2,4,6-trifluorofenilo
36	CH <sub>2</sub>	fenilo	2-bromofenilo
37	CH <sub>2</sub>	fenilo	3-bromofenilo
38	CH <sub>2</sub>	fenilo	2-cianofenilo
39	CH <sub>2</sub>	fenilo	3-cianofenilo
40	CH <sub>2</sub>	fenilo	2-(trifluorometilo) fenilo
41	CH <sub>2</sub>	fenilo	3-(trifluorometilo) fenilo

43	CH <sub>2</sub>	4-piridilo	4-bromofenilo
44	CH <sub>2</sub>	3-fluorofenilo	4-bromofenilo
45	CH <sub>2</sub>	4-fluorofenilo	4-bromofenilo
46	CH <sub>2</sub>	2-fluorofenilo	4-bromofenilo
47	CH <sub>2</sub>	2-tienilo	4-bromofenilo
48	CH <sub>2</sub>	2-clorofenilo	4-bromofenilo
49	CH <sub>2</sub>	3-clorofenilo	4-bromofenilo
50	CH <sub>2</sub>	4-clorofenilo	4-bromofenilo
51	CH <sub>2</sub>	3-piridilo	4-bromofenilo
52	CH <sub>2</sub>	2-piridilo	4-bromofenilo
53	CH <sub>2</sub>	2-metilfenilo	4-bromofenilo
54	CH <sub>2</sub>	3-metilfenilo	4-bromofenilo
55	CH <sub>2</sub>	4-metilfenilo	4-bromofenilo
56	CH <sub>2</sub>	1-naftilo	4-bromofenilo
57	CH <sub>2</sub>	2-naftilo	4-bromofenilo
58	CH <sub>2</sub>	3-metoxifenilo	4-bromofenilo
59	CH <sub>2</sub>	3-bromofenilo	4-bromofenilo
60	CH <sub>2</sub>	3-(dimetilamino) fenilo	4-bromofenilo
62	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-iodofenilo
63	CH <sub>2</sub>	3-iodofenilo	4-bromofenilo
64	CH <sub>2</sub>	2-bromofenilo	4-bromofenilo
65	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	fenilo	fenilo
66	CH <sub>2</sub>	fenilo	3,4-diclorofenilo
67	CH=CH-CH <sub>2</sub>	fenilo	fenilo
70	CH <sub>2</sub>	3,5-dibromofenilo	4-bromofenilo
71	CH <sub>2</sub>	3-bromofenilo	4-iodofenilo
72	CH <sub>2</sub>	3-bromofenilo	4-clorofenilo
76	CH <sub>2</sub>	3-bromofenilo	3,4-diclorofenilo
78	CH <sub>2</sub>	5-bromo-2-tienilo	4-bromofenilo
79	CH <sub>2</sub>	3-(trifluorometilo) fenilo	4-bromofenilo
80	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-(trifluorometoxi)fenilo
81	CH <sub>2</sub>	2,3,6-trifluorofenilo	4-bromofenilo

82	CH <sub>2</sub>	2,5-difluorofenilo	4-bromofenilo
84	CH <sub>2</sub>	fenilo	4-carboxifenilo
88	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3-bromofenilo	fenilo
89	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	3-bromofenilo	fenilo
92	CH <sub>2</sub>	2-fluorofenilo	fenilo
93	CH <sub>2</sub>	2-fluorofenilo	2-metilfenilo
94	CH <sub>2</sub>	2-fluorofenilo	3-metilfenilo
95	CH <sub>2</sub>	2-fluorofenilo	4-metilfenilo
97	CH <sub>2</sub>	2-fluorofenilo	4-fenilo-fenilo
99	CH <sub>2</sub>	2-fluorofenilo	4-clorofenilo
100	CH <sub>2</sub>	2-fluorofenilo	4-iodofenilo
101	CH <sub>2</sub>	2-fluorofenilo	4-(1,1-dimetiletilo)fenilo
102	CH <sub>2</sub>	1-naftilo	4-fenilo-fenilo
103	CH <sub>2</sub>	2,6-difluorofenilo	3,4-diclorofenilo
104	CH <sub>2</sub>	3-fluorofenilo	2,4-difluorofenilo
105	CH <sub>2</sub>	2,3,6-trifluorofenilo	2,4-difluorofenilo
106	CH <sub>2</sub>	2,5-difluorofenilo	2,4-difluorofenilo

7. Um processo para preparar um sal farmacologicamente aceitável de um composto de imidazo[4,5-c]piridina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o dito composto é combinado com um catião selecionado a partir do grupo que consiste em iões de metal alcalino e alcalino terroso e amónio e iões de amino quaternário.

8. Um processo para preparar um sal farmacologicamente aceitável de um composto de imidazo[4,5-c]piridina de acordo com a reivindicação 7, em que o dito catião é um ião de metal alcalino ou alcalino terroso e em que o dito processo compreende a etapa de fazer reagir o dito composto de imidazo[4,5-c]piridina com o hidróxido de metal.



9. Um processo para preparar um sal farmacologicamente aceitável de um composto de imidazo[4,5-c]piridina de acordo com a reivindicação 7 ou reivindicação 8, em que o dito catião é selecionado a partir do grupo que consiste em  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ .

10. Um processo para preparar um sal farmacologicamente aceitável de um composto de imidazo[4,5-c]piridina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, que compreende fazer reagir o dito composto de imidazo[4,5-c]piridina com um ácido orgânico ou inorgânico.

11. Um processo para preparar um sal farmacologicamente aceitável de um composto de imidazo[4,5-c]piridina de acordo com a reivindicação 10, em que o dito ácido orgânico ou inorgânico é selecionado a partir do grupo que consiste em ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanossulfónico, etanossulfónico, benzenossulfónico, p-toluenossulfónico, ciclohexanosulfâmico, salicílico e p-aminossalicílico.

Lisboa, 3 de Dezembro de 2014