



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82482 (13) C2

(51) МПК (2006)

G01N 33/50

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61K 38/21

A61K 45/00

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 43/00

C07D 471/04 (2006.01)

G01N 33/15

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ ВІРУСІВ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) 20041210677

(22) 03.07.2003

(24) 25.04.2008

(86) PCT/BE2003/000117, 03.07.2003

(31) 0215293.2

(32) 03.07.2002

(33) GB

(31) 0313251.1

(32) 10.06.2003

(33) GB

(46) 25.04.2008, Бюл. № 8, 2008 р.

(72) НЕЙЦ ЙОГАН, ПЮРШТІНГЕР ГЕРГАРД, ДЕ
КЛЕРКЕРІК(73) К.У.ЛЕВЕН РІСЕРЧ ЕНД ДИВЕЛОПМЕНТ,
ГІЛІЕД САЙЕНСІС, ІНК., ПЮРШТІНГЕР ГЕРГАРД(56) DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
HORVATH, A. ET AL.: "Preparation of substituted
nitrogen-containing heterocyclic compounds"
retrieved from STN Database accession no.
132:222537 XP002265212 & HU 78 019 A
(HORVATH) 28 May 1999 (1999-05-28)

WO 9927929 A, 10.06.1999

WO 9611192 A, 18.04.1996

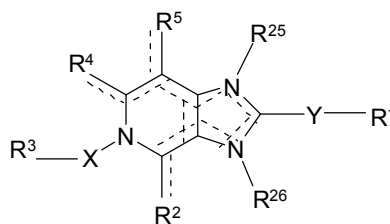
WO 9612703 A, 02.05.1996

US 5302601 A, 12.04.1994

EP 0344414 A, 06.12.1989

WO 9516687 A, 22.06.1995

GB 2158440 A, 13.11.1985

(57) 1. Застосування похідної імідазо[4,5-
с]піридину формули (Z) або її ізомеру, або
сольвату, або фармацевтично прийнятної солі у
приготуванні медикаменту, призначеного для
лікування або профілактики вірусної інфекції

(Z)

в якій:

- пунктирні лінії відповідають необов'язковим подвійним зв'язкам за умови, що жодні два подвійні зв'язки не є суміжними один до одного, і пунктирні лінії відповідають щонайменше 3, необов'язково, 4 подвійним зв'язкам;

- R¹ вибрано із гідрогену; арилу, незаміщеного або заміщеного одним або більше R⁶, гетероциклічного кільця, незаміщеного або заміщеного одним або більше R⁶, C₃₋₁₀циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного одним або більше R⁶, і C₄₋₁₀циклоалкенілу, незаміщеного або заміщеного одним або більше R⁶;

- Y вибрано з групи, яку складають простий зв'язок, O; S(O)_m; NR¹¹; і двовалентна, насичена або ненасичена, заміщена або незаміщена C₁₋₁₀ вуглеводнева група, яка необов'язково має у головному ланцюзі один або більше гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з O, S і N;

- кожен з R² і R⁴ незалежно вибраний з групи, яку складають гідроген, C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁸; OCF₃; галогеналкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил, арилтіо; арилалкіл;

(13) C2

(11) 82482

(19) UA

C₁₋₁₈гідроксіалкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкілоксил; C₃₋₁₀циклоалкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкеніл; C₃₋₁₀циклоалкініл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; або, коли один з R²⁵, R²⁶ не є гідрогеном, R² або R⁴ вибрано серед (=O), (=S) і (=NR²⁷);

- X вибрано з групи, яку складають двовалентна, насичена або ненасичена, заміщена або незаміщена C₁₋₁₀ вуглеводнева група, яка необов'язково містить у головному ланцюгу один або більше гетероатомів (за умови, що гетероатом не має зв'язку з атомом N імідазопіридинного кільця), вибраних з групи, яку складають O, S та N; - m є цілим числом від 0 до 2;

- R³ вибрано з групи, яку складають арил; арилоксил; арилтіо; арил-NR¹⁰-; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; причому кожний з зазначених арилу, арилоксили, арилтіо, арил-NR¹⁰-, 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця необов'язково заміщений одним або більше R¹⁷; C₃₋₁₀циклоалкіл, оксидциклоалкіл або тіоциклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл, за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену; і H за умови, що коли X є алкіленом, алкеніленом або алкініленом, то X має

- R⁵ незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеналкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; C₁₋₁₈гідроксіалкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкілоксил; C₃₋₁₀циклоалкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкеніл; C₃₋₁₀циклоалкініл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- кожний з R⁶ і R¹⁷ незалежно вибраний з групи, яку складають гідроген; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкеніл або C₃₋₁₀циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеналкіл; C(=O)R¹⁸; C(=S)R¹⁸; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; арилалкілоксил; арилалкілтіо; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; C₁₋₁₈гідроксіалкіл; причому кожний з зазначених арилу, арилоксили, арилтіо, арилалкілу, арилалкілоксили, арилалкілтіо, 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, або C₁₋₁₈гідроксіалкілу є необов'язково заміщеним одним або більше R¹⁹;

- кожний з R⁷ і R⁸ незалежно вибраний з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₁₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; 5- або 6-членне гетероциклічне кільце; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу; в іншому варіанті, R⁷ і R⁸ разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце;

- кожний з R⁹ і R¹⁸ незалежно вибраний з групи, яку складають H; OH; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C₁₋₁₈алкоксил;

NR¹⁵R¹⁶; арил і амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибраний з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; арил; C(=O)R¹²; 5- або 6-членне гетероциклічне кільце; та амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R¹² незалежно вибраний з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожний з R¹⁵ і R¹⁶ незалежно вибраний з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; та амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R¹⁹ незалежно вибраний з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C₄₋₁₀циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO₂; NR²⁰R²¹; OCF₃; галогеналкіл; C(=O)R²²; C(=S)R²²; SH; C(=O)N(C₁₋₆алкіл), N(H)S(O)(O)(C₁₋₆алкіл); арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; причому кожний із зазначених арилу, арилоксили, арилтіо, арилалкілу може бути заміщений одним або більше галогенами; гідроксіалкіл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце, кожне з яких незаміщене або заміщене одним або більше галогенами;

- кожний з R²⁰ та R²¹ незалежно вибраний з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C(=O)R¹² і C(=S)R¹²;

- R²² незалежно вибрано з H; OH; C₁₋₁₈алкілу; C₂₋₁₈алкенілу; C₁₋₁₈алкоксили; NR²³R²⁴; арилу; C₃₋₁₀циклоалкілу; C₄₋₁₀циклоалкенілу;

- кожний з R²³ та R²⁴ незалежно вибраний з групи,

яку складають H; C₁₋₁₈алкіл, причому C₂₋₃алкіл разом з N групи R²² може утворювати насичений гетероцикл, необов'язково заміщений OH або арилом, або амінокислотним залишком;

- кожний з R²⁵ або R²⁶ відсутній або вибраний з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл, C₅₋₁₀біциклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкеніл; (C₃₋₈циклоалкіл)-C₁₋₃алкіл; арил; 5- або 6-членне гетероциклічне кільце; алкіларил; причому кожний із зазначених C₁₋₁₈алкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, C₃₋₁₀циклоалкенілу, (C₃₋₈циклоалкіл)-C₁₋₃алкілу та C₅₋₁₀біциклоалкілу необов'язково заміщений 1-4 C₁₋₆алкілами, C₁₋₆алкоксилами, галогенами, CH₂OH, оксипентилом і OH; і гетероциклічне кільце з 3-7 атомами карбону, в якому гетероатомами є S, S(O) або S(O)₂, відділені від атома нітрогену імідазопіридинного кільця щонайменше 2 атомами карбону гетероциклічного кільця, за умови, що коли або R²⁵, або R²⁶ є гідрогеном, звичайно R²⁵ або R²⁶ є циклопентилом або циклогексилом; за умови, що, якщо ця сполука заміщена на R²⁵ або R²⁶, R² або R⁴ є вибраним серед (=O), (=S), і (=NR²⁷); і

- R²⁷ вибраний з групи, яку складають H, C₁₋₁₈алкіл, C₃₋₁₀циклоалкіл, (C₃₋₁₀циклоалкіл)-C₁₋₆алкіл; арил; арилалкіл.

2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що зазначеною вірусною інфекцією є інфекція, викликана вірусом родини Flaviviridae.

3. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що зазначеною вірусною інфекцією є інфекція, викликана вірусом гепатиту С.

4. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що зазначеною вірусною інфекцією є інфекція, викликана вірусом родини

5. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що зазначеною вірусною інфекцією є інфекція, викликана вірусом Coxsackie.

6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, яке **відрізняється** тим, що медикамент є придатним для індивідуального, комбінованого або послідовного використання і включає:

а) одну або більше сполук формули (Z) за п. 1 і

б) одну або більше сполук, ефективних у лікуванні або профілактиці вірусних інфекцій, включаючи ензимні інгібітори вірусів Flaviviridae або Picornaviridae, у пропорції, наприклад, достатній для створення синергічного ефекту проти зазначених вірусних інфекцій.

7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, яке **відрізняється** тим, що медикамент є придатним для введення пацієнту орально, через ніс, підшкірно, внутрішньом'язово, черезшкірно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, парентерально або катетеризацією.

8. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, яке **відрізняється** тим, що похідну імідазо[4,5-с]піридину вибрано з групи, яку складають:

5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин;
5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-піридиніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин;
5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(1-нафталініл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин;
5-[(4-бромфеніл)метил]-2-[(фенілтіо)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин;
5-[(4-бромфеніл)метил]-2-[3-(трифлуорметил)феніл]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин;
5-[(1,1'-біфеніл)-4-ілметил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин;
5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин;
2-(2-флуорфеніл)-5-[(4-йодфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин і
5-[(4-(1,1-диметилетил)феніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин.

9. Застосування похідної імідазо[4,5-с]піридину за п. 1 або її ізомеру, або сольову, або її фармацевтично прийнятної солі, в яких:

- пунктирні лінії відповідають 4 подвійним зв'язкам;
- R^1 вибрано з гідрогену, арилу, незаміщеного або заміщеного одним або більше R^6 , гетероциклічного кільця, незаміщеного або заміщеного одним або більше R^6 ;
- Y вибрано з групи, яку складають простий зв'язок і двовалентна, насичена або ненасичена, заміщена або незаміщена C_{1-10} вуглеводнева група, яка необов'язково має у головному ланцюзі

па, яка необов'язково має у головному ланцюзі один або більше гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з O та S;

- R^2 незалежно вибраний з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл; галоген; OH;

- R^4 є гідрогеном;

-X вибрано з групи, яку складають двовалентна, насичена або ненасичена, заміщена або незаміщена C_{1-10} вуглеводнева група, яка необов'язково містить у головному ланцюгу один або більше гетероатомів (за умови, що гетероатом не має зв'язку з атомом N імідазопіридинного кільця), і згаданим гетероатомом є O;

- R^3 вибрано з групи, яку складають арил; арилоксил; арилтіо; 5 або 6-членне гетероциклічне кільце; причому кожний з зазначених арилу, арилоксили, арилтіо, 5- або 6-членного гетероциклічного кільця необов'язково заміщений одним або більше R^{17} та C_{3-10} циклоалкіл;

- R^5 незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл та галоген;

- кожний R^6 незалежно вибраний з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкоксил; галоген; CN; NR^7R^8 ; $C(=O)R^{18}$; арил; арилалкіл та 5- або 6-членне гетероциклічне кільце;

- кожний R^{17} незалежно вибраний з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкоксил; галоген; CN; NR^7R^8 ; $C(=O)R^{18}$; арил; арилалкіл та 5- або 6-членне гетероциклічне кільце; причому кожний з зазначених арилу, арилалкілу або 5- або 6-членного гетероциклічного кільця є необов'язково заміщеним одним або більше R^{19} ;

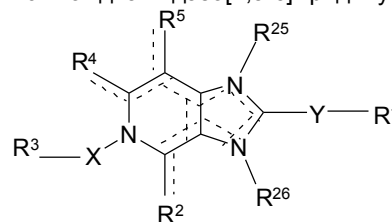
- кожний з R^7 і R^8 незалежно вибраний з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл;

- R^{18} представляє H або OH;

- R^{19} незалежно вибраний з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкоксил; галоген; OH; OCF_3 та галогеналкіл; і

- кожний з R^{25} або R^{26} є відсутнім.

10. Похідна імідазо[4,5-с]піридину формули (A)



(A)

де:

- пунктирні лінії, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{25} , R^{26} , X і Y є такими, що були визначені для формули (Z) у п. 1, і

- YR^1 не є гідрогеном або C_{1-6} алкілом, або її ізомер або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль за умови, що

(a) R^1 не є азабіциклогрупою

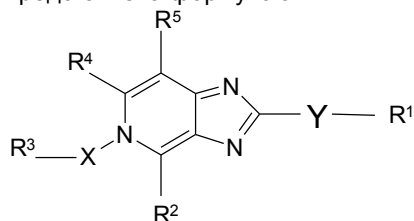
і похідна імідазо[4,5-с]піридину не є:

(b) [5-(4-флуорбензил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]метиламіном;

- (c)(i) 5-(4-хлорфенілметил)-2-(піперидин-1-ілметил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридином або його дигідрохлоридною сіллю;
- (c)(ii) 5-(4-хлорфенілметил)-2-(4-метилпіперазин-1-ілметил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридином;
- (d)(i) 5-(2-піперидин-1-ілетил)-2-(4-гідроксифеніл)-1Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-ій бромідом;
- (d)(ii) 4-[5-(2-{4-[біс-(4-флуорфеніл)метил]піперазин-1-іл}етил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]фенолом;
- (d)(iii) 4-[5-(3-{4-[біс-(4-флуорфеніл)метил]піперазин-1-іл}пропіл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]фенолом;
- (e)(i) 2-[2-(4-метилфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл]ацетамідом;
- (e)(ii) N²-[2-[2-(3-нітрофеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл]ацетил]-N²-ізопропілгліцинамідом;
- (e)(iii) N²-2-[2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл]ацетил]-N²-ізопропілгліцинамідом; або
- (e)(iv) N²-[2-[2-(4-метоксифеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл]ацетил]-N²-ізопропілгліцинамідом.

11. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за п. 10 або її ізомер, або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль, в яких YR¹ не є незаміщеним С₃₋₁₀циклоалкілом.

12. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за п.10, представлена формулою I



(I)

або її ізомер, або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль,

де:

- R¹ вибрано з гідрогену; арилу, незаміщеного або заміщеного одним або більше R⁶, гетероциклічного кільця, незаміщеного або заміщеного одним або більше R⁶, С₃₋₁₀циклоалкілу, незаміщеного або заміщеного одним або більше R⁶, і С₄₋₁₀циклоалкенілу, незаміщеного або заміщеного одним або більше R⁶;
- Y вибрано з групи, яку складають простий зв'язок, О; S(O)_m; NR¹¹; і двовалентна, насичена або ненасичена, заміщена або незаміщена С₁₋₁₀вуглеводнева група, яка необов'язково має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з О, S і N;
- кожний з R² і R⁴ незалежно вибраний з групи, яку складають гідроген, С₁₋₁₈алкіл; С₂₋₁₈алкеніл; С₂₋₁₈алкініл; С₁₋₁₈алкоксил; С₁₋₁₈алкілтіо; галоген; ОН; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеналкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил, арилтіо; арилалкіл; С₁₋₁₈гідроксіалкіл; С₃₋₁₀циклоалкіл; С₃₋₁₀циклоалкілоксил; С₃₋₁₀циклоалкілтіо; С₃₋₁₀циклоалкеніл; С₃₋₁₀циклоалкініл; 5- або 6-членне

гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- X вибрано з групи, яку складають двовалентна, насичена або ненасичена, заміщена або незаміщена С₁₋₁₀вуглеводнева група, яка необов'язково містить у головному ланцюгу один або більше гетероатомів (за умови, що гетероатом не має зв'язку з атомом N імідазопіридинного кільця), вибраних з групи, яку складають О, S та N;
- m є цілим числом від 0 до 2;
- R³ вибрано з групи, яку складають арил; арилоксил; арилтіо; арил-NR¹⁰; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; причому кожний з зазначених арилу, арилоксилу, арилтіо, арил-NR¹⁰, 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця необов'язково заміщений одним або

більше R¹⁷; С₃₋₁₀циклоалкіл, оксидциклоалкіл або тіоциклоалкіл; С₄₋₁₀циклоалкеніл, за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену; і за умови, що коли X є алкіленом, алкеніленом або алкініленом, то X має щонайменше 5 атомів карбону;

- R⁵ незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; С₁₋₁₈алкіл; С₂₋₁₈алкеніл; С₂₋₁₈алкініл; С₁₋₁₈алкоксил; С₁₋₁₈алкілтіо; галоген; ОН; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеналкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; С₁₋₁₈гідроксіалкіл; С₃₋₁₀циклоалкіл; С₃₋₁₀циклоалкілоксил; С₃₋₁₀циклоалкілтіо; С₃₋₁₀циклоалкеніл; С₃₋₁₀циклоалкініл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- кожний з R⁶ і R¹⁷ незалежно вибраний з групи, яку складають гідроген; С₁₋₁₈алкіл; С₂₋₁₈алкеніл; С₂₋₁₈алкініл; С₁₋₁₈алкоксил; С₁₋₁₈алкілтіо; С₃₋₁₀циклоалкіл; С₃₋₁₀циклоалкеніл або С₃₋₁₀циклоалкініл; галоген; ОН; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеналкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; арилалкілоксил; арилалкілтіо; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; С₁₋₁₈гідроксіалкіл; причому кожний з зазначених арилу, арилоксилу, арилтіо, арилалкілу, арилалкілоксилу, арилалкілтіо, 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, С₁₋₁₈гідроксіалкілу є необов'язково заміщеним одним або більше R¹⁹;

- кожний з R⁷ і R⁸ незалежно вибраний з групи, яку складають Н; С₁₋₁₈алкіл; С₁₋₁₈алкеніл; арил; С₃₋₁₀циклоалкіл; С₄₋₁₀циклоалкеніл; 5- або 6-членне гетероциклічне кільце; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу; в іншому варіанті, R⁷ і R⁸ разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне гетероциклічне кільце;

- кожний з R⁹ і R¹⁸ незалежно вибраний з групи, яку складають Н; ОН; С₁₋₁₈алкіл; С₂₋₁₈алкеніл; С₃₋₁₀циклоалкіл; С₄₋₁₀циклоалкеніл; С₁₋₁₈алкоксил; NR¹⁵R¹⁶; арил і амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожний з R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибраний з групи, яку складають Н; С₁₋₁₈алкіл; С₂₋₁₈алкеніл; С₃₋₁₀циклоалкіл; С₄₋₁₀циклоалкеніл; арил; C(=O)R¹²; 5-

або 6-членне гетероциклічне кільце; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R^{12} незалежно вибраний з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожний з R^{13} і R^{14} незалежно вибраний з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- кожний з R^{15} і R^{16} незалежно вибраний з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R^{19} незалежно вибраний з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; C_{4-10} циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO_2 ; $NR^{20}R^{21}$; OCF_3 ; галогеналкіл; $C(=O)R^{22}$; $C(=S)R^{22}$; SH; $C(=O)N(C_{1-6}алкіл)$, $N(H)S(O)(O)(C_{1-6}алкіл)$; арил; арилоксил; арилтіо; ариалкіл; причому кожний із зазначених арилу, арилокси, арилтіо, ариалкілу заміщений одним або більше галогенами; гідроксильний; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце, кожне з яких незаміщене або заміщене одним або більше галогенами;

- кожний з R^{20} та R^{21} незалежно вибраний з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$;

- R^{22} незалежно вибрано з H; OH; C_{1-18} алкілу; C_{2-18} алкенілу; C_{1-18} алкокси; $NR^{23}R^{24}$; арилу; C_{3-10} циклоалкілу; C_{4-10} циклоалкенілу;

- кожний з R^{23} та R^{24} незалежно вибраний з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл, причому C_{2-3} алкіл разом з N групи R^{22} може утворювати насичений гетероцикл, необов'язково заміщений OH або арилом, або амінокислотним залишком; і

- YR^1 не є гідрогеном або C_{1-6} алкілом, за умови, що

(a) R^1 не є азабіциклогрупою і похідна імідазо[4,5-с]піридину не є;

(b) 5-(4-флуорбензил)-5H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]метиламіном;

(c)(i) 5-(4-хлорфенілметил)-2-(піперидин-1-ілметил)-5H-імідазо-[4,5-с]піридином або його дигідрохлоридною сіллю;

(c)(ii) 5-(4-хлорфенілметил)-2-(4-метилпіперазин-1-ілметил)-5H-імідазо-[4,5-с]піридином;

(d)(i) 5-(2-піперидин-1-ілетил)-2-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-ій бромідом;

(d)(ii) 4-[5-(2-{4-[біс-(4-флуорфеніл)метил]піперазин-1-іл}етил)-5H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]фенолом;

(d)(iii) 4-[5-(3-{4-[біс-(4-флуорфеніл)метил]піперазин-1-іл}пропіл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]фенолом;

(e)(i) 2-[2-(4-метилфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл]ацетамідом;

(e)(ii) N^2 -[2-[2-(3-нітрофеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл]ацетил]- N^2 -ізопропілгліцинамідом;

(e)(iii) N^2 -2-[2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл]ацетил]- N^2 -ізопропілгліцинамідом; або

(e)(iv) N^2 -[2-[2-(4-метоксифеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл]ацетил]- N^2 -ізопропілгліцинамідом.

13. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за п. 12 або її ізомер, або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль, де

- R^1 вибрано з гідрогену; фенілу, незаміщеного або заміщеного 1-3 R^6 ; 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, необов'язково бензоконденсованого, яке містить 1-3 гетероатоми, вибрані з групи, яка складається з O, S і N, незаміщеного або заміщеного 1-2 R^6 ; 1-нафтилу, незаміщеного або заміщеного 1-3 R^6 ; 2-нафтилу, незаміщеного або заміщеного 1-3 R^6 ; C_{3-10} циклоалкілу; C_{5-7} циклоалкенілу, за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжний з

- Y вибрано з групи, яку складають $-(CH_2)_{0-6}$; O; S; NR^{11} ; $-CH(CH_3)-$; $-OCH_2-$; $-CH_2O-$; $-OCH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2O-$; $-CH_2OCH_2-$; $-(CH_2)_{0-5}S-$; $-S(CH_2)_{0-5}-$; $-(CH_2)_{0-2}S-(CH_2)_{0-2}-$; $-NR^{11}-(CH_2)_{0-5}-$; $-(CH_2)_{0-5}NR^{11}-$; $-CH_2NR^{11}CH_2-$; $-C(CH_3)_2-$; (цис або транс) $-CH=CH-$; (цис або транс) $-CH=CHCH_2-$.

14. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за п. 10 або її ізомер, або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль, де, якщо Y є зв'язком, а R^1 є арилом, цей арил не є фенілом, пара-заміщеним групою OH та необов'язково додатково заміщеним метилом, метоксильом, нітрогрупою, діетиламіногрупою, Cl, Br або F.

15. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за будь-яким з пп. 10-14 або її ізомер, або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль, в яких група YR^1 не є пара-заміщеною групою OH.

16. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за будь-яким з пп. 10-12 та 15 або її ізомер, або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль, в яких R^1 є нафтенілом.

17. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за будь-яким з пп. 10-16 або її ізомер, або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль, в яких R^3 вибрано з арилу, незаміщеного або заміщеного 1-3 R^6 , причому щонайменше один з R^6 є галогеном або C_{1-6} алкілом.

18. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за будь-яким з пп. 10 або 11 або її ізомер, або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль, в яких або R^2 , або R^4 є O і або R^{25} , або R^{26} є цикlopентилом або циклогексилом.

19. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за будь-яким з пп. 10-18 або її ізомер, або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль, де в імідазол-піридині X є $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$; $CH_2CH_2CH_2-$; OCH_2CH_2- ; $-CH=CHCH_2-$; та/або R^2 , R^4 і/або R^5 є гідрогеном.

20. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за будь-яким з пп. 10-19 або її ізомер, або сольват,

або її фармацевтично прийнятна сіль, де 5- або 6-членне гетероциклічне кільце вибрано з групи, яку складають піридин, піридазин, піримідин, піразин, фуран, тетрагідрофуран, тіофуран, пірол, тетрагідропірол, оксазол, імідазол, тіазол, ізоксазол, піразол і ізотіазол.

21. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за п. 10, яку вибрано з групи, до складу якої входять 2-(2,6-дифлуорфеніл)-5-[(2,6-дифлуорфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-бензил-2-(2,6-дифлуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(2,6-дифлуорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-бензил-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 2-феніл-5-(3-фенілпропіл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(2-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(3-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(2-метоксифеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(3-метоксифеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-метоксифеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-метилфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(2-флуорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(3-флуорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-флуорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(2-метилфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(3-метилфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 4-[(2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)метил]-бензонітрил; 2-феніл-5-[[4-(трифлуорметил)феніл]метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-гідрохлорид; 5-[(5-хлор-2-тієніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-(2-нафталінілметил)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 2-феніл-5-(4-фенілбутил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-(1,1'-біфеніл)-4-ілметил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 2-феніл-5-(1-фенілетил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-(1-нафталінілметил)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 2-(2,6-дифлуорфеніл)-5-[(2,4-дифлуорфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин;

5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-хлорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-хлорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(4-хлорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-піридиніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-тієніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(1-нафталініл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-нафталініл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-йодфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-метилфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-метоксифеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-бромфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(3-бромфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(3-хлорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-(2-феноксіетил)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 2-(3-бромфеніл)-5-[(4-йодфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-3-2-[(фенілтіо)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-[3-(трифлуорметил)феніл]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(1,1'-біфеніл)-4-ілметил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 2-(2-флуорфеніл)-5-[(4-йодфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; 5-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин; або її ізомер або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Фармацевтична композиція, яка містить похідну імідазо[4,5-с]піридину за будь-яким з пп. 10-21 і її фармацевтично прийнятний носій.

23. Композиція за п. 22, де композиція є придатною для введення пацієнту орально, через ніс, підшкірно, внутрішньом'язово, черезшкірно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, парентерально або катетеризацією.

24. Застосування похідної або композиції за будь-яким з пп. 10-21 або композиції за п. 22 для виготовлення медикаменту для лікування або профілактики вірусної інфекції.

25. Застосування за п. 24, де медикамент є придатним для введення пацієнту орально, через ніс, підшкірно, внутрішньов'язово, черезшкірно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, парентерально або

26. Похідна імідазо[4,5-с]піридину за п. 12, де:

- R^1 вибрано з гідрогену; арилу, незаміщеного або заміщеного одним або більше R^6 , гетероциклічного кільця, незаміщеного або заміщеного одним або більше R^6 ;
- Y вибрано з групи, яку складають простий зв'язок або двовалентна, насичена або ненасичена, заміщена або незаміщена C_{1-10} вуглеводнева група, яка необов'язково має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів, вибраних з групи, яка складається з O і S;
- R^2 незалежно вибраний з групи, яку складають гідроген, C_{1-18} алкіл; галоген; OH;
- R^2 є гідрогеном;
- X вибрано з групи, яку складають двовалентна, насичена або ненасичена, заміщена або незаміщена C_{1-10} вуглеводнева група, яка необов'язково містить у головному ланцюгу один або більше гетероатомів (за умови, що гетероатом не має зв'язку з атомом N імідазопіридинного кільця), де згаданими гетероатомами є O;
- R^3 вибрано з групи, яку складають арил; арилоксил; арилтіо; 5- або 6-членне гетероциклічне кільце; причому кожний з зазначених арилу, арилоксилу, арилтіо, 5- або 6-членного гетероциклічного кільця необов'язково заміщений одним або більше R^{17} ; і C_{3-10} циклоалкіл;

- R^5 незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл та галоген;
- кожний R^6 незалежно вибраний з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкоксил; галоген; CN; NR^7R^8 ; $C(=O)R^{18}$; арил; ариалкіл і 5- або 6-членне гетероциклічне кільце;
- кожний R^{17} незалежно вибраний з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкоксил; галоген; CN; NR^7R^8 ; $C(=O)R^{18}$; арил; ариалкіл і 5- або 6-членне гетероциклічне кільце; причому кожний з зазначених арилу, ариалкілу або 5- або 6-членного гетероциклічного кільця є необов'язково заміщеним одним або більше R^{19} ;
- кожний з R^7 і R^8 незалежно вибраний з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл;
- R^{18} є H або OH;
- R^{19} незалежно вибраний з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкоксил; галоген; OH; OCF_3 і галогеналкіл; і
- YR^1 не є гідрогеном або C_{1-6} алкілом, або її ізомер або сольват, або її фармацевтично прийнятна сіль, за умови, що
- (a) R^1 не є азабіциклогрупою і похідна імідазо[4,5-с]піридину не є:
- (c)(i) 5-(4-хлорфенілметил)-2-(піперидин-1-ілметил)-5H-імідазо-[4,5-с]піридином, або його дигідрохлоридною сіллю;
- (c)(ii) 5-(4-хлорфенілметил)-2-(4-метилпіперазин-1-ілметил)-5H-імідазо-[4,5-с]піридином;
- (d)(i) 5-(2-піперидин-1-ілетил)-2-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-ій бромідом; або
- (d)(ii) 4-[5-(2-(4-[біс-(4-флуорфеніл)метил]піперазин-1-іл)етил)-5H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]фенолом.

Винахід стосується сукупності нових похідних імідазо[4,5-с]піридину, способів їх приготування, їх використання для лікування або профілактики вірусних інфекцій і їх використання у виготовленні ліків, призначених для лікування або профілактики вірусних інфекцій, зокрема, інфекцій вірусами, що належать до родини *Flaviviridae* і *Picornaviridae* і, бажано, інфекцій, пов'язаних з вірусом гепатиту С (HCV). Винахід також стосується використання нових похідних імідазо[4,5-с]піридину для лікування вірусних інфекцій і їх використання при виготовленні ліків, призначених для лікування вірусних інфекцій, бажано, інфекцій вірусами, що належать до родини *Flaviviridae* або *Picornaviridae*, зокрема, інфекцій вірусами BVDV, HCV або вірусами коксаки.

Родина *Flaviviridae* складається з видів: пестивіруси, флавівіруси і гепацівіруси, а також включає вірус гепатиту G (HGV/GBV-C), який ще не визначений як вид. Пестивіруси, наприклад, вірус класичної свинячої лихоманки (CSFV), вірус бичачої вірусної діареї (BVDV) і вірус хвороби Бордера (BDV) інфікують домашню худобу (відповідно, свиней, рогату худобу і вівців) і спричиняють значні економічні втрати по всьому світу. BVDV, типовий представник виду пестивірусів, є всюдисущим і викликає ряд клінічних проявів, включаючи аборт, тератогенез,

респіраторні ускладнення, хронічну виснажливу хворобу, дисфункцію імунної системи і схильність до вторинних вірусних і бактеріальних інфекцій, а також спричиняє гостру C_{1-6} ертельну хворобу. Тварина, стійко інфікована в ембріональному стані BVDV, залишається носієм на все життя і є джерелом розповсюдження вірусу.

Для контролю пестивірусної хвороби у деяких країнах з різним рівнем успіху використовують вакцинацію. В інших країнах під час спалахів пестивірусної хвороби застосовують відбракування і забій худоби. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я в усьому світі 170 млн. людей (3% населення Землі) є хронічно інфікованими HCV. Для цих хронічних носіїв є високим ризик розвитку цирозу і/або раку печінки. Згідно з дослідженнями протягом 10-20 років у 20-30% пацієнтів розвивається цироз, а серед них у 1-5% протягом наступних 10 років розвивається рак печінки. Сьогодні єдиним лікувальним засобом є інтерферон α -2 (або його пегільована форма), застосований індивідуально або у комбінації з рибавирином. Однак, стійка реакція спостерігається у приблизно 40% пацієнтів, причому лікування породжує серйозні побічні явища. Існує нагальна потреба у потужних селективних інгібіторах реплікації HCV для лікування інфекцій HCV. Вивчення реплікації

специфічних інгібіторів HCV ускладнюється неможливістю-ефективного розмноження HCV у клітинній культурі. Оскільки HCV і пестивіруси належать до однієї родини вірусів і мають багато спільного (організація геному, аналогічні генні продукти і цикл реплікації), пестивіруси були прийняті як модель і заміна для HCV. Наприклад, BVDV є близьким до HCV і використовується як сурогатний вірус у дослідженнях ліків проти інфекції HCV.

Згідно з повідомленнями, сполука 3-[(2-дипропіламіно)етил]тіо]-5H-1,2,4-триазин-[5,6-b]індол селективно інгібує реплікацію BVDV і інших пестивірусів (Baginski SG et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000 Jul 5;97(14):7981-6). Зараз не існує стратегії лікування, здатної контролювати інфекції, спричинені пестивірусами.

Віруси коксаки належать до групи ентеровірусів родини Picomaviridae. Вони є причиною групи інфекцій, яка включає герпангину, асептичний менінгіт, звичайний застудний синдром, синдром непаралітичного поліомієліту, епідемічну плевралгію (гостру прітетичну інфекційну хворобу, яка звичайно породжує епідемії), синдром рука-нога-рот, панкреатит у

Досі були клінічно досліджені як ліки проти ентеровірусних інфекцій лише плеконарил(3-13,5-диметил-4-[[3-метил-5-ізоксазоліл]пропіл]феніл]-5-(трифлуорметил-1,2,4-оксадіазол)) і енвіроксим (2-аміно-1-(ізопропілсульфоніл)-6-бензімідазолфенілкетон-оксим). Плеконарил є так званим "інгібітором капсидної функції"; енвіроксим відвертає утворення реплікативного інтермедіату РНК. У деяких дослідженнях енвіроксим показав лише скромні клінічні і вірологічні переваги, а в інших дослідженнях не виявив ніяких переваг. У деяких дослідженнях спостерігалась клінічна реакція на плеконарил, але ця сполука не була схвалена Адміністрацією їжі і ліків (слухання від 18 березня, 2002).

У патентах США 4 914 198, 4 990 518Ю 4 988 707, 5 227 384, 5 302 601, 5 486 525 описано 5-заміщені [4,5-с]імідазопіридинові похідні, які можна використовувати у лікуванні хвороб або розладів опосередкованих фактором активування тромбоцитів. Було виявлено, що ці сполуки інгібують зв'язування ³H-PAF з тромбоцитами

У EP 1132381 описано естери 2,2-диметилпропіонової кислоти, які включають бензімідазольну структуру, що має інгібіторну активність до еластази.

У WO 96/1192 описано сполуки загальної формули Ar1-Q-Ar2-Y-R-Z, де Z - як варіант, [4,5-с]імідазопіридин, запропонований як інгібітор гідролази LTA4, який можна використовувати для лікування запальних хвороб, опосередкованих продукуванням LTB₄.

У WO 96/12703 описано гетероарилтіоалкілтіофенольні сполуки, які мають інгібіторну активність до 5-ліпоксигенази і можуть бути використані для лікування станів, опосередкованих 5-ліпоксигеназою.

У Chemical Abstracts 1987:18435 і Chemical Abstracts 1983:594812 описано дві імідазо[4,5-b]- і

імідазо[4,5-с]піридинові похідні, заміщені піперазинільною і фуранільною групами.

У EP 1162196 описано злиті кільцеві сполуки, які можна використовувати як терапевтичні агенти для гепатиту С Злиті 5- і 6-членне кільцеві сполуки побудовані з необов'язково заміщених атомів карбону або нітрогену і, як варіант, одного атому оксигену або сульфуру, або заміщеного атома нітрогену на 5-членному кільці. У WO 95/02597 описано імідазо[4,5-с]піридинові похідні, не заміщені на N5, з антивірусною активністю.

У GB 2158440 описано 4,5,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-с]піридинові похідні з антивірусною активністю.

У базі даних STN 110:165603 & Khimiko-Farmatsevtichsski Zurnal, 23:1 Б (1989), 26-59 описано спінацетамінові похідні таких сполук, як 5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-етанол, 1,4,6,7-тетрагідро-альфа-(4-метоксифеніл)-1,2-диметил, з антивірусною активністю.

У базі даних STN 132:222537 і HU78019 описано N-алкіловані азоли з антибактеріальною активністю.

У WO 9927929 описано [4,3,0]нітрогеновмісна кільцева система і гомологічні сполуки, які інгібітори фарнезил-протеїнової трансферази, придатні для лікування раку.

У WO 9611192 описано 5-заміщені імідазо(4,5)піридинові сполуки і споріднені молекули, як протизапальні сполуки, які інгібують гідролазу лейкотрієну A4.

У EP 344414 описано 5-заміщені імідазо(4,5)піридини, придатні для лікування таких хвороб, як запальні серцево-судинні хвороби і

У WO 9516687 описано імідазопіридинові індоли як антагоністи фактора активування тромбоцитів:

у J. Comb. Chem. (2002) 4:5, 475-483 описано синтез бензімідазольних сполук для використання у малих органічних бібліотеках.

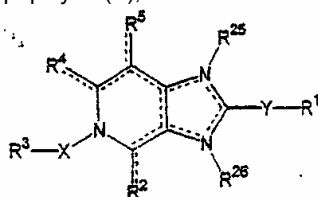
Висока фармакологічна цінність зумовлює потребу у ліках з високою антивірусною активністю, бажано, селективною, проти вірусів родини Flaviviridae, включаючи вірус гепатиту С, і проти вірусів родини Picomaviridae*

Винахід стосується нових селективних антивірусних сполук. Ці сполуки є похідними імідазо[4,5-с]піридинів; було показано, що їм властива широка антивірусна активність. Інгібування зазнають члени родин Flaviviridae і Picomaviridae. Показано, що ці сполуки інгібують реплікацію BVDV, HCV і вірусу коксаки. Крім того, анти-BVDV активність сполуки базується на інгібуванні ензиму вірусної полімерази BVDV. Таким чином, ці похідні імідазо[4,5-с]піридину утворюють новий потужний клас антивірусних сполук, які можуть бути використані у лікуванні і профілактиці вірусних інфекцій у тварин, ссавців і людини, зокрема, для лікування і профілактики інфекцій, збуджених BVDV, HCV і вірусом коксаки.

Винахід стосується похідних імідазо[4,5-с]піридину і сполук з антивірусною дією, зокрема, похідних імідазо[4,5-с]піридину, які інгібують реплікацію вірусів. Винахід особливо стосується похідних імідазо[4,5-с]піридину, які інгібують

реплікацію вірусів родин Flaviviridae і Picomaviridae, а також, що найважливіше, сполук, що інгібують реплікацію BVDV, HCV і вірусу коксаки. Винахід стосується також використання сполук як ліків, зокрема, антивірусних. Винахід також стосується способів приготування таких сполук і фармацевтичних композицій, що містять їх. Крім того, винахід стосується використання зазначених сполук у виготовленні медикаменту для лікування інфекцій, збуджених BVDV, HCV або вірусом коксаки, а також для лікування інших вірусних, ретровірусних або таких лентивірусних інфекцій, як HTV. Винахід також стосується способу лікування вірусних інфекцій через використання зазначених сполук. Одним з аспектів винаходу є похідні імідазо[4,5-с]піридину формули (A), які мають потужні антивірусні властивості, зокрема, проти членів родин Flaviviridae і Picomaviridae, а також проти BVDV, HCV і вірусу коксаки, і тому можуть бути використані для лікування пацієнтів, інфікованих BVDV, HCV або вірусом коксаки.

Згідно з першим аспектом, винахід стосується використання імідазо[4,5-с]піридинових сполук як антивірусних сполук, зокрема, як сполук, активних проти BVDV, HCV і вірусу коксаки, загальної формули (Z),



(Z)

в якій:

- пунктирні лінії відповідають необов'язковим подвійним зв'язкам за умови, що жодні два подвійні зв'язки не є суміжними один до одного, і пунктирні лінії відповідають щонайменше 3, як варіант, 4 подвійним зв'язкам;

- R¹ вибрана серед гідрогену; арилу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R⁶, гетероциклічного кільця, не заміщеного або заміщеного одним або більше R⁶, C₃₋₁₀циклоалкілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R⁶, і C₄₋₁₀циклоалкенілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R⁶;

- Y вибрана з групи, яку складають одиночний зв'язок, O; S(O)_m; NR¹¹; і дивалентна, насичена або не насичена, заміщена або не заміщена C₄₋₁₀гідрокарбонова група, яка, як варіант, має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів, вибраних з груп, які складаються з O, S, і N; наприклад, C₁₋₆алкілену, C₂₋₆алкенілену, C₂₋₆алкінілену -O(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂)₁₋₄-, -S-(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-S-(CH₂)₁₋₄-, -NR¹¹-(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-NR¹¹-(CH₂)₁₋₄- і C₃₋₁₀циклоалкілідену;

- кожна з R² і R⁴ незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген, C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил; арилтіо; ариалкіл; C₁₋₁₈гідроксиалкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкілоксил; C₃₋₁₀циклоалкілтіо; C₃₋

10циклоалкеніл; C₃₋₁₀циклоалкініл; 5- або 6- членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; або, коли одна з R²⁵, R²⁶ не є гідрогеном, R² або R⁴ вибрана серед (=O), (=S), і (=NR²⁷);

- X вибрана з групи, яку складають дивалентні, насичені або не насичені, заміщені або не заміщені C₁₋₁₀гідрокарбонові групи, які містять у головному ланцюгу один або більше гетероатомів (за умови, що гетероатом не має зв'язку з атомом N ядра), вибраних з групи, яку складають O, S, і N; наприклад, C₁₋₆алкілен, (наприклад, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -(CH₂)₂₋₄-O-(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄-S-(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄NR¹⁰-(CH₂)₂₋₄-, C₃₋₁₀циклоалкіліден, C₂₋₆алкенілен (наприклад, -OCH=CH₂), C₂₋₆алкінілен;

- m - ціле, від 0 до 2;

- R³ вибрана з групи, яку складають арил; арилоксил; арилтіо; арил-NR¹⁰-; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; причому кожне з зазначених арилу, арилокси, арилтіо, арил-NR¹⁰-, 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, як варіант, заміщене одним або більше R¹⁷; C₃₋₁₀циклоалкіл, оксидициклоалкіл або тіоциклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену; N за умови, що, якщо X є алкіленом, алкеніленом або алкініленом, то X містить щонайменше 5 атомів

- R⁵ незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил; арилтіо; ариалкіл; C₁₋₁₈гідроксиалкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкілоксил; C₃₋₁₀циклоалкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкеніл; C₃₋₁₀циклоалкініл; 5- або 6- членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- кожна з R⁶ і R¹⁷ незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкеніл або C₃₋₁₀циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил; арилтіо; ариалкіл; ариалкілоксил (як варіант, окси-бензил); ариалкілтіо (як варіант, бензилтіо); 5- або 6- членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; C₁₋₁₈гідроксиалкіл; причому кожне з зазначених арилу, арилокси, арилтіо, ариалкілу, ариалкілокси (як варіант, оксибензил), ариалкілтіо (як варіант, бензилтіо), 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, C₁₋₁₈гідроксиалкілу, як варіант, заміщене

- кожна з R⁷ і R⁸ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₁₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; 5-6 членне гетероциклічне кільце; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу; в іншому варіанті, R⁷ і R⁸

разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце;

- кожна з R^9 , R^{18} незалежно вибрана з групи, яку складають H; OH; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; C_{1-18} алкоксил; $NR^{15}R^{16}$; арил і амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R^{10} і R^{11} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкеніл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; арил; $C(=O)R^{12}$; 5-6-членне гетероциклічне кільце; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R^{12} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R^{13} , R^{14} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- кожна з R^{15} , R^{16} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R^{19} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-6} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил, бажано, C_{1-6} алкоксил; C_{1-6} алкілтіо; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; C_{4-10} циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO_2 ; $NR^{20}R^{21}$; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=O)R^{22}$; $C(=S)R^{22}$; SH; $C(=O)N(C_{1-6}алкіл)$, $N(H)S(O)(O)(C_{1-6}алкіл)$; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; причому кожний з зазначених арилу, арилоксила, арилтіо, арилалкілу заміщений одним або більше галогенами, зокрема, феніл заміщений 1-2 галогенами; гідроксиалкіл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце, кожне з яких не заміщене або заміщене одним або більше галогенами;

- кожна з R^{20} , R^{21} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-6} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; арил; C_{3-18} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$;

- R^{22} незалежно вибрана серед H; OH; C_{1-18} алкілу; C_{2-18} алкенілу; C_{1-18} алкоксила; $NR^{23}R^{24}$; арилу; C_{3-10} циклоалкілу; C_{4-10} циклоалкенілу;

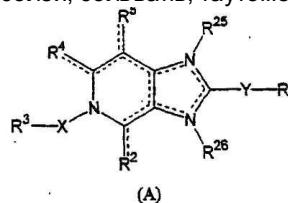
- кожна з R^{23} , R^{24} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{2-3} алкіл, причому C_{2-3} алкіл разом з N групи R^{22} може утворювати насичений гетероцикл, як варіант, заміщений OH або арилом, або амінокислотним залишком;

- кожна з R^{25} або R^{26} вибрана з групи, яку складають H, C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-4} алкіл; C_{3-10} циклоалкіл, наприклад, C_{5-10} біциклоалкіл; C_{3-10} циклоалкеніл; $(C_{3-8}циклоалкіл)-C_{1-3}$ алкіл; арил, наприклад, феніл; 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, наприклад, піридил; алкіларил, наприклад, бензил; причому кожне з зазначених C_{1-18} алкілу, бажано, C_{1-4} алкілу, C_{3-10} циклоалкілу, C_{5-10} циклоалкенілу, $(C_{3-8}циклоалкіл)-C_{1-3}$ алкілу, C_{5-10} біцикло-алкілу, адамантілу, фенілу, піридилу і

бензилу, як варіант, заміщений 1-4 C_{1-6} алкілами, C_{1-6} алкоксилами, галогенами, CH_2OH , оксibenзилами і OH; і гетероциклічне кільце з 3-7 атомами карбону, бажано, насичене гетероциклічне кільце, в якому гетероатомами є S, S(O) або $S(O)_2$, відділені від атома нітрогену імідазопіридинного кільця щонайменше 2 атомами карбону гетероциклічного кільця. За умови, що або R^{25} , або R^{26} є гідрогеном. Звичайно R^{25} або R^{26} є цикlopентилом або цик-логексилом; за умови, що, якщо ця сполука заміщена на R^{25} або R^{26} групою, R^2 або R^4 , вибрана серед $(=O)$, $(=S)$, $i (=NR^{27})$; i

- R^{27} вибрана з групи, яку складають H, C_{1-18} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл, $(C_{3-10}циклоалкіл)-C_{1-6}$ алкіл; арил; арилалкіл, наприклад, бензил.

Згідно з другим аспектом, винахід стосується імідазо[4,5-c]піридинових сполук загальної формули (A) і їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, таутомерів і ізомерів:



де:

- пунктирні лінії відповідають необов'язковим подвійним зв'язкам за умови, що жодні два подвійні зв'язки не є суміжними один до одного, і пунктирні лінії відповідають щонайменше 3, як варіант, 4 подвійним зв'язкам;

- R^1 вибрана серед гідрогену; арилу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 , гетероциклічного кільця, не заміщеного або заміщеного одним або більше R^6 , C_{3-10} циклоалкілу, не заміщеного або заміщеного одним або більше R^6 , і C_{4-10} циклоалкенілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 ;

- Y вибрана з групи, яку складають одиночний зв'язок, O; $S(O)_m$; NR^{11} ; і дивалентна, насичена або не насичена, заміщена або не заміщена C_{4-10} гідрокарбонова група, яка, як варіант, має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів, вибраних серед груп, які складаються з O, S, і N; наприклад, C_{1-6} алкілену, C_{2-6} алкенілену, C_{2-6} алкінілену, $-O(CH_2)_{1-5}$, $-(CH_2)_{1-4}-O-(CH_2)_{1-4}$, $-S-(CH_2)_{1-5}$, $-(CH_2)_{1-4}-S-(CH_2)_{1-4}$, $-NR^{11}-(CH_2)_{1-5}$, $-(CH_2)_{1-4}NR^{11}-(CH_2)_{1-4}$ і C_{3-10} циклоалкілідену;

- кожна з R^2 і R^4 незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген, C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; галоген; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; арил; арилоксил, арилтіо; арилалкіл; C_{1-18} гідроксиалкіл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{3-10} циклоалкілоксил; C_{3-10} циклоалкілтіо; C_{3-10} циклоалкеніл; C_{3-10} циклоалкініл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; або, коли одна з R^{25} , R^{26} не є гідрогеном, R^2 або R^4 вибрана серед $(=O)$, $(=S)$, $i (=NR^{27})$;

- X вибрана з групи, яку складають дивалентна, насичена або не насичена, заміщена або не заміщена C_{1-10} гідрокарбонова група, яка, як

варіант, включає у головному ланцюгу один або більше гетероатомів (за умови, що гетероатом не має зв'язку з атомом N ядра), вибраних з групи, яку складають O, S, і N; наприклад, C₁₋₆алкілен, (наприклад, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), -(CH₂)₂₋₄-O-(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄-S-, -(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄-NR¹⁰-(CH₂)₂₋₄-, C₃₋₁₀циклоалкіліден, C₁₋₆алкенілен (наприклад, -CH=CH-CH₂-), C₂₋₆алкінілен;

- m - ціле, від 0 до 2;

- R³ вибрано з групи, яку складають арил; арилоксил; арилтіо; арил-NR¹⁰-; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; причому кожне з зазначених арилу, арилоксила, арилтіо, арил-NR¹⁰-, 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, як варіант, заміщене одним або більше R¹⁷; C₃₋₁₀циклоалкіл, оксикіклоалкіл або тіоциклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену; N за умови, що, якщо X є алкіленом, алкеніленом або алкініленом, то X містить щонайменше 5 атомів

- R⁵ незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; C₁₋₁₈гідроксиалкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкілоксил; C₃₋₁₀циклоалкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкеніл; C₃₋₁₀циклоалкініл; 5- або 6- членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- кожна з R⁸ і R¹⁷ незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкеніл або C₃₋₁₀циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R¹⁸; C(=S)R¹⁸; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; арилалкілоксил (як варіант, оксиде-нзил); арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо); 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетеро-циклічне або тіогетероциклічне кільце; C₁₋₁₈гідроксиалкіл; причому кожне з зазначених арилу, арилоксила, арилтіо, арилалкілу, арилалкілоксила (як варіант, оксиде-нзилу), арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо), 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, C₁₋₁₈гідроксиалкілу, як варіант, заміщене

- кожна з R⁷ і R⁸ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₁₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; 5-6-членне гетероциклічне кільце; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу; у іншому варіанті, R⁷ і R⁸ разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце;

- кожна з R⁹, R¹⁸ незалежно вибрана з групи, яку складають H; OH; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C₁₋₁₈алкоксил; NR¹⁵R¹⁶; арил і амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₃₋

10циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; арил; C(=O)R¹²; 5-6-членне гетероциклічне кільце; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R¹² незалежно вибрано з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R¹³, R¹⁴ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- кожна з R¹⁵, R¹⁶ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R¹⁹ незалежно вибрано з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₁₋₆алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил, бажано, C₁₋₆алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C₄₋₁₀циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO₂; NR²⁰R²¹; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R²²; C(=S)R²²; SH; C(=O)N(C₁₋₆алкіл), M(H)S(O)(O)(C₁₋₆алкіл); арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; причому кожний з зазначених арилу, арилоксила, арилтіо, арилалкілу заміщений одним або більше галогенами, зокрема, феніл, заміщений 1-2 галогенами; гідроксиалкіл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце, кожне з яких не заміщене або заміщене одним або більше галогенами;

- кожна з R²⁰, R²¹ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₁₋₆алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²;

- R²² незалежно вибрано серед H; OH; C₁₋₁₈алкілу; C₂₋₁₈алкенілу; C₁₋₁₈алкоксила; NR²³R²⁴; арил; C₃₋₁₀циклоалкілу; C₄₋₁₀циклоалкенілу;

- кожна з R²³, R²⁴ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₂₋₃алкіл, причому C₂₋₃алкіл разом з N групи R²² може утворювати насичений гетеро-цикл, як варіант, заміщений OH або арилом, або амінокислотним залишком;

- кожна з R²⁵ або R²⁶ вибрана з групи, яку складають H, C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₁₋₄алкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл, наприклад, C₅₋₁₀біциклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкеніл; (C₃₋₈циклоалкіл)-C₁₋₃алкіл; арил, наприклад, феніл; 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, наприклад, піридил; алкіларил, наприклад, бензил; причому кожний з зазначених C₁₋₁₈алкілу, бажано, C₁₋₄алкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, C₅₋₁₀циклоалкенілу, (C₃₋₈циклоалкіл)-C₁₋₃алкілу, C₅₋₁₀біцикло-алкілу, адамантілу, фенілу, піридила і бензила, як варіант, заміщений 1-4 C₁₋₆алкілами, C₁₋₆алкоксилами, галогенами, CH₂OH, оксиде-бензилами і OH; і гетероциклічне кільце з 3-7 атомами карбону, бажано, насичене гетероциклічне кільце, в якому гетероатомами є S, S(O) або S(O)₂, відділені від атома нітрогену імідазопіридинного кільця щонайменше 2 атомами карбону гетероциклічного кільця. За умови, що або R²⁵, або R²⁶ є гідрогеном. Звичайно

R^{25} або R^{26} є цикlopентилом або циклогексилом; за умови, що, якщо ця сполука заміщена на R^{25} або R^{26} , то групу R^2 або R^4 вибрано серед ($=O$), ($=S$), і ($=NR^{27}$); і

- R^{27} вибрано з групи, яку складають H , C_{1-18} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл, (C_{3-10} циклоалкіл)- C_{1-6} алкіл; арил; арилалкіл, наприклад, бензил.

Зокрема, винахід стосується сполук загальної формули (Z) і/або (A), визначених вище, за умови, що:

- замісники X , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 не є цефалоспорином або замісники X , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 не є азабіциклофупою, зокрема, не є 5-тіа-1-азабіцикло[4,2,0]окт-2-ен-8-оном;

- ця сполука не є 5-(2-піперидин-1-іл-етил)-2-(4-гідроксифеніл)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іум-бромідом (X = етил, Y = зв'язок, R^1 = феніл, заміщений у пара-позиції OH , $R^2=H$, R^3 = не заміщений гетероцикл, в якому гетероатом є N , R^4 , R^5 = H) (див. Приклад 52 у EP 1132381);

- ця сполука не є 4-[5-(2-{4-[біс-(4-флуорфеніл)-метил]-піперазин-1-іл}-етил)-5H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]фенолом (X = етил, Y = зв'язок, R^1 = феніл, заміщений у пара-позиції OH , R^2 = H , R^3 = гетероцикл з 2 N-гетероатомами, один з яких заміщений арилалкілом, що складається з $CH(феніл)_2$, причому кожний феніл має F у пара-позиції (див. Приклад 54 у EP 1132381);

- ця сполука не є 4-[5-(3-{4-[біс-(4-флуорфеніл)-метил]-піперазин-1-іл}-пропіл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]фенолом (X = бутил, Y = зв'язок, R^1 = феніл, заміщений у пара-позиції OH , R = H , R = гетероцикл з 2 N-гетероатомами, один з яких заміщений арилалкілом, що складається з $CH(феніл)_2$, причому кожний феніл має F у пара-позиції (див. Приклад 55 у EP 1132381);

- ця сполука не є 5-(фенілметил)-5H-імідазо[4,5-с]піридином, де феніл заміщений $CONR^{15}R^{16}$, R^{15} є розгалуженим C_{6} алкіл і R^{16} є фенілом (X = $-CH_2-$; Y = зв'язок; R^1 = гідроген; $R^2=H$; R^3 = феніл, заміщений 1 $C(=O)R^{18}$, де R^{18} є $NR^{15}R^{16}$, а R^{15} і R^{16} є розгалуженим C_{6} алкілом; R^4 = H) (див. Приклад 35 у US 5 302 601);

- ця сполука не є 6-(5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл-метил)-N-(1метилетил)-N-феніл-3-піридинкарбоксамідом ($X=-CH_2-$; Y зв'язок; R^1 = гідроген; R^2 = H , R^3 = піридин, заміщений 1 R^6 , де R^6 = $1C=OR^{18}$, R^{18} є $NR^{15}R^{16}$, а R^{15} є ізопропілом і R^{16} є фенілом) (див. Приклад 6 у US 4 990 518);

- ця сполука не є сполукою, в якій X = $-CH_2-$; Y = зв'язок; R^1 = гідроген; R^2 = H , R^3 є 5-6 членним гетероциклічним кільцем, зокрема, піридинілом або фуранілом, заміщеним 1 R^{17} , де R^{17} є $C(=O)R^{18}$, R^{18} є $NR^{15}R^{16}$ і R^{15} і R^{16} є або C_{1-18} алкілом, зокрема, метилом, етилом або ізопропілом, C_{2-18} алкенілом, зокрема, 2-метилалілом або C_{3-10} циклоалкілом, зокрема, цикlopентилом або циклогексилом (див. US 4 990 518);

- ця сполука не є сполукою, в якій X = $-CH_2-$; Y = зв'язок; R^1 = гідроген; R^2 = H , R^3 = 5-6-членне гетероциклічне кільце, зокрема, піридиніл або фураніл, заміщений 1 R^{17} , де R^{17} = $C(=O)R^{18}$, R^{18} є C_{3-10} циклоалкілом або C_{4-10} циклоалкенілом.

- ця сполука не є 2,6-біс(1,1-диметилетил)-4-[[2-(5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)етил]тіо]-

фенолгідратом і/або 2,6-біс(1,1-диметилетил)-4-[[2-(5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)пропіл]тіо]-фенолгідратом (X = CH_2-CH_2- ; Y = зв'язок; R^1 = гідроген, R^2 = H , R^3 = тіоарил, заміщений 3 R^6 , R^6 = 2 розгалужені C_{4} алкіли у мета-позиції і OH у пара-позиції) (див. Приклад 6 у WO96/12703);

- ця сполука не є 5-[2-(біфеніл-4-ілокси)-етил]-5H-імідазо[4,5-с]піридином (X = CH_2CH_2 , Y = зв'язок, R^1 = гідроген, R^2 = H , R^3 = фенокси, заміщений 1 R^{17} у пара-позиції, R^{17} = бензил; R^4 = H) (див. WO96/11192);

- ця сполука не є 5-[2-(4-фенокси-фенокси)-етил]-5H-імідазо[4,5-с]піридином (X = CH_2CH_2 ; Y = зв'язок, R^1 = гідроген, R^2 = H , R^3 = фенокси, заміщений 1 R^{17} у пара-позиції, R^{17} = феноксил; R^4 = H) (див. WO96/11192);

- ця сполука не є 5-(5-бензил-2,3-дигідрообензофуран-2-ілметил)-5H-імідазо[4,5-с]піридином (див. WO96/11192);

- ця сполука не є 5-[2-[4-(фенілметил)фенокси]етил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин-гідратом (див. WO96/11192);

- ця сполука не є 5-[2-[4-(фенілметокси)фенокси]етил]-5H-імідазо[4,5-с]піридином (див. WO96/11192);

- ця сполука не є 5-[2-[4-(феноксифенокси)етил]-5H-імідазо[4,5-с]піридином (див. WO96/11192);

- ця сполука не є 5-[3-[4-феноксифенокси]пропіл]-5H-імідазо[4,5-с]піридином (див. WO96/11192);

- ця сполука не є 5-[2-[4-(4-флуорфенокси)фенокси]етил]-5H-імідазо[4,5-с]піридином (див. WO96/11192);

- ця сполука не є 5-[3-[4(фенілметил)фенокси]пропіл]-5H-імідазо[4,5-с]піридином (див. WO96/11192);

- ця сполука не є [5-(4-флуорбензил)-5H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-метиламіном (X = CH_2 , Y = NR^{11} , де R^{11} = метил, R^1 = R^2 = H , R^3 = феніл, заміщений R^{17} у пара-позиції, R^6 є F_3 R^4 = H , R^5 = H) (див. EP76530);

- ця сполука не є 2,6-біс(1,1-диметилетил)-4-[[3-(5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)-пропіл]тіо]фенолгідратом (X = $CH_2-CH_2-CH_2$, Y = зв'язок; R^1 = гідроген, R^2 = H , R^3 = тіофеніл, заміщений 3 R^6 , де R^6 = 2 розгалужені C_{4} алкіли у мета-позиції і OH у пара-позиції) (див. WO96/12703);

- ця сполука не є 2,6-біс(1,1-диметилетил)-4-[[2-(5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)етил]тіо]-фенолгідратом (X = $S-CH_2-CH_2$) Y = зв'язок; R^1 = гідроген, R^2 = H , R^3 = тіофеніл, заміщений 3 R^6 , де R^6 = 2 розгалужені C_{4} алкіли у мета-позиції і OH у пара-позиції) (див. WO96/12703);

- ця сполука не є 2,6-біс(1,1-диметилетил)-4-[[4-(5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)бутил]тіо]-фенолгідратом (X = $S-CH_2-CH_2-CH_2$) Y = зв'язок; R^1 = гідроген, R^2 = H , R^3 = тіофеніл, заміщений 3 R^6 , де R^6 = 2 розгалужені C_{4} алкіли у мета-позиції і OH у пара-позиції) (див. WO96/12703);

- ця сполука не є (\pm) 2,6-біс(1,1-диметилетил)-4-[[2-гідрокси-3]-(5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)бутил]тіо]-фенолгідратом (X = $S-CH_2-CH(OH)-CH_2$, Y = зв'язок; R^1 = гідроген, R^2 = H , R^3 = тіофеніл, заміщений 3 R^6 , де R^6 = 2 розгалужені C_{4} алкіли у

мета-позиції і ОН у пара-позиції) (див. W096/12703);

- ця сполука не є 5-[2-(4-фенілметилоксифенокси)-етил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридином ($X = CH_2CH_2$, $Y =$ зв'язок, $R^1 =$ гідроген, $R^2 = H$, $R^3 =$ феноксил, заміщений 1 R^{17} у пара-позиції, де $R^{17} =$ бензилоксил) (див. W096/11192);

- ця сполука не є 5-[3-(4-феноксифенокси)-пропіл]-5Н-імідазо[4,5-с]піридином ($X = CH_2CH_2CH_2$, $Y =$ зв'язок, $R^1 =$ гідроген, $R^2 = H$, $R^3 =$ феноксил, заміщений 1 R^6 у пара-позиції, де $R^6 =$ феноксил, заміщений у пара-позиції F; $R^4 = H$) (див. W096/11192);

- ця сполука не є 5-[2-(4-(4-флуорфенокси)-фенокси)-етил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридином ($X = CH_2CH_2$, $Y =$ зв'язок, $R^1 =$ гідроген, $R^2 = H$, $R^3 =$ феноксил, заміщений 1 R^6 у пара-позиції, де $R^6 =$ феноксил, заміщений F у пара-позиції; $R^4 = H$) (див. W096/11192);

- ця сполука не є 5-[3-(4-фенілметилфенокси)-пропіл]-5Н-імідазо[4,5-с]піридином ($X = CH_2CH_2CH_2$, $Y =$ зв'язок, $R^1 =$ гідроген, $R^2 = H$, $R^3 =$ феноксил, заміщений 1 R^6 у пара-позиції, де $R^6 =$ бензил; $R^4 = H$) (див. W096/11192);

- ця сполука не є (1Н-індол-3-іл)-[3-(2-метил-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-карбоніл)-феніл]-метаном ($X = (CO)-$ або SO_2 , $Y = CH_2$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 =$ феніл, заміщений 1 R^6 , де $R^6 \in C(=O)R^{18}$, а $R^{18} \in$ індолом) (див. US 5 486 525);

- ця сполука не є алкілестером 4- або 3-[(2-метил-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)метил]-бензойної кислоти або 5-[4 або 3-(алкоксикарбонілфеніл)-метил]-2-метил-5Н-імідазо[4,5-с]піридином, зофема, 4- або 3-[(2-метил-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)метил]-метиловим естером ($X = CH_2$, $Y = CH_2$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 =$ феніл, заміщений у пара- або мета-позиції 1 R^{17} , де $R^{17} \in C(=O)R^{18}$, і $R^{18} =$ алкоксил) (див. US 5 486 525)

- ця сполука не є 5-[(флуорфеніл)метил]-2-аміно-5-Н-імідазо[4,5-с]піридином ($XR^3 =$ флуорбензил, $Y = NR^{11}$, $R^{11} =$ метил, $R^1 = H$, R^2 , R^3 , $R^4 = H$) (див. US 5137 896);

- ця сполука не є метиловим естером ((5-[4-(флуорфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)метилкарбамату, ($XR^3 =$ флуорбензил, $Y = C(=O)R^{12}$ де $R^{12} =$ метил, $R^1 = H$, R^2 , R^3 , $R^4 = H$) (див. US 5 137 896);

- ця сполука не є ((5-[4-(флуорфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл)метилкарбамату, ($XR^3 =$ хлорбензил, $Y = -CH_2$, $R^1 =$ піперидиніл) (див. Justus Liebigs Annalen der Chemie (1971), 747, 158-171);

- сполука не є 5-(4-хлорфенілметил)-2-(4-метилпіперазин-1-ілметил)-5Н-імідазо-[4,5-с]піридином ($XR^3 =$ хлорбензил, $Y = -CH_2$, $R^1 =$ піперазиніл, $R^6 =$ метил) (див. Journal of the Chemical Society [section B]: Physical Organic (1966), 4,285-291);

- ця сполука не є 5-[5-(5-азабензімідазоліл)метил]-1-(4-ціанобензил)імідазолом (див. WO99/27929);

Зокрема, винахід стосується сполук загальної формули (Z) і/або описаних вище, у яких:

- якщо $Y =$ зв'язок і $R^1 =$ арил, цей арил не є фенілом, заміщеним у пара-позиції ОН і, як варіант, заміщеним, крім того, метилом, метоксилом, нітрогрупою, діетиламіном, Cl, Br, F; або, якщо $Y =$ зв'язок і $R^1 =$ арил, заміщений ОН у пара-позиції, і, як варіант, крім того заміщений метилом, метоксилом, нітрогрупою, діетиламіном, Cl, Br, або F, а $X \in$ алкіленом, R^3 не є гетероциклічним кільцем, що містить N;

і/або

- якщо $Y =$ зв'язок або $(CH_2)_{1-6}$, $R^1 = H$, $X = CH_2$ і $R^3 =$ феніл з 1 R^{17} , де $R^{17} \in C(=O)R^{18}$, то R^{18} вибрано серед H; OH; C_{1-18} алкілу; C_{2-18} алкенілу; C_{1-18} алкоксилу; $NR^{15}R^{16}$; арилу і амінокислотного залишку, приєднаного через його аміногрупу; тобто R^{18} не є C_{3-10} циклоалкілом або C_{4-10} циклоалкенілом;

і/або

- якщо $Y =$ зв'язок або $(CH_2)_{1-6}$, то $R^1 =$ арил, не заміщений або заміщений однією або більше R^6 , гетероциклічне кільце, не заміщене або заміщене однією або більше R^6 , C_{3-10} циклоалкіл, не заміщений або заміщений однією або більше R^6 , і C_{4-10} циклоалкеніл, не заміщений або заміщений однією або більше R^6 ; тобто YR^1 не є H або C_{1-6} алкілом;

і/або

- якщо $Y =$ зв'язок або $(CH_2)_{1-6}$, $R^1 = H$, і $R^3 \in$ 5-членним гетероциклічним кільцем з однією R^{17} , де $R^{17} \in C(=O)R^{18}$, а $R^{18} \in NR^{15}R^{16}$, то R^{15} і R^{16} не є C_{1-18} алкілом або цикло-алкілом;

або

- якщо $Y =$ зв'язок або $(CH_2)_{1-6}$, $R^1 \in H$, і $R^3 \in$ 5-членним гетероциклічним кільцем з однією R^{17} , де $R^{17} \in C(=O)R^{18}$, то R^{18} вибрано серед H; OH; C_{1-18} алкілу; C_{2-18} алкенілу; C_{3-10} циклоалкілу; C_{4-10} циклоалкенілу; C_{1-8} алкоксилу; ариламинокислотного залишку, приєднаного через його аміногрупу; тобто R^{18} не є $NR^{15}R^{16}$;

або

- якщо $Y =$ зв'язок або $(CH_2)_{1-6}$, $R^1 = H$, $X = -CH_2$ і $R^3 =$ феніл, заміщений однією R^{17} , то R^{17} незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; C_{3-10} циклоалкіл; C_{3-10} циклоалкеніл або C_{3-10} циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=S)R^{18}$;

SH; арил; арилоксил; арилтіо; ариалалкіл; ариалкоксил (як варіант, оксibenзил); ариалалкілтіо (як варіант, бензилтіо); 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; C_{1-18} гідроксиалкіл; причому кожне з зазначених арилу, арилоксилу, арилтіо, ариалалкілу, ариалкоксилу (як варіант, оксibenзилу), ариалалкілтіо (як варіант, бензилтіо), 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, C_{1-18} гідроксиалкілу, як варіант, заміщене однією або більше R^{19} ; тобто тоді R^{17} не є $C(=O)R^{18}$, то R^{18} вибрано серед H; OH; C_{1-18} алкілу; арилу, $NR^{15}R^{16}$; тобто R^{18} не є C_{1-18} алкоксилу;

і/або

- якщо $Y =$ зв'язок або $(CH_2)_{1-6}$, $R^1 = H$ і $R^3 \in$ 5-членним гетероциклічним кільцем з однією R^{17} , де $R^{17} \in C(=O)R^{18}$, то R^{18} вибрано серед H; OH; C_{1-18} алкілу; арилу, $NR^{15}R^{16}$; тобто R^{18} не є C_{1-18} алкоксилу;

і/або

- якщо Y - зв'язок або $(CH_2)_{1-6}$, R^1 - H і R^3 є 5-членним гетероциклічним кільцем з однією R^{17} , де R^{17} є $C(=O)R^{18}$, то R^{18} вибрана серед OH; C_{1-18} алкілу; C_{1-18} алкоксилу; арилу, $NR^{15}R^{16}$; тобто R^{18} не є H;

i/або

- якщо Y - зв'язок, R^1 - гідроген, X - алкіл і R^3 - арилтіо, заміщений 3 R^{17} і 1 R^{17} є OH у пара-позиції, то решта R^{17} незалежно вибрані з групи, яку складають гідроген; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; C_{3-10} циклоалкіл; C_{3-10} циклоалкеніл або C_{3-10} циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; галогено-алкіл; $C(O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; арилалкілоксил (як варіант, оксидензил); арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо); 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; C_{1-18} гідроксиалкіл; причому кожне з зазначених арилу, арилоксилу, арилтіо, арилалкілу, арилалкілоксилу (як варіант, оксидензилу), арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо), 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, C_{1-18} гідроксиалкілу, як варіант, заміщене однією або більше R^{19} ; тобто решта R^{17} не є C_{1-18} алкілу;

i/або

- якщо Y - зв'язок, R^1 - гідроген, X - $-(CH_2-CH_2)-$, то R^3 вибрано серед арилу; арилоксилу; арил- NR^{10} ; 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця; причому кожне з зазначених арилу, арилоксилу, арил- NR^{10} , 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, як варіант, заміщене одним або більше R^{17} ; C_{3-10} циклоалкілу, оксидциклоалкілу або тіоциклоалкілу; C_{4-10} циклоалкенілу за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену; H за умови, що, якщо X - алкілен, алкенілен або алкінілен, то X включає щонайменше 5 атомів карбону; тобто R^3 не є

- якщо Y - зв'язок, R^1 - H, X - алкілен і R^3 - феноксил, то R^{17} незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; C_{3-10} циклоалкіл; C_{3-10} циклоалкеніл або C_{3-10} циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; арил; арилтіо; арилалкіл (виключаючи бензил); арилалкілоксил (виключаючи оксидензил); арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо); 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; C_{1-18} гідроксиалкіл; причому кожне з зазначених арилу, арилоксилу, арилтіо, арилалкілу, арилалкілоксилу (як варіант, оксидензилу), арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо), 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, C_{1-18} гідроксиалкілу, як варіант, заміщене одним або більше R^{19} ; тобто, якщо R^3 є феноксил, то R^{17} не є бензилом або

i/або

- якщо XR^3 - флуорбензил, R^2 , R^3 , R^4 є $R^1=H$ і Y - NR^{11} , то R^{11} вибрана серед H; C_{1-18} алкілу; C_{1-18} алкенілу; C_{3-10} циклоалкілу; C_{4-10} циклоалкенілу;

арилу; 5-6-членного гетероциклічного кільця; амінокислотного залишку, приєднаного через його карбоксильну групу, тобто R^{11} не є метилом або $C(O)R^{12}$;

- якщо X - CH_2 і R^3 є фенолом, заміщеним у пара-позиції Cl, і Y - CH_2 , то R^1 не є піперазинілом, або

- якщо X - CH_2 , R^3 - феніл заміщений у пара-позиції Cl, і Y - CH_2 , то R^1 є ароматичним гетероциклічним кільцем;

i/або

- якщо R^5 - арильна, арилоксильна або бензильна фура, R^1 не є H або C_{3-10} алкілом, або

- якщо R^1 - H або C_{3-10} алкіл, то R^5 вибрано серед гідрогену; C_{1-18} алкілу; C_{2-18} алкенілу; C_{2-18} алкінілу; C_{1-18} алкоксилу; C_{1-18} алкілтіо; галогену; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; галогеноалкілу; $C(=Q)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; арилтіо; арилалкілу (виключаючи бензил); C_{1-18} гідроксиалкілу; C_{3-10} циклоалкілу; C_{3-10} циклоалкілоксилу; C_{3-10} циклоалкілтіо; C_{3-10} циклоалкенілу; C_{3-10} циклоалкінілу; 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця; тобто R^5 не є арилом, арилоксилем або бензилом;

Сполуками винаходу, як варіант, не є ті сполуки загальної формули (Z) або (A), описані вище, в яких YR^1 не є гідрогеном, не заміщеним C_{3-10} циклоалкілом або C_{1-6} алкілом.

Сполуками винаходу, як варіант, не є ті сполуки загальної формули (Z) або (A), описані вище, в яких Y R^1 не є фенолом, у пара-позиції заміщеним OH.

Сполуками винаходу, як варіант, не є ті сполуки загальної формули (Z) або (A), описані вище, з яких R^1 не є H, Y не є NR^{11} з $P^{11}C_{1-6}$ алкілом або метилом, i/або YR^1 не є

Сполуками винаходу, як варіант, не є ті сполуки загальної формули (Z) або (A), описані вище, в яких R^1 є фенолом, заміщеним 1 R^6 , де R^6 є $C(=O)R^{18}$, а R^{18} є t-бутоксидом.

Сполуками винаходу, як варіант, не є ті сполуки загальної формули (Z) або (A), описані вище, в яких R^1 не є піперидинілом і не є піперазинілом, заміщеним метилом.

Сполуками винаходу, як варіант, не є ті, в яких XR^3 є еквівалентом субструктури $-(CH_2)_n-Y-C(O)-N(R_1')(R_2')$ (див. від кол. 1, рядок 49 до кол. 2, рядок 38 у патенті США 5 302 601), де R_1' , R_2' кожна незалежно вибрана серед гідрогену; лінійного або розгалуженого алкілу з 1 - 15 атомами карбону; циклоалкілу з 3 - 8 атомами карбону; заміщеного циклоалкілу, який може бути заміщений одним або більше алкілами з 1 - 6 атомами карбону; біциклоалкілу з 3 - 8 атомами карбону у кожному кільці; гетероциклічного алкілу з 4 - 8 атомами карбону, як варіант, заміщеного алкілом з 1 - 6 атомами карбону; гетероароматичної сполуки з 5 або 6 атомами карбону, яка може бути, як варіант, заміщена алкілом з 1 - 6 атомами карбону; фенолу; заміщеного фенолу, який може бути заміщений одним або більше групами, незалежно вибраними серед алкілу з 1 - 6 атомами карбону або галогену;

лінійного або розгалуженого алкенілу з 3 -15 атомами карбону за умови, що подвійний зв'язок алкенільної групи не може бути суміжним до нітрогену; циклоалкенілу з 5 - 8 атомами карбону за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену; і R_1' і R_2' не можуть бути обидві гідрогеном; Y' є фенілом або фенілом, заміщеним в одній або декількох з позицій 2, 3, 5 або 6 фенільного кільця одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, яку складають алкоксил з 1 - 6 атомами карбону; галоген, вибраний серед бром, флуору або хлору; лінійний або розгалужений алкіл з 1 - 6 атомами карбону; заміщений лінійний або розгалужений алкіл, який може бути заміщений одним або більше галогенами; тіоалкіл, в якому алкіл має 1-6 атомів карбону; алкоксиалкіл, в якому алкільні групи мають кожна 1 - 6 атомів карбону; гідроксиалкіл, в якому алкіл має 1 - 6 атомів карбону; алкілтіоалкіл, в якому алкільні групи мають кожна 1 - 6 атомів карбону; ціаногрупа; меркаптоалкіл, в якому алкіл має 1 - 6 атомів карбону; гідроксил; аміно-група; алкіламін, в якому алкільна група має 1 - 6 атомів карбону; діалкіламін, в якому алкільні групи мають кожна 1 - 6 атомів карбону; η є цілим, від 1 до 5 (див. опис членів родини у патенті США 5 302 601, включеному посиланням).

Сполуками винаходу, як варіант, не є ті, в яких R^5 містить будь-який з замісників «Ar» у WO 00/39127 (включено посиланням), зокрема, арилу, арилфеноксилу або бензилу.

У типовому випадку сполуками винаходу можуть бути сполуки Прикладу 35 у патенті США 5 302 601, Прикладу 6 у патенті США 4 990 518, Прикладів 1 - 5 у патенті США 4 988 707, Прикладів 3 і/або 11 у WO 96/12703 і/або сполуки 340A, 347C, 349C, 351C, 355C і/або 356 C у WO 96/11192, і/або їх метиленові гомологи, опис яких включено посиланням.

Як варіант, сполуками винаходу також не є всі метиленові гомологи відомих сполук, які не входять в об'єм винаходу.

Сполуками винаходу, як варіант, не є ті, в яких XR^3 є еквівалентом субструктури $-(CH_2)_n-Het-C(O)-N(R_1)(R_2)$ (див. від кол.1, рядок 41 до кол. 2, рядок 24 у патенті США 4 990 518 і порівняльний опис членів родини у цьому патенті, включеному посиланням).

Звичайно сполуками винаходу можуть бути сполуки, описані у EP 76530, EP 1 162 196, EP 1132 381, US 5 486 525, US 5 137 896, US 5 227 384, US 4 914 108, US 5 302 601, US 5 208 242, US 4 990 518, US 4 988 707, DE 4211474, DE 4230464, WO 00/39127, WO 00/40586, WO 00/40583, WO 00/39127, WO 00/20416, WO99/27929. GB 2158440. WO 6111192, EP 3444414, WO 9516687, Chemical Abstracts, 10:165603, Chemical Abstracts, 132:222537 і будь-які члени родини у Chemical Abstracts, 1987:18435 і Chemical Abstracts, 1983:594812 і перетинаються з сполуками, описаними тут, і включені посиланням.

Звичайно сполуками винаходу можуть бути сполуки, описані у EP 76530, EP 1 162 196, EP 1132 381, US 5 486 525, US 5 137 896, US 5 227

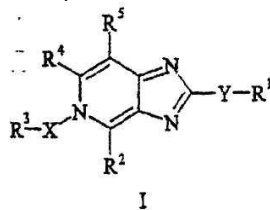
384, US 4 914 108, WO 00/39127, WO 00/40586, WO 99/27929. GB 2158440, WO 6111192, EP 3444414, WO 9516687, Chemical Abstracts, 1987:18435., Chemical Abstracts, 110:165603, Chemical Abstracts, 132:222537 і Chemical Abstracts, 1983:594812 і стосовно яких п.п. Формули цієї заявки не є новими або не мають винахідницького рівня; опис цих сполук включено посиланням.

Звичайно сполуками винаходу можуть бути сполуки, описані у Justus Liebig's Annalen der Chemie (1971), 747, 158-171 або у the Journal of the Chemical Society [section B]: Physical Organic (1966), 4, 285-291 і стосовно яких п.п. Формули цієї заявки не є новими або не мають винахідницького рівня; опис цих сполук включено посиланням.

Як варіант, сполуками винаходу можуть бути лише ті, в яких YR^1 не є будь-яким з замісників, позначених R^{13} у кол., рядки 22-38 у патенті США 5 486 525 і/або R^2 , і/або R^5 не є жодним з замісників, позначених R^{14} і R^{15} у кол. 5, рядки 38-53 патенту США 5 486 525, які включені посиланням в об'ємі, що визначається тими замісниками, що описані тут.

Згідно з певним аспектом, винахід стосується сполук формули (Z) і/або (A), описаних вище, в яких R^1 є фенілом, як варіант, заміщеним бензилоксилем, R^{19} у мета-позиції є фенілом, як варіант, заміщеним галогеном (зокрема, хлором) у пара-позиції, R^{11} в орто позиції є H, нітрогрупою, аміногрупою, аміногрупою, моно- або дизаміщеною C_{1-6} алкілом, $NHC(O)(C_{1-6}alkyl)$; метоксисульфонамідом або $C(O)R^{22}$, де R^{22} є $NR^{23}R^{24}$, як це визначено вище. Як варіант, R^{23} і R^{24} є C_{1-6} алкілом, з яким вони разом утворюють 6-членне насичене N-гетероциклічне кільце,

Одне з втілень, згідно з цим другим аспектом, стосується сполук загальної формули (I), їх фармацевтично прийнятних солей, таутомеріє і ізомерів:



де:

- R^1 вибрана серед серед гідрогену; арилу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 , гетероциклічного кільця, не заміщеного або заміщеного одним або більше R^6 , C_{3-10} циклоалкілу, не заміщеного або заміщеного одним або більше R^6 , і C_{4-10} циклоалкенілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 ;

- Y вибрано з групи, яку складають одиночний зв'язок, O; $S(O)_m$; NR^{11} ; і дивалентна, насичена або не насичена, заміщена або не заміщена C_4 -гідрокарбонова група, яка, як варіант, має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів, вибраних серед груп, які складаються з O, S, і N; наприклад, C_{1-6} алкілену, C_{2-6} алкенілену, C_{2-6} алкінілену $-O(CH_2)_{1-5}$, $-(CH_2)_{1-4}-O-(CH_2)_{1-4}$, $-S-$

$(\text{CH}_2)_{1-5}^-$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}-(\text{CH}_2)_{1-4}$, $-\text{NR}^{11}-(\text{CH}_2)_{1-5}^-$, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}^{11}-(\text{CH}_2)_{1-4}$ і C_{3-10} циклоалкілідени;

- кожна з R^2 і R^4 незалежно вибрана з групи, яку складають водень, C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкітіо; галоген; OH ; CN ; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; гало-геноалкіл; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$; $\text{C}(=\text{S})\text{R}^9$; SH ; арил; арилоксил, арилтіо; арилалкіл; C_{1-18} гідроксиалкіл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{3-10} циклоалкілоксил; C_{3-10} циклоалкілтіо; C_{3-10} циклоалкеніл; C_{3-10} циклоалкініл; 5- або 6- членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- X вибрано з фуни, яку складають дивалентні, насичені або не насичені, заміщені або не заміщені C_{1-10} гідрокарбонів групи, які містять у головному ланцюгу один або більше гетероатомів (за умови, що гетероатом не має зв'язку з атомом N ядра), вибраних з групи, яку складають O , S , і N ; наприклад, C_{1-6} алкілен, (наприклад, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-4}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{S}-(\text{CH}_2)_{2-4}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_{2-4}-$, C_{3-10} циклоалкіліден, C_{2-6} алкенілен (наприклад, $-\text{CH} = \text{CH}-\text{CH}_2$), C_{2-6} алкінілен;

- m - ціле, від 0 до 2;

- R^3 вибрано з групи, яку складають арил; арилоксил; арилтіо; арил- $\text{NR}^{10}-$; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; причому кожне з зазначених арилу, арилоксила, арилтіо, арил- $\text{NR}^{10}-$, 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, як варіант, заміщене одним або більше R^{17} ; C_{3-10} циклоалкіл, оксидциклоалкіл або тіоциклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену; H за умови, що, якщо X є алкіленом, алкеніленом або алкініленом, то X містить щонайменше 5 атомів

- R^5 незалежно вибрано з групи, яку складають водень; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкілітіо; галоген; OH ; CN ; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; галогеноалкіл; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$; $\text{C}(=\text{S})\text{R}^9$; SH ; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; C_{1-18} гідроксиалкіл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{3-10} циклоалкілоксил; C_{3-10} циклоалкілтіо; C_{3-10} циклоалкеніл; C_{3-10} циклоалкініл; 5- або 6- членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- кожна з R^6 і R^{17} незалежно вибрана з групи, яку складають водень; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкілітіо; C_{3-10} циклоалкіл, C_{3-10} циклоалкеніл або C_{3-10} циклоалкініл; галоген; OH ; CN ; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; галогеноалкіл; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$; $\text{C}(=\text{S})\text{R}^9$; SH ; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; арилалкілоксил (як варіант, оксидбензил); арилалкілітіо (як варіант, бензилтіо); 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; C_{1-18} гідроксиалкіл; причому кожне з зазначених арилу, арилоксила, арилтіо, арилалкілу, арилалкілоксила (як варіант, оксидбензил), арилалкілітіо (як варіант, бензилтіо), 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, C_{1-18} гідроксиалкілу, як варіант, заміщене одним або більше R^{19} ;

- кожна з R^7 і R^8 незалежно вибрана з групи, яку складають H ; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; 5-6 членне гетероциклічне кільце; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$; $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{12}$; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу; в іншому варіанті R^7 і R^8 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце;

- кожна з R^9 , R^{18} незалежно вибрана з групи, яку складають H ; OH ; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; C_{1-18} алкоксил; $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; арил і амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R^{10} і R^{11} незалежно вибрана з групи, яку складають H ; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкеніл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; арил; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$; 5-6-членне гетероциклічне кільце; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R^{12} незалежно вибрано з групи, яку складають H ; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R^{13} , R^{14} незалежно вибрана з групи, яку складають H ; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$; $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{12}$; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- кожна з R^{15} , R^{16} незалежно вибрана з групи, яку складають H ; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

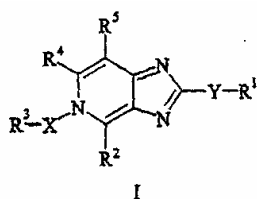
- R^{19} незалежно вибрано з групи, яку складають H ; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-6} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил, бажано, C_{1-6} алкоксил; C_{1-18} алкілітіо; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; C_{4-10} циклоалкініл; галоген; OH ; CN ; NO_2 ; $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$; OCF_3 ; галогеноалкіл; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$; $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{22}$; SH ; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$, $\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{алкіл})$; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; причому кожний з зазначених арилу, арилоксила, арилтіо, арил-алкілу заміщений одним або більше галогенами, зокрема, феніл заміщено 1-2 галогенами; гідроксиалкіл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце, кожне з яких не заміщене або заміщене одним або більше галогенами;

- кожна з R^{20} , R^{21} незалежно вибрана з групи, яку складають H ; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-6} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{12}$;

- R^{22} незалежно вибрано серед H ; OH ; C_{1-18} алкілу; C_{2-18} алкенілу; C_{1-18} алкоксила; $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$; арилу; C_{3-10} циклоалкілу; C_{4-10} циклоалкенілу;

- кожна з R^{23} , R^{24} незалежно вибрана з групи, яку складають H ; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{2-3} алкіл, причому C_{2-3} алкіл разом з N фуни R^{22} може утворювати насичений гетероцикл, як варіант, заміщений OH або арилом, або амінокислотним залишком;

Згідно з іншим втіленням, винахід стосується сполук загальної формули (I), їх фарма- цевтично прийнятних солей, таутомерів і ізомерів:



Де

- R^1 вибрано серед гідрогену; фенілу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R^6 ; 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, як варіант, з бензогрупою, яке має 1-3 гетеро-атоми, вибрані з групи, яку складають O, N, і S і не заміщені або заміщені 1-2 R^6 ; 1-нафтилу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R^6 ; 2-нафтилу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R^6 ; C_{3-10} циклоалкілу, зокрема, C_{3-7} циклоалкілу; C_{5-7} циклоалкенілу за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до

- Y вибрано з групи: $-(CH_2)_{0-6}$; O; S; NR^{11} ; $-CH(CH_3)-$; $-OCH_2-$; $-CH_2O-$; $-OCH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2O-$; $-CH_2O-CH_2-$; $-(CH_2)_{0-5}-S-$; $-S-(CH_2)_{0-5}-$; $-(CH_2)_{0-2}-S-(CH_2)_{0-2}-$; $-NR^{11}-(CH_2)_{0-5}-$; $-(CH_2)_{0-5}NR^{11}$; $-CH_2-NR^{11}-CH_2-$; $-C(CH_3)_2-$; (цис або транс) $-CH_2-CH=CH-$; (цис або транс) $-CH=CH-CH_2-$;

- кожна R^2 , R^4 і R^5 незалежно вибрана серед гідрогену; лінійного або розгалуженого C_{1-18} алкоксилу, зокрема, C_{1-6} алкоксилу; лінійного або розгалуженого C_{1-18} алкілу, зокрема, C_{1-6} алкілу; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^9$; фенілу; феноксилу; бензилу; гідроксиметилу;

- X вибрано з групи $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$; $-CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; $-OCH_2CH_2-$; $-SCH_2CH_2-$; $-NR^{10}-CH_2CH_2-$; C_{3-7} циклоалкіліден; $-C(CH_3)_2-$; $-CH_2CH(CH_3)-CH_2-$; $-CH(CH_3)-CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$; $-CH=CH-CH_2-$;

- R^3 вибрано серед фенілу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R^{17} ; 5- або 6-членного гетероциклічного кільця з 1-3 гетероатомами, вибраними з групи O, N і S, не заміщеними або заміщеними 1-2 R^{17} ; 1-нафтилу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R^{17} ; 2-нафтилу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R^{17} ; C_{3-10} циклоалкілу, зокрема, C_{3-7} циклоалкілу; C_{5-7} циклоалкенілу за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітро-

- кожна R^6 і R^{17} незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкоксил; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; $NR^{13}R^{14}$; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^{18}$, не заміщений феніл або феніл, заміщений 1-3 R^{19} ; 5- або 6-членний гетероцикл, як варіант, з бензогрупою і з 1-3 гетероатомами вибраними серед O, N і S, не заміщеними або заміщеними 1 або 2 R^{19} ; 2-нафтил, не заміщений або заміщений 1-3 R^{19} ; C_{3-7} циклоалкіл; C_{5-7} циклоалкеніл, феноксил; бензил; гідроксиметил;

- кожна R^7 і R^8 незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-6} алкіл; феніл; $C(=O)R^{12}$, в іншому варіанті R^7 і R^8 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5-6 членне кільце;

- кожна R^9 і R^{18} незалежно вибрана з групи: H; OH; лінійний або розгалужений C_{1-18} алкіл, бажано,

C_{1-6} алкіл; лінійний або розгалужений C_{1-18} алкоксил, бажано, C_{1-6} алкоксил; $NR^{15}R^{16}$; феніл;

- кожна R^{10} незалежно вибрана з групи: H; C_{1-18} алкіл, бажано, лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; феніл;

- кожна R^{12} вибрана з групи: H; C_{1-18} алкіл, бажано, лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл;

- кожна R^{13} і R^{14} незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-6} алкіл; феніл; $C(=O)R^{12}$;

- кожна R^{15} і R^{16} незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-18} алкіл; феніл;

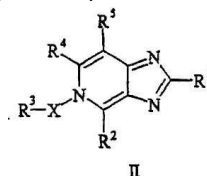
- R^{19} вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкоксил; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; F; Cl; Br; OH; NO_2 ; $NR^{20}R^{21}$; OCF_3 ; $C(=O)R^{22}$; феніл; феноксил;

- кожна R^{20} і R^{21} незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-6} алкіл; феніл; $C(=O)R^{12}$;

- R^{22} вибрано з групи: H; OH; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; лінійний або розгалужений C_{1-18} алкоксил, бажано, C_{1-6} алкоксил; $NR^{23}R^{24}$;

- кожна R^{23} і R^{24} незалежно вибрана з групи: H; C_{1-18} алкіл, бажано, лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; феніл.

Ще одне втілення винаходу стосується сполук формули (II), які є варіантом загальної формули (I), але в яких R^1 має прямий зв'язок з імідазо[4,5-с]піридиною кільцевою структурою, їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів і ізомерів, і їх використання у лікуванні вірусної інфекції або у виготовленні медикаменту проти вірусних інфекцій:



де

- R^1 вибрано серед фенілу, 0-3 R^6 ; 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, яке має 1-3 гетероатоми, вибрані з групи O, N, і S і заміщені 0-2 R^6 ; 1-нафтилу, заміщеного 0-3 R^6 ; 2-нафтилу, заміщеного 0-3 R^6 ; C_{3-7} циклоалкілу; C_{4-7} циклоалкенілу за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену;

- R^2 , R^4 і R^5 незалежно вибрані серед гідрогену; лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкоксилу; лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкілу; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^9$, фенілу; феноксилу; бензилу;

- X вибрано з групи: $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$; $-CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; $-OCH_2CH_2-$; $-SCH_2CH_2-$; $-NR^{10}-CH_2CH_2-$; C_{3-7} циклоалкіліден; $-C(CH_3)_2-$; $-CH_2CH(CH_3)-CH_2-$; $-CH(CH_3)-CH_2CH_2-$; $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$; $-CH=CH-CH_2-$;

- R^3 вибрано серед фенілу, заміщеного 0-3 R^{17} ; 5- або 6-членного гетероциклічного кільця з 1-3 гетероатомами, вибраними з групи: O, N і S, заміщені 0-2 R^{17} ; 1-нафтил, заміщений 0-3 R^{17} ; 1-нафтил, заміщений 0-3 R^{17} ; C_{3-7} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену;

- R^6 і R^{17} незалежно вибрані з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкоксил; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; $NR^{13}R^{14}$; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^{18}$; феніл, феноксил; бензил; гідроксиметил;

- R^7 і R^8 незалежно вибрані з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; феніл; $C(=O)R^{12}$; або R^7 і R^8 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5-6 членне кільце;

- R^9 і R^{18} незалежно вибрані з групи: H; OH; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкоксил; $NR^{15}R^{16}$; феніл;

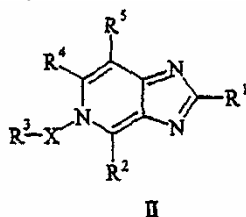
- R^{10} і R^{11} незалежно вибрані з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; феніл;

- R^{12} вибрано з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; феніл;

- R^{13} і R^{14} незалежно вибрані з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; феніл;

- R^{15} і R^{16} незалежно вибрані з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; феніл;

Інше втілення стосується сполук формули (II), їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів і ізомерів, і їх використання у лікуванні вірусної інфекції або у виготовленні медикаменту проти вірусних інфекцій:



де

- R^1 вибрано серед фенілу, заміщеного 0-3 R^6 ; 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, яке має 1-3 гетероатоми, вибрані з групи: O, N, і S, заміщені 0-2 R^6 ; 1-нафтил, заміщений 0-3 R^6 ; 2-нафтил, заміщений 0-3 R^6 ; C_{3-7} циклоалкіл; $C_{4-5-7-10}$ циклоалкеніл;

- R^2 , R^4 і R^5 незалежно вибрані серед гідрогену; лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкоксилу; лінійного або розгалуженого C_{1-6} алкілу; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^9$; фенілу; феноксилу; бензилу;

- X вибрано з групи: $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-OCH_2-CH_2-$; $-CH=CH-CH_2-$;

- R^3 вибрано серед фенілу, заміщеного 0-3 R^{17} ; 5- або 6-членного гетероциклічного кільця з 1-3 гетероатомами, вибраними з групи: O, N і S, заміщені 0-2 R^{17} ; 1-нафтил, заміщений 0-3 R^{17} ; 2-нафтил, заміщений 0-3 R^{17} ; C_{3-7} циклоалкіл; C_{4-7} циклоалкеніл за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену;

- R^6 і R^{17} незалежно вибрані з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкоксил; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; $NR^{13}R^{14}$; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^{18}$; феніл, феноксил; бензил; гідроксиметил;

- R^7 і R^8 незалежно вибрані з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; феніл; $C(=O)R^{12}$; або R^7 і R^8 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5-6 членне кільце;

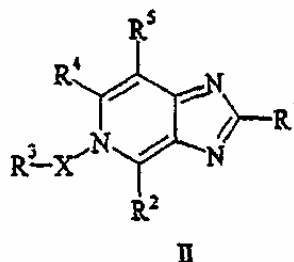
- R^9 і R^{18} незалежно вибрані з групи: H; OH; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкоксил; $NR^{15}R^{16}$; феніл;

- R^{12} вибрано з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алгал; феніл;

- R^{13} і R^{14} незалежно вибрані з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алгал; феніл;

- R^{15} і R^{16} незалежно вибрані з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; феніл;

Ще одне втілення винаходу стосується сполук формули (II), їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів і ізомерів, і їх використання у лікуванні вірусної інфекції або у виготовленні медикаменту проти вірусних інфекцій:



де

- R^1 вибрано серед фенілу, заміщеного 1-3 R^6 ; 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, яке має 1-3 гетероатоми, вибрані з групи O, N, і S і заміщені 1-2 R^6 ; 1-нафтилу, заміщеного 1-3 R^6 ; 2-нафтилу, заміщеного 1-3 R^6 ; C_{3-7} циклоалкілу; C_{5-7} циклоалкенілу;

- R^2 , R^4 і R^5 є гідрогеном;

- X вибрано з групи: $-CH_2-$; $-CH(CH_3)-$; $-CH_2-CH_2-CH_2-$; $-OCH_2-CH_2-$; $-CH=CH-CH_2-$;

- R^3 вибрано серед фенілу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R^{17} ; (бензовмісного) 5- або 6-членного ароматичного гетероциклічного кільця з 1-3 гетероатомами, вибраними з групи O, N і S, заміщеними 1-2 R^{17} ; 1-нафтилу, заміщеного 1-3 R^{17} ; 2-нафтилу, заміщеного 0-3 R^{17} ; C_{3-7} циклоалкілу; C_{4-7} циклоалкенілу за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену;

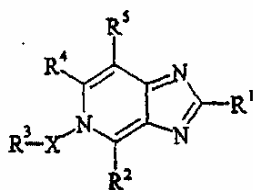
- кожна R^6 і R^{17} незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкоксил; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO_2 ; $NR^{13}R^{14}$; OCF_3 ; CF_3 ; $C(=O)R^{18}$; феніл, феноксил; бензил; гідроксиметил;

- R^9 вибрано з групи: H; OH; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкоксил; $NR^{15}R^{16}$; феніл;

- кожна R^{13} і R^{14} незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; феніл; $C(O)R^{12}$;

- кожна R^{15} і R^{16} незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C_{1-6} алкіл; феніл;

інше втілення винаходу стосується сполук формули (II), їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів і ізомерів, і їх використання у лікуванні вірусної інфекції або у виготовленні медикаменту проти вірусних інфекцій:



II

- R¹ вибрано серед фенілу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R⁶; 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, яке має 1-3 гетероатоми, вибрані з групи O, N, і S і заміщені 1-2 R⁶; 1-нафтилу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R⁶; 2-нафтилу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R⁶;

- R², R⁴ і R⁵ є гідрогеном;

- X вибрано з групи: -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;

- R³ вибрано серед фенілу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R¹⁷; 5- або 6-членного ароматичного гетероциклічного кільця з 1-3 гетероатомами, вибраними з групи O, N і S, заміщеними 1-3 R¹⁷; 1-нафтилу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R¹⁷; 2-нафтилу, не заміщеного або

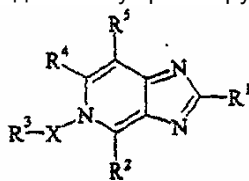
- кожна R⁶ і R¹⁷ незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкоксил; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO₂; NR¹³R¹⁴; OCF₃; CF₃; C(=O)R¹⁸; феніл, феноксил; бензил; гідроксиметил;

- R⁹ вибрано з групи: H; OH; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкоксил; NR¹⁵R¹⁶; феніл;

- кожна R¹³ і R¹⁴ незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл; феніл; C(O)R¹²;

- кожна R¹⁵ і R¹⁶ незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл; феніл;

Зокрема, друге втілення винаходу включає сполуки формули (II), їх фармацевтично прийнятні солі, таутомери і ізомери, і їх використання у лікуванні вірусної інфекції або у виготовленні медикаменту проти вірусних інфекцій.



II

Де

- R¹ вибрано серед фенілу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R⁶; 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, яке має 1-3 гетероатоми, вибрані з групи O, N, і S і заміщені 1-2 R⁶; 1-нафтилу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R⁶; 2-нафтилу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R⁶;

- R², R⁴ і R⁵ є гідрогеном;

- X вибрано з групи: -CH₂-; -CH(CH₃)-; -CH₂-CH₂-CH₂-; -OCH₂-CH₂-; -CH=CH-CH₂-;

- R³ вибрано серед фенілу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R¹⁷; 5- або 6-членного ароматичного гетероциклічного кільця з 1-3 гетероатомами, вибраними з групи O, N і S, заміщеними 1-3 R¹⁷; 1-нафтилу, не заміщеного або

заміщеного 0-3 R¹⁷; 2-нафтилу, не заміщеного або заміщеного 1-3 R¹⁷;

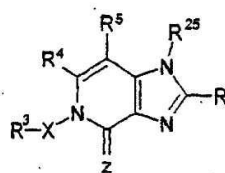
- кожна R⁶ і R¹⁷ незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкоксил; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл; F; Cl; Br; I; OH; CN; NO₂; NR¹³R¹⁴; OCF₃; CF₃; C(=O)R⁹; феніл, феноксил; бензил; гідроксиметил;

- R⁹ вибрано з групи: H; OH; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкоксил; NR¹⁵R¹⁶; феніл;

- кожна R¹³ і R¹⁴ незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл; феніл; C(O)R¹²;

- кожна R¹⁵ і R¹⁶ незалежно вибрана з групи: H; лінійний або розгалужений C₁₋₆алкіл; феніл;

Ще одне втілення винаходу стосується сполук формули III:



III

або їх фармацевтично прийнятних кислото-адитивних солей, де

- R¹ вибрано серед серед гідрогену; арилу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R⁶, гетероциклічного кільця, не заміщеного або заміщеного одним або більше R⁶; C₃₋₁₀циклоалкілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R⁶; і C₄₋₁₀циклоалкенілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R⁶;

- Y вибрано з групи, яку складають одиночний зв'язок, O; S(O)_m; NR¹¹; і дивалентна, насичена або не насичена, заміщена або не заміщена C₁₋₁₀гідрокарбонова група, яка, як варіант, має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів, вибраних серед груп, які складаються з O, S, і N; наприклад, C₁₋₆алкілену, C₂₋₆алкенілену, C₂₋₆алкінілену -O(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂)₁₋₄-, -S-(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-S-(CH₂)₁₋₄-, -NR¹¹-(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄NR¹¹-(CH₂)₁₋₄- і C₃₋₁₀циклоалкілідену;

- X вибрано з групи, яку складають дивалентні, насичені або не насичені, заміщена або не заміщена C₁₋₁₀гідрокарбонова групи, які містять у головному ланцюгу один або більше гетероатомів (за умови, що гетероатом не має зв'язку з атомом N ядра), вибраних з групи, яку складають O, S і N; наприклад, C₁₋₆алкілен, (наприклад, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -(CH₂)₂₋₄-O-(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄-S-(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄-NR¹⁰-(CH₂)₂₋₄-, C₃₋₁₀циклоалкіліден, C₂₋₆алкенілен (наприклад, -CH=CH-), C₂₋₆алкінілен;

- m - ціле, від 0 до 2;

- R³ вибрано з групи, яку складають арил; арилоксил; арилтію; арил-NR¹⁰-; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; причому кожне з зазначених арилу, арилокси, арилтію, арил-NR¹⁰-, 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, як варіант, заміщене одним або більше R¹⁷;

C₃₋₁₀циклоалкіл, оксидциклоалкіл або тіоциклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену; Н за умови, що, якщо Х є алкіленом, алкеніленом або алкініленом, то Х містить щонайменше 5 атомів карбону;

- R⁴ незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл;

C₁₋₁₈гідроксиалкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкілоксил; C₃₋₁₀циклоалкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкеніл; C₃₋₁₀цикло-алкініл; 5- або 6- членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- R⁵ незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; C₁₋₁₈гідроксиалкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкілоксил; C₃₋₁₀циклоалкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкеніл; C₃₋₁₀цикло-алкініл; 5- або 6- членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- кожна з R⁶ і R¹⁷ незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкеніл або C₃₋₁₀циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R¹⁸; C(=S)R¹⁸; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; арилалкілоксил (як варіант, оксипензил); арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо); 5- або 6- членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; C₁₋₁₈гідроксиалкіл; причому кожне з зазначених арилу, арилоксила, арилтіо, арилалкілу, арилалкілоксила (як варіант, оксипензила), арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо), 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, C₁₋₁₈гідроксиалкілу, як варіант, заміщене одним або більше R¹⁹,

- кожна з R⁷ і R⁸ незалежно вибрано з групи, яку складають Н; C₁₋₁₈алкіл; C₁₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; 5-6 членне гетероциклічне кільце; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу; в іншому варіанті R⁷ і R⁸ разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце;

- кожна з R⁹, R¹⁸ незалежно вибрано з групи, яку складають Н; OH; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C₁₋₁₈алкоксил; NR¹⁵R¹⁶; арил і амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибрано з групи, яку складають Н; C₁₋₁₈алкіл; C₁₋₁₈алкеніл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; арил; C(=O)R¹²; 5-6-членне гетероциклічне кільце; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R¹² незалежно вибрано з групи, яку складають Н; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋

10циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R¹³, R¹⁴ незалежно вибрано з групи, яку складають Н; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- кожна з R¹⁵, R¹⁶ незалежно вибрано з групи, яку складають Н; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R¹⁹ незалежно вибрано з групи, яку складають Н; C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₁₋₆алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил, бажано, C₁₋₆алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C₄₋₁₀циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO₂; NR²⁰R²¹; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R²²; C(=S)R²²; SH; C(=O)M(C₁₋₆алкіл), N(H)S(O)(O)(C₁₋₆алкіл); арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; і кожний з зазначених арилу, арилоксила, арилтіо, арилалкілу заміщений одним або більше галогенами, зокрема, феніл заміщений 1-2 галогенами; гідроксиалкіл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце, кожне з яких не заміщене або заміщене одним або більше галогенами;

- кожна з R²⁰, R²¹ незалежно вибрано з групи, яку складають Н; C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₁₋₆алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²;

- R²² незалежно вибрано серед Н; OH; C₁₋₁₈алкілу; C₂₋₁₈алкенілу; C₁₋₁₈алкоксила; NR²³R²⁴; арил; C₃₋₁₀циклоалкілу; C₄₋₁₀циклоалкенілу;

- кожна з R²³, R²⁴ незалежно вибрано з групи, яку складають Н; C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₂₋₃алкіл, причому C₂₋₃алкіл разом з N фупи R²² може утворювати насичений гетероцикл, як варіант, заміщений OH або арилом, або амінокислотним залишком;

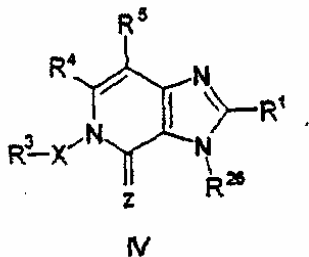
- Z вибрано серед (=O), (=S) і (=NR²⁷);

- R²⁵ вибрано з групи, яку складають Н, C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₁₋₄алкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл, наприклад, C₅₋₁₀біциклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкеніл; (C₃₋₈циклоалкіл)-C₁₋₃алкіл; арил, наприклад, феніл; 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, наприклад, піридил; алкіларил, наприклад, бензил; і кожний з зазначених C₁₋₁₈алкілу, бажано, C₁₋₄алкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, C₅₋₁₀циклоалкенілу, (C₃₋₈циклоалкіл)-C₁₋₃алкілу, C₅₋₁₀біциклоалкілу, адамантілу, фенілу, піридила і бензила, як варіант, заміщений 1-4 C₁₋₆алкілами, C₁₋₆алкоксилами, галогенами, CH₂OH, оксипензилами і OH; і гетероциклічне кільце з 3 -7 атомами карбону, бажано, насичене гетероциклічне кільце, в якому гетероатомами є S, S(O) або S(O)₂, відділені від атома нітрогену імідазопіридинного кільця щонайменше 2 атомами карбону гетероциклічного кільця. Звичайно R²⁵ є циклогентилом або циклогексилом;

- R²⁷ вибрано з групи, яку складають Н, C₁₋₁₈алкіл, C₃₋₁₀циклоалкіл, (C₃₋₁₀циклоалкіл)-C₁₋₆алкіл; арил; арилалкіл, наприклад, бензил.

І їх фармацевтичні композиції як антивірусні ліки.

Інше втілення винаходу стосується сполук формули IV



або їх фармацевтично прийнятних кислото-адитивних солей,

де

- R^1 вибрана серед гідрогену, арилу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 , гетероциклічного кільця, не заміщеного або заміщеного одним або більше R^6 , C_{4-10} циклоалкілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 , і C_{4-10} циклоалкенілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 ;

- Y вибрано з групи, яку складають одиночний зв'язок, O; $S(O)_m$; NR^{11} ; і дивалентна, насичена або не насичена, заміщена або не заміщена C_{1-10} гідрокарбонова група, яка, як варіант, має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів, вибраних серед груп, які складаються з O, S, і N; наприклад, C_{1-6} алкілену, C_{2-6} алкенілену, C_{2-6} алкінілену $-O(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-4}-O(CH_2)_{1-4}-$, $-S-(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-4}-S-(CH_2)_{1-4}-$, $-NR^{11}-(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-4}NR^{11}-(CH_2)_{1-4}-$ і C_{3-10} циклоалкілідену;

- X вибрано з групи, яку складають дивалентна, насичена або не насичена, заміщена або не заміщена C_{1-10} гідрокарбонова група, яка, як варіант, має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів (за умови, що гетероатом не має зв'язку з атомом N ядра), вибраних з групи, яку складають O, S, і N; наприклад, C_{1-6} алкілен, (наприклад, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_{2-4}-S-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_{2-4}-NR^{10}-(CH_2)_{2-4}-$, C_{3-10} циклоалкіліден, C_{2-6} алкенілен (наприклад, $-CH=CH-CH_2-$), C_{2-6} алкінілен;

- m - ціле, від 0 до 2;

- R^3 вибрано з групи, яку складають арил; арилоксил; арилтіо; арил- NR^{10} -; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; причому кожне з зазначених арилу, арилокси, арилтіо, арил- NR^{10} -, 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, як варіант, заміщене одним або більше R^{17} ; C_{3-10} циклоалкіл, оксикіклоалкіл або тіокіклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену; H за умови, що, якщо X є алкіленом, алкеніленом або алкініленом, то X містить щонайменше 5 атомів карбону;

- R^4 незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; галоген; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; C_{1-18} гідроксиалкіл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{3-10} циклоалкілоксил;

C_{3-10} циклоалкілтіо; C_{3-10} циклоалкеніл; C_{3-10} циклоалкініл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- R^5 незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; галоген; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; C_{1-18} гідроксиалкіл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{3-10} циклоалкілоксил; C_{3-10} циклоалкілтіо; C_{3-10} циклоалкеніл; C_{3-10} циклоалкініл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- кожна з R^6 і R^{17} незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{3-10} алкілтіо; C_{3-10} циклоалкіл; C_{3-10} циклоалкеніл або C_{3-10} циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=O)R^{18}$; $C(=S)R^{18}$; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; арилалкілоксил (як варіант, оксипензил); арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо); 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; C_{1-18} гідроксиалкіл; причому кожне з зазначених арилу, арилокси, арилтіо, арилалкілу, арилалкілокси (як варіант, оксипензилу), арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо), 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, C_{1-18} гідроксиалкілу, як варіант, заміщене одним або більше R^{19} ;

- кожна з R^7 і R^8 незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; 5-6 членне гетероциклічне кільце; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу; в іншому варіанті R^7 і R^8 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце;

- кожна з R^9 , R^{18} незалежно вибрана з групи, яку складають H; OH; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; C_{1-18} алкоксил; $NR^{15}R^{16}$; арил і амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R^{10} і R^{11} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкеніл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; арил; $C(=O)R^{12}$; 5-6-членне гетероциклічне кільце; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R^{12} незалежно вибрано з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R^{13} , R^{14} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- кожна з R^{15} , R^{16} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R^{19} незалежно вибрано з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-6} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} аалкініл; C_{1-18} алкоксил, бажано, C_{1-6} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; C_{4-10} циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO_2 ; $NR^{20}R^{21}$; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=O)R^{22}$; $C(=S)R^{22}$; SH; $C(=O)N(C_{1-6}$ алкіл), $N(H)S(O)(O)(C_{1-6}$ алкіл); арил; арилоксил; арилтіо; ариалкіл; і кожний з зазначених арилу, арилокси, арилтіо, ариалкілу заміщений одним або більше галогенами, зокрема, фенілу заміщеного 1-2 галогенами; гідроксиалкілу; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце, кожне з яких не заміщене або заміщене одним або більше галогенами;

- кожна з R^{20} , R^{21} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-6} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; $C(=O)R^{12}$, $C(=S)R^{12}$;

- R^{22} незалежно вибрано серед H; OH; C_{1-18} алкілу; C_{2-18} алкенілу; C_{1-18} алкокси; $NR^{23}R^{24}$; арил; C_{3-10} циклоалкілу; C_{4-10} циклоалкенілу;

- кожна з R^{23} , R^{24} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{2-3} алкіл, причому C_{2-3} алкіл разом з N групи R^{22} може утворювати насичений гетеро-цикл, як варіант, заміщений OH або арилом, або амінокислотним залишком;

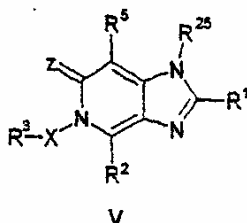
- Z вибрано серед $(=O)$; $(=S)$ і $(=NR^{27})$;

- R^{26} вибрано з групи, яку складають H, C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-4} алкіл; C_{3-10} циклоалкіл, наприклад, C_{5-10} біциклоалкіл; C_{3-10} циклоалкеніл; $(C_{3-8}$ циклоалкіл)- C_{1-3} алкіл; арил, наприклад, феніл; 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, наприклад, піридил; алкіларил, наприклад, бензил; і кожний з зазначених C_{1-8} алкілу, бажано, C_{1-4} алкілу, C_{3-10} циклоалкілу, C_{5-10} циклоалкенілу, $(C_{3-8}$ циклоалкіл)- C_{1-3} алкілу, C_{5-10} біциклоалкілу, адамантилу, фенілу, піридили і бензили, як варіант, заміщеного 1-4 C_{1-6} алкілами, C_{1-6} алкоксилами, галогенами, CH_2OH , оксидбензилами і OH; і гетероциклічне кільце з 3-7 атомами карбону, бажано, насичене гетероциклічне кільце, в якому гетероатомами є S, $S(O)$ або $S(O)_2$, відділені від атома нітрогену імідазопіридинного кільця щонайменше 2 атомами карбону гетероциклічного кільця. Звичайно R^{25} є циклопентилом або циклогексилом;

- R^{27} вибрано з групи, яку складають H, C_{1-18} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл, $(C_{3-10}$ циклоалкіл)- C_{1-6} алкіл; арил; ариалкіл, наприклад, бензил.

І їх фармацевтичні композиції як антивірусні ліки.

Ще одне втілення винаходу, як варіант, стосується сполук формули V:



або їх фармацевтично прийнятних кислото-адитивних солей,

де

- R^1 вибрано серед серед гідрогену; арилу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 , гетероциклічного кільця, не заміщеного або заміщеного одним або більше R^6 , C_{3-10} циклоалкілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 ; і C_{4-10} циклоалкенілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 ;

- Y вибрано з групи, яку складають одиночний зв'язок, O; $S(O)_m$; NR^{11} ; і дивалентна, насичена або не насичена, заміщена або не заміщена C_{1-10} гідрокарбонова група, яка, як варіант, має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів, вибраних серед груп, які складаються з O, S, і N; наприклад, C_{1-6} алкілену, C_{2-6} алкенілену, C_{2-6} алкінілену $-O(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-4}-O-(CH_2)_{1-4}-$, $-S(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-4}-S-(CH_2)_{1-4}-$, $-NR^{11}-(CH_2)_{1-5}-$, $-(CH_2)_{1-4}NR^{11}-(CH_2)_{1-4}-$ і C_{3-10} циклоалкілідену;

- X вибрано з групи, яку складають дивалентна, насичена або не насичена, заміщена або не заміщена C_{1-10} гідрокарбонова група, яка, як варіант, має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів (за умови, що гетероатом не має зв'язку з атомом N ядра), вибраних з групи, яку складають O, S, і N; наприклад, C_{1-6} алкілен, (наприклад, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_{2-4}-S-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_{2-4}-NR^{10}-(CH_2)_{2-4}-$, C_{3-10} цикло-алкіліден, C_{2-6} алкенілен (наприклад, $-CH=CH-CH_2-$), C_{2-6} алкінілен;

- m - ціле, від 0 до 2;

- R^2 вибрано з групи, яку складають гідроген, C_{1-8} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; галоген; OH; CN; NO_2 ; NR^8R^9 ; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; арил; арилоксил, арилтіо; ариалкіл; C_{1-18} гідроксиалкіл; C_{3-10} циклоалкіл;

C_{3-10} циклоалкілоксил; C_{3-10} циклоалкілтіо; C_{3-10} циклоалкеніл; C_{3-10} циклоалкініл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- R^3 вибрано з групи, яку складають арил; арилоксил; арилтіо; арил- NR^{10} -; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце, причому кожне з зазначених арилу, арилокси, арилтіо, арил- NR^{10} -, 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, як варіант, заміщене одним або більше R^{17} ; C_{3-10} циклоалкіл, оксидциклоалкіл або тіоциклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену; H за умови, що, якщо X є алкіленом, алкеніленом або алкініленом, то X містить щонайменше 5 атомів карбону;

- R^5 незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; C_{1-8} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; галоген; OH; CN; NO_2 ; NR^8R^9 ; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=O)R^9$; $C(=S)R^9$; SH; арил; арилоксил; арилтіо; ариалкіл; C_{1-18} гідроксиалкіл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{3-10} циклоалкілоксил; C_{3-10} циклоалкілтіо; C_{3-10} циклоалкеніл; C_{3-10} циклоалкініл; 5- або 6- членне

гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- кожна з R^6 і R^{17} незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-8} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; C_{3-10} циклоалкіл; C_{3-10} циклоалкеніл або C_{3-10} циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO_2 ; NR^7R^8 ; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=O)R^{18}$; $C(=S)R^{18}$; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; арилалкілоксил (як варіант, оксибензил); арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо); 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; C_{1-18} гідроксиалкіл; причому кожне з зазначених арилу, арилоксила, арилтіо, арилалкілу, арилалкілоксила (як варіант, оксибензилу), арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо), 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, C_{1-18} гідроксиалкілу, як варіант, заміщене одним або більше R^{19} ;

- кожна з R^7 і R^8 незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; 5-6-членне гетероциклічне кільце; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу; в іншому варіанті R^7 і R^8 разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце;

- кожна з R^9 , R^{18} незалежно вибрана з групи, яку складають H; OH; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; C_{1-18} алкоксил; $NR^{15}R^{18}$; арил і амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R^{10} і R^{11} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{1-18} алкеніл; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; арил; $C(=O)R^{12}$; 5-6-членне гетероциклічне кільце; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R^{12} незалежно вибрано з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R^{13} , R^{14} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- кожна з R^{15} , R^{16} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R^{19} незалежно вибрано з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-6} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; C_{1-18} алкоксил, бажано, C_{1-6} алкоксил; C_{1-18} алкілтіо; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; C_{4-10} циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO_2 ; $NR^{20}R^{21}$; OCF_3 ; галогеноалкіл; $C(=O)R^{22}$; $C(=S)R^{22}$; SH; $C(=O)M(C_{1-6}$ алкіл), $N(H)S(O)(O)(C_{1-6}$ алкіл); арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; і кожний з зазначених арилу, арилоксила, арилтіо, арилалкілу заміщений одним або більше галогенами, зокрема, феніл заміщений 1-2 галогенами; гідроксиалкіл; 5- або 6-членне

гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце, кожне з яких не заміщене або заміщене одним або більше галогенами;

- кожна з R^{20} , R^{21} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-6} алкіл; C_{2-18} алкеніл; C_{2-18} алкініл; арил; C_{3-10} циклоалкіл; C_{4-10} циклоалкеніл; $C(=O)R^{12}$; $C(=S)R^{12}$;

- R^{22} незалежно вибрано серед H; OH; C_{1-18} алкілу; C_{2-18} алкенілу; C_{1-18} алкоксила; $NR^{23}R^{24}$; арилу; C_{3-10} циклоалкілу; C_{4-10} циклоалкенілу;

- кожна з R^{23} , R^{24} незалежно вибрана з групи, яку складають H; C_{1-18} алкіл, бажано, C_{2-3} алкіл, причому C_{2-3} алкіл разом з N групи R^{22} може утворювати насичений гетероцикл, як варіант, заміщений OH або арилом, або амінокислотним залишком;

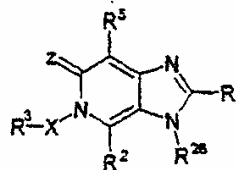
- Z вибрано серед $(=O)$, $(=S)$ і $(=NR^{27})$;

- R^{25} вибрано з групи, яку складають H, C_{1-18} алкіл, бажано, C_{1-4} алкіл; C_{3-10} циклоалкіл, наприклад, C_{5-10} біциклоалкіл; C_{3-10} циклоалкеніл; $(C_{3-8}$ циклоалкіл)- C_{1-3} алкіл; арил, наприклад, феніл; 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, наприклад, піридил; алкіларил, наприклад, бензил; причому кожний з зазначених C_{1-18} алкілу, бажано, C_{1-4} алкілу, C_{3-10} циклоалкілу, C_{5-10} циклоалкенілу, $(C_{3-8}$ циклоалкіл)- C_{1-3} алкілу, C_{5-10} біцикло-алкілу, адамантілу, фенілу, піридилу і бензилу, як варіант, заміщений 1-4 C_{1-6} алкілами, C_{1-6} алкоксилами, галогенами, CH_2OH , оксибензилами і OH; і гетероциклічне кільце з 3 - 7 атомами карбону, бажано, насичене гетероциклічне кільце, в якому гетероатомами є S, S(O) або S(O)₂, відділені від атома нітрогену імідазопіридинного кільця щонайменше 2 атомами карбону гетероциклічного кільця. Звичайно R^{25} є циклопентилом або циклогексилом;

- R^{27} вибрано з групи, яку складають H, C_{1-18} алкіл, C_{3-10} циклоалкіл, $(C_{3-10}$ циклоалкіл)- C_{1-6} алкіл; арил; арилалкіл, наприклад, бензил.

І їх фармацевтичні композиції як антивірусні ліки.

Ще одне втілення винаходу, як варіант, стосується сполук формули VI:



VI

або їх фармацевтично прийнятних кислото-адитивних солей, де

- R^1 вибрана серед серед гідрогену; арилу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 , гетероциклічного кільця, не заміщеного або заміщеного одним або більше R^6 , C_{3-10} циклоалкілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 ; і C_{4-10} циклоалкенілу, не заміщеного або заміщеного однією або більше R^6 ;

- Y вибрано з групи, яку складають одиночний зв'язок, O; S(O)_m; NR^{11} ; і дивалентна, насичена або не насичена, заміщена або не заміщена C_{1-10} гідрокарбонова група, яка, як варіант, має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів,

вибраних серед груп, які складаються з O, S, і N; наприклад, C₁₋₆алкілену, C₂₋₆алкенілену, C₂₋₆алкінілену -O(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂)₁₋₄-, -S-(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄-S-(CH₂)₁₋₄-, -NR¹¹-(CH₂)₁₋₅-, -(CH₂)₁₋₄NR¹¹-(CH₂)₁₋₄- і C₃₋₁₀циклоалкілідену;

- X вибрано з групи, яку складають дивалентна, насичена або не насичена, заміщена або не заміщена C₁₋₁₀гідрокарбонова група, яка, як варіант, має у головному ланцюгу один або більше гетероатомів (за умови, що гетероатом не має зв'язку з атомом N ядра), вибраних з групи, яку складають O, S, і N; наприклад, C₁₋₆алкілен, (наприклад, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), -(CH₂)₂₋₄-O-(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄-S-(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂₋₄-NR¹⁰-(CH₂)₂₋₄-, C₃₋₁₀циклоалкіліден, C₂₋₆алкенілен (наприклад, -CH=CH-CH₂), C₂₋₆алкінілен;

- m - ціле, від 0 до 2;

- R² вибрано з групи, яку складають гідроген, C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил, арилтіо; арилалкіл; C₁₋₁₈гідроксиалкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкілоксил; C₃₋₁₀циклоалкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкеніл; C₃₋₁₀циклоалкініл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- R³ вибрано з групи, яку складають арил; арилоксил; арилтіо; арил-NR¹⁰-; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; причому кожне з зазначених арилу, арилокси, арилтіо, арил-NR¹⁰-, 5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, як варіант, заміщене одним або більше R¹⁷; C₃₋₁₀циклоалкіл, оксидциклоалкіл або тіоциклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл за умови, що подвійний зв'язок не може бути суміжним до нітрогену; H за умови, що, якщо X є алкіленом, алкеніленом або алкініленом, то X містить щонайменше 5 атомів карбону;

- R⁵ незалежно вибрано з групи, яку складають гідроген; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R⁹; C(=S)R⁹; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; C₁₋₁₈гідроксиалкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкілоксил; C₃₋₁₀циклоалкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкеніл; C₃₋₁₀циклоалкініл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце;

- кожна з R⁶ і R¹⁷ незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкеніл або C₃₋₁₀циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO₂; NR⁷R⁸; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R¹⁸; C(=S)R¹⁸; SH; арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; арилалкілоксил (як варіант, оксидензил); арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо); 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце; C₁₋₁₈гідроксиалкіл; причому кожне з зазначених арилу, арилокси, арилтіо, арилалкілу, арилалкілокси (як варіант, оксидензилу), арилалкілтіо (як варіант, бензилтіо),

5- або 6-членного гетероциклічного, оксигетероциклічного або тіогетероциклічного кільця, C₁₋₁₈гідроксиалкілу, як варіант, заміщеного одним або більше R¹⁹;

- кожна з R⁷ і R⁸ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₁₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; 5-6 членне гетероциклічне кільце; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу; в іншому варіанті R⁷ і R⁸ разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють 5-6-членне гетероциклічне кільце;

- кожна з R⁹, R¹⁸ незалежно вибрана з групи, яку складають H; OH; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C₁₋₁₈алкоксил; NR¹⁵R¹⁶; арил і амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R¹⁰ і R¹¹ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₁₋₁₈алкеніл; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; арил; C(=O)R¹²; 5-6-членне гетероциклічне кільце; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R¹² незалежно вибрано з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу;

- кожна з R¹³, R¹⁴ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- кожна з R¹⁵, R¹⁸ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; амінокислотний залишок, приєднаний через його карбоксильну групу;

- R¹⁹ незалежно вибрано з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₁₋₆алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; C₁₋₁₈алкоксил, бажано, C₁₋₆алкоксил; C₁₋₁₈алкілтіо; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C₄₋₁₀циклоалкініл; галоген; OH; CN; NO₂; NR²⁰R²¹; OCF₃; галогеноалкіл; C(=O)R²²; C(=S)R²²; SH; C(=O)I(C₁₋₆алкіл), N(H)S(O)(O)(C₁₋₆алкіл); арил; арилоксил; арилтіо; арилалкіл; і кожний з зазначених арилу, арилокси, арилтіо, арилалкілу заміщений одним або більше галогенами, зокрема, феніл заміщений 1-2 галогенами; гідроксиалкіл; 5- або 6-членне гетероциклічне, оксигетероциклічне або тіогетероциклічне кільце, кожне з яких не заміщене або заміщене одним або більше галогенами;

- кожна з R²⁰, R²¹ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₁₋₆алкіл; C₂₋₁₈алкеніл; C₂₋₁₈алкініл; арил; C₃₋₁₀циклоалкіл; C₄₋₁₀циклоалкеніл; C(=O)R¹²; C(=S)R¹²;

- R²² незалежно вибрано серед H; OH; C₁₋₁₈алкілу; C₂₋₁₈алкенілу; C₁₋₁₈алкокси; NR²³R²⁴; арилу; C₃₋₁₀циклоалкілу; C₄₋₁₀циклоалкенілу;

- кожна з R²³, R²⁴ незалежно вибрана з групи, яку складають H; C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₂₋₃алкіл, причому C₂₋₃алкіл разом з N групи R²² може утворювати насичений гетероцикл, як варіант, заміщений OH або арилом, або амінокислотним залишком;

- Z вибрано серед (=O); (=S) і (=NR²⁷);
 - R²⁶ вибрано з фуни, яку складають H, C₁₋₁₈алкіл, бажано, C₁₋₄алкіл; C₃₋₁₀циклоалкіл, наприклад, C₅₋₁₀біциклоалкіл; C₃₋₁₀циклоалкеніл; (C₃₋₁₀циклоалкіл)-C₁₋₃алкіл; арил, наприклад, феніл; 5- або 6-членне гетероциклічне кільце, наприклад, піридил; алкіларил, наприклад, бензил; причому кожний з зазначених C₁₋₈алкілу, бажано, C₁₋₄алкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, C₅₋₁₀циклоалкенілу, (C₃₋₈циклоалкіл)-C₁₋₃алкілу, C₅₋₁₀біцикло-алкілу, адамантилу, фенілу, піридилю і бензилю, як варіант, заміщений 1-4 C₁₋₆алкілами, C₁₋₆алкоксилами, галогенами, CH₂OH, оксibenзилами і OH; і гетероциклічне кільце з 3-7 атомами карбону, бажано, насичене гетероциклічне кільце, в якому гетероатомами є S, S(O) або S(O)₂, відділені від атома нітрогену імідазопіридинного кільця щонайменше 2 атомами карбону гетероциклічного кільця. Звичайно R²⁵ є циклопентилом або циклогексилом;

- R²⁷ вибрано з групи, яку складають H, C₁₋₁₈алкіл, C₃₋₁₀циклоалкіл, (C₃₋₁₀циклоалкіл)-C₁₋₆алкіл; арил; ариалкіл, наприклад, бензил.

I їх фармацевтичні композиції як антивірусні ліки.

Винахід, крім того, стосується використання сполук формули (Z), як варіант, формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V) і (VI), як ліків, використання таких сполук у лікуванні вірусних інфекцій або для виготовлення медикаменту для лікування або профілактики цих вірусних інфекцій. Винахід також стосується використання сполук формули (Z), як варіант, формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V) і (VI), як фармацевтично активного інгредієнта, зокрема, як інгібітора реплікації вірусів, бажано, як інгібітора реплікації вірусу родини *Raviviridae* або *Picornaviridae*, більш бажано, як інгібітора реплікації BVDV, HCV або вірусу коксаки. Винахід також стосується використання сполук формули (Z), як варіант, формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V) і (VI), для виготовлення ліків або фармацевтичних композицій, які мають антивіру-сну активність, для профілактики і/або лікування вірусних інфекцій у людей і тварин.

Винахід також стосується способу лікування інфекцій у ссавців, включаючи людину, який включає введення ссавцю, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуку формули (Z), зокрема, формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V) і (VI), як активного інгредієнта, як варіант, у суміші з щонайменше фармацевтично прийнятним носієм.

Винахід також стосується композицій для індивідуального, комбінованого або послідовного застосування у лікуванні або профілактиці вірусних інфекцій, які включають:

а) одну або більше сполук формули (Z) або, як варіант, формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V) і (VI), і

б) одну або більше сполук ефективних у лікуванні або профілактиці вірусних інфекцій, включаючи ензими інгібітори вірусів *Raviviridae* або *Picornaviridae*; у пропорції, наприклад, достатній для створення синергічної дії при зазначених лікуванні або профілактиці.

Винахід, крім того, стосується способів приготування сполук формули (Z), як варіант, сполук формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), описаних вище, зокрема, способів приготування описаних тут сполук, фармацевтичних композицій, що містять їх у суміші з щонайменше фармацевтично прийнятним носієм, з концентрацією активного інгредієнта, як варіант, у межах приблизно 0,1-100% за масою, і використання цих похідних як антивірус-них ліків, зокрема, ліків для лікування пацієнтів, що страждають від інфекцій, викликаних HCV, BVDV або вірусом коксаки.

Отже, винахід включає спосіб приготування сполук формули (Z), зокрема, формул (A), (I), (H), (III), (IV), (V) і (VI), який включає такі суттєві операції:

а) реакція, (заміщення) 3,4-діамінопіридину (A) з B (Y-R¹) для одержання імідазо[4,5-с]піридинів (C);

б) введення подальших замісників (R², R⁴ і/або R⁵ ≠ H) а) циклізацією належним чином заміщеного 3,4-діамінопіридину (A) або б) введенням замісників в імідазо[4,5-с]піридин (C);

с) реакція імідазо[4,5-с]піридинів (C) алкілювальним агентом (D) (R³-X-R⁶) у належному розчиннику з доданням основи при зовнішній температурі; як варіант, у випадку гідроксильного, меркапто- або аміно-замісників у позиції 4 або 6 імідазопіридину I (Z = O, S або NR);

д) введення подальшого замісника (R²⁵ або R²⁶) у позиції 1 або 3 імідазо[4,5-с]піридину.

Згідно з одним з втілень, винахід стосується сполук, вибраних з наведеної далі групи сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, таутомеріє і ізомерів і їх використання у лікуванні вірусних інфекцій або для виготовлення медикаменту проти вірусних інфекцій:

2-(2,6-дифлуорфеніл)-5-[(2,6-дифлуорфеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPRTI-8)

5-бензил-2-(2,6-дифлуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-1);

5-[(2,6-дифлуорфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-3);

5-бензил-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-4);

2-феніл-5-(3-фенілпропіл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-14);

5-[(2-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-7);

5-[(3-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-8);

5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-9);

5-[(2-метоксифеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-11);

5-[(3-метоксифеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-12);

5-[(4-метоксифеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-13);

5-[(4-метилфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-15)

5-[(2-флуорфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-17);

5-[(3-флуорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-18);
 5-[(4-флуорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-19);
 5-[(2-метилфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-20);
 5-[(3-метилфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-21);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-22);
 4-[(2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)метил]-бензонітрил (GPJN-23);
 2-феніл-5-[[4-(трифлуорметил)феніл]метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-24);
 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин-гідрохлорид (GPJN-9 x HCl);
 5-[(5-хлор-2-тієніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-25);
 5-(2-нафталінілметил)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-26);
 2-феніл-5-(4-фенілбутил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-27);
 5-(1,1'-біфеніл)-4-ілметил-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-32);
 2-феніл-5-(1-фенілетил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-33);
 5-(1-нафталінілметил)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-36);
 2-(2,6-дифлуорфеніл)-5-[(2,4-дифлуорфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-40);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-52);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-54);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-хлорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-55);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(4-хлорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-56);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-піридиніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-58);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-тієніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-53);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(1-нафталініл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-62);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-нафталініл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPM-63);
 5-[(4-йодфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-68);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-50);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-метилфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-60);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-метоксифеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-64);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-бромфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-65);
 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(3-бромфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-80);
 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(3-хлорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин;
 5-(2-феноксиетил)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-73);
 5-(3-фенілпроп-2-ен-1-іл)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-75);

2-(3-бромфеніл)-5-[(4-йодфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-79);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-3-2-[(фенілітіо)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-83);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-[3-(трифлуорметил)феніл]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-87);
 5-[(1,1'-іфеніл)-4-ілметил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-110);
 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-112);
 2-(2-флуорфеніл)-5-[(4-йодфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-113);
 5-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-114);
 Як варіант, винахід стосується сполук, вибраних з наведеної далі групи сполук і їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів і ізомерів і їх використання у лікування вірусних інфекцій або для виготовлення медикаменту проти вірусних інфекцій, зокрема, HCV інфекції:
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-52);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-піридиніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-58);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-[(фенілітіо)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-83);
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-[3-(трифлуорметил)феніл]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-87);
 5-[(1,1'-біфеніл)-4-ілметил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-110);
 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-112);
 2-(2-флуорфеніл)-5-[(4-йодфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-113);
 5-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-114).

Винахід також стосується способів скринінгу антивірусних сполук, які включають а) приготування сполук формули (Z), або як варіант, формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V) або (VI), і б) визначення антивірусної активності цих сполук

Нумеровані приклади сполук.

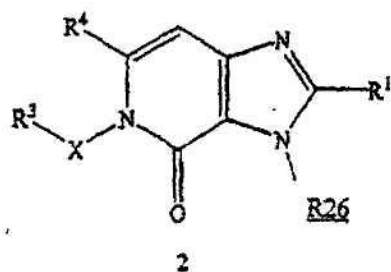
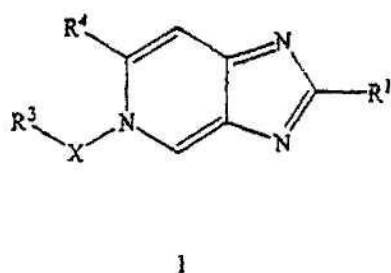
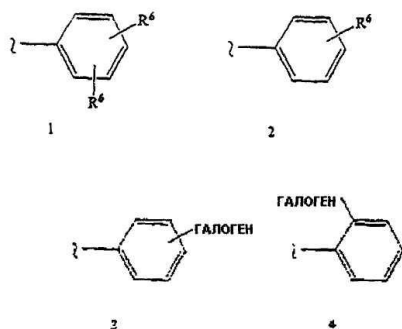
Як приклад, але без обмеження, втілення винаходу перелічені нижче у формі таблиці (Таблиця 7). Кожне втілення у Табл. 7 описане як заміщене ядро (Sc), в якому це ядро позначене номером, а кожному з замісників призначено подальші порядкові номери. Таблиця 1 містить ядра, що використовуються для формування втілень. Кожному ядру (Sc) призначено номер з Табл. 1, і це призначення з'являється першим у кожному номері втілення. Подібним чином Табл. 2, 3, 4, 5 і 6 містять вибрані замісники, згідно з призначеними номерами.

Отже, кожне позначене втілення у Табл. 7 визначається призначеним номером ядра з Табл. 1, якщо ядро має формулу 1 (з Табл. 1), то літера і нумерований замісник відповідають порядку: R¹ (Табл. 3), R³ (Табл. 3), R⁴ (Табл. 4) і X (Табл. 6). Якщо ядро має формулу 2 (з Табл. 1), то літера і нумерований замісник відповідають порядку: R¹ (Табл. 2), R³ (Табл. 3), R⁴ (Табл. 4), R²⁶ (Табл. 5), і X (Табл. 6). Ті ж втілення винаходу існують для

ядра формули 2 (Table 1), де N у позиції 1 заміщено R^{25} (відповідно до втілень R^{26} у Табл. 5), і одиночні і подвійні зв'язки імідазопіридинового кільця коригуються відповідним чином.

Кожна група показана з однією або більше тильдами ("~"), які позначають точки ковалентного приєднання груп.

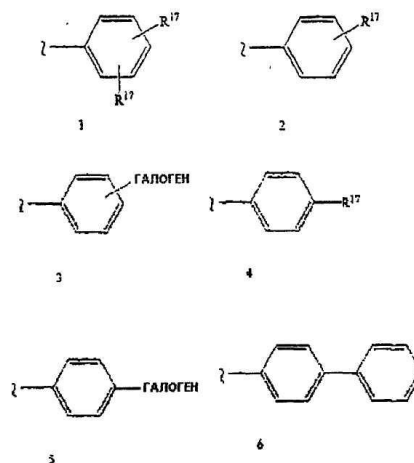
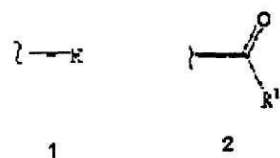
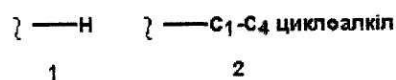
Таблиця 1

Таблиця 2 - R^1 Замісники

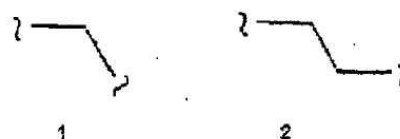
5 — 5-членне бензовмісне кільце з 1-2 атомами нітрогену і 1-2 групами R^6

6 — 6-членне бензовмісне кільце з 1-2 атомами нітрогену і 1-2 групами R^6

7 — нафтіл з 1-2 групами R^6

Таблиця 3 - замісники R^3 Таблиця 4 - замісники R^4 Таблиця 5 - замісники R^{26} 

Таблиця 6 - замісники X



Таблиця 7-Вибрані втілення винаходу

Втілення формули 1

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

Втілення формули 2

2.1.1.1.1.1; 2.1.1.1.1.2; 2.1.1.1.1.3; 2.1.1.1.2.1; 2.1.1.1.2.2; 2.1.1.1.2.3; 2.1.1.2.1.1;
 2.1.1.2.1.2; 2.1.1.2.1.3; 2.1.1.2.2.1; 2.1.1.2.2.2; 2.1.1.2.2.3; 2.1.2.1.1.1; 2.1.2.1.1.2;
 2.1.2.1.1.3; 2.1.2.1.2.1; 2.1.2.1.2.2; 2.1.2.1.2.3; 2.1.2.2.1.1; 2.1.2.2.1.2; 2.1.2.2.1.3;
 2.1.2.2.2.1; 2.1.2.2.2.2; 2.1.2.2.2.3; 2.1.3.1.1.1; 2.1.3.1.1.2; 2.1.3.1.1.3; 2.1.3.1.2.1;
 2.1.3.1.2.2; 2.1.3.1.2.3; 2.1.3.2.1.1; 2.1.3.2.1.2; 2.1.3.2.1.3; 2.1.3.2.2.1; 2.1.3.2.2.2;
 2.1.3.2.2.3; 2.1.4.1.1.1; 2.1.4.1.1.2; 2.1.4.1.1.3; 2.1.4.1.2.1; 2.1.4.1.2.2; 2.1.4.1.2.3;
 2.1.4.2.1.1; 2.1.4.2.1.2; 2.1.4.2.1.3; 2.1.4.2.2.1; 2.1.4.2.2.2; 2.1.4.2.2.3; 2.1.5.1.1.1;
 2.1.5.1.1.2; 2.1.5.1.1.3; 2.1.5.1.2.1; 2.1.5.1.2.2; 2.1.5.1.2.3; 2.1.5.2.1.1; 2.1.5.2.1.2;
 2.1.5.2.1.3; 2.1.5.2.2.1; 2.1.5.2.2.2; 2.1.5.2.2.3; 2.1.6.1.1.1; 2.1.6.1.1.2; 2.1.6.1.1.3;
 2.1.6.1.2.1; 2.1.6.1.2.2; 2.1.6.1.2.3; 2.1.6.2.1.1; 2.1.6.2.1.2; 2.1.6.2.1.3; 2.1.6.2.2.1;
 2.1.6.2.2.2; 2.1.6.2.2.3; 2.2.1.1.1.1; 2.2.1.1.1.2; 2.2.1.1.1.3; 2.2.1.1.2.1; 2.2.1.1.2.2;
 2.2.1.1.2.3; 2.2.1.2.1.1; 2.2.1.2.1.2; 2.2.1.2.1.3; 2.2.1.2.2.1; 2.2.1.2.2.2; 2.2.1.2.2.3;
 2.2.2.1.1.1; 2.2.2.1.1.2; 2.2.2.1.1.3; 2.2.2.1.2.1; 2.2.2.1.2.2; 2.2.2.1.2.3; 2.2.2.2.1.1;
 2.2.2.2.1.2; 2.2.2.2.1.3; 2.2.2.2.2.1; 2.2.2.2.2.2; 2.2.2.2.2.3; 2.2.3.1.1.1; 2.2.3.1.1.2;
 2.2.3.1.1.3; 2.2.3.1.2.1; 2.2.3.1.2.2; 2.2.3.1.2.3; 2.2.3.2.1.1; 2.2.3.2.1.2; 2.2.3.2.1.3;
 2.2.3.2.2.1; 2.2.3.2.2.2; 2.2.3.2.2.3; 2.2.4.1.1.1; 2.2.4.1.1.2; 2.2.4.1.1.3; 2.2.4.1.2.1;

[illegible]

2,7,3,2,1,1; 2,7,3,2,1,2; 2,7,3,2,1,3; 2,7,3,2,2,1; 2,7,3,2,2,2; 2,7,3,2,2,3; 2,7,4,1,1,1;
 2,7,4,1,1,2; 2,7,4,1,1,3; 2,7,4,1,2,1; 2,7,4,1,2,2; 2,7,4,1,2,3; 2,7,4,2,1,1; 2,7,4,2,1,2;
 2,7,4,2,1,3; 2,7,4,2,2,1; 2,7,4,2,2,2; 2,7,4,2,2,3; 2,7,5,1,1,1; 2,7,5,1,1,2; 2,7,5,1,1,3;
 2,7,5,1,2,1; 2,7,5,1,2,2; 2,7,5,1,2,3; 2,7,5,2,1,1; 2,7,5,2,1,2; 2,7,5,2,1,3; 2,7,5,2,2,1;
 2,7,5,2,2,2; 2,7,5,2,2,3; 2,7,6,1,1,1; 2,7,6,1,1,2; 2,7,6,1,1,3; 2,7,6,1,2,1; 2,7,6,1,2,2;
 2,7,6,1,2,3; 2,7,6,2,1,1; 2,7,6,2,1,2; 2,7,6,2,1,3; 2,7,6,2,2,1; 2,7,6,2,2,2; 2,7,6,2,2,3.

У наведених далі визначеннях кількість атомів карбону є максимальною кількістю цих атомів, оптимальною взагалі у заміснику або зв'язку. Отже, якщо не вказано інше, у цій заявці кількість атомів карбону є максимальною кількістю, оптимальною для даного замісника або зв'язку.

Термін "C₁₋₁₈алкіл" означає C₁-C₁₈ нормальний, вторинний або третинний гідрокарбон, прикладами є метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-метил-1-пропіл(i-Bu), 2-бутил (s-Bu) 2-метил-2-пропіл (t-Bu), 1-пентил (n-пентил), 2-пентил, 3-пентил 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Цей термін включає також C₁₋₁₈галогеноалкіли, тобто C₁₋₁₈алкіл, якій містить щонайменше один галоген.

Якщо не визначено інше, термін "C₃₋₁₀циклоалкіл" означає моноциклічний насичений гідрокарбонівий моновалентний радикал з 3-10 атомами карбону, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил тощо, або C₇₋₁₀поліциклічний насичений гідрокарбонівий моновалентний радикал з 7-10 атомами карбону, наприклад, норборніл, фенхіл, триметилтрициклогептил або адамантил.

Якщо не визначено інше, термін "C₃₋₁₀циклоалкілен" означає циклічний гідрокарбонівий радикал з 3-10 атомами карбону і з двома моновалентними радикальними центрами, утвореними видаленням двох атомів гідрогену від одного або двох різних атомів карбону вихідного алкану; тобто дивалентний гідрокарбонівий радикал, що відповідає визначеному вище C₃₋₁₀циклоалкілу.

Терміни "C₂₋₁₈алкеніл" і "C₃₋₁₀циклоалкеніл" означають C₂-C₁₈ нормальний, вторинний або третинний і, відповідно, C₃₋₁₀циклічний гідрокарбон з щонайменше одним центром (звичайно 1-3, бажано 1) не насичення, тобто з карбон-карбонівим подвійним зв'язком sp². Необмежуваними прикладами є етилен або вініл (-CH=CH₂), аліл (-CH₂CH=CH₂), циклопентеніл (-C₅H₇) і 5-гексеніл (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂). Подвійний зв'язок може бути у цис- або транс-конфігурації.

Терміни "C₂₋₁₈алкініл" і "C₃₋₁₀циклоалкініл" означають, відповідно, C₂-C₁₈ нормальний,

вторинний, третинний або C₃-C₁₀ циклічний гідрокарбон з щонайменше одним центром (звичайно 1-3, бажано 1) не насичення, тобто з карбон-карбонівим потрійним зв'язком sp. Необмежуваними прикладами є ацетиленіл (-C≡CH) і пропаргіл (-CH₂C≡CH).

Термін "C₁₋₁₈алкілен" означає насичений, розгалужений або лінійний гідрокарбонівий радикал з 1-18 атомами карбону і з двома моновалентними радикальними центрами, утвореними видаленням двох атомів гідрогену від одного або двох різних атомів карбону вихідного алкану. Типовими алкіленовими радикалами є метилен (-CH₂-), 1,2-етил (-CH₂CH₂-), 1,3-пропіл (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бурил (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) тощо.

Терміни "C₂₋₁₈алкенілен" і "C₃₋₁₀циклоалкенілен" означають не насичений розгалужений або лінійний ланцюг і, відповідно, циклічний гідрокарбонівий радикал з 2-18, відповідно, з 3-10 атомами карбону, з двома моновалентними радикальними центрами, утвореними видаленням двох атомів гідрогену від одного або двох різних атомів карбону вихідного алкану, тобто є подвійним карбон-карбонівим зв'язковим компонентом. Типовим алкеніленовим радикалом є 1,2-етилен (-CH=CH-).

Терміни "C₂₋₁₈алкінілен" і "C₃₋₁₀циклоалкінілен" означають, відповідно, не насичений, розгалужений або лінійний ланцюг з 2-18 атомами карбону або циклічний гідрокарбонівий радикал з 3-10 атомами карбону, відповідно, і з двома моновалентними радикальними центрами, утвореними видаленням двох атомів гідрогену від одного або двох різних атомів карбону вихідного алкану, тобто є потрійним карбон-карбонівим зв'язковим компонентом. Типовими алкініленовими радикалами є ацетилен (-C≡C-), пропаргіл (-CH₂C≡C) і 4-пентиніл (-CH₂CH₂CH₂C≡CH).

Термін "арил" означає ароматичний гідрокарбонівий радикал з 6-20 атомами карбону, утворений видаленням гідрогену від атома карбон вихідної ароматичної кільцевої системи. Типові арильні групи включають (без обмеження) 1- або 2-, або 3-кільцеві (з злиттям) радикали, отримані з бензолу, нафталіну, спіро, антрацену, біфенілу тощо.

"Арилалкіл" є алкілним радикалом, в якому один з атомів гідрогену, зв'язаний з атомом карбону, звичайно кінцевим або sp³, заміщений арильним радикалом. Типовими арилалкільними групами є s include, (без обмеження), бензил, 2-

фенілетан-1-іл, 2-фенілетен-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, 2-нафтилетен-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл тощо. Арилалкільна група включає 6-20 атомів карбону, наприклад, алкільний компонент, включаючи алканільну, алкенільну або алкінільну групи в арилалкільній групі мають 1-6 атомів карбону, а арильний компонент має 5-14 атомів карбону.

Термін "гетероциклічне кільце" означає піридил, дигідропіридил, тетрагідро-піридил (піперидил), тіазоліл, тетрагідротіофеніл, окислений сульфуром тетрагідро-тіофеніл, фураніл, тієніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафталініл, індоліл, індолініл, хінолініл, ізохінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, 4-піперодоніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, піролініл, тетрагідрофураніл, біс-тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, біс-тетрагідропіраніл, тетрагідрохінолініл, тетрагідроізохінолініл, декагідрохінолініл, октагідроізохінолініл, азотиніл, триазиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 2H,6H-1,5,2-дитіазиніл, тіантреніл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксатиніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізініл, ізоіндоліл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-хінолізініл, фталазиніл, нафторидиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, преридиніл, 4aH-карбазоліл, карбазоліл, 6-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, фураззініл, фенксказиніл, ізохроманіл, хроманіл, імідазолідініл, імідазолініл, піразолідініл, піразолініл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, морфолініл, оксазолідініл, бензотриазоліл, бензізоксазоліл, охіндоліл, бензоксазоліл, бензотієніл, бензотіазоліл і ізатиноіл.

Гетероарил означає піридил, дигідропіридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, s-триазиніл, оксазоліл, імідазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, фураніл, тіофураніл, тієніл, і піроліл.

Наприклад, зв'язані карбоном гетероциклічні кільця є зв'язками у позиціях 2, 3, 4, 5 або 6 піридину, у позиціях 3, 4, 5 або 6 піридазину, у позиціях 2,4, 5 або 6 піримідину, у позиціях 2, 3, 5 або 6 піразину, у позиціях 2, 3, 4 або 5 фурану, тетрагідрофурану, тіофурану, тіофену, піролу або тетрагідропіролу, у позиціях 2, 4 або 5 оксазолу, імідазолу або тіазолу, у позиціях 3, 4 або 5 ізоксазолу, піразолу або ізотіазолу, у позиції 2 або 3 азиридину, у позиціях 2, 3 або 4 ацетидину, у позиціях 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 хіноліну або у позиціях 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 ізохіноліну. Типовими гетероциклами з карбоновими зв'язками є 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 5-піридил, 6-піридил, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-піридазиніл, 6-піридазиніл, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 6-піримідиніл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 5-піразиніл, 6-піразиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, або 5-тіазоліл.

Наприклад, гетероциклічні кільця з нітрогеновими зв'язками мають зв'язки у позиції 1 азиридину, ацетидину, піролу, піролідину, 2-піроліну, 3-піроліну, імідазолу, імідазолідину, 2-

імідазоліну, 3-імідазоліну, піразолу, піразоліну, 2-піразоліну, 3-піразоліну, піперидину, піперазину, індолу, індоліну, 1 H-індазолу, у позиції 2 ізоіндолу або ізоіндоліну, у позиції 4 морфоліну і у позиції 9 карбазолу або β-карболіну. Зокрема, гетероцикли з нітрогеновими зв'язками включають 1-азидирил, 1-ацетидил, 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл і 1-піперидиніл.

"Карбоцикл" означає насичену, не насичену або ароматичну кільцеву систему з 3-7 атомами карбону як моноцикл або 7-12 атомів карбону біцикл. Моноциклічні карбоцикли мають 3-6 кільцевих атомів, частіше 5 або 6 кільцевих атомів. Біциклічні карбоцикли мають 7-12 кільцевих атомів, наприклад, у вигляді біцикло-[4,5], [5,5], [5,6] або [6,6]-системи або 9 або 10 кільцевих атомів у вигляді біцикло-[5,6] або [6,6]-системи. Прикладами моноциклічних карбоциклів є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл, феніл, спірил і нафтил. Отже, карбоцикли включають деякі арильні групи.

Якщо не визначено інше, терміни "C₁₋₁₈алкоксил", "C₃₋₁₀циклоалкоксил", "арилоксил", "арилалкілоксил", "оксигетероциклічне кільце", "тіоC₁₋₇алкіл", "тіоC₃₋₁₀ циклоалкіл", "арилтіо", "арилалкілтір" і "тіогетероциклічне кільце" стосуються замісників, в яких C₁₋₁₈алкільний радикал, відповідно, C₃₋₁₀циклоалкіл, арил, арилалкіл або гетероциклічний кільцевий радикал (наприклад, ті, що визначені тут), приєднані до атома кисню або сульфуру одиночним зв'язком, наприклад (без обмеження), метоксилом, етооксилом, про-поксилом, бутоксилом, тіоетилом, тіометилом, фенілоксилом, бензілоксилом, меркапто-бензілом тощо.

Якщо не визначено інше, термін галоген означає будь-який атом, вибраний з групи, яку складають флуор, хлор, бром і йод.

Замісники, що знаходяться у декількох позиціях сполуки винаходу, вибирають незалежно.

Якщо не визначено інше, термін "амінокислота" стосується радикалу, породженого молекулою формули H₂N-CHR²⁸-COOH, де R²⁸ - бічна група атомів амінокислотного типу; причому ця молекула може бути однією з 20 природних амінокислот або будь-якою неприродною амінокислотою. Естери таких амінокислот заміщені в одній або більше карбоксильних групах C₁₋₆алкілом. Тоді навіть коли амінокислота має зв'язок через карбоксил, оскільки деякі амінокислоти містять декілька карбоксильних груп, незв'язаний карбоксил, як варіант, естерифікують.

R²⁸ є C₁-C₆ алкілом або C₁-C₆ алкілом, заміщеним аміном, карбоксилом, амідом, карбоксилом (а також естерами, як було відзначено), гідроксилом, C₆-C₇ арилом, гуанідинілом, імідазолілом, індолілом, сульфогідрілом, сульфоксидом і/або алкілфосфатом. Крім того, R²⁸ разом з нітрогеном амінокислоти утворює проліновий залишок (R²⁷ є -(CH₂)₃-). Однак, взагалі R²⁸ є бічною групою природних амінокислот наприклад, H, -CH₃, -

CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CHCH₃-CH₂-CH₃, -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-S-CH₃, -CH₂OH, -CH(OH)-CH₃, -CH₂-SH, -CH₂-C₆H₄OH, -CH₂-CO-NH₂, -CH₂-CH₂-CO-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -(CH₂)₄-NH₂ і -(CH₂)₃-NH-C(NH₂)-NH₂. R²⁸ також включає 1-гуанідинопроп-3-іл, бензил, 4-гідроксibenзил, імідазол-4-іл, індол-3-іл, метоксифеніл і етоксифеніл.

Як варіант, амінокислотний залишок є гідрофобним залишком, наприклад, моно- або діалкільних або арильних амінокислот, циклоалкіламінокислот тощо. Залишок може не містити сульфогідрилового або гуанідинового замісника.

Природними є ті амінокислотні залишки, які знаходяться звичайно у рослинах, тваринах або мікробах, зокрема, в їх протеїнах. Поліпептиди звичайно складаються, по суті, з таких природних залишків таких амінокислот, як гліцин, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, серин, треонін, цистеїн, метіонін, глутамова кислота, аспарагинова кислота, лізин, гідроксилізин, аргінін, гістидин, фенілаланін, тирозин, триптофан, пролін, аспарагін, глутамін і гідроксипролін. Крім того, включені також неприродні амінокислоти, наприклад, валанін, фенілгліцин і гомоаргінін.

Звичайно лише один центр батьківської молекули заміщується амінокислотою, хоча винахід включає введення амінокислоти у декількох центрах. Взагалі до решти молекули приєднуються α-аміно- або α-карбоксильна група амінокислоти, тобто карбоксильні або аміногрупи в амінокислотному бічному ланцюгу звичайно не використовуються для утворення амідних зв'язків з батьківською сполукою (ці групи можуть потребувати захисту під час синтезу кон'югату).

Амінокислотні естери, як варіант, можуть бути гідролізовані *in vivo* або *in vitro* у кислотному (pH <3) або основному (pH >10) середовищі. Як варіант, вони є суттєво стабільними у шлунковокишковому тракту людини, але гідролізуються ензимно у крові або у внутрішньоклітинному середовищі.

Замісник позначено з зв'язками або без них. Незалежно від цього, якщо замісник є полівалентним (згідно з його положенням у структурі, що розглядається), то це зумовлює будь-які можливі орієнтації замісника.

Формули (Z) і (A) мають необов'язкові одиночні або подвійні зв'язки. Зрозуміло, що існуючі зв'язки зберігають ароматичну природу ядра формули (Z) або (A), тобто ці формули охоплюють всі можливі таутомери. Наприклад, R²⁵ або R²⁶ будуть відсутніми, якщо кільцевий атом N, до якого вони приєднуються, як це показано у формул, з'єднані з бічним кільцевим атомом карбону подвійним зв'язком. З іншого боку, R²⁶ або R²⁶ може бути присутня, якщо атом N, до якого вони приєднані, має лише одиночний зв'язок з бічним кільцевим атомом карбону; у цьому випадку ароматичність забезпечується іншими замісниками, наприклад, коли R² або R⁴ є оксогрупою.

Сполуки винаходу, як варіант, мають ковалентний зв'язок з розчинною матрицею, імпульсна характеристика можна піддавати

хроматографії (сепарації), залежно від природи групових сполук, наприклад, сполуки з висячим арилом можуть бути використані при сепараціях з використанням гідрофобної афінності.

Сполуки винаходу використовують для профілактики і лікування хвороб, викликаних вірусними інфекціями, зокрема, вірусами Flaviviridae і Picornaviridae, а саме, HCV і BVDV. При використанні однієї або більше похідних формули (Z):

- активні інгредієнти сполук можна вводити пацієнту (включаючи людину), що підлягає лікуванню, будь-якими відомими засобами, тобто орально, через ніс, підшкірно, внутрішньом'язово, черезшкірно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, парентерально або катетеризацією.

- вводять терапевтично ефективну кількість препарату сполуки, зокрема, для лікування від вірусної інфекції у людині і інших ссавців, бажано, у кількості, що інгібує флавівірусні або пікорнавірусні ензими. Бажано, щоб кількість похідних формули (Z), що інгібує реплікацію або ензими вірусів Flaviviridae і Picornaviridae, відповідала рівню у плазмі у межах від 1 мкг/мл до 100 мкг/мл, бажано, 10 мкг/мл. Цього можна досягти введенням пацієнту доз від 0,001 мг до 20 мг, бажано, від 0,01 мг до 5 мг, найкраще від 0,1 мг до 1 мг на кг маси тіла людини щоденно. Залежно від патологічного стану пацієнта зазначена ефективна кількість може бути розділена на декілька субодиноць на день або її можна вводити з інтервалом, більшим за денний.

Винахід також стосується способу профілактики або лікування вірусних інфекцій шляхом введення пацієнту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості похідних імідазо[4,5-с]піридину згідно з винаходом. Терапевтично ефективна кількість композиції сполуки чи сполук, особливо для лікування вірусних інфекцій людини та інших ссавців, переважно є такою, що пригнічує ферменти Flaviviridae і Picornaviridae. Більш переважно, це є саме така кількість, що пригнічує реплікацію Flaviviridae і Picornaviridae або така кількість похідного чи похідних формули Z, як визначено в цьому контексті, що пригнічує ферменти Flaviviridae і Picornaviridae. Прийнятна доза звичайно складає 0,001 мг до 60 мг, як варіант, від 0,01 мг до 10 мг або 0,1 мг до 1 мг на 1 кг маси тіла людини щоденно. Залежно від патології та стану пацієнта ефективну кількість можна розділити на декілька денних доз або приймати з інтервалом більшим як день.

Як відомо фахівцям, оцінити синергійний ефект комбінації ліків можна, аналізуючи кількісні оцінки взаємодії між окремими ліками, з використанням принципу медіани ефекту (див. Chou et al., Adv. Enzim Reg. (1984) 22:27). Цей принцип встановлює, що ця взаємодія (синергія, адитивність, антагонізм) між двома ліками може бути оцінена через комбінаційний індекс (далі - CI) згідно з рівнянням:

$$CI_x = (ED_x^{1c}/ED_x^{1a}) + (ED_x^{2c}/ED_x^{2a}),$$

де ED_x - доза перших або других ліків при індивідуальному застосуванні (1а, 2а, відповідно) або у комбінації (1с, 2с), необхідна для одержання даного ефекту. Зазначені перші і другі ліки створюють синергічний, адитивний або антагоністичний ефект залежно від $CI < 1$, $CI = 1$, або $CI > 1$, відповідно.

Синергічна дія фармацевтичних композицій або комбінованих препаратів винаходу проти вірусної інфекції можна також легко визначити одним або більше тестами, наприклад (без обмеження), методом ізоболограм (див. Elton et al., J. Biol. Chem. (1954) 208:477-488 і Baba et al., Antimicrob. Agents Chemother. (1984) 25:515-517, використовуючи показник EC_{50} для обчислення часткової концентрації інгібітора (FIC). Коли мінімальне значення індексу FIC для комбінації сполук (наприклад, $FIC_x + FIC_y$) дорівнює 1,0, комбінацію вважають адитивною, якщо дорівнює від 0,5 до 1,0, комбінація вважається субсинергічною, а коли є меншою 0,5 - синергічною. Якщо мінімальне значення FIC лежить між 1,0 і 2,0, комбінацію вважають субантагоністичною, а якщо воно перевищує 2,0 - антагоністичною.

Цей принцип можна застосувати до комбінацій різних антивірусних ліків винаходу або до комбінацій антивірусних ліків винаходу з іншими ліками, що виявляють анти-BVDV або анти-HCV дію.

Отже, винахід стосується фармацевтичної композиції або комбінованого препарату, який створює синергічний ефект проти вірусної інфекції і містить: або:

A)

(а) комбінацію двох або більше похідних імідазо[4,5-с]піридину згідно з винаходом, і

(b) як варіант, один або більше фармацевтичних наповнювачів або фармацевтично прийнятних носіїв, для одночасного, індивідуального або послідовного застосування у лікуванні або профілактиці вірусної інфекції, або

B)

(с) один або більше антивірусних агентів і

(d) щонайменше одну похідну імідазо[4,5-с]піридину винаходу, і як варіант, один або більше фармацевтичних наповнювачів або фармацевтично прийнятних носіїв,

(е) для одночасного, індивідуального або послідовного застосування у лікуванні або профілактиці вірусної інфекції,

Антивірусні агенти, придатні для використання у синергічних антивірусних композиціях або комбінованих препаратах включають, наприклад, інтерферон-альфа (пегілований або ні), рибавірин і інші селективні інгібітори реплікації BVDV або HCV.

Фармацевтичні композиції або комбіновані препарати з синергічною активністю проти вірусної інфекції згідно з винаходом можуть містити похідні імідазо[4,5-с]піридину винаходу у різних концентраціях залежно від запланованого використання і очікуваного результату. Взагалі вміст похідних імідазо[4,5-с]піридину винаходу у

комбінованих препаратах лежить у межах від 0,1 до 99,9% (за масою), бажано, від 1 to 99% (за масою), найкраще від 5 до 95% (за масою).

Згідно з одним з втілень винаходу, сполуки винаходу можна використовувати у комбінації з іншими терапевтичними агентами для лікування або профілактики флавівірусних або пікорнавірусних інфекцій, як варіант, HCV і BVDV. Отже, винахід стосується використання композицій, які містять:

- одну або більше сполук формули (Z), і

- один або інгібіторів ензиму флавівірусів або пікорнавірусів як біоактивних агентів у відповідних пропорціях, наприклад, для створення синергічного ефекту проти вірусної інфекції, зокрема, флавівірусних або пікорнавірусних інфекцій у ссавця, у формі, наприклад, комбінованого препарату для одночасного, індивідуального або послідовного застосування у терапії вірусних інфекцій, наприклад, HCV, BVDV і вірусу коксаки.

Прикладами таких терапевтичних агентів, придатних для комбінованого використання, є агенти, ефективні для лікування або профілактики цих інфекцій, включаючи інтерферон-альфа, рибавірин, сполуки, описані у EP1162196, WO 03/010141, WO 03/007945 і WO 03/010140, сполуки, описані у WO 00/204425 і інших патентах або заявках на патент, у межах патентних родин або всі згадані вище сполуки і/або інгібітори флавівірусної протеази, і/або один або більше додаткових інгібіторів полімерази флавівірусу

При використанні комбінованого препарату (а) і (b):

- активні інгредієнти (а) і (b) можна вводити ссавцю (включаючи людину), що проходить лікування, добре відомими засобами, тобто орально, через ніс, підшкірно, внутрішньом'язово, черезшкірно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, парентерально або катетеризацією.

- терапевтично ефективна кількість комбінованого препарату (а) і (b), зокрема для лікування вірусних інфекцій у людини і інших ссавців, зокрема, є кількістю, потрібною для інгібування флавівірусного або пікорнавірусного ензиму, бажано, є кількістю похідної (а), яка інгібує реплікацію флавівірусів або пікорнавірусів і кількістю інгібітора (b), флавівірусного або пікорнавірусного ензиму. Зокрема, коли інгібітор (b) флавівірусного або пікорнавірусного ензиму є інгібітором полімерази, його ефективною кількістю є кількість, що інгібує полімеразу. Коли інгібітор (b) флавівірусного або пікорнавірусного ензиму є інгібітором протеази, його ефективною кількістю є кількість, що інгібує протеазу. Інгредієнти (а) і (b) можна вводити одночасно, індивідуально або послідовно, наприклад, протягом відносно короткого періоду часу (наприклад, 24 год.) для досягнення їх функціонального інтегрування у тіло пацієнта.

Винахід також стосується використання сполук формули (Z) для інгібування проліферації вірусів, відмінних від BVDV, HCV або вірусу коксаки, зокрема, для інгібування інших флавівірусів або

підкорнавірусів, зокрема, вірусу жовтої лихоманки, вірусу Денге, вірусу гепатиту В, вірусу гепатиту С, вірусу класичної свинячої лихоманки або вірусу хвороби Бордера, а також для інгібування ВІЛ і інших ретровірусів або лентівірусів.

Винахід також включає ветеринарні композиції, які включають щонайменше один активний інгредієнт, визначений вище, разом з ветеринарним носієм, наприклад, для лікування BVDV. Ветеринарними носіями є матеріали, що використовуються для введення композиції і можуть бути твердими, рідкими або газоподібними. Вони є інертними або загальноприйнятими у ветеринарії і є сумісними з активним інгредієнтом. Ці ветеринарні композиції можна вводити орально, парентерально або у інший спосіб.

Взагалі винахід стосується використання сполук формули (Z) як біоактивних агентів (зокрема, з антивірусною активністю) або як діагностичних агентів. Будь-яке з згаданих застосувань може бути обмежене немедичним, нетерапевтичним, недіагностичним використанням або виключно для використання *in vitro*, або з клітинами, відокремленими від тварини.

Фахівцю зрозуміло, що сполуки винаходу можуть існувати у багатьох різних станах протонування залежно, між іншим, від рН довкілля. Хоча наведені тут структурні формули відповідають лише одному з декількох можливих станів протонування, зрозуміло, що ці структури є лише ілюстраціями і не обмежують винаходу, який включає всі стани протонування.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає терапевтично активні нетоксичні сольові форми, які можуть утворювати сполуки формули (Z). Отже, сполуки винаходу, як варіант, включають солі цих сполук, зокрема, фармацевтично прийнятні нетоксичні солі, що містять, наприклад, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} і Mg^{+2} . Такі солі можуть включати одержані комбінуванням відповідних катіонів, наприклад, іонів лужних і лужноземельних металів або амонію і четвертинних іонів аміну з аніонним компонентом кислоти, звичайно карбонової. Сполуки винаходу можуть нести численні негативні і позитивні заряди. Сумарний заряд сполук винаходу може бути негативним або позитивним. Будь-які асоційовані контр-іони визначаються в залежності від методів синтезу і/або відокремлення сполук. Типовими контр-іонами є (без обмеження) іони амонію, натрію, калію, літію, галогенідів, ацетатів, трифлуорацетатів тощо і їх і суміші. Вибір конкретного контр-іона не є важливим для винаходу, який включає сполуки, асоційовані з будь-яким контр-іоном. Оскільки сполуки можуть існувати у різних формах, винахід включає не лише форми, пов'язані з контр-іонами (наприклад, сухі солі), але й також форми, не пов'язані з контр-іонами (наприклад, водні або органічні розчини). Солі металів звичайно приготують реакцією гідроксиду металу з сполукою винаходу. Прикладами солей металу, які можна приготувати у такий спосіб, є солі, що містять Li^+ , Na^+ , і K^+ . Менш розчинні солі металів можуть бути осажені

з розчину більш розчинної солі доданням відповідної сполуки металу. Крім того, солі можна утворити доданням певних органічних і неорганічних кислот до базових центрів, звичайно амінів або до кислотних груп. Прикладами таких кислот є неорганічні кислоти, наприклад, гідрогалогенові кислоти, зокрема, гідрохлорна або гідробромна кислоти, сульфурова кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо; або органічні кислоти, наприклад, оцтова, пропіонова, гідроксиоцтова, 2-гідроксипропіонова, 2-оксипропіонова, молочна, піровиноградна, щавлева, малінова, бурштинова, малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, р-толуолсульфонова, циклогексансульфамова, саліцилова (тобто 2-гідроксибензойна), р-аміносаліцилова тощо. Крім того, цей термін включає також сольват, які сполуки формули (Z) можуть утворювати, наприклад, гідрати, алкоголяти тощо. Зрозуміло також, що композиції включають сполуки винаходу в їх неіонізованій, а також цвітеріонній формі і їх комбінації з стехіометричною кількістю води, як у гідратах.

Винахід включає також солі первісних сполук однієї або більше амінокислот, зокрема, природних амінокислот, що знаходяться у протеїнових компонентах. Звичайно амінокислота має один бічний ланцюг з основною або кислотною групою, наприклад, лізінова, аргінінова або глутамова кислота, або з нейтральною групою, наприклад, гліцин, серин, треонін, аланін, ізолейцин або лейцин.

Сполуками винаходу є також їх фізіологічно прийнятні солі. Прикладами таких солей можуть бути солі, одержані з відповідної основи, наприклад, з лужним металом (наприклад, натрієм), лужноземельними металами (наприклад, з магнієм), амонієм і NX^{+4} (де X є C_1 - C_4 алкілом). Фізіологічно прийнятні солі атому водню або аміногрупи включають солі органічних карбонових кислот, наприклад, оцтової бензолної, молочної, фумарової, винної, малеїнової, малінової, яблучної, ізетінової, лактобіонової і бурштинової кислот; органічних і сульфонових кислот, наприклад, метансульфонової, етансульфонової, бензолсульфонової і р-толуолсульфонової кислот; і неорганічних кислот, наприклад, гідрохлорної, сульфурової, фосфорної і сульфамової кислот. Фізіологічно прийнятні солі сполук, що містять гідроксигрупу, включають аніони цих сполук у комбінації з придатним катіоном, наприклад, Na^+ і NX^{+4} (де X незалежно вибрано серед H або C_1 - C_4 алкільної групи). Солі кислот або основ, які не є фізіологічно прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, у приготуванні або очищенні фізіологічно прийнятних сполук. Винахід включає всі солі, незалежно від того, чи були вони одержані з фізіологічно прийнятною кислотою або основою.

Якщо не визначено інше, термін "енантіомер" означає кожен індивідуальну оптично активну форму сполуки винаходу, що має оптичну чистоту або енантіомерний надлишок (визначений

стандартними методами)) щонайменше 80% (тобто щонайменше 90% одного енантіомера і щонайбільше 10% іншого енантіомера), бажано, щонайменше 90%, найкраще щонайменше 98%.

Термін "ізомери" означає всі можливі ізомерні форми, включаючи таутомерні і стереохімічні форми, які можуть мати сполуки формули (Z), але без позиційних ізомерів. Звичайно наведені тут структури є прикладами лише однієї таутомерної або резонансної форми сполук, але винахід включає і інші конфігурації. Якщо не визначено інше, хімічні позначення сполук означають суміш всіх можливих ізомерних форм, всіх діастереомерів і енантіомерів (оскільки сполуки формули (Z) можуть мати щонайменше один хіральний центр) основної молекулярної структури, а також стереохімічно чистих або збагачених сполук. Зокрема, стереогенні центри можуть мати R- або S-конфігурацію, а множинні зв'язки можуть мати цис- або транс-конфігурацію.

Чистими ізомерними формами зазначених сполук є ізомери, суттєво вільні від інших енантіомерних або діастереомерних форм тієї ж базової молекулярної структури. Зокрема, термін "стереоізомерно чистий" або "хіральний чистий" стосується сполук, що мають стереоізомерний надлишок щонайменше приблизно 80% *(тобто щонайменше 90% одного ізомеру і щонайбільше 10% іншого), бажано, щонайменше 90%, краще щонайменше 94%, найкраще щонайменше 97%. Терміни "енантіомерно чистий" і "діастереомерно чистий" розглядаються подібним чином і стосуються енантіомерного надлишку і, відповідно, діастереомерного надлишку у суміші.

Сепарацію стереоізомерів проводять стандартними методами. Один енантіомер сполуки винаходу може бути відділений суттєво чистим від протилежного енантіомеру методом, наприклад, утворення діастереомерів з використанням оптично активного розділяючого агента (див. "Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962), E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). Розділення ізомерів у суміші може бути здійснене будь-яким придатним методом, включаючи: (1) утворення іонних діастереомерних солей з хіральними сполуками і розділення фракційною кристалізацією або (2) утворення діастереомерних сполук з хіральними породжуючими реагентами, розділення діастереомерів і перетворення у чисті енантіомери, або (3) енантіомери можуть бути розділені безпосередньо в хіральних умовах. Згідно з (1), діастереомерні солі можуть бути утворені реакцією енантіомерно чистої хіральної основи, наприклад, бруцину, хініну, ефедрину, стрихніну, α -метил- β -фенілетиламіну (амфетаміну), і подібної сполуки з асиметричними сполуками, що несуть кислотну функціональність, наприклад, карбоною і сульфопоною кислотами. Діастереомерні солі можуть бути використані для розділення фракційною кристалізацією або іонною хроматографією. Для відділення оптичних ізомерів від амінових сполук додання хіральних карбонових або сульфонових кислот, наприклад, камфорсульфопоною, винної, манделової кислоти

або молочної кислоти може призвести до утворення діастереомерних солей. У іншому варіанті (метод (2)) субстрат, що підлягає розрізненню, може бути введений в реакцію з одним енантіомером хіральної сполуки для утворення діастереомерної пари (див. Eliel, E. i Wilen, S. (1994)) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Діастереомерні сполуки можна одержувати реакцією асиметричних сполук з енантіомерно чистими хіральними дериватизуючими реагентами, наприклад, похідними ментилу, з подальшим розділенням діастереомерів і гідролізом і одержанням вільного енантіомерно збагаченого ксантену. Спосіб визначення оптичної чистоти включає приготування хіральних естерів, наприклад, ментилового естеру або естеру Мошера, а-метокси- α -(трифлуорметил)фенілацетату (Jacob III, (1982) J. Org. Chem. 47:4165) рацематної суміші і аналіз спектра ЯМР на наявність двох атропізомерних діастереомерів. Стабільні діастереомери можна розділяти і ізолювати нормально- і зворотно-фазовою хроматографією згідно з методом розділення атропізомерних нафтил-ізохінолінів (див. Noye, T., WO 96/15 111). Згідно з методом (3) рацемічну суміш двох асиметричних енантіомерів розділяють хроматографією з використанням хіральної стаціонарної фази. Придатними хіральними стаціонарними фазами є, нафазами є, наприклад, полісахариди, зокрема, похідні целюлози або амілози. Комерційно доступними полісахаридними хіральними стаціонарними фазами є ChiralCel™ CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ і OK, і Chiralpak™ AD, AS, OP(+) і OT(+). Придатними елюентами або мобільними фазами для використання у комбінації з зазначеними полісахаридними є гексан тощо, модифікований спиртом, наприклад, етанолом, ізопропанолом тощо ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman i Hall, New York; Okamoto, (1990) "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as chiral stationary phase", I, Chromatogr. 513:375-378). Терміни цис- і транс- використовуються згідно з номенклатурою Chemical Abstracts і включають залежність від позиції замісників на кільцевому компоненті. Абсолютну стереохімічну конфігурацію сполук формули (1) може легко визначити фахівець з використанням відомих методів, наприклад, рентгенівської дифракції.

Сполуки винаходу можуть утворювати рецептури з звичайними носіями і заповнювачами, вибраними згідно з звичайною практикою. Таблетки містять наповнювачі, гліданти, заповнювачі, зв'язуючі тощо. Водні рецептури приготують як стерильні форми і у випадку введення неоральним шляхом є ізотонічними. Рецептури, як варіант, містять наповнювачі, наприклад, описані у "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986) і включають аскорбінову кислоту і інші антиоксиданти, хелатуючі агенти, наприклад, EDTA, карбогідрати, наприклад, декстрин, гідроксиалкілцелюлозу,

гідроксиалкілметилцелюлозо-зу, стеаринову кислоту тощо.

Отже, термін "фармацевтично прийнятний носій" означає будь-який матеріал або речовину, з якими активний інгредієнт утворює рецептуру для застосування або розповсюдження у локусі, що підлягає лікуванню, наприклад, через розчинення, диспергування або дифузію зазначеної композиції, і/або для зберігання, транспортування або підготовки без зниження її ефективності. Фармацевтично прийнятний носій може бути твердим або рідким, або у вигляді зрідженого під тиском газу, тобто композицію згідно з винаходом можна використовувати як концентрати, емульсії, розчини, грануляти, пил, спреї, аерозолі, суспензії, мазі, креми, таблетки, гранули або порошки.

Придатні фармацевтичні носії для цих фармацевтичних композицій і рецептур добре відомі фахівцям, і винахід не обмежує їх вибору. Вони можуть включати добавки, наприклад, зволожувачі, диспергенти, адгезиви, емульгатори, розчинники, покриття, антибактеріальні і антигрибкові агенти (наприклад, фенол, сорбітова кислота, хлорбутанол), ізотонічні агенти (наприклад, цукри або хлорид натрію) тощо, якщо вони відповідають фармацевтичній практиці, тобто носії і добавки, які не створюють тривалої шкоди ссавцю. Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути приготовлені у будь-який відомий спосіб, наприклад, гомогенним змішуванням, з покриттям і/або меленням активних інгредієнтів за одно- або багатастадійною процедурою, з доданням за потреби носія і інших добавок, наприклад, ПАР, а також можуть бути приготовлені подрібненням, наприклад, для отримання їх у формі мікросфер з діаметром 1-10 мкм, а саме, для виготовлення мікрокапсул з контрольованим або затриманим вивільненням активних інгредієнтів.

Відомими ПАР, які називають також емульгаторами і використовують у фармацевтичних композиціях винаходу, є нетоксичні катіонні і/або аніонні речовини з високими емульгуючими, диспергуючими і/або зволожуючими якостями. Придатні аніонні ПАР включають водорозчинні мила і синтетичні ПАР. Придатними милами є солі лужних і лужноземельних металів, не заміщені або заміщені амонійними солями вищих жирних кислот (C_{10} - C_{22}), наприклад, натрієві або калієві солі олеїнової або стеаринової кислоти, або суміші природних жирних кислот у формі кокосового масла твердого жиру.

Синтетичні ПАР включають натрієві або кальцієві солі поліакрилових кислот; жирні сульфони і сульфати; сульфоновані похідні бензімідазолу і алкіларилсульфонати. Жирні сульфони або сульфати є звичайно солями лужних і лужноземельних металів, амонієвими солями, не заміщеними або заміщеними алкільним або ацилним радикалом з 8-22 атомами карбону, наприклад, натрієвими або кальцієвими солями лігносульфонової кислоти або додецилсульфонової кислоти або суміші жирних спиртових сульфатів, одержаних з природних

жирних кислот, є солями лужних або лужноземельних металів естерів сульфурової або сульфонові кислоти (наприклад, лаурилсульфатом натрію) і сульфонової кислоти - продуктів приєднання жирних спирт/етиленових оксидів. Придатні сульфоновані похідні бензімідазолу, бажано, містять 8 - 22 атомів карбону. Прикладами алкіларилсульфонатів є натрієві, кальцієві або алканоламінові солі додецилбензолсульфонової кислоти або дибутилнафталінсульфонової кислоти, або нафталінсульфонової кислоти/продукту конденсації формальдегіду. Придатними є також відповідні фосфати, наприклад, солі естеру фосфорної кислоти і продукти приєднання р-нонілфенолу з етиленом і/або пропіленоксидом, або фосфоліпідами. Придатними для цього фосфоліпідами є природні (від клітин тваринного або рослинного походження) або синтетичні фосфоліпіди типу цефаліну або лецитину, наприклад, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, лізолецитин, кардоліпін, діоктанілфосфатидилхолін, дипальмітоїлфосфатидилхолін і їх суміші.

Придатними неіонними ПАР є поліетоксиловані і поліпропоксиловані похідні алкілфенолів, жирних спиртів, жирних кислот, аліфатичних амінів або амідів, що мають щонайменше 12 атомів карбону у молекулі, алкіларенсульфонатів і діалкілсульфосукцинатів, наприклад, полігліколеві етерні похідні аліфатичних і циклоаліфатичних спиртів, насичених і не насичених жирних кислот і алкілфенолів, які містять 3-10 глікольних етерних груп, 8-20 атомів карбону в (аліфатичному) гідрокарбонівому компоненті і 6-18 атомів карбону в алкільному компоненті алкілфенолу. Придатними неіонними ПАР є також водорозчинні продукти приєднання поліетиленоксиду до поліпропіленгліколю, етилендіаміно-поліпропіленгліколю, які мають 1-10 атомів карбону в алкільному ланцюгу і 20-250 етиленглікольетерних груп і/або 10 - 100 пропіленглікольетерних груп. Такі сполуки звичайно містять 1-5 етиленгліколевих одиниць на пропіленгліколеву одиницю. Прикладами неіонних ПАР are нонілфенолполіетоксиетанол, полігліколеві естери касторового масла, продукти приєднання поліпропілен/поліетиленоксиду, трибутилфеноксиполіетоксиетанола, поліетиленгліколю і октилфеноксиполіетоксиетанола. Поліетиленсорбітанові естери жирної кислоти (наприклад, поліоксиетиленсорбітантриолеат), глицерол, сорбітан, цукроза і пентаеритритол також є придатними неіонними ПАР.

Придатні катіонні ПАР включають четвертинні амонієві солі, зокрема, галогеніди, з 4 гідрокарбонівими радикалами, як варіант, заміщеними галогеном, фенілом, заміщеним фенілом або гідроксилом; наприклад, четвертинні амонієві солі як N-замісник щонайменше одного C_8 - C_{22} алкільного радикалу (наприклад, цетил, таурин, пальмітил, міристил, олеїн тощо) і як додаткові замісники не заміщених або

галогенованих нижчого алкілу, бензилу і/або гідрокси-нижчого алкілу.

Детальний опис придатних ПАР можна знайти, наприклад, у "McCutcheon's Detergents i Emulsifiers Annual" (MC Publishing Crop., Ridgewood, New Jersey, 1981), "Tensid-Taschenbuch", 2-d ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) і "Encyclopaedia of Surfactants, (Chemical Publishing Co., New York, 1981).

Сполуки винаходу і їх фізіологічно прийнятні солі (активні інгредієнти) можна вводити пацієнту будь-яким шляхом залежно від стану пацієнта, придатними шляхами є оральний, ректальний, носовий, локальний (очний, щічний і під'язичний), вагінальний і парентеральний (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, черезшкірно, інтратекально і епідурально). Бажаний шлях може залежати, наприклад, від стану пацієнта.

Активний інгредієнт можна вводити індивідуально, але бажано це робити у формі фармацевтичної композиції, яка як для ветеринарного, так і для людського застосування включає щонайменше один активний інгредієнт разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями і, як варіант, з іншими терапевтичними інгредієнтами. Носій вважається прийнятним, якщо він є сумісним з іншими інгредієнтами композиції і не є шкідливим для пацієнта. Є композиції, придатні для орального, ректального, носового, локального (очного, щічного і під'язичного), вагінального і парентерального (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, черезшкірно, інтратекально і епідурально) введення. Композиції звичайно виготовляють як одиничні дозовані форми будь-яким відомим методом. Такі методи включають операцію змішування активного інгредієнта з носієм, утвореним одним або більше допоміжними інгредієнтами. Взагалі композиції приготують однорідним і тісним змішуванням активного інгредієнта рідким або тонкомеленим носієм або з обома з подальшим наданням форми продукту. Композиції винаходу, придатні для орального введення можуть мати форму дискретних одиниць, наприклад, капсул, облаток або таблеток, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта у вигляді порошку або гранул; як розчин або суспензія у водній або неводній рідині або масло-водяна або водо-масляна рідка емульсія. Активний інгредієнт може також мати форму болюса, електуарію або пасти. Таблетки виготовляють пресуванням або відливанням, як варіант, з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки виготовляють пресуванням у відповідній машині активного інгредієнта у сипучому стані, наприклад, у вигляді порошку або гранул, як варіант, змішаного з зв'язуючим агентом, змащувачем, інертним розріджувачем, консервантом, ПАР, або диспергуючим агентом. Таблетки також відливають у відповідній машині з суміші порошку сполуки, зволоженого інертним розріджувачем. Таблетки можуть мати покриття або рифлення і бути виготовлені таким чином, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення

активного інгредієнта. Для лікування інфекцій ока або інших зовнішніх тканин, наприклад, рота і шкіри композицію застосовують у формі топікальної мазі або крему, які містять активний інгредієнт у кількості, наприклад, 0,075-20% за масою (включаючи активний інгредієнт у межах 0,1%-20% кроками 0,1% за масою, наприклад, 0,6% за масою, 0,7% за масою і т. д.), бажано, 0,2-15% за масою, найкраще 0,5-10% за масою. Як мазь активні інгредієнти можуть використовуватись у суміші з парафіновою або змішаною з водою мажевою основою. У іншому варіанті активні інгредієнти можуть бути виготовлені як крем і масло-водяною кремовою основою. Водна фаза кремової основи може включати, наприклад, щонайменше 30% за масою полігідратного спирту, тобто спирту з двома або більше гідроксильними групами, наприклад, пропіленгліколю, бутан-1,3-діолу, манітолу, сорбітолу, гліцеролу і поліетиленгліколю (включаючи PEG400) і їх сумішей. Композиції для локального застосування включають сполуки, які сприяють абсорбції і проникненню активного інгредієнта через шкіру або іншу уражену тканину. Прикладами таких сполук, що сприяють проникненню, є ди-метилсульфоксид і його аналоги.

Масляну фазу емульсій винаходу виготовляють з відомих інгредієнтів відомими методами. Ця фаза може включати лише емульгатор, але бажано використовувати суміш щонайменше одного емульгатора з жиром або олією. Як варіант, змішують гідрофільний емульгатор з ліпофільним, який діє як стабілізатор. Бажано також змішувати олію і жир. Емульгатор з стабілізатором (або без) утворюють так званий емульсійний віск, який змішують з олією і жиром, одержуючи так звану емульсійну мазь, яка є основою масляних дисперсійних кремових композицій.

Вибір придатних олій і жирів базується на бажаних косметичних якостях, оскільки розчинність активної сполуки у більшості придатних масел є дуже низькою. Отже крем, як варіант, має бути нежирним продуктом, що не залишає плям і легко змивається і має потрібну консистенцію, яка відвертає впливання з тубиків і інших резервуарів. Можуть бути використані лінійні або розгалужені моно- або диосновні алкільні естери, наприклад, дізоадипат, ізоцетилстеарат, пропіленгліколевий діестер кокосових жирних кислот, ізопропілміристат, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш розгалужених ланцюгових естерів, відомі як Crodamol CAP, бажаними є останні три естери. Їх можна застосовувати поодиночі або у комбінації залежно від бажаних якостей. У іншому варіанті можуть бути використані ліпіди з високою точкою плавлення, наприклад, білий м'який і/або рідкий парафін або інші мінеральні масла.

Композиції, придатні для локального введення в око, включають очні краплі, в яких активний інгредієнт розчинений або суспендований у придатному носії, зокрема, водному розчиннику

для активного інгредієнта. Активний інгредієнт, як варіант, присутній у таких композиціях у концентрації 0,5 - 20%, бажано 0,5-10%, зокрема, приблизно 1,5% за масою. Композиції для локального введення у рот включають льодяники, що містять активний інгредієнт у смаковій основі, звичайно сахарозі з гуміарабіком або трагакантом; пастилки, які містять активний інгредієнт в інертній основі, наприклад, желатині і гліцерині або сахарозі з гуміарабіком; і полоскання для рота, яке містить активний інгредієнт у придатному рідкому носії. Композиції для ректального введення можуть мати форму супозиторіїв з придатною основою, що містить, наприклад, масло какао або саліцилат. Композиції для введення через ніс з твердим носієм включають грубий порошок з частками розміром 20-500мкм (включаючи частки розміром 20 і 500мкм інкрементами 5мкм, наприклад, 30мкм, 35мкм і т. д.), який вводять швидкою інгаляцією через ніс з резервуару з порошком, підносячи близько до носа. Придатні композиції, в яких носій є рідким, для введення у ніс, наприклад, як розпилений аерозоль або носові краплі, включають водні або масляні розчини активного інгредієнта. Композиції, придатні для аерозольного введення, можуть бути приготовлені звичайними методами і вводиться з іншими терапевтичними агентами.

Композиції для вагінального введення можуть мати форму песаріїв, тампонів, кремів, желе, паст, пін або аерозолів, які на додаток до активного інгредієнта містять відомі носії.

Композиції для парентерального введення включають водні і неводні стерильні розчини для ін'єкцій і можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати і розчинені речовини, які надають композиції ізотонічності з кров'ю пацієнта; і водні і неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспендуючі агенти і загущувачі. Композиції можуть бути приготовлені у одно- або багатодозових контейнерах, наприклад, у герметичних ампулах і пляшках і можуть зберігатись висушеними заморожуванням. Безпосередньо перед використанням імпульсна характеристика розбавляють стерильним водним носієм, наприклад, водою для ін'єкцій. Для негайної ін'єкції розчини і суспензії можна приготувати з стерильних порошоків, гранул і таблеток, описаних вище. Бажаними одиничними дозованими композиціями є такі, що містять денну дозу або субдозу, або належну її частину активного інгредієнта. Зрозуміло, що на додаток до інгредієнтів, згаданих вище, композиції винаходу можуть включати інші агенти залежно від типу композиції, наприклад, придатні для орального введення можуть містити смакові добавки.

Сполуки винаходу можуть бути використані для забезпечення контрольованого вивільнення фармацевтичних композицій, що містять як активний інгредієнт одну або більше сполук винаходу ("композиції з контрольованим вивільненням"), в яких вивільнення активного інгредієнта може бути контрольованим і регульованим для зниження доз або поліпшення

фармакокінетичного або токсичного профілю певної сполуки винаходу. Композиції з контрольованим вивільненням, адаптовані до орального введення одиницями, що містять одну або більше сполук винаходу, можуть бути приготовлені звичайними методами.

Для контролю тривалості дії активного інгредієнта в композицію можуть бути введені додаткові інгредієнти. Контрольованого вивільнення можна досягти вибором належного полімерного носія, наприклад, поліестерів, поліамінокислот, полівініл пі-ролідону, співполімерів етиленвінілацетату, метилцелюлози, карбоксиметил-целюлози, протамінсульфату тощо. Швидкість вивільнення ліків і тривалість дії можна також контролювати введенням активного інгредієнта у частинки, наприклад, мікрокапсули з полімеру, наприклад, гідрогелю, полімолочної кислоти, гідроксиметилцелюлози, поліметилметакрилату та ін. Такі методи включають колоїдні системи доставки ліків з використанням ліпосом, мікросфер, мікроемульсій, наночасток, наночастинок тощо. Залежно від шляху введення фармацевтичні композиції можуть мати захисне покриття. Фармацевтичні форми, придатні ін'єкції включають стерильні водні розчини або дисперсії і стерильні порошки для негайного приготування. Типовими носіями для цього є біосумісні водні буфери, етанол, гліцерол, пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо і їх суміші.

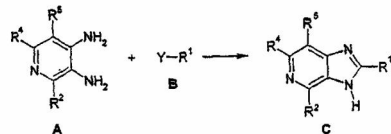
Беручи до уваги те, що, коли декілька активних інгредієнтів використовуються комбіновано, вони не обов'язково проявляють свою терапевтичну дію безпосередньо і одночасно у ссавця, що проходить лікування, відповідні композиції можуть бути виготовлені у формі медичного комплексу або пакету, що містить два інгредієнти в окремих суміжних контейнерах або відділеннях. В останньому випадку кожний активний інгредієнт може мати форму, придатну для введення інакше, ніж інший інгредієнт, наприклад, один з них може мати форму для орального або парентерального введення, а інший - в ампулах для внутрішньовенних ін'єкцій або у формі аерозолі.

Сполуки формул (Z), (A), (I), (II), (III), (IV), (V) і (VI) можуть бути приготовлені проведенням послідовності хімічних реакцій, відомих фахівцям, тобто за допомогою процесу приготування зазначених сполук, ілюстрованого прикладами. Описані далі процеси є лише прикладами і не обмежують об'єму винаходу.

Загальні способи і матеріали для приготування сполук винаходу Сполуки згідно з винаходом зручно приготувати у дві стадії, відомі фахівцям. Спочатку (заміщений) 3,4-діамінопіридин (A) вводять в реакцію з B і одержують імідазо[4,5-с]піридини C (Схема 1). Якщо Y є COOH, то циклізацію проводять з кислотним каталізатором (бажано, з поліфосфорній кислоти при температурі між 90 і 200°C); інші способи передбачають реакцію у 4N гідрохлорній кислоті при температурі флегми або у чистих умовах при температурі між 90 і 180°C (для аліфатичних карбонових кислот). У випадку таких

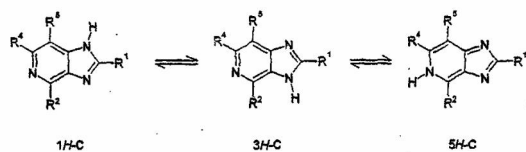
чутливих до кислоти груп, як алкоксильна або тіофенова, реакцію можна проводити у фосфороросилхлориді при температурі між 70 і 120°C. У іншому варіанті реакція з альдегідами ($Y \text{ C} \equiv \text{O}$) або їх продуктами з'єднання з бісульфітом в окислювальних умовах (нітро, DDQ, ацетат міді(II), O_2 , сульфур тощо) дає імідазо[4,5-с]піридину **C**. Інші способи включають реакцію (заміщених) 3,4-діамінопіридинів (**A**) з ортоестерами ($Y = \text{C}(\text{OR})_3$), ангідридами ($Y = \text{OCOOR}$) або кислотними галогенідами ($Y = \text{COX}$) тощо.

Схема 1:



Імідазо[4,5-с]піридин **C** можуть існувати у трьох таутомерних формах (1Н, 3Н або 5Н, схема 2):

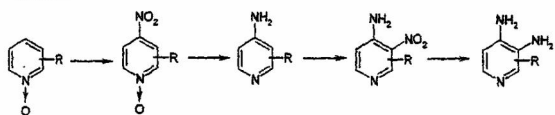
Схема 2:



Замісники (R^3 , R^4 і/або $R^5 \neq \text{H}$) можна вводити двома шляхами: i) або циклізацією належним чином заміщеного 3,4-діамінопіридину, або ii) введенням замісника (II) в імідазо[4,5-с]піридин **C**. Наприклад, галогени можуть бути введені у позиції 7 імідазо[4,5-с]піридину **C** прямим галогенуванням ($R^5 = \text{Br}$, з бромом в оцтовій кислоті або з NBCl_2 в оцтовій кислоті; $R^5 = \text{Cl}$: з хлором в оцтовій кислоті або з NCS в оцтовій кислоті). Іншим прикладом є пряме нітрування ($R^5 = \text{NO}_2$), з подальшим відновленням і одержанням аміногрупи ($R^5 = \text{NH}_2$). Замісник у позиції 4 імідазо[4,5-с]піридину **C** може бути введений, наприклад, через N^5 -оксиди відповідного імідазо[4,5-с]піридину.

Заміщені 3,4-діамінопіридини можна, наприклад, приготувати за Схемою 3: Нітрування ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) 2- або 3-заміщеного піридин-N-оксиду дає відповідний 4-нітропродукт. Подвійне відновлення N-оксиду і нітрогрупи залізом в оцтовій кислоті дає 2- або 3-заміщений 4-амінопіридин. Подальше нітрування ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) і відновлення нітрогрупи залізом у суміші концентрованої гідрохлорної кислоти і етанолу дає бажані заміщені 3,4-діамінопіридини.

Схема 3



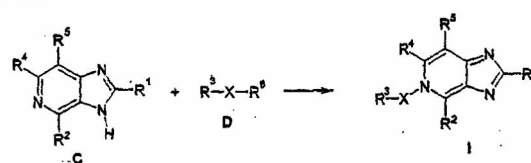
Якщо вихідним матеріалом є 3-заміщений піридин, утворюється 5-заміщений 3,4-діамінопіридин. Нітрування 2-заміщеного 4-амінопіридинів дає суміші 3- і 5-нітропіридинів, з 3-нітруванням як переважаючою реакцією.

4-аміно-2-метокси-3-нітропіридин можна приготувати реакцією 4-аміно-2-хлор-3-

нітропіридину з метоксидом натрію. 3-заміщені 4-амінопіридини можна приготувати електрофільним заміщенням 4-амінопіридинів (наприклад, хлоруванням, бромованням тощо). 4-аміно-3-бром-5-нітропіридин можна одержати бромованням 4-аміно-3-нітропіридину.

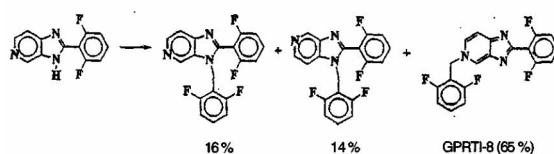
Другою, фінальною стадією є реакція імідазо[4,5-с]піридинів **C** з алкілювальним агентом **D** ($R^6\text{I}$, Br тощо) у належному розчиннику (бажано, ДМФ) з доданням основи (бажано, водного гідроксиду натрію) при зовнішній температурі (Схема 4).

Схема 4:



Ця реакція дає суміші трьох продуктів (алкілювання на N^1 , N^3 або N^5 імідазо[4,5-с]піридину **C**, відповідно). Наприклад, реакція імідазо[4,5-с]піридину **C** ($R^1 = 2,6$ -дифлуорфеніл, $R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$) з 2,6-дифлуорбензилбромідом дає суміш (Схема 5):

Схема 5

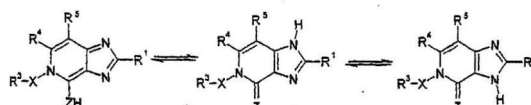


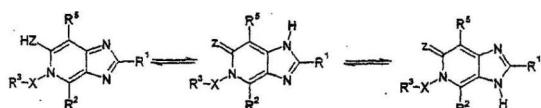
Цю суміш можна розділити колонною хроматографією (сілікагель, елюент: суміш дихлорметану і метанолу). Структури ізольованих компонентів можна визначити ЯМР-спектроскопією (наприклад, методом одномірної NOE: опромінювання на резонансній частоті CH_2 ; застосування до GPRTI-8 дає поліпшення сигналу протонів у позиціях 4 і 6 імідазо[4,5-с]піридинової кільцевої системи) або однокристальним рентгенівським аналізом.

В іншому варіанті сиру реакційну суміш можна рекристалізувати з належного розчинника (суміші), наприклад, з суміші діізопропілового етеру і етилацетату і одержати чисті N^5 алкіловані продукти.

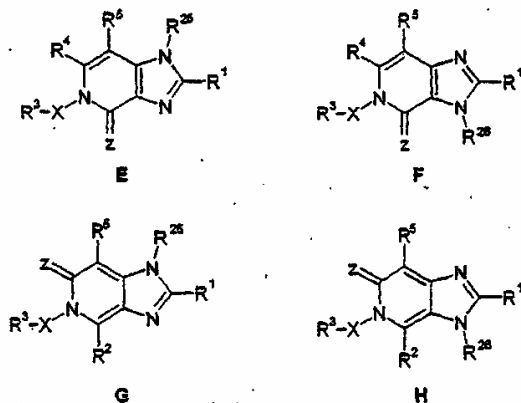
(Гетеро)ароматичні замісники на (гетеро)ароматичних кільцях (R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{17} , R^{19}) можна ввести реакцією перехресного сполучення, наприклад, сполученням Сузуки.

У випадку гідрокси-, меркапто- або аміно-замісників у позиції 4 або 6 імідазопіридину **I** ($Z = \text{g}$, S або NR), можна репрезентувати як таутомери:



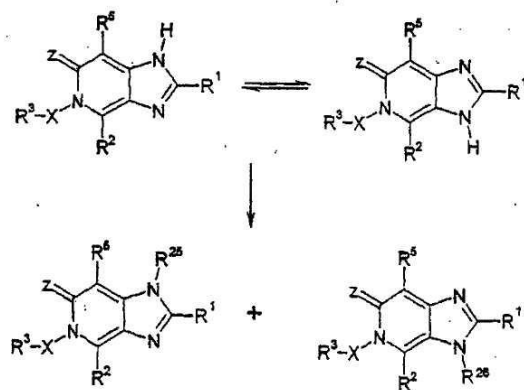
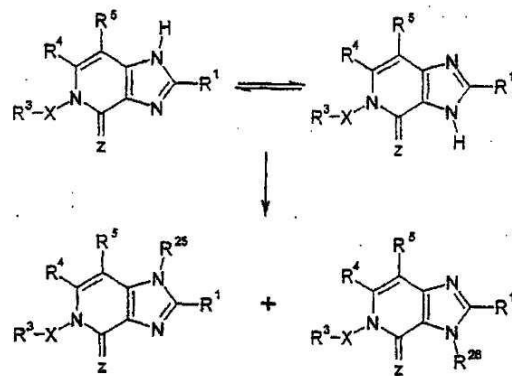


Отже, можна ввести додатковий замісник (R^{25}) у позиції 1 або 3 імідазо[4,5-с]піридину:



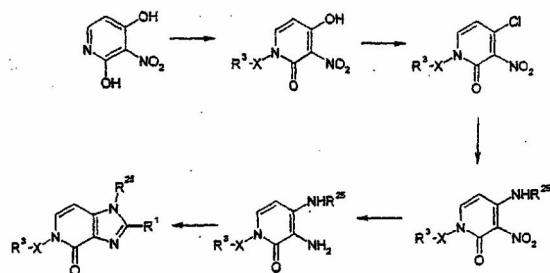
Сполуки загальної структури E, F, G і H можна приготувати алкілюванням (наприклад, (цикло)алкілбромідом (цикло)алкілйодидом тощо) відповідних 1(3)H-імідазо[4,5-с]піридин-4-онів ($Z=O$) або -тіонів ($Z=S$), або -он-імінів ($Z=NR$), або 1(3)H-імідазо[4,5-с]піридин-6-онів, або -тіонів, або -он-імінів, відповідно (Схема 6). Одержані суміші можна розділити колонною хроматографією. Бажані 1(3)H-імідазо[4,5-с]піридин-4-они або -тіони, або -он-іміни, або 1(3)H-імідазо[4,5-с]піридин-6-они або -тіони, або -он-іміни можна, наприклад, приготувати з відповідних 4- або 6-хлор-імідазо[4,5-с]піридинів нуклеофільним заміщенням. 1(3)H-імідазо[4,5-с]піридин-4-они або -6-они можна також приготувати етерним розщепленням відповідних 4- або 6-алкоксил-імідазо[4,5-с]піридинів.

Схема 6:

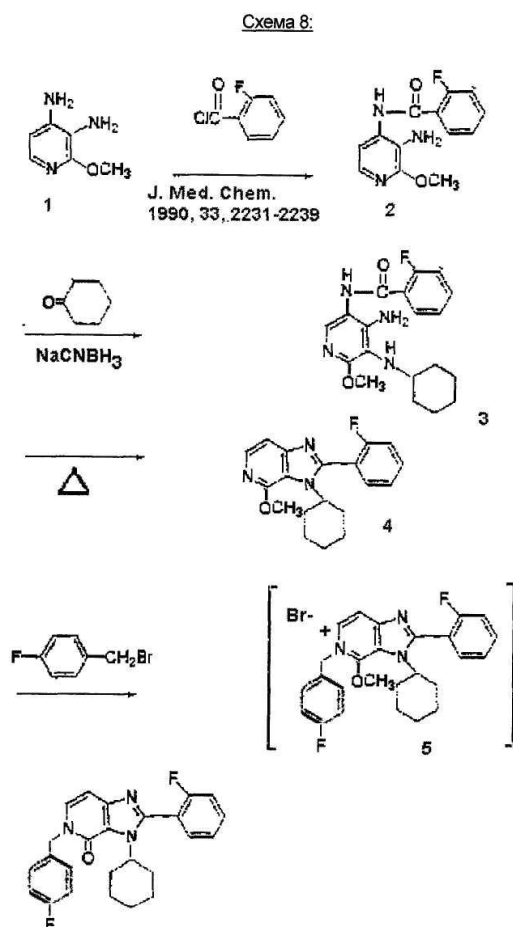


У іншому варіанті загальні структури E і G ($Z=O$) можна синтезувати, починаючи з (заміщеного) 2,4-дигідрокси-3-нітропіридину (Схема 7) або (заміщеного) 2,4-дигідрокси-5-піридину, відповідно. Введення замісника у позиції 1 піридину (наприклад, алевіацією), з подальшими реакцією з $POCl_3$ і відповідним аміном, відновленням нітрофункції і циклізацією дає бажані імідазо[4,5-с]піридини E або G. Вони можуть бути перетворені у відповідні тіони реакцією з фосфор(V)-сульфідом або реагентом Лоусона, або у відповідні он-ітини реакцією з фосфор(III)-хлорид/аміном.

Схема 7:



Інший спосіб введення R^{25} або R^{26} полягає у відновлювальному амінуванні карбонільним реагентом і ціаноборгідридом натрію (Схема 8):



Монобензоїлювання (заміщеного) 3,4-діамінопіридину з подальшими відновлювальним амінуванням і циклізацією дає 1- або 3-заміщений імідазо[4,5-с]піридин. Кватернізація, наприклад, бензилбромідом з подальшим розщепленням 4-метокси-функції дає бажаний імідазо[4,5-с]піридинон.

Введення карбонової функції (естеру, аміду карбонової кислоти) у позиції 6 імідазо[4,5-с]піридину можна здійснити різними шляхами. Один з них полягає у тому, що N^5 -оксид імідазо[4,5-с]піридину (наприклад, одержаний N -окислюванням відповідного імідазо[4,5-с]піридину метахлорпербензойної кислоти (MCPBA) або H_2O_2 /метил-триоксоренієм), який може бути бромований у позиції 6. Видалення N -оксигену (наприклад, залізом в оцтовій кислоті), заміна бром/літій, наприклад, $n\text{-BuLi}$, з подальшою реакцією з карбондіоксидом, дає бажані 6-карбокси-сполуки. Інший спосіб полягає у перетворенні замісника 6-бром у карбонову естерну функцію реакцією з карбонмонооксидом у спирті з ацетатом паладію як каталізатором. Іншим варіантом є реакція 4-заміщеного N^5 -оксиду триметилсилілціанід/ N,N -диметилкарбамоїлхлоридом з одержанням 6-ціано

продукту, який може бути гідролізований до відповідної 6-карбонової кислоти.

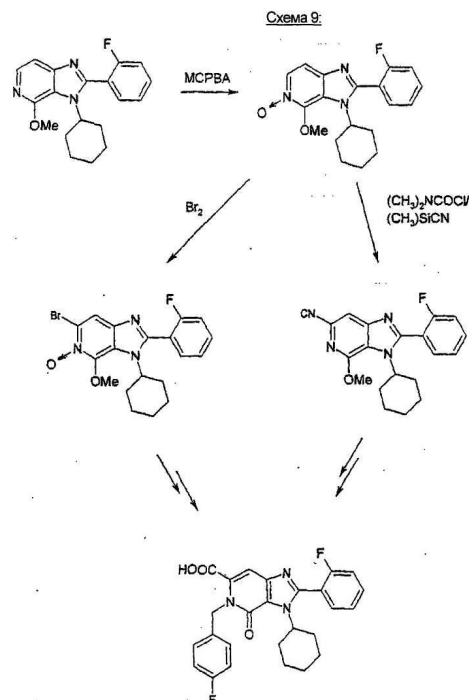
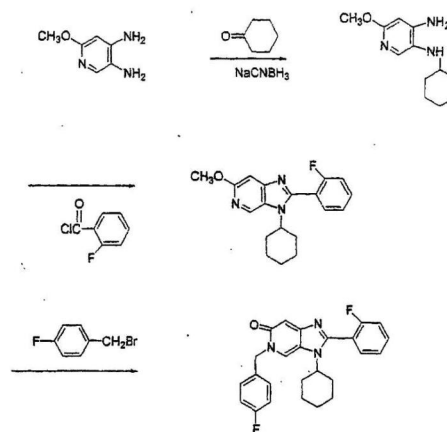
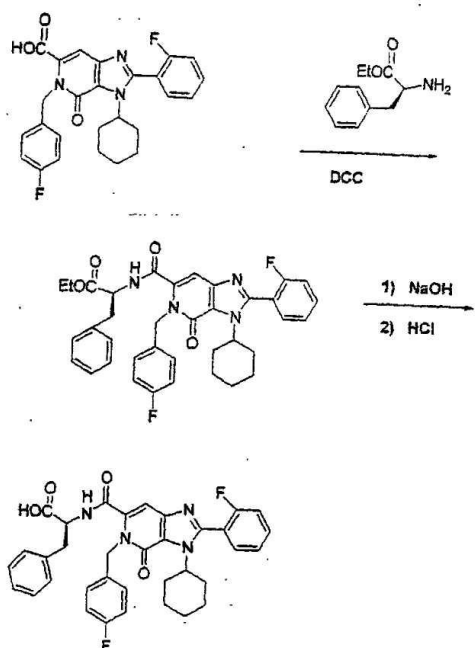


Схема 10:



6-карбоксигрупу можна легко перетворити в амідну функцію реакцією з аміном з використанням DDC (циклогексилкарбодііміду):

Схема 11



В іншому варіанті карбоксильну групу можна ввести окислюванням (наприклад, KMnO_4) відповідних аналогів метилу (Схема 12)

Схема 12:

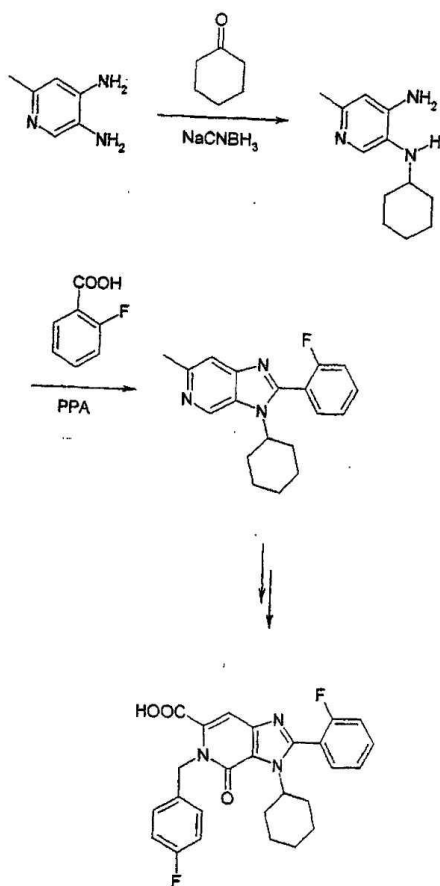
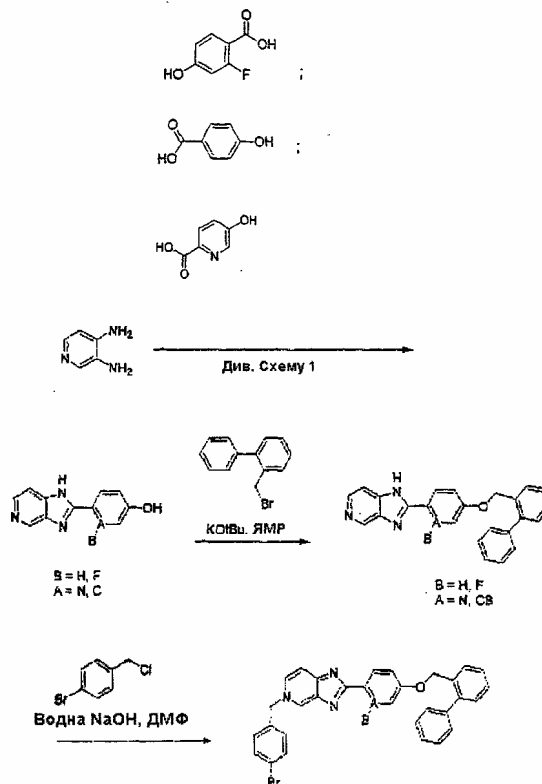


Схема 13 містить додаткові приклади синтезу сполук з заміщеним (гет)арилом у позиції 2 імідазо[4,5-с]піридинової кільцевої системи.

Схема 13:

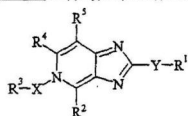


Аналогічні сполуки синтезують згідно з наведеними схемами, але з іншими вихідними матеріалами, інтермедіатами, розчинниками, в умовах, відомих фахівцям.

ПРИКЛАДИ

Наведені далі приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його об'єму. Частина А стосується приготування сполук, частина В містить фармакологічні приклади.

Таблиця 8: Структури прикладів і їх відповідні коди



Приклад	код	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	GPJN-18	CH ₃	-	2,6-дифлуорфеніл	H	2,6-дифлуорфеніл	H	H
2	GPJN-1	CH ₃	-	2,6-дифлуорфеніл	H	феніл	H	H
3	GPJN-2	(CH ₃) ₂	-	2,6-дифлуорфеніл	H	феніл	H	H
4	GPJN-3	CH ₃	-	феніл	H	2,6-дифлуорфеніл	H	H
5	GPJN-4	CH ₃	-	феніл	H	феніл	H	H
6	GPJN-7	CH ₃	-	феніл	H	2-хлорфеніл	H	H
7	GPJN-8	CH ₃	-	феніл	H	3-хлорфеніл	H	H
8	GPJN-9	CH ₃	-	феніл	H	4-хлорфеніл	H	H
9	GPJN-11	CH ₃	-	феніл	H	2-метоксифеніл	H	H
10	GPJN-12	CH ₃	-	феніл	H	3-метоксифеніл	H	H
11	GPJN-13	CH ₃	-	феніл	H	4-метоксифеніл	H	H
12	GPJN-14	(CH ₃) ₂	-	феніл	H	феніл	H	H
13	GPJN-15	CH ₃	-	феніл	H	4-метилфеніл	H	H
14	GPJN-16	CH ₃	-	феніл	H	4-(1,1-диметилетил)феніл	H	H
15	GPJN-17	CH ₃	-	феніл	H	2-флуорфеніл	H	H
16	GPJN-18	CH ₃	-	феніл	H	3-флуорфеніл	H	H
17	GPJN-19	CH ₃	-	феніл	H	4-флуорфеніл	H	H
18	GPJN-20	CH ₃	-	феніл	H	2-метилфеніл	H	H
19	GPJN-21	CH ₃	-	феніл	H	3-метилфеніл	H	H
20	GPJN-22	CH ₃	-	феніл	H	4-бромфеніл	H	H
21	GPJN-23	CH ₃	-	феніл	H	4-ціанофеніл	H	H
22	GPJN-24	CH ₃	-	феніл	H	4-(дифлуорметил)феніл	H	H
23	GPJN-25	CH ₃	-	феніл	H	5-хлор-2-тієніл	H	H
24	GPJN-26	CH ₃	-	феніл	H	2-нафталініл	H	H
25	GPJN-27	(CH ₃) ₂	-	феніл	H	феніл	H	H
26	GPJN-31	CH ₃	-	феніл	H	4-піридиніл	H	H
27	GPJN-32	CH ₃	-	феніл	H	4-феніл-феніл	H	H
28	GPJN-33	CH(CH ₃)	-	феніл	H	феніл	H	H
29	GPJN-34	CH ₃	-	феніл	H	2-піридиніл	H	H
30	GPJN-35	CH ₃	-	феніл	H	3-піридиніл	H	H
31	GPJN-36	CH ₃	-	феніл	H	1-нафталініл	H	H
32	GPJN-37	CH ₃	-	феніл	H	циклогексил	H	H
33	GPJN-39	CH ₃	-	2,6-дифлуорфеніл	H	4-флуорфеніл	H	H
34	GPJN-40	CH ₃	-	2,6-дифлуорфеніл	H	2,4-дифлуорфеніл	H	H
35	GPJN-41	CH ₃	-	2,6-дифлуорфеніл	H	2,4,6-трифлуорфеніл	H	H
36	GPJN-42	CH ₃	-	феніл	H	2-бромфеніл	H	H
37	GPJN-43	CH ₃	-	феніл	H	3-бромфеніл	H	H
38	GPJN-44	CH ₃	-	феніл	H	2-ціанофеніл	H	H
39	GPJN-45	CH ₃	-	феніл	H	3-ціанофеніл	H	H
40	GPJN-46	CH ₃	-	феніл	H	2-(трифлуорметил)феніл	H	H
41	GPJN-47	CH ₃	-	феніл	H	3-(трифлуорметил)феніл	H	H
42	GPJN-48	CH ₃	(CH ₃) ₂	H	H	4-бромфеніл	H	H
43	GPJN-49	CH ₃	-	3-піридиніл	H	4-бромфеніл	H	H
44	GPJN-50	CH ₃	-	3-флуорфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
45	GPJN-51	CH ₃	-	4-флуорфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
46	GPJN-52	CH ₃	-	2-флуорфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
47	GPJN-53	CH ₃	-	2-тієніл	H	4-бромфеніл	H	H
48	GPJN-54	CH ₃	-	2-хлорфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
49	GPJN-55	CH ₃	-	3-хлорфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
50	GPJN-56	CH ₃	-	4-хлорфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
51	GPJN-57	CH ₃	-	3-піридиніл	H	4-бромфеніл	H	H
52	GPJN-58	CH ₃	-	2-піридиніл	H	4-бромфеніл	H	H
53	GPJN-59	CH ₃	-	2-метилфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
54	GPJN-60	CH ₃	-	3-метилфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
55	GPJN-61	CH ₃	-	4-метилфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
56	GPJN-62	CH ₃	-	1-нафталініл	H	4-бромфеніл	H	H
57	GPJN-63	CH ₃	-	2-нафталініл	H	4-бромфеніл	H	H
58	GPJN-64	CH ₃	-	3-метоксифеніл	H	4-бромфеніл	H	H
59	GPJN-65	CH ₃	-	3-бромфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
60	GPJN-66	CH ₃	-	3-диметиламінофеніл	H	4-бромфеніл	H	H

61	GPJN-67	CH ₃	(CH ₃) ₂	феніл	H	4-бромфеніл	H	H
62	GPJN-68	CH ₃	-	феніл	H	4-йодофеніл	H	H
63	GPJN-69	CH ₃	-	3-йодофеніл	H	4-бромфеніл	H	H
64	GPJN-70	CH ₃	-	2-бромфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
65	GPJN-73	O-CH ₂ -CH ₃	-	феніл	H	феніл	H	H
66	GPJN-74	CH ₃	-	феніл	H	3,4-дихлорфеніл	H	H
67	GPJN-75	CH=CH-CH ₃	-	феніл	H	феніл	H	H
68	GPJN-76	CH ₃ CH ₂	(CH ₃) ₂	феніл	H	4-бромфеніл	H	H
69	GPJN-77	CH ₃	(CH ₃) ₂	феніл	H	4-йодофеніл	H	H
70	GPJN-78	CH ₃	-	3,5-дибромфеніл	H	4-бромфеніл	H	H
71	GPJN-79	CH ₃	-	3-бромфеніл	H	4-йодофеніл	H	H
72	GPJN-80	CH ₃	-	3-бромфеніл	H	4-хлорфеніл	H	H
73	GPJN-81	CH ₃	CH=C H	феніл	H	4-бромфеніл	H	H
74	GPJN-82	CH ₃	CH ₂ -O-	феніл	H	4-бромфеніл	H	H
75	GPJN-83	CH ₃	CH ₂ -S	феніл	H	4-бромфеніл	H	H
76	GPJN-84	CH ₃	-	3-бромфеніл	H	3,4-дихлорфеніл	H	H
77	GPJN-85	CH ₃	(CH ₃) ₂	феніл	H	4-бромфеніл	H	H
78	GPJN-85	CH ₃	-	5-бром-2-тієніл	H	4-бромфеніл	H	H
79	GPJN-87	CH ₃	-	3-(трифлуорметил)-феніл	H	4-бромфеніл	H	H
80	GPJN-88	CH ₃	-	феніл	H	4-(трифлуорметокси)-феніл	H	H
81	GPJN-89	CH ₃	-	2,3,6-трифлуор-метил	H	4-бромфеніл	H	H
82	GPJN-90	CH ₃	-	2,5-дифлуорметил	H	4-бромфеніл	H	H
83	GPJN-91	CH ₃	-	феніл	H	4-бромфеніл	H	Br
84	GPJN-94	CH ₃	-	феніл	H	4-карбоксифеніл	H	H
85	GPJN-95	CH ₃	-	феніл	OH	4-бромфеніл	H	H
86	GPJN-96	CH ₃	-	феніл	Cl	4-бромфеніл	H	H
87	GPJN-98	(CH ₃) ₂	-	феніл	H	феніл	H	H
88	GPJN-99	(CH ₃) ₂	-	3-бромфеніл	H	феніл	H	H
89	GPJN-100	O-CH ₂ -CH ₃	-	3-бромфеніл	H	феніл	H	H
90	GPJN-103	CH ₃	-	феніл	H	4-бромфеніл	H	Cl
91	GPJN-104	CH ₃	-	феніл	H	4-бромфеніл	H	CH ₃
92	GPJN-105	CH ₃	-	2-флуорметил	H	феніл	H	H
93	GPJN-106	CH ₃	-	2-флуорметил	H	2-метилфеніл	H	H

94	GPJN-107	CH ₃	-	2-флуорметил	H	3-метилфеніл	H	H
95	GPJN-108	CH ₃	-	2-флуорметил	H	4-метилфеніл	H	H
96	GPJN-109	CH ₃	-	феніл	CH ₃	4-бромфеніл	H	H
97	GPJN-110	CH ₃	-	2-флуорметил	H	4-феніл-феніл	H	H
98	GPJN-111	CH ₃	-	феніл	H	4-феніл-феніл	H	H
99	GPJN-112	CH ₃	-	2-флуорметил	H	4-хлорфеніл	H	H
100	GPJN-113	CH ₃	-	2-флуорметил	H	4-йодофеніл	H	H
101	GPJN-114	CH ₃	-	2-флуорметил	H	4-(1,1-диметилетил)феніл	H	H
102	GPJN-115	CH ₃	-	1-нафталініл	H	4-феніл-феніл	H	H
103	GPC-10	CH ₃	-	2,6-дифлуорметил	H	3,4-дихлорфеніл	H	H
104	GPC-11	CH ₃	-	3-флуорметил	H	2,4-дифлуорфеніл	H	H
105	GPC-12	CH ₃	-	2,3,6-трифлуор-метил	H	2,4-дифлуорфеніл	H	H
106	GPC-13	CH ₃	-	2,5-дифлуорметил	H	2,4-дифлуорфеніл	H	H

ЧАСТИНА А

Приклад 1 - приготування 2-(2,6-дифлуорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину
Суміш 3,4-діамінопіридину (2,00г), 2,6-дифлуорбензойної кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (50г) гріють при 180°C 4 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш нейтралізують доданням твердого Na₂CO₃, сирий продукт збирають фільтруванням, промивають водою, сушать і використовують у наступній операції без подальшого очищення.

Рекристалізація з води дає коричневаті кристали; точка плавл. 189-190°C; вихід: 60%; ¹H ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ 13,20 (br s, 1H, NH), 9,04 (br s, 1H, H4), 8,37 (br d, 1H, H6, J = 5,4 Гц), 7,76-7,61 (m, 2H, H7/4'), 7,42-7,30 (m, 2H, H3/5').

Приклад 2 - приготування 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-10)

Суміш 3,4-діамінопіридину (2,00 г), бензойної кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (50 г) гріють при 190°C r 3 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш нейтралізують доданням твердого Na₂CO₃. Сирий

продукт збирають фільтруванням, промивають водою, сушать і використовують у наступній операції без очищення.

Рекристалізація з води дає білуваті кристали; точка плавл. 229-230°C; вихід: 96%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (d, 1H, H4, J=1,0 Гц), 8,31 (d, 1H, H6, J=5,4 Гц), 8,28-8,17 (m, 2H, аром. H), 7,64-7,50 (m, 4H, аром. H).

Приклад 3 - приготування 2-(2,6-дифлуорфеніл)-5-[(2,6-дифлуорфеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-c]піридину (GPRTI-8)

2-(2,6-дифлуорфеніл)-1(3)H-імідазо[4,5-c]піридин (0,500г) розчиняють у сухому ДМФ (5мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 50%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хвил. Потім додають порціями 2,6-дифлуорбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують протягом 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (50 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи суміш сирих продуктів.

Рекристалізація з етил ацетату дає безбарвні кристали; точка плавл. 195-197°C; вихід: 65%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,08 (br s, 1H, H4), 8,09 (dd, 1H, H6, J=6,6, 1,7 Гц), 7,82 (d, 1H, H7, J=6,6 Гц), 7,63-7,46 (m, 2H, H4/4"), 7,29-7,13 (m, 4H, H3'/5'/3"/5"), 5,87 (s, 2H, CH₂); MS (EI, 70 eV) m/z 357 (M⁺, 77%), 338 (4%), 230 (11%), 127 (100%);

Анал. (C₁₉H₁₁F₄N₃) обчисл.: C 63,87%, H 3,10%, N 11,76%, одержано: C 63,83%, H 3,15%, N 11,63%.

Приклад 4 - приготування 5-бензил-2-(2,6-дифлуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-c]піридину (GPJN-1)

Готують як у Прикладі 3 з 2-(2,6-дифлуорфеніл)-1(3)H-імідазо[4,5-c]піридину (0,500 г) і бензилброміду (0,444 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру і етилацетату дає білуваті кристали, точка плавл. 180-181°C (розкл.); вихід: 30%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,24 (br d, 1H, H4, J=1,5 Гц), 8,25 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,5 Гц), 7,81 (d, 1H, H7, J=6,9 Гц), 7,60-7,33 (m, 6H, H4'/2'/3'/4'/5'/6"), 7,26-7,13 (m, 2H, H3'/5'), 5,71 (s, 2H, CH₂).

Приклад 5 - приготування 5-[(2,6-дифлуорфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-c]піридину (GPJN-3)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-c]піридину (0,500 г) і 2,6-дифлуорбензилброміду (0,636 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (25 мл) і етилацетату (60 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 214-216°C; вихід: 64%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91 (brs, 1H, H4), 8,39-8,32 (m, 2H, аром. H), 8,01 (dd, 1H, H6, J=6,9, 1,5 Гц), 7,72 (d, 1H, H7, J=6,9 Гц), 7,63-7,37 (m, 4H, аром. H), 7,30-7,16 (m, 2H, H3'/5'), 5,81 (s, 2H, CH₂).

Приклад 6 - приготування 5-бензилфеніл-5H-імідазо[4,5-c]піридину (GPJN-4)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-c]піридину (0,500 г) і бензилброміду (0,526 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (25 мл), етилацетату (50 мл) і метанолу (4 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 214-216°C; вихід: 33%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ

9,09 (d, 1H, H4, J = 1,4 Гц), 8,40-8,33 (m, 2H, аром. H), 8,18 (dd, 1H, H6, J = 6,9, 1,4 Гц), 7,73 (d, 1H, H7, J = 6,9 Гц), 7,52-7,32 (m, 8H, аром. H), 5,66 (s, 2H, CH₂).

Приклад 7 - приготування 2-(2,6-дифлуорфеніл)-5-(2-фенілетіл)-5H-імідазо[4,5-c]піридину (GPJN-2)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-(2,6-дифлуорфеніл)-1(3)H-імідазо[4,5-c]піридину (0,500 г) і 2-фенілетілброміду (0,480 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (50 мл) і етилацетату (40 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 184-186°C (розкл.); вихід: 14%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (br d, 1H, H4, J = 1,4 Гц), 8,09 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,4 Гц), 7,74 (d, 1H, H7, J = 6,7 Гц), 7,60-7,45 (t, 1H, H4'), 7,34-7,12 (t, 7H, H3'/5'/2'/3"/4'/5'/6"), 4,74 (t, 2H, N-CH₂, J = 7,4 Гц), 3,26 (t, 2H, CH₂, J = 7,4 Гц).

Приклад 8 - приготування 2-феніл-5-(3-фенілпропіл)-5H-імідазо[4,5-c]піридину (GPJN-14)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-c]піридину (0,300 г) і 1-бром-3-фенілпропану (0,367 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (7 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 44-46°C; вихід: 44%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (d, 1H, H4, J = 1,4 Гц), 8,40-8,33 (гп, 2H, аром. H), 8,09 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,4 Гц), 7,71 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,52-7,13 (m, 8R аром. H), 4. 84 (t, 2H, N-CH₂, J = 7,2 Гц), 2,65-2,57 (t, 2H, CH₂), 2,31-2,16 (t, 2H, CH₂).

Приклад 9 - приготування 5-[(2-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-c]піридину (GPJN-7)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-c]піридину (0,300 г) і 2-хлорбензилхлориду (0,297 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (25 мл) і етилацетату (65 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 224-225°C; вихід: 52%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (d, 1H, H4, J = 1,6 Гц), 8,40-8,33 (m, 2H, аром. H), 8,10 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,6 Гц), 7,75 (d, 1H, H7, J = 6,7 Гц), 7,59-7,34 (m, 6H, аром. H), 7,18-7,12 (m, 1H, аром. H), 5,80 (s, 2H, CH₂).

Приклад 10 - приготування 5-[(3-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-c]піридину (GPJN-8)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-c]піридину (0,300 г) і 3-хлорбензилброміду (0,379 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (27 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 210-212°C; вихід: 54%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12 (d, 1H, H4, J = 1,5 Гц), 8,39-8,32 (m, 2H, аром. H), 8,20 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,5 Гц), 7,74 (d, 1H, H7, J = 6,7 Гц), 7,61-7,38 (m, 7H, аром. H), 5,66 (s, 2H, CH₂).

Приклад 11 - приготування 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-c]піридину (GPJN-9)

Готують, як у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-c]піридину (0,300 г) і 4-хлорбензилхлориду (0,297 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (24 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 211-212°C; вихід: 55%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.09 (d, 1H, 34, J = 1,5 Гц), 8.40-8.33 (m, 2H, аром. Н), 8.17 (dd, 1H, H₆, J = 6,9, 1,5 Гц), 7.73 (d, 1H, H₇, f = 6,9 Гц), 7.52-7.40 (m, 7H, аром. Н), 5.66 (s, 2H, CH₂).

Приклад 12 - приготування 5-[(2-метоксифеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-11)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 2-метоксибензилхлориду (0,288 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (30 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 182-184°C; вихід: 60%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.94 (d, 1H, H₄, J = 1,6 Гц), 8.39-8.32 (m, 2H, аром. Н), 8.08 (dd, 1H, H₆, J = 6,7, 1,6 Гц), 7.69 (d, 1H, H₇, J = 6,7 Гц), 7.51-7.29 (m, 5H, аром. Н), 7.10-6.94 (m, 2H, аром. Н), 5.61 (s, 2H, CH₂), 3.84 (3H, OCH₃).

Приклад 13 - приготування 5-[(3-метоксифеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-12)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 3-метоксибензилхлориду (0,288 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (23 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 157-158°C; вихід: 62%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.10 (d, 1H, H₄, J = 1,7 Гц), 8.40-8.32 (m, 2H, аром. Н), 8.18 (dd, 1H, H₆, J = 6,7, 1,7 Гц), 7.72 (d, 1H, H₇, J = 6,7 Гц), 7.52-7.27 (m, 4H, аром. Н), 7.10-6.89 (гл, 3H, аром. Н), 5.61 (s, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃).

Приклад 14 - приготування 5-[(4-метоксифеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-13)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-метоксибензилхлориду (0,288 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (31 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 211-212°C; вихід: 52%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.07 (d, 1H, H₄, J = 1,5 Гц), 8.39-8.32 (m, 2H, аром. Н), 8.16 (dd, 1H, H₆, J = 6,9, 1,5 Гц), 7.70 (d, 1H, H₇, J = 6,9 Гц), 7.51-7.37 (m, 5H, аром. Н), 6.99-6.92 (AA'BB', 2H, аром. Н), 5.57 (s, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃).

Приклад 15 - приготування 5-[(2-метилфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-20)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 2-метилбензилхлориду (0,259 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (44 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 223-224°C; вихід: 60%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.93 (d, 1H, H₄, J = 1,6 Гц), 8.41-8.33 (m, 2H, аром. Н), 8.04 (dd, 1H, H₆, J = 6,7, 1,6 Гц), 7.75 (d, 1H, H₇, J = 6,7 Гц), 7.53-7.15 (m, 5H, аром. Н), 6.92 (br d, 1H, аром. Н, J = 7,0 Гц), 5.73 (s, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃).

Приклад 16 - приготування 5-[(3-метилфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-21)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 3-метилбензилхлориду (0,259 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (15 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 183-185°C; вихід: 46%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.08 (d, 1H, H₄, J = 1,5 Гц), 8.40-8.33 (m, 2H, аром. Н), 8.16 (dd, 1H, H₆, J = 6,7, 1,5 Гц), 7.72 (d, 1H, H₇, J = 6,7 Гц), 7.52-7.14 (m, 7H, аром. Н), 5.61 (s, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃).

Приклад 17 - приготування 5-[(4-метилфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-15)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-метилбензилхлориду (0,259 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (32 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 206-208°C; вихід: 57%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.07 (d, 1H, H₄, J = 1,5 Гц), 8.39-8.32 (гл, 2H, аром. Н), 8.15 (dd, 1H, H₆, J = 6,7, 1,5 Гц), 7.71 (d, 1H, H₇, J = 6,7 Гц), 7.52-7.17 (m, 7H, аром. Н), 5.60 (s, 2H, CH₂), 2.28 (s, 3H, CH₃).

Приклад 18 - приготування 5-[(2-флуорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-17)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 2-флуорбензилброміду (0,349 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (37 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 209-211 °C; вихід: 67%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.01 (br s, 1H, H₄), 8.41-8.33 (m, 2H, аром. Н), 8.06 (dd, 1H, H₆, J = 6,8, 1,6 Гц), 7.74 (d, 1H, H₇, J = 6,8 Гц), 7.52-7.21 (m, 7H, аром. Н), 5.76 (s, 2H, CH₂).

Приклад 19 - приготування 5-[(3-флуорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-18)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 3-флуорбензилброміду (0,349 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (34 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 228-230°C; вихід: 55%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.12 (d, 1H, H₄, J = 1,5 Гц), 8.41-8.33 (m, 2H, аром. Н), 8.20 (dd, 1H, H₆, J = 6,7, 1,5 Гц), 7.74 (d, 1H, H₇, J = 6,7 Гц), 7.52-7.15 (m, 7H, аром. Н), 5.67 (s, 2H, CH₂).

Приклад 20 - приготування 5-[(4-флуорфеніл)метил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-19)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-флуорбензилхлориду (0,267 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (19 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 205-206°C; вихід: 56%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.11 (d, 1H, H₄, J = 1,7 Гц), 8.40-8.33 (m, 2H, аром. Н), 8.18 (dd, 1H, H₆, J =

6,8, 1,7 Гц), 7,73 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,61-7,37 (m, 5H, аром. H), 7,30-7,18 (m, 2H, аром. H), 5,64 (s, 2H, CH₂).

Приклад 21 - приготування 5-[[4-(1,1-диметилетил)феніл]метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-16)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-трет-бутилбензилброміду (0,419 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (23 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 213-215°C; вихід: 49%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (d, 1H, H4, J = 1,6 Гц), 8,39-8,33 (m, 2H, аром. H), 8,17 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,6 Гц), 7,71 (d, 1H, H7, J = 6,7 Гц), 7,53-7,35 (m, 7H, аром. H), 5,61 (s, 2H, CH₂), 1,24 (s, 9H, (CH₃)₃).

Приклад 22 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-22)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-бромбензилброміду (0,461 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (26 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 212-214°C; вихід: 45%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,09 (brs, 1H, H4), 8,40-8,33 (m, 2H, аром. H), 8,17 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Гц), 7,73 (d, 1H, H7, J = 6,9 Гц), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,52-7,37 (in, 5H, аром. H), 5,64 (s, 2H, CH₂).

Приклад 23 - приготування 4-[(2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)метил]-бензонітрилу (GPJN-23)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-бромметил-бензонітрилу (0,362 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація двічі з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (25 мл) дає блідооранжеві кристали; точка плавл. 93°C (розкл.); вихід: 34%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,10 (d, 1H, H4, J = 1,5 Гц), 8,40-8,33 (m, 2H, аром. H), 8,18 (dd, 1H, H6, J = 6,9, 1,5 Гц), 7,91-7,85 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,75 (d, 1H, H7, J = 6,9 Гц), 7,61-7,55 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,52-7,37 (t, 3H, аром. H), 5,77 (s, 2H, CH₂).

Приклад 24 - приготування 2-феніл-5-[[4-(трифлуорметил)феніл]метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-24)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-(трифлуорметил)бензилброміду (0,441 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (20 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 230-232°C; вихід: 50%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12 (d, 1H, H4, J = 1,6 Гц), 8,40-8,33 (m, 2H, аром. H), 8,19 (dd, 1H, H6, J = 6,9, 1,6 Гц), 7,81-7,73 (m, 3H, аром. H), 7,65-7,59 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,53-7,38 (t, 3H, аром. H), 5,78 (s, 2H, CH₂).

Приклад 25 - приготування 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин-гідрохлориду (GPJN-9 x HCl)

98 мг 5-(4-хлорбензил)-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-9) розчиняють у сухому ДХМ (18

мл) і до розчину додають один еквівалент HCl (1M у діетиловому етері). Через 2 год. осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи 70% гідрохлориду - безбарвні кристали; точка плавл. 147-148°C (розкл.).

Приклад 26 - приготування 5-[(5-хлор-2-тіеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-25)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 2-хлор-5-хлорметилтіофену (0,308 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (50 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 215-216°C; вихід: 39%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (d, 1H, H4, J = 1,5 Гц), 8,40-8,33 (m, 2H, аром. H), 8,19 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Гц), 7,74 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,55-7,37 (m, 3H, аром. H), 7,28 (d, 1H, тіофен-H, J = 3,8 Гц), 7,08 (d, 1H, тіофен-H, J = 3,8 Гц), 5,81 (s, 2H, CH₂).

Приклад 27 - приготування 5-(2-нафталінілметил)-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-26)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 2-бромметил-нафталіну (0,408 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші етилацетату (20 мл) і етанолу (8 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 267°C; вихід: 36%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17 (d, 1H, H4, J = 1,7 Гц), 8,40-8,33 (m, 2H, аром. H), 8,23 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,7 Гц), 7,99-7,87 (m, 4H, аром. H), 7,74 (d, 1H, H7, J = 6,7 Гц), 7,60-7,37 (m, 6H, аром. H), 5,84 (s, 2H, CH₂).

Приклад 28 - приготування 2-феніл-5-(4-фенілбутил)-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-27)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 1-хлор-4-фенілбутану (0,311 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (11 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 119-120°C; вихід: 53%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (d, 1H, H4, J = 1,4 Гц), 8,40-8,33 (m, 2H, аром. H), 8,07 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,4 Гц), 7,70 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,52-1,37 (m, 3H, аром. H), 7,31-7,10 (t, 5H, аром. H), 4,46 (t, 2H, CH₂, J = 7,1 Гц), 2,62 (t, 2H, CH₂, J = 7,6 Гц), 2,00-1,85 (t, 2H, CH₂), 1,63-1,46 (t, 2H, CH₂).

Приклад 29 - приготування 5-(3-метил-2-бутеніл)-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-28)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-бром-2-метилбут-2-ену (0,275 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (11 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 162-163°C; вихід: 58%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (d, 1H, H4, J = 1,7 Гц), 8,40-8,33 (m, 2H, аром. H), 7,99 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,7 Гц), 7,71 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,52-7,37 (m, 3H, аром. H), 5,57-5,47 (m, 1H, = CH), 5,06 (br d, 2H, CH₂, J = 7,4 Гц), 1,86 (br s, 3H, CH₃), 1,77 (br s, 3H, CH₃).

Приклад 30 - приготування 5-етил-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-29)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і етильодиду (0,288 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (5 мл) і етилацетату (12 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 158°C; вихід: 22%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (d, 1Н, Н4, J = 1,6 Гц), 8,40-8,33 (m, 2Н, аром. Н), 8,09 (dd, 1Н, Н6, J = 6,8, 1,6 Гц), 7,71 (d, 1Н, Н7, J = 6,8 Гц), 7,52-7,36 (m, 3Н, аром. Н), 4,47 (q, 2Н, СН₂, J=7,3 Гц), 1,52 (t, 3Н, СН₃, J=7,3 Гц).

Приклад 31 - приготування 5-[2-біс(1-метилетил)аміно]етил]-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-30)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г), і 2-(діізопропіламіно)етилхлорид-гідрохлориду (0,369 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (10 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 151-152°C; вихід: 57%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (d, 1Н, Н4, J = 1,5 Гц), 8,39-8,33 (m, 2Н, аром. Н), 7,99 (dd, 1Н, Н6, J = 6,8, 1,5 Гц), 7,67 (d, 1Н, Н7, J = 6,8 Гц), 7,51-7,36 (m, 3Н, аром. Н), 4,36 (t, 2Н, СН₂, J = 5,4 Гц), 3,04-2,84 (m, 4Н, 2 x СН і СН₂), 0,78 (d, 12Н, 4 x СН₃, J = 6,6 Гц).

Приклад 32 - приготування 2-феніл-5-(4-піридинілметил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-31)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г), і 4-хлорметилпіридин-гідрохлориду (0,303 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (15 мл) дає безбарвні кристали (гігроскопічні); вихід: 25%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,09 (d, 1Н, Н4, J = 1,6 Гц), 8,60-8,57 (m, 2Н, піридин-Н2/6), 8,40-8,33 (m, 2Н, аром. Н), 8,17 (dd, 1Н, Н6, J = 6,8, 1,6 Гц), 7,67 (d, 1Н, Н7, J = 6,8 Гц), 7,52-7,37 (m, 3Н, аром. Н), 7,31-7,28 (m, 2Н, піридин-Н3/5), 5,74 (s, 2Н, СН₂).

Приклад 33 - приготування 2-феніл-5-(2-піридинілметил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-34)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 2-хлорметилпіридин-гідрохлориду (0,303 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (17 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 102-103°C; вихід: 44%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (d, 1Н, Н4, J = 1,4 Гц), 8,53 (ddd, 1Н, піридин-Н6, J = 4,7, 1,7, 0,8 Гц), 8,40-8,33 (m, 2Н, аром. Н), 8,13 (dd, 1Н, Н6, J = 6,8, 1,4 Гц), 7,90-7,82 (m, 1Н, піридин-Н4), 7,72 (d, 1Н, Н7, J = 6,8 Гц), 7,52-7,33 (m, 5Н, аром. Н), 5,79 (s, 2Н, СН₂).

Приклад 34 - приготування 2-феніл-5-(3-піридинілметил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-35)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 3-хлорметилпіридин-гідрохлориду (0,303 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (41 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 53°C (розкл.); вихід: 46%;

¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,14 (d, 1Н, Н4, J = 1,6 Гц), 8,76 (br d, 1Н, піридин-Н2), 8,57 (dd, 1Н, піридин-Н6, J = 4,8, 1,6 Гц), 8,40-8,33 (m, 2Н, аром. Н), 8,22 (dd, 1Н, Н6, J = 6,8, 1,6 Гц), 7,90-7,84 (m, 1Н, піридин-Н4), 7,74 (d, 1Н, Н7, J = 6,8 Гц), 7,52-7,38 (m, 45Н, аром. Н), 5,71 (s, 2Н, СН₂).

Приклад 35 - приготування 5-([1,1'-біфеніл]-4-ілметил)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-32)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-хлорметил-біфенілу (0,374 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші етилацетату (50 мл) і етанолу (1,5 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 247-248°C; вихід: 65%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,14 (d, 1Н, Н4, J = 1,4 Гц), 8,40-8,33 (m, 2Н, аром. Н), 8,22 (dd, 1Н, Н6, J = 6,8, 1,4 Гц), 7,75 (d, 1Н, Н7, J = 6,8 Гц), 7,72-7,30 (m, 12Н, аром. Н), 5,71 (s, 2Н, СН₂).

Приклад 36 - приготування 2-феніл-5-(1-фенілетил)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-33)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 1-фенілетилброміду (0,341 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (40 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 190-192°C; вихід: 57%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,13 (d, 1Н, Н4, J = 1,6 Гц), 8,39-8,33 (m, 2Н, аром. Н), 8,19 (dd, 1Н, Н6, J = 6,7, 1,6 Гц), 7,70 (d, 1Н, Н7, J = 6,7 Гц), 7,53-7,31 (m, 8Н, аром. Н), 6,01 (q, 1Н, СН, J = 7,0 Гц), 2,04 (d, 3Н, СН₃, J = 7,0 Гц).

Приклад 37 - приготування 5-(1-нафталінілметил)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-36)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 1-хлорметил-нафталіну (0,326 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (45 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 191°C; вихід: 73%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,08 (d, 1Н, Н4, J = 1,5 Гц), 8,39-8,33 (m, 2Н, аром. Н), 8,23-8,15 (m, 2Н, аром. Н), 7,75 (d, 1Н, Н7, J = 6,8 Гц), 7,68-7,37 (m, 6Н, аром. Н), 7,25 (br d, 1Н, аром. Н, J = 6,6 Гц), 6,22 (s, 2Н, СН₂).

Приклад 38 - приготування 5-(циклогексилметил)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-37)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і циклогексилметилброміду (0,327 г, 1,2 екв.) з підігріванням при 80°C.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (14 мл) дає безбарвні кристал; точка плавл. 188-189°C; вихід: 36%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (d, 1Н, Н4, J = 1,5 Гц), 8,39-8,33 (m, 2Н, аром. Н), 8,03 (dd, 1Н, Н6, J = 6,6, 1,5 Гц), 7,69 (d, 1Н, Н7, J = 6,6 Гц), 7,52-7,37 (m, 3Н, аром. Н), 4,28 (d, 2К, СН₂, J = 7,4 Гц), 2,02-0,92 (m, 11Н, циклогексил Н).

Приклад 39 - приготування 5-(3-метилбутил)-2-феніл-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-38)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-феніл-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 1-бром-3-метилбутану (0,279 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (17 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 207°C; вихід: 37%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (d, 1H, H4, J = 1,5 Гц), 8,40-8,34 (m, 2H, аром. H), 8,09 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Гц), 7,70 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,52-7,37 (m, 3H, аром. H), 4,45 (t, 2H, CH₂, J = 7,4 Гц), 1,87-1,75 (m, 2H, CH₂), 1,53 (гепт, 1H, CH, J = 6,6 Гц), 0,94 (d, 6H, (CH₃)₂).

Приклад 40 - приготування 2-(2,6-дифлуорфеніл)-5-[(4-флуорфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-39)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-(2,6-дифлуорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-флуорбензилхлориду (0,225 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (10 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 104-105°C; вихід: 48%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,26 (d, 1H, H4, J = 1,4 Гц), 8,26 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,4 Гц), 7,81 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,61-7,45 (т, 3H, аром. H), 7,30-7,13 (т, 4H, аром. H), 5,69 (s, 2H, CH₂).

Приклад 41 - приготування 2-(2,6-дифлуорфеніл)-5-[(2,4-дифлуорфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-40)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-(2,6-дифлуорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 2,4-дифлуорбензилброміду (0,322 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (8 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 186-188°C; вихід: 29%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,16 (br s, 1H, H4), 8,18 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,3 Гц), 7,82 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,64-7,11 (m, 6H, аром. H), 5,78 (s, 2H, CH₂).

Приклад 42 - приготування 2-(2,6-дифлуорфеніл)-5-[(2,4,6-трифлуорфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-41)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-(2,6-дифлуорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,200 г) і 2,4,6-трифлуорбензилброміду (0,234 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (8 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 186-187°C; вихід: 26%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,06 (brs, 1H, H4), 8,08 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,6 Гц), 7,81 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,61-7,46 (т, 1H, H4'), 7,42-7,13 (т, 4H, H3'/5'/3''/5''), 5,82 (s, 2H, CH₂).

Приклад 43 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-етил-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-48)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), пропіонової кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (25 г) гріють при 150°C протягом 1 год. і потім при 190°C ще 2 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш підлучують доданням 2N NaOH і екстрагують етилацетатом (100 мл) шість разів. Об'єднані органічні фази сушать (Na₂SO₄) і випарюють, одержуючи сирий продукт, який рекристалізують з етилацетату (100 мл), одержуючи 56% 2-етил-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді білого порошку. 2-етил-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,245 г) розчиняють у сухому ДМФ (6 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають 33%-й водний гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують 15 хвил. Додають порціями 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (50 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи суміш сирих продуктів.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (6 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 149-151 °C (розкл.); вихід: 47%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-cl₆) δ 8,89 (d, 1H, H4, J = 1,5 Гц), 8,09 (dd, 1H, H6, J = 6,8; 1,5 Гц), 7,62-7,54 (m, 3H, аром. H), 7,39-7,32 (AA'BB', 2H, аром. H), 5,60 (s, 2H, CH₂), 2,84 (q, 2H, CH₂, J=7,5Гц), 1,30 (t, 3H, CH₃, J = 7,5 Гц).

Приклад 44 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-хлорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-54)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), 2-хлорбензойної кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (25 г) гріють при 190°C протягом 3 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш підлучують доданням 2N NaOH і одержаний осад збирають фільтруванням і сушать. Сирий продукт рекристалізують з суміші води (100 мл) і етанолу (17 мл), одержуючи 67% 2-(2-хлорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді білуватого порошку.

2-(2-хлорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,383 г) розчиняють у сухому ДМФ (10 мл) і одержаний розчин охолоджують 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хвил. Потім порціями додають 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (80 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (25 мл) дає блідооранжевий порошок; точка плавл. 190-192°C; вихід: 33%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21 (d, 1H, H4, J = 1,6 Гц), 8,22 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,6 Гц), 8,09-8,02 (m, 1H, аром. H), 7,80 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,65-7,51 (т, 3H, аром. H), 7,46-7,38 (т, 4H, аром. H), 5,67 (s, 2H, CH₂).

Приклад 45 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-хлорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-55)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), 3-хлорбензойної кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (25 г) гріють при 190°C 3 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш підлучують доданням 2N NaOH і одержаний осад збирають фільтруванням і сушать. Сирий продукт рекристалізують з суміші води (100 мл) і етанолу (180 мл), одержуючи 63% 2-(3-хлорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді білого порошку. 2-(3-хлорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,333 г) розчиняють у сухому

ДМФ (10 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хвил. Потім порціями додають 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (80 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (45 мл) дає безбарвний порошок; точка плавл. 155-157°C; вихід: 42%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,16 (d, 1H, H₄, J = 1,5 Гц), 8,35-8,28 (m, 2H, аром. H), 8,20 (dd, 1H, H₆, J = 6,9, 1,5 Гц), 7,80 (d, 1H, H₇, J = 6,9 Гц), 7,64-7,38 (m, 6H, аром. H), 5,66 (s, 2H, CH₂).

Приклад 46 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(4-хлорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-56)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), 4-хлорбензойної кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (25 г) гріють при 190°C 3 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш підлужують доданням 2N NaOH і одержаний осад збирають фільтруванням і сушать. Сирий продукт рекристалізують з суміші води (100 мл) і етанолу (110 мл), одержуючи 47% 2-(4-хлорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді безбарвного порошку.

2-(4-хлорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,383 г) розчиняють у сухому ДМФ (10 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хвил. Потім порціями додають 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (80 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (25 мл) дає білуватий порошок; точка плавл. 214-215°C; вихід: 67%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,13 (d, 1H, H₄, J = 1,6 Гц), 8,39-8,32 (AA'BB', 2H, аром. H), 8,18 (dd, 1H, H₆, J = 6,9, 1,6 Гц), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,56-7,49 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,44-7,38 (AA'BB', 2H, аром. H), 5,65 (s, 2H, CH₂).

Приклад 47 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-піридиніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-58)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), піколінової кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (25 г) гріють при 190°C 3 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш підлужують доданням твердого NaOH і одержаний осад збирають фільтруванням і сушать. Сирий продукт рекристалізують з суміші води (50 мл) і етанолу (7 мл), одержуючи 55% 2-(2-піридиніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді білуватого порошку.

2-(2-піридиніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,327 г) розчиняють у сухому ДМФ (10 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш

перемішують 15 хвил. Потім порціями додають 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують протягом 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (80 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з суміші етилацетату (75 мл) і етанолу (10 мл) дає блідокоричневі кристали; точка плавл. 256-258°C; вихід: 43%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21 (d, 1H, H₄, J = 1,4 Гц), 8,68 (ddd, 1H, піридин-H₆), 8,40 (ddd, 1H, піридин-H), 8,20 (dd, 1H, H₆, J = 6,8, 1,4 Гц), 7,89 (ddd, H, піридин-H), 7,79 (d, 1H, H₇, J = 6,8 Гц), 7,65-7,58 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,45-7,37 (т, 3H, аром. H), 5,68 (s, 2H, CH₂).

Приклад 48 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-піридиніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-57)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), нікотинової кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (25 г) гріють при 190°C 3 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш підлужують доданням твердого NaOH і одержаний розчин випарюють. Залишок екстрагують двічі етилацетатом (2 x 200 мл) і об'єднані органічні фази сушать (Na₂SO₄) і випарюють. Сирий продукт рекристалізують з суміші етилацетату (50 мл) і етанолу (13 мл), одержуючи 34% 2-(3-піридиніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді білуватого порошку.

2-(3-Піридиніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,327 г) розчиняють у сухому ДМФ (10 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хвил. Потім додають порціями 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (80 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл), етилацетату (75 мл) і етанолу (20 мл) дає блідожовтий порошок; точка плавл. 270-272°C; вихід: 40%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,49 (m, 1H, піридин-H₂), 9,18 (d, 1H, H₄, J = 1,5 Гц), 8,65-8,60 (m, 2H, аром. H), 8,21 (dd, 1H, H₆, J = 6,8, 1,5 Гц), 7,79 (d, 1H, H₇, J = 6,8 Гц), 7,65-7,58 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,54-7,38 (пл, 3H, аром. H), 5,66 (s, 2H, CH₂).

Приклад 49 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(4-піридиніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-49)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), ізонікотинової кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (25 г) гріють при 190°C 3 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш підлужують доданням твердого NaOH і одержаний осад збирають фільтруванням і сушать. Сирий продукт рекристалізують з води (55 мл), одержуючи 84% 2-(4-піридиніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді оранжевого порошку.

2-(4-піридил)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,327 г) розчиняють у сухому ДМФ (11 мл.) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хвил. Потім додають порціями 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують протягом 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (80 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (75 мл) дає блідо-коричневий порошок; точка плавл. 190-194°C (розкл.); вихід: 40%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,25 (d, 1H, H₄, J = 1,4 Гц), 8,70-8,67 (m, 2H, піридин-H2/6), 8,25-8,20 (m, 3H, аром. H), 7,83 (d, 1H, H₇, J = 6,8 Гц), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,45-7,39 (AA'BB', 2H, аром. H), 5,68 (s, 2H, CH₂).

Приклад 50 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-тієніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-53)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), тіофен-2-карбонової кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (25 г) гріють при 190°C 3 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш нейтралізують доданням твердого NaOH і одержаний осад збирають фільтруванням і сушать. Сирий продукт рекристалізують з суміші води (50 мл) і етанолу (25 мл), одержуючи 30% 2-(2-тієніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді блідожовтих кристалів.

2-(2-тієніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,335 г) розчиняють у сухому ДМФ (10 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують 15 хвил. Потім порціями додають 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (80 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з етил ацетату (70 мл) дає блідожовтий порошок; точка плавл. 230-231 °C; вихід: 24%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,01 (d, 1H, H₄, J = 1,5 Гц), 8,16 (dd, 1H, H₆, J = 6,8, 1,5 Гц), 7,81 (dd, 1H, тіофен-H, J = 3,6, 1,4 Гц), 7,67 (d, 1H, H₇, J = 6,8 Гц), 7,64-7,57 (m, 3H, аром. H), 7,43-7,37 (AA'BS', 2H, аром. H), 5,63 (s, 2H, CH₂).

Приклад 51 - приготування 2-бензил-5-[(4-бромфеніл)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-67)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), фенілоцтової кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (25 г) гріють при 120°C протягом 1 год. і потім при 150°C ще 12 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш підлужують доданням твердого NaOH і одержаний осад збирають фільтруванням і сушать. Сирий продукт рекристалізують з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (76 мл), одержуючи 57% 2-бензил-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді безбарвного порошку.

2-бензил-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,500 г) розчиняють у сухому ДМФ (5 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хвил. Потім порціями додають 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (80 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з суміші етилацетату (50 мл) і етанолу (6,5 мл) дає блідожовтий порошок; точка плавл. 232-233°C; вихід: 46%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94 (d, 1H, H₄, J = 1,4 Гц), 8,10 (dd, 1H, H₆, J = 6,8, 1,4 Гц), 7,61-7,39 (т, 3H, аром. H), 7,38-7,10 (т, 7H, аром. H), 5,65 (s, 2H, 5-CH₂), 4,17 (s, 2H, 2-CH₂).

Приклад 52 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(1-нафталініл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-62)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), 1-нафтойної кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (25 г) гріють при 190°C 3 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш підлужують доданням твердого NaOH і одержаний осад збирають фільтруванням і сушать. Сирий продукт рекристалізують з суміші води (100 мл) і етанолу (130 мл), одержуючи 47% 2-(1-нафталініл)-1 (3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді білуватого порошку.

2-(1-нафталініл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,409 г) розчиняють у сухому ДМФ (10 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують 15 хвил. Потім порціями додають 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують протягом 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (80 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл), етилацетату (50 мл) і етанолу (5 мл) дає блідожовтий порошок; точка плавл. 210-213°C (розкл.); вихід: 22%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,73 (m, 1H, аром. H), 9,22 (d, 1H, H₄, J = 1,6 Гц), 8,52 (dd, 1H, аром. H, J = 7,2, 1,4 Гц), 8,23 (dd, 1H, H₆, J = 6,8, 1,6 Гц), 8,03-7,95 (m, 2H, аром. H), 7,83 (d, 1H, H₇, J = 6,8 Гц), 7,65-7,41 (m, 7H, аром. H), 5,68 (s, 2H, CH₂).

Приклад 53 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-нафтаніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-63)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), 2-нафтойної кислоти (1 екв.) і поліфосфорної кислоти (25 г) гріють при 190°C 3 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш підлужують доданням твердого NaOH і одержаний осад збирають фільтруванням і сушать. Сирий продукт рекристалізують з суміші води (100 мл) і етанолу (400 мл), одержуючи 28% 2-(2-нафталінілу)-1 (3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді білуватого порошку.

2-(2-нафталініл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,409 г) розчиняють у сухому ДМФ (10 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хвил. Потім порціями додають 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (80 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт. Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (60 мл) дає блідооранжевий порошок; точка плавл. 133-138°C (розкл.); вихід: 52%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-4) δ 9,13 (d, 1H, H4, J = 1,4 Гц), 8,93 (br s, 1H, аром. Н), 8,51 (dd, 1H, аром. Н, J = 8,6, 1,6 Гц), 8,19 (dd, 1H, H6, J = 6,7, 1,4 Гц), 8,10-7,90 (m, 3H, аром. Н), 7,76 (d, 1H, H7, J = 6,7 Гц), 7,65-7,50 (т, 4H, аром. Н), 7,52-7,39 (AA'BB', 2H, аром. Н), 5,67 (s, 2H, CH₂).

Приклад 54 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-52)

Суміш 3,4-діамінопіридину (1,00 г), 2-флуорбензойної кислоти (1 екв.) і поліфос-форної кислоти (25 г) гріють при 190°C 3 год. з перемішуванням. Потім суміш охолоджують до зовнішньої температури і вливають у лід/воду. Одержану суміш підлужують доданням 2N NaOH і одержаний осад збирають фільтруванням і сушать. Сирий продукт рекристалізують з суміші води (100 мл) і етанолу (20 мл), одержуючи 87% 2-(2-флуорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину у вигляді білуватого порошку.

2-(2-флуорфеніл)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,355 г) розчиняють у сухому ДМФ (7 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хвил. Потім порціями додають 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (80 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (25 мл) дає білуватий порошок; точка плавл. 156°C; вихід: 53%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,18 (d, 1H, H4, J = 1,6 Гц), 8,35-8,26 (пл, 1H, аром. Н), 8,20 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,6 Гц), 7,78 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,64-7,58 (AA'BB', 2H, аром. Н), 7,52-7,24 (m, 5H, аром. Н), 5,66 (s, 2H, CH₂).

Приклад 55 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-[(1Е)-2-фенілетеніл]-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-81)

Суміш 3,4-діамінопіридину (0,500 г) і коричної кислоти (2,036 г, 3 екв.) гріють при 160°C 24 год. з перемішуванням. Одержану суміш охолоджують до зовнішньої температури і промивають діізопропіловим етером. Твердий залишок розчиняють в етилацетаті і одержаний розчин екстрагують 2N водним розчином гідроксиду натрію. Органічну фазу сушать і випарюють, одержуючи 0,580 г блідокоричневої твердої речовини. Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (31

мл) дає 30% 2-[(1Е)-2-фенілетеніл]-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину як білуватого порошку.

2-[(1Е)-2-фенілетеніл]-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,250 г) розчиняють у сухому ДМФ (3 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують протягом 15 хвил. Потім порціями додають 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (30 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (35 мл) дає блідокоричневий порошок; точка плавл. 212-214°C (розкл.); вихід: 27%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (d, 1H, H4, J = 1,6 Гц), 8,15 (dd, 1H, H6, J = 6,6, 1,6 Гц), 7,83 (d, 1H, CH, J = 16,2 Гц), 7,72-7,59 (m, 5H, аром. Н), 7,48-7,30 (m, 6H), 5,63 (s, 2H, CH₂).

Приклад 56 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-[(фенілітіо)метил]-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-83)

Суміш 3,4-діамінопіридину (0,500 г) і фенілітіооцтової кислоти (2,312 г, 3 екв.) гріють при 160°C протягом 6 год. з перемішуванням. Одержану суміш охолоджують до зовнішньої температури і промивають діізопропіловим етером. Твердий залишок розчиняють в етилацетаті і одержаний розчин екстрагують 2N водним розчином гідроксиду натрію. Органічну фазу сушать і випарюють, одержуючи 0,520 г блідокоричневої твердої речовини. Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (20 мл) і етилацетату (16 мл) дає 32% 2-[(фенілітіо)метил]-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину як білуватого порошку.

2-[(фенілітіо)метил]-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридин (0,300 г) розчиняють у сухому ДМФ (5 мл) і одержаний розчин охолоджують до 0°C. Додають водний 33%-й гідроксид натрію (1,5 екв.) і суміш перемішують 15 хвил. Потім порціями додають 4-бромбензилбромід (1,2 екв.) і одержану суміш перемішують 24 год. при кімнатній температурі. Додають воду (50 мл), осад збирають фільтруванням і сушать, одержуючи сирий продукт. Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (30 мл) дає блідокоричневий порошок; точка плавл. 168-170°C (розкл.); вихід: 32%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (d, 1H, H4, J = 1,6 Гц), 8,16 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,6 Гц), 7,67 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,63-7,56 (AA'BB', 2H, аром. Н), 7,48-7,14 (т, 6H, аром. Н), 7,18-7,09 (т, 1H, аром. Н), 5,63 (s, 2H, N-CH₂), 4,41 (s, 2H, S-CH₂).

Приклад 57 - приготування 5-[(1,1'-біфеніл)-4-ілметил]-2-(2-флуорфеніл)-5Н-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-110)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-(2-флуорфенілу)-1(3)Н-імідазо[4,5-с]піридину (0,263 г) і 4-хлорметилбіфенілу (0,300 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з етилацетату (55 мл) дає безбарвні голки; точка плавл. 216°C; вихід: 35%; ¹Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-4) δ 9,23 (d, 1H, H4, J = 1,6 Гц), 8,36-8,23 (m, 2H, аром. Н), 7,80 (d, 1H, H7,

J = 6,6 Гц), 7,73-7,24 (m, 12H, аром. H), 5,73 (s, 2H, CH₂).

Приклад 58 - приготування 5-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-112)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-(2-флуорфеніл)-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-хлорбензилхлориду (0,272 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (25 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 167°C; вихід: 53%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,18 (d, 1H, H4, J = 1,4 Гц), 8,35-8,26 (m, 1H, аром. H), 8,21 (dd, 1H, H6, J = 6,6, 1,4 Гц), 7,78 (d, 1H, H7, J = 6,6 Гц), 7,53-7,24 (m, 7H, аром. H), 5,68 (s, 2H, CH₂).

Приклад 59 - приготування 2-(2-флуорфеніл)-5-[(4-йодифеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-113)

Готують, як у Прикладі 3, з 2-(2-флуорфеніл)-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-Йодобензилброміду (0,501 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (25 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 181°C; вихід: 75%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17 (d, 1H, H4, J = 1,6 Гц), 8,35-8,26 (m, 1H, аром. H), 8,19 (dd, 1H, H6, J = 6,6, 1,6 Гц), 7,81-7,74 (m, 3H, аром. H), 7,52-7,23 (m, 5H, аром. H), 5,64 (s, 2H, CH₂).

Приклад 60 - приготування 5-[(4-(1,1-диметилетил)феніл)метил]-2-(2-флуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-114)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-(2-флуорфеніл)-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) і 4-трет-бутилбензилброміду (0,384 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (58 мл) дає безбарвні кристали; точка плавл. 235°C; вихід: 59%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17 (d, 1H, H4, J = 1,6 Гц), 8,35-8,26 (m, 1H, аром. H), 8,21 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,6 Гц), 7,77 (d, 1H, H7, J = 6,8 Гц), 7,52-7,24 (m, 7H, аром. H), 5,64 (s, 2H, CH₂), 1,25 (s, 9H, (CH₃)₃).

Приклад 61 - приготування 5-[(1,1'-біфеніл)-4-ілметил]-2-(1-нафталініл)-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-115)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 2-(1-нафталініл)-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,303 г) і 4-хлорметилбіфенілу (0,300 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (5 мл) і етилацетату (43 мл) дає білуватий порошок; точка плавл. 216°C; вихід: 23%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,77-9,71 (m, 1H, аром. H), 9,28 (d, 1H, H4, J = 1,6 Гц), 8,53 (dd, 1H, аром. H, J = 7,2, 1,2 Гц), 8,29 (dd, 1H, H6, J = 6,6, 1,6 Гц), 8,02-7,32 (m, 15H, аром. H), 5,75 (s, 2H, CH₂).

Приклад 62 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(феноксиметил)-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-82)

Готують, як у Прикладі 56, використовуючи феноксіоцтову кислоту замість фенілтіооцтової кислоти.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл) і етилацетату (30 мл) дає білуватий порошок; точка плавл. 168-169°C; вихід: 31%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,13 (d, 1H, H4, J = 1,5 Гц), 8,19 (dd, 1H, H6, J = 6,8, 1,5 Гц), 7,72 (d, 1H,

H7, J = 6,8 Гц), 7,63-7,56 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,42-7,35 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,31-6,86 (m, 5H, аром. H), 5,65 (s, 2H, N-CH₂), 5,28 (s, 2H, O-CH₂).

Приклад 63 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-4-хлор-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-96)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 4-хлор-2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,425 г) і 4-бромбензил броміду (0,270 г, 1,2 екв.).

Очищення колонною хроматографією (ДХМ: метанол = 20:1) дає безбарвні кристали; точка плавл. 245-250°C; вихід: 11%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,44 (d, 1H, H6, J = 6,7 Гц), 8,40-8,33 (m, 2H, аром. H), 7,83 (d, 1H, H7, J = 6,7 Гц), 7,63-7,57 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,55-7,43 (т, 3H, аром. H), 7,21-7,15 (AA'BB', 2H, аром. H), 5,88 (s, 2H, CH₂).

Приклад 64 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-4-гідрокси-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN-95) (= 5-[(4-бромфеніл)метил]-1,4-дигідро-4-оксо-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин)

5-[(4-бромфеніл)метил]-4-хлор-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-96) (Приклад 63) (0,200 г) розчиняють у ДМФ (5 мл) і додають 2N водний розчин гідроксиду натрію (10 мл). Одержану суміш гріють при 60°C протягом 24 год. Додають воду (50 мл) і одержану суміш нейтралізують доданням 2N HCl. Осад збирають фільтруванням, одержуючи сирий продукт.

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (25 мл) і етилацетату (23 мл) дає безбарвний порошок; точка плавл. 268-270°C; вихід: 81%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,17-8,13 (m, 2H, аром. H), 7,59-7,44 (m, 6H, аром. H), 7,28-7,23 (AA'BB', 2H, аром. H), 6,67 (br d, 2H, H7, J = 6,8 Гц), 5,21 (s, 2H, CH₂).

Приклад 65 - приготування 5-[(4-бромфеніл)метил]-7-хлор-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридину (GPJN- i 03)

Готують, як описано у Прикладі 3, з 7-хлор-2-феніл-1(3)H-імідазо[4,5-с]піридину (0,300 г) (готують, як описано у Прикладі 2, з 5-хлор-3,4-діамінопіридину і бензойної кислоти) і 4-бромбензилброміду (0,240 г, 1,2 екв.).

Рекристалізація з суміші діізопропілового етеру (10 мл), етилацетату (35 мл) і етанолу (2 мл) дає білуваті кристали; точка плавл. 215-217°C; вихід: 48%; ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,17 (d, 1H, H4, J = 1,2 Гц), 8,56 (d, 1H, H6, J = 1,2 Гц), 8,40-8,33 (m, 2H, аром. H), 7,65-7,59 (AA'BB', 2H, аром. H), 7,54-7,44 (т, 5H, аром. H), 5,65 (s, 2H, CH₂).

Наведені нижче додаткові сполуки приготують, як це було описано вище у Прикладах:

5-[(2-бромфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-42)

5-[(3-бромфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-43)

2-[(2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)метил]-бензонітрил (GPJN-44)

3-[(2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл)метил]-бензонітрил (GPJN-45)

2-феніл-5-[[2-(трифлуорметил)феніл]метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-46)

2-феніл-5-[[3-(трифлуорметил)феніл]метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-47)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-флуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (CPIM-50)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-флуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-51)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-метилфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-59)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-метилфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-60)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(4-метилфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-61)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-метоксифеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-64)
 2-(3-бромфеніл)-5-[(4-бромфеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-65)
 N,N-диметил-3-[5-[(4-бромфеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин-2-іл]-бензамін (GPJN-66)
 5-[(4-йодофеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-68)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-йодофеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-69)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-бромфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-70)
 5-(2-етилбутил)-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-72)
 5-(2-феноксиетил)-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-73)
 5-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-74)
 2-феніл-5-(3-феніл-2-пропеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-75)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2-фенілетил)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-76)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-фенілпропіл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-77)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3,5-дибромфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-78)
 2-(3-бромфеніл)-5-[(4-йодофеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-79)
 2-(3-бромфеніл)-5-[(4-хлорфеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-80)
 2-(3-бромфеніл)-5-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-84)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(4-фенілбутил)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-85)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(5-бром-2-феніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-86)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(3-(трифлуорметил)феніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-87)
 2-феніл-5-[[4-(трифлуорметокси)феніл]метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-88)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2,3,6-трифлуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-89)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-2-(2,5-дифлуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-90)
 7-бром-5-[(4-бромфеніл)метил]-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-91)
 4-[2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин-5-іл]-бензойна кислота (GPJN-94)
 2-бензил-5-(2-фенілетил)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-98)

2-(3-бромфеніл)-5-(3-фенілпропіл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-99)
 2-(3-бромфеніл)-5-(2-феноксиетил)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-100)
 5-[(4-бромфеніл)метил]-7-метил-2-феніл-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-104)
 5-бензил-2-(2-флуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-105)
 2-(2-флуорфеніл)-5-[(2-метилфеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-106)
 2-(2-флуорфеніл)-5-[(3-метилфеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-107)
 2-(2-флуорфеніл)-5-[(4-метилфеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-108)
 5-[(1,1'-біфеніл)-4-ілметил]-2-[(фенілтіо)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPJN-111)
 5-[(3,4-дифлуорфеніл)метил]-2-(2,6-дифлуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPC-10)
 5-[(2,4-дифлуорфеніл)метил]-2-(3-флуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPC-11)
 5-[(2,4-дифлуорфеніл)метил]-2-(2,3,6-трифлуорфеніл)-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPC-12)
 2-(2,5-дифлуорфеніл)-5-[(2,4-дифлуорфеніл)метил]-5H-імідазо[4,5-с]піридин (GPC-13)

ЧАСТИНА В

Методологія визначення антивірусної і цитостатичної активності

Клітини і віруси

До клітин бичачої нирки Madin-Darby (MDBK) у модифікованому середовищі Dulbecco's Eagle (DMEM) додавали вільну від BVDV 5%-ну сироватку бичачого зародка (DMEM-FCS) при 37°C у зволоженій атмосфері з 5% CO₂. Для оцінювання антивірусної активності у клітинах MDBK використовували BVDV-1 (штам PE515). Клітини Веро були поміщені у ті ж умови, що і клітини MDBK, і були інфіковані вірусом коксаки В3 (штам Nancy).

Визначення цитостатичної дії на клітини MDBK

Дія ліків на клітини MDBK, що зростали експоненційно, оцінювали за такою процедурою. Клітини були посіяні з густиною 5000 кліт./комірка в 96-коміркових платах у середовищі MEM (Gibco) з доданням 10%-ної сироватки бичачого зародка, 2 мМ L-дошиці MEM (Gibco) з доданням 10%-ної сироватки бичачого зародка, 2 мМ L-глутаміну (Life Technologies) і бікарбонату (Life Technologies). Після 24-годинного культивування були послідовно додані тестові сполуки. Культури інкубували протягом 3 днів, після чого кількісно оцінювали вплив на ріст клітин методом MTS (Promega). Концентрація, що забезпечує 50%-не інгібування росту клітин визначається як 50%-на цитостатична концентрація (ЦК₅₀).

Аналіз на анти-BVDV

96-коміркові плати для клітинних культур були засіяні клітинами MDBK у DMEM-FCS, які досягли злиття через 24 год. Потім середовище було видалене і були додані тестові сполуки з 5-разовим розбавленням (загальний об'єм 100 мкл), після чого до кожної комірки був прищеплений вірус. Прищеплення після 5-денної інкубації призвело до більш, як 90%-го руйнування моно-

шару клітин. В кожну дослідну плату були включені неінфіковані клітини і клітини, що мають вірус. Через 5 днів середовище видалили і у кожну комірку додали 90 мкл DMEM-FCS і 10 мкл розчину MTS/PMS (Promega). Після 2-годинної інкубації при 37°C мікроплатним зчитувачем була виміряна оптична щільність комірок на 498 нм. 50%-на ефективна концентрація (ЕК₅₀) була визначена як така концентрація, що захищає 50% моношару клітин від викликаного вірусом цитопатичного ефекту.

Аналіз на анти-HCV/Аналіз реплікону

Клітини Huh-5-2 [клітинна лінія з стійким HCV репліконом I389Iuc-ubi-neo/NS3-3'/5,1; реплікон з протеїном злиття фосфотрансферази люцифераза-убікітин-неоміцину і збудженого EMCV-IRES NS3-5B поліпротеїну HCV] культивували у середовищі RPMI (Gibco) з додаванням 10%-ї сироватки бичачого зародка, 2 mM L-глутаміну (Life Technologies), 1x несуттєвих амінокислот (Life Technologies); 100 мкг/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину і 250 мкг/мл G418 (Geneticin, Life Technologies). Клітини були посіяні з густиною 7000 клітин на комірку у 96-комірковій платі View Plate™ (Packard) у середовищі з описаними вище компонентами, за винятком G418. Клітини залишили для злиття і проліферації на 24 год., після чого середовище видалили і додали послідовність розбавлених тестових сполук до культур без G418. Як позитивний контроль був доданий інтерферон-альфа 2a (500 одиниць). Плати інкубували при 37°C в атмосфері з 5% CO₂ протягом 72 год. Реплікація реплікону HCV у клітинах Huh-5 активує їх люциферазу, активність якої вимірюють, додаючи 50 мкл буфера 1x Glo-lysis (Promega) протягом 15 хвил. і потім 50 мкл аналітичного реагенту Steady-Glo Luciferase (Promega). Активність люциферази виміряли люмінометром і сигнал у кожній комірці репрезентували як процент необробленої культури. Паралельно культури клітин Huh-5-2, посіяні з густиною 7000 кліт./комірка класичних 96-коміркових плат (Becton-Dickson), обробляли подібним чином, але без додавання буфера Glo-lysis або реагенту Steady-Glo Luciferase. Щільність культури виміряли методом MTS (Promega).

Кількісний аналіз РНК HCV RNA за допомогою RT-PCR реального часу Taqman Репліконні клітини були внесені по 7,5 x 10³ клітин на комірку 96-коміркової плати при 37°C в атмосфері з 5% CO₂ у модифікованому середовищі Dulbecco's з 10% сироватки бичачого зародка, 1 % несуттєвих амінокислот і 1 мг/мл Geneticin. Через 24 год. до культур були додані сполуки з різними розбавленнями. Плати інкубували 5 днів, після чого РНК екстрагували, використовуючи Qiaamp Rneazyl Kit (Qiagen, Hilden, Germany). 50-мкл реакція PCR містила буфер TaqMan EZ (50 ммоль/L Bicine, 115 ммоль/L ацетату калію, 0,01 ммоль/L EDTA, 60 ммоль/L 6-карбокси-X-родамін і 8% гліцеролу з pH 8,2; Perkin Elmer Corp./Applied Biosystems), 300 мкмоль/L деоксиаденозинтрифосфату, 300 мкмоль/L деоксигуанозинтрифосфату, 300 мкмоль/L

деоксицитидинтрифосфату, 600 мкмоль/L деоксиуридинтрифосфату, 200 мкмоль/L прямого ініціатора [5'-ccg gcT Ace Tgc ccA TTc], 200 мкмоль/L зворотного ініціатора [ccA GaT cAT ccT gAT cgA cAA G], 100 мкмоль/L проби TaqMan [6-FAM-AcA Teg cAT cgA cgc Age Acg TAc-TAMRA], 3 ммоль/L ацетату мангану, 0,5 одиниць урацил-М-глікозилази AmpErase, 7,5 одиниць U по-лімерази ДНК rTth і 10 мкл елюції РНК. Після початкового активування урацил-М-глікозилази при 50°C протягом 2 хвил. було проведено RT при 60°C протягом 30 хвил. з подальшою деактивацією урацил-М-глікозилази при 95°C протягом 5 хвил. Подальше підсилення PCR складалось з 40 циклів денатурації при 94°C протягом 20 с і нормалізації і розтягування при 62°C протягом 1 хвил. детекторі ABI 7700 послідовності. Для кожного проходження PCR використовувались негативні і позитивні темплетні зразки. Порогове значення циклу (Ct) визначають як кількість циклів PCR при яких сигнал перевищує базовий поріг, який визначає позитивне значення. Зразки вважають - позитивними, якщо значення Ct < 50. Результати репрезентуються як геномні еквіваленти (GE).

Аналіз на анти-вірус коксаки

96-коміркові плати для клітинних культур були засіяні клітинами Веро у середовищі DMEM, яке містило 10% сироватки бичачого зародка (FCS), і ці клітини досягли злиття через 24-48 год. Потім середовище було видалене і були додані тестові сполуки з 5-разовим розбавленням (загальний об'єм 100 мкл), після чого до кожної комірки був прищеплений вірус. Прищеплення після 5-денної інкубації при 37°C призвело до 90-100%-го руйнування моношару клітин. В кожну дослідну плату були включені неінфіковані клітини і клітини, що мають вірус. Через 5 днів середовище видалили і у кожну комірку додали 90 мкл DMEM-FCS і 10 мкл розчину MTS/PMS (Promega). Після 2-годинної інкубації при 37°C мікроплатним зчитувачем була виміряна оптична щільність комірок на 498 нм. 50%-на ефективна концентрація (ЕК₅₀) була визначена як така концентрація, яка захищає 50% моношару клітин від викликаного вірусом цитопатичного ефекту.

Приклад 66 - Визначення механізму дії сполук

Створення вірусу, резистентного до ліків, і визначення фенотипу резистентного вірусу BVDV дикого типу (штам NADL) був двічі очищений від бляшок на клітинах MDBK. Весь кодовий регіон геному цього вірусу був секвенований. Цей очищений і секвенований вірус був потім культивований у присутності зростаючих концентрацій сполуки (GPJN22). Після 12 сеансів вірус набув щонайменше 25-разової резистентності до сполук GPJN22. Після повторного очищення весь кодовий регіон геному цього вірусу був секвенований. Мутація F224S у РНК-залежному гені полімерази вірусу була виявлена у 4 з 4 клонів цього вірусу; ніяких інших мутацій у резистентних вірусах не було виявлено. Резистентний до GPJN22 вірус був перехресно резистентним з VP32947 (див. табл. 8). VP32947 є раніше виявленим селективним інгібітором реплікації BVDV [Baginski SG et al., Proc Natl Acad

Sci USA. 2000 Jul 5;97(14):7981-6]. У BVDV, резистентному до VP32947, були ідентифіковані подібні мутації як такі, що є причиною резистентності до ліків. Для підтвердження того, що мутація F224S є дійсно відповідальною за резистентність, мутація була реінтродукована спрямованим на сайт мутагенезом у інфекційному клоні BVDV (штам NADL) повної довжини [Vassilev et al., J Virol. 1997 Jan; 71(1):471-8.j. Одержаний

таким чином рекомбінантний вірус виявляв такий же профіль резистентності до ліків, як і вірус-мутант F224S, генерований подальшим культивуванням з підвищенням концентрацій ліків.

Приклад 67 - анти-BVDV (штам PE515) активність у клітинах MDBK

Результати тестування сполуки винаходу в експериментах на анти-BVDV, описаних вище, наведено у табл. 9.

Таблиця 9

Сполука	Приклад	ЕК ₅₀ (мкг/мл)	ЦК ₅₀ , (мкг/мл)	SI
GPJN-1	4	0,240	>83,3	>345
GPJN-3	5	0,060	60	1003
GPJN-4	6	0,040	46	1144
GPJN-7	9	0,042	22	525
GPJN-8	10	0,086	51	592
GPJN-9	11	0,049		
GPJN-9xHCI	25	0,016		
GPJN-11	12	0,032	36	1135
GPJN-12	13	0,059	56	949
GPJN-13	14	0,043	45	1058
GPJN-14	8	0,070	40	573
GPJN-15	17	0,009	29	3079
GPJN-16	21	0,246	8,1	33
GPJN-17	18	0,097	50	517
GPJN-18	19	0,019	55	2933
GPJN-19	20	0,013	40	3012
GPJN-20	15	0,165	28	169
GPJN-21	16	0,022	22	1020
GPJN-22	22	0,029	13	450
GPJN-23	23	0,014	46	3230
GPJN-24	24	0,040	21	519
GPJN-25	26	0,009	36	4138
GPJN-26	27	0,041	>100	>2439
GPJN-27	28	0,945	>46	>48
GPJN-28	29	0,325	>75	>230
GPJN-31	32	0,455	>100	>222
GPJN-32	35	0,027	20	741
GPJN-33	36	0,200	70	350
GPJN-34	33	0,865	>100	>116
GPJN-35	34	0,365	>100	>273
GPJN-36	37	0,019	24	1297
GPJN-37	38	0,161	22	137

Продовження таб. 9

Сполука	Приклад	ЕК ₅₀ (мкг/мл)	ЦК ₅₀ , (мкг/мл)	SI
GPJN-38	39	0,235	50	213
GPJN-39	40	0,245	>100	>408
GPJN-40	41	0,250	>100	>400
GPJN-41	42	0,580	>100	>172
GPJN-48	43	0,351	>100	>285
GPJN-49	49	0,180	62	344
GPJN-50		0,021	>100	>4760
GPJN-53	50	0,033	66	2028
GPJN-54	44	0,100	35	349
GPJN-55	45	0,060	>100	>1666
GPJN-58	47	0,052	8,1	156
GPJN-60		0,015	>77	5133
GPJN-62	52	0,120	9,4	78
GPJN-63	53	0,0042	4,3	1023
GPJN-64		0,026	>100	>3846

111		82482	112	
GPJN-65		0,01	>100	>10,000
GPJN-68		0,026	17	653
GPJN-73		0,017	>100	>5882
GPJN-75		0,018	31,7	1761
GPJN-79		0,083	>100	>1204
GPJN-80		0,18	>100	>555
GPC-10		0,064	4	62,5
GPC-11		0,56	>100	>178
GPC-13		0,067	>100	>1492
GPRTi-8	3	0,137	>79	>576
VP32947**		0,003	47	>16735

**Baginsky et al., ProcNatlAcadSci USA 2000 Jul 5;97(14):7981-6

ЕК₅₀ - ефективна концентрація, потрібна для зниження викликаної вірусом цитопатичної дії у клітинах MDBK на 50%.

ЦК₅₀ - концентрація інгібітору, потрібна для зниження експоненційного росту клітин MDBK на 50%

SI: ЦК₅₀/ЕК₅₀

Дані є середніми значенням 2-5 незалежних визначень.

Приклад 68 - анти-BVDV активність сполук GPJN-100 - GPJN-115

Таблиця 10

Сполука	Приклад	ЕК ₅₀ (мкг/мл)	МТС(мкг/мл)	SI
GPJN-100		0,088	20	227
GPJN-103	65	0,061	20	328
GPJN-104		0,27	20	74
GPJN-105		0,021	100	4762
GPJN-107		0,088	100	1136
GPJN-108		0,061	20	328
GPJN-109		0,27	20	74
GPJN-110	57	0,021	4	190
GPJN-112	58	0,0049	20	4082
GPJN-113	59	0,0031	20	6452
GPJN-114	60	0,021	20	952
GPJN-115	61	0,24	4	17

ЕК₅₀ - ефективна концентрація, потрібна для зниження викликаної вірусом цитопатичної дії у клітинах MDBK на 50%.

МТС: середня токсична концентрація, тобто концентрація, потрібна для зниження експоненційного росту клітин MDBK на 50%

Приклад 69,- дія сполук у репліконних клітинах HCV-Huh-5-2

Таблиця 11

Сполука	ЕК ₅₀	ЦК ₅₀	SI
GPJN-16	1	3	3
GPJN-52	02	24	118
GPJN-58	0,13	2	15
GPJN-62	<0,62	6	>10 ¹⁰
GPJN-83	<0,62	8	>12
GPJN-87	<0,62	20	>32
GPJN-96	1	4	3
GPJN-110	0,21	5,9	28
GPJN-112	0,29	>17	>58 ¹⁵
GPJN-113	0,17	14	82
GPJN-114	0,12	6,15	50

ЕК₅₀ - концентрація, потрібна для інгібування активності люциферази у репліконній системі на 50%.

ЦК₅₀ - концентрація, потрібна для 50%-ного інгібування проліферації клітин Huh-5-2 при їх експоненційному рості.

Приклад 70 - дія сполук GPJN-52 і GPJN-58 на синтез реплікону (РНК) у клітинах Huh-5-2 cells.

Таблиця 12

	СТ	Дельта СТ
5 мкг/мл GPJN 52	31,14	2,28
1 мкг/мл GPJN 52	30,23	1,37
0,2 мкг/мл GPJN52	29,25	0,39
0,04 мкг/мл GPJN52	29,11	0,25
0,01 мкг/мл GPJN52	29,00	0,14
1 мкг/мл GPJN-58	32,86	4
0,2 мкг/мл GPJN-58	30,00	1,14
0,04 мкг/мл GPJN-58	29,89	1,03
0,008 мкг/мл GPJN-58	29,75	0,89
0,0016 мкг/мл GPJN-58	28,91	0,05
без обробки	28,86 ± 0,04	

Дія антивірусних сполук на синтез реплікону HCV, визначена засобами кількісного RT-PCR реального часу. Вищі значення Дельта СТ

вказують на більш глибоку інгібування синтезу вірусної РНК.

Приклад 71 - активність проти вірусу коксаки В3 у клітинах Веро

Таблиця 13

Сполука	Приклад	ЕК ₅₀ (мкг/мл)	ТК ₅₀ (мкг/мл)	SI
GPJN-5		6,0	>100	16,6
GPJN-32	35	6,5	69	15,4
GPJN-40	41	8,95	>100	11,2
GPJN-50		8,47	>100	11,8
GPJN-60		6,1	>100	16,4
GPJN-64		12	>42	3,5
GPC-10		1,81	59	32,59
GPC-11		4,76	>100	21,0
GPC-12		3,6	>100	27,7
GPRTI-8	3	12,2	>100	8,48

ЕК₅₀ - ефективна концентрація, потрібна для 50%-ного інгібування цитопатичної дії, викликаной вірусом (штам CBV-3 Nancy) у клітинах Веро.

ТК₅₀ - ефективна концентрація, потрібна для зниження метаболізму злитих клітин Веро на 50%, визначено методом MTS.

SI: ТК₅₀/ЕК₅₀ - дані є середніми значеннями для двох або більше незалежних визначень.

