

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.038

REQUERENTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., japonesa,
com sede em 4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541, Japão

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de novos derivados
heterocíclicos do imidazol e de composições
farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Teruo Oku,
Hiroyuki Setoi,
Hiroshi Kayakiri,
Sigeki Satoh,
Takayuki Inoue,
Yuki Saitoh,
Akio Kuroda,
Hirokazu Tanaka,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.
Grã-Bretanha, 25 de Setembro de 1990, sob o Nº 9020838.0; Grã-Bretanha,
29 de Outubro de 1990, sob o Nº 9023467.5; Grã-Bretanha, 31 de Dezembro
de 1990, sob o Nº 9028216.1; Grã-Bretanha, 25 de Fevereiro de 1991, sob
o Nº 9103874.5; Grã-Bretanha, 03 de Abril de 1991, sob o Nº 9106956.7;
Grã-Bretanha, 05 de Abril de 1991, sob o Nº 9107231.4; Grã-Bretanha, 14
de Junho de 1991, sob o Nº 9112803.3;

4.

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD

**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS HETEROCÍCLICOS
DO IMIDAZOL E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"**

A presente invenção diz respeito a novos derivados heterocíclicos e aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Mais especialmente diz respeito a novos derivados do imidazol e aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico com acção farmacológica tal como antagonismo com a angiotensina II ou outra similar, a composições farmacêuticas que contêm os mesmos compostos e à sua utilização como medicamento.

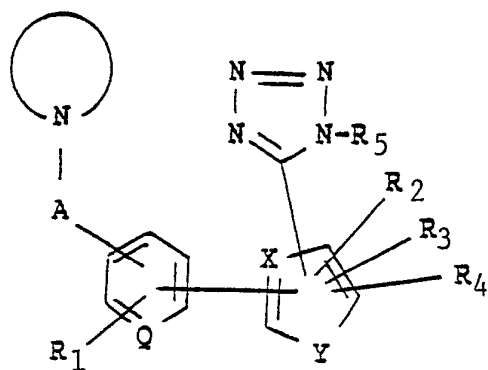
De acordo com o que acabamos de expor, um dos objectivos da presente invenção consiste em fornecer novos derivados de imidazol e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, úteis como antagonistas muito activos e selectivos dos receptores da angiotensina II.

Um outro objectivo da presente invenção consiste em fornecer um processo para a preparação dos derivados de imidazol citados antes ou dos seus sais.

Ainda um outro objectivo de acordo com a presente invenção consiste em fornecer composições farmacêuticas que incluem, como ingrediente activo, os derivados de imidazol citados antes ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Ainda um outro objectivo de acordo com a presente invenção consiste em fornecer um método de utilização dos derivados de imidazol citados antes ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico como medicamentos tal como antagonistas da angiotensina II úteis no tratamento ou na prevenção de doenças mediadas pela angiotensina II como, por exemplo, hipertensão (por exemplo, hipertensão essencial, hipertensão renal, etc.), insuficiência cardíaca ou outras doenças que afligem o homem ou outros animais.

Os derivados de imidazol de acordo com a presente invenção são novos e podem representar-se pela fórmula geral



(I)



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino ou acilamino,

R_2 , R_3 e R_4 representam cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, ciano, alquilo inferior, alcenilo inferior, alquil (inferior)-tio, mono- ou di- ou tri-halogeno-alquilo inferior, oxo-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior ou carboxi eventualmente esterificado; ou R_2 e R_3 considerados conjuntamente, formam um grupo 1,3-butadienileno,

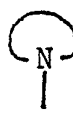
R_5 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo protector do radical imino,

A representa um grupo alquileno inferior,

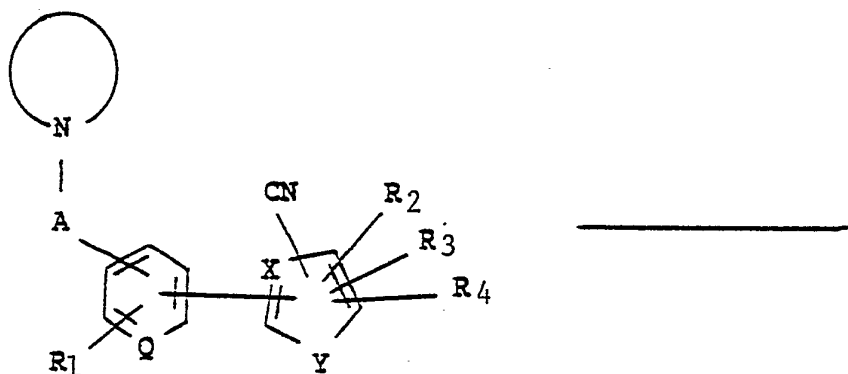
Q representa um átomo de azoto ou um grupo CH,

X representa um átomo de azoto ou um grupo CH,

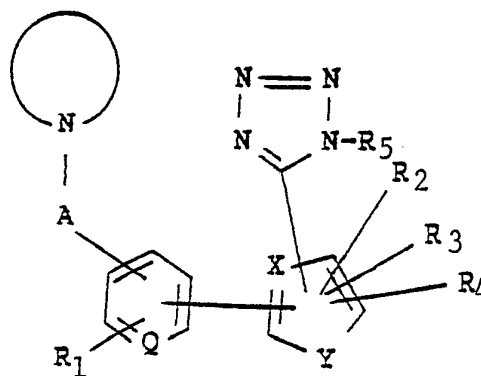
Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo NH, e

 representa um grupo imidazolilo eventualmente condensado comportando eventualmente um ou mais substituinte(s) apropriados.

De acordo com a presente invenção, os compostos pretendidos de fórmula geral I podem preparar-se pelos processos seguintes.



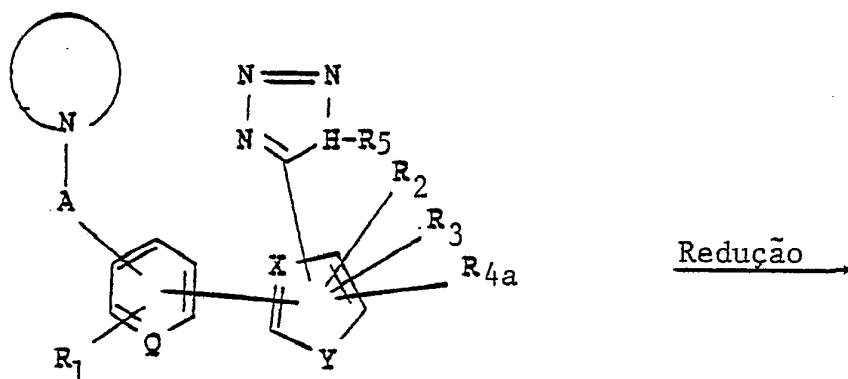
(II)



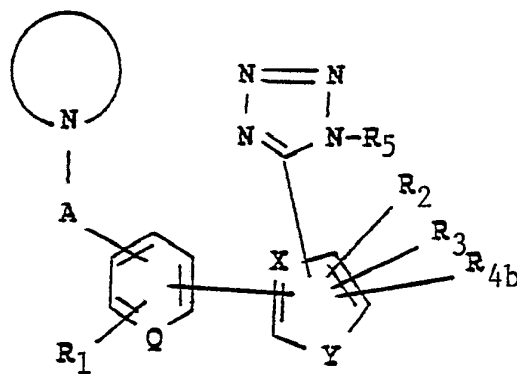
(I)

ou um seu sal

Processo 2

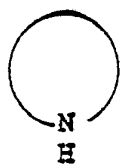


(I-a)
ou um seu sal

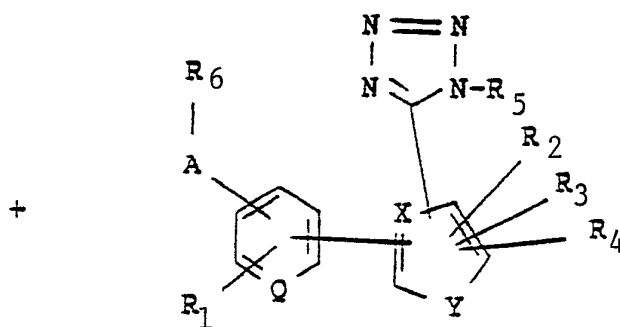


(I-b)
ou um seu sal

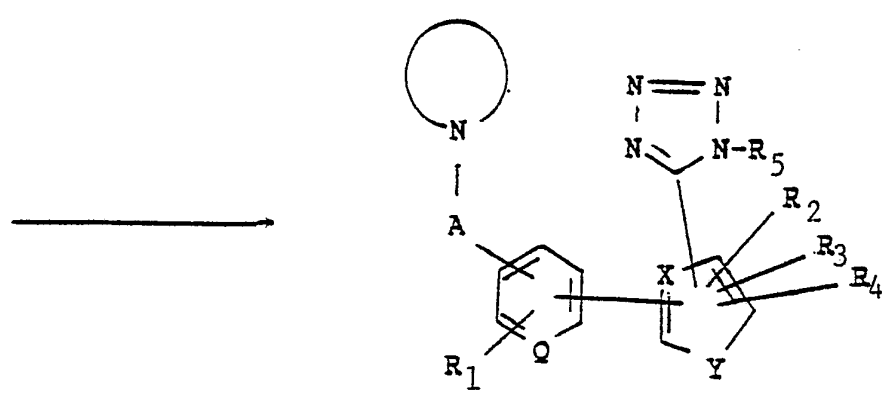
Processo 3



(III)
ou um seu sal



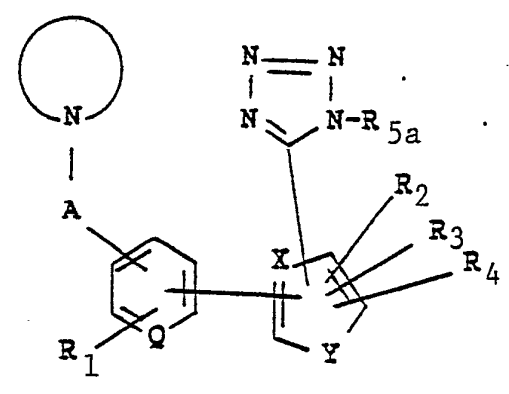
(IV)
ou um seu sal



(I)

Processo 4

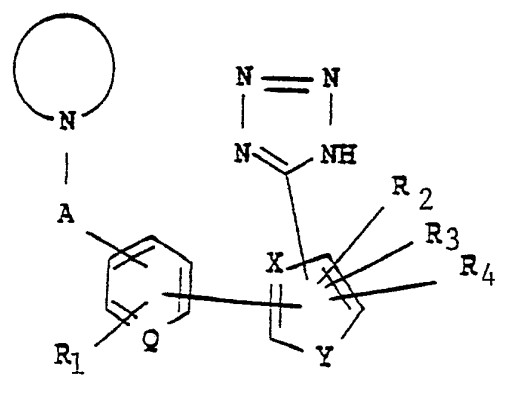
ou um seu sal



(I-c)

ou um seu sal

Remoção do grupo protector do radical imino



(I-d)

ou um seu sal

Em que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, Q, X, Y$ e $\overset{\circ}{N}$ têm os significados definidos antes,

R_{4a} representa um átomo de halogéneo ou um grupo oxo-
-alquilo inferior,

R_{4b} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo
hidroxi-alquilo inferior,

R_{5a} representa um grupo protector do radical imino, e

R_6 representa um resíduo de um ácido.

Os sais apropriados dos compostos de fórmula geral I são sais convencionais não tóxicos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e podem incluir um sal derivado de uma base ou um sal de adição de ácido como, por exemplo, um sal derivado de uma base inorgânica, tal como um sal de um metal alcalino (por exemplo, um sal de sódio, um sal de potássio, um sal de césio, etc.), um sal de um metal alcalino terroso (como, por exemplo, um sal de cálcio, um sal de magnésio, etc.), um sal de amónio; um sal de derivado de uma base orgânica, como, por exemplo, um sal derivado de uma amina orgânica (por exemplo, um sal de trietilamina, um sal de piridina, um sal de picolina, um sal de etanolamina, um sal de trietanolamina, um sal de diciclohexilamina, um sal de N,N'-dibenziletilenodiamina, etc.), etc;

um sal de adição de um ácido inorgânico (como, por exemplo, um cloridrato, um bromidrato, um sulfato, um fosfato, etc.); um sal de adição de um ácido sulfônico ou de um ácido carboxílico orgânico (como, por exemplo, um formato, um acetato, um trifluoroacetato, um maleato, um tartrato, um metanossulfonato, um benzenossulfonato, um p-toluenossulfonato, etc.); um sal derivado de um aminoácido ácido ou alcalino (como, por exemplo, da arginina, do ácido aspártico, do ácido glutâmico, etc.); ou outro similar, constituindo o exemplo preferido um sal de adição de ácido.

Nas descrições citadas antes e nas seguintes que se encontram ao longo da memória descritiva da presente invenção, explicam-se detalhadamente exemplos e ilustrações apropriadas das diversas definições incluídas no âmbito da presente invenção.

O termo "inferior" significa 1 a 6 átomos de carbono, de preferência 1 a 4 átomos de carbono, a não ser que seja fornecida outra informação.

Grupos "alquilo inferior" apropriados e grupos alquilo inferior na expressão "alquilo (inferior) tio" podem incluir cadeias lineares ou ramificadas com 1 a 6 átomo(s) de carbono como, por exemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, de preferência um grupo com 1 a 5 átomos de carbono ou outro similar.

Grupos "alcenilo inferior" apropriados podem incluir grupos vinilo, 1-propenilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo ou outros similares, de preferência grupos com 2 a 4 átomos de carbono entre os quais se prefere o grupo vinilo.

Grupos "alquilenos inferiores" apropriados são os grupos com 1 a 6 átomo(s) de carbono os quais podem incluir grupos metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, metil-trimetileno, dimetiletileno, hexametileno, ou outro similar entre os quais se prefere o grupo metileno.

Átomos de "halogênio" apropriados são os átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo.

Grupos "alcoxi inferiores" apropriados são os grupos de cadeia linear ou ramificada entre os quais se podem mencionar os grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi, hexiloxi ou outros similares, dos quais se preferem os grupos alcoxi C₁₋₄.

Grupos acilo apropriados no termo "acilamino" podem incluir os grupos carbamoilo, tiocarbamoilo, sulfamoilo, acilo alifático, acilo aromático, acilo heterocíclico, em que, de preferência, um grupo representa um acilo alifático tal como um alcanóilo inferior (por exemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, hexanoilo, etc.).

Grupos "mono- ou di- ou tri-halogeno-alquilo inferior" apropriados podem incluir grupos clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, trifluorometilpropilo ou outros similares.

Grupos "hidroxi-alquilo inferior" apropriados podem incluir grupos hidroximetilo, hidroxietilo ou outros similares.

Grupos "oxo-alquilo inferior" apropriados podem incluir grupos formilo, formil-metilo, formiletilo, ou outros similares.

Grupos "carboxilo esterificado" apropriados podem incluir grupos alcoxi (inferior) carbonilo (como, por exemplo, um grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc.) ou outro similar.

"Grupos protectores do radical imino" apropriados podem incluir grupos convencionais entre os quais se prefere um grupo aralquilo inferior tal como um grupo mono- (ou di- ou tri-) fenil-alquilo inferior (como, por exemplo, um grupo benzilo, benzidrilo, tritilo, etc.), acilo como, por exemplo, um grupo alcoxi (inferior)-carbonilo (como, por exemplo, um grupo t-butoxi carbonilo, etc.), alcano (inferior)-sulfonilo (por exemplo, um grupo mesilo, etc.), arenossulfonilo (por exemplo, um grupo tosilo, etc.) ou outros similares, entre os quais se prefere um grupo tritilo.

A expressão "imidazolilo eventualmente condensado" significa um grupo 1H-imidazol-1-ilo que se pode condensar com um núcleo aromático ou heterocíclico, podendo esse grupo incluir um núcleo benzeno, naftaleno, um grupo heteromonocíclico aromático com 5 a 6 membros, como, por exemplo um grupo heteromonocíclico aromático com 5 a 6 membros comportando 1 a 2 átomo(s) de azoto (como, por exemplo, um grupo pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirimidina, etc.), um grupo heteromonocíclico aromático com 5 ou 6 membros comportando um átomo de oxigênio (como, por exemplo, um grupo furano, etc.), um grupo heteromonocíclico aromático com 5 a 6 membros comportando um átomo de enxofre (como, por exemplo, um grupo tiofeno, etc.), ou outro similar.

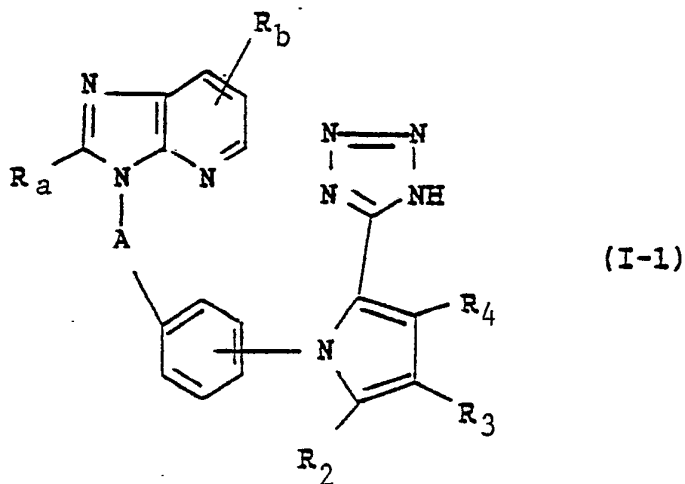
Substituintes apropriados na expressão "grupos imidazolilo eventualmente condensados que comportam eventualmente um ou mais substituinte(s) apropriados" são substituintes convencionais utilizados em farmácia e podem incluir átomos de halogênio ou grupos alquilo inferior, alcoxi inferior ou hidroxialquilo inferior como definidos antes, respectivamente; carboxilo eventualmente esterificado tal como um grupo carboxilo, alcoxi (inferior) carbonilo (por exemplo um grupo etoxicarbonilo, etc.); ou outros similares.

Particularmente, o grupo de fórmula geral N representa, de preferência um grupo :

2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (como, por exemplo um grupo 2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2-butil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.); 2,7-di-alquil (inferior)-3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2,etil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc., 2,5,7-tri-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-3-ilo, 5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.); 5-halogeno-2-alquil inferior-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc., 5-alcoxi inferior-2-alquil inferior-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-buril-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 6-alcoxi (inferior)-carbonil-2-alquilo inferior-1H-benzimidazol-1-ilo (por exemplo) -2-butil-6-etoxicarbonil-1H-benzimidazol-1-ilo, etc.), 2-alquil inferior-3H-imidazo[4,5-d]-pirimidin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-3H-imidazo[4,5-d]-pirimidin-3-ilo, etc.), 2-alquil inferior-1H-tieno[3,4-d]-imidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-1H-tieno[3,4-d]-imidazol-1-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-4-halogeno-5-hidroxi alquil (inferior)-1H-imidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-imidazol-1-ilo, etc.) e de preferência 2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2,7-di-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo e 2,5,7-tri-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo.

"Resíduos de um ácido" apropriados podem incluir átomos de halogéneo (como, por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo), ou grupos aciloxi (por exemplo, acetoxi, tosiloxi, mesiloxi, etc.) ou outros similares.

O aspecto preferido dos derivados heterocíclicos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção pode representar-se pela fórmula química seguinte :



na qual

R_a representa um grupo alquilo inferior,

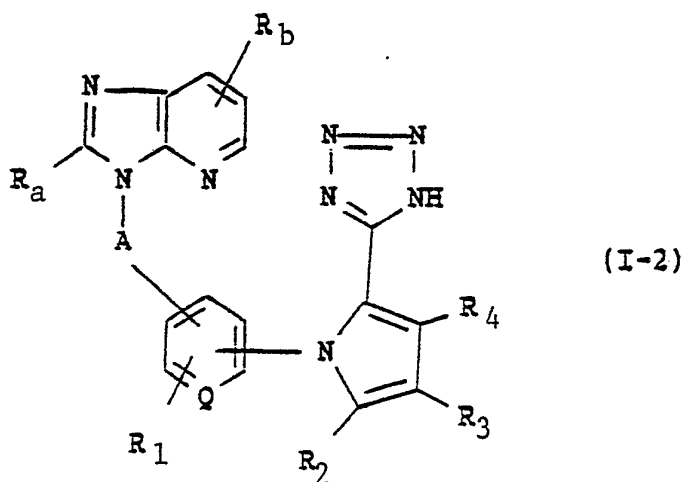
R_b representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior,

A representa um grupo alquilenos inferior, e

R_2 , R_3 e R_4 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro; ou R_2 e R_3 formam considerados conjuntamente, um grupo 1,3-butadienileno,

em que o átomo de halogênio e os grupos alquilo inferior e alquilenos inferior têm os significados definidos antes.

Ainda outro aspecto preferido dos compostos de fórmula geral I pode representar-se pela fórmula seguinte :



na qual

R_a representa um grupo alquilo inferior,

R_b representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior,

R_1 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, alcoxi inferior, amino ou acilamino,

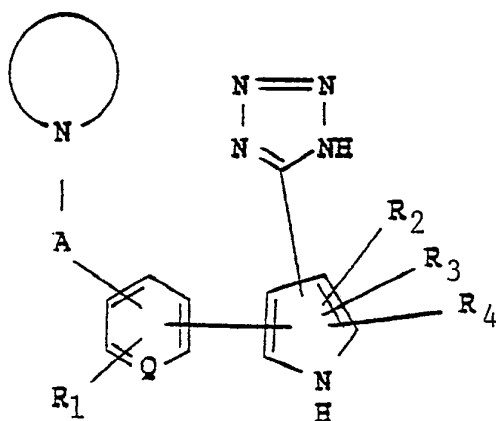
A representa um grupo alquilenos inferior,

Q representa um átomo de azoto ou um grupo CH, e

R_2 , R_3 e R_4 representam cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro; ou R_2 e R_3 formam, considerados conjuntamente, um grupo 1,3-butadienileno,

em que os átomos de halogênio e os grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, acilamino e alquilenos inferior têm cada um, os significados definidos antes.

Também um outro aspecto preferido de compostos de fórmula geral I pode representar-se pela fórmula seguinte.



(I-3)



na qual

R₁ representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino ou acilamino,


R₂, R₃ e R₄ representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, ciano, alquilo inferior ou alcenilo inferior; ou R₂ e R₃ formam, considerados conjuntamente, um grupo 1,3-butadienileno,

A representa um grupo alquilenos inferior,

Q representa um átomo de azoto ou um grupo CH, e



representa um núcleo imidazolilo eventualmente condensado e comportando um ou mais substituinte(s) apropriados,

em que cada uma destas definições é igual às mencionadas antes, preferindo-se como exemplos de grupos de fórmula geral  os seguintes :

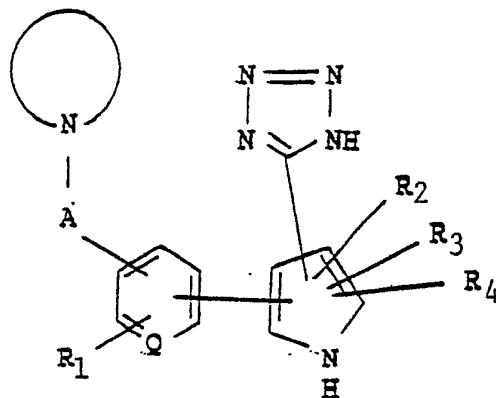
2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo
(por exemplo, 2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2-butil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.); 2,7-di-alquil (inferior)-

-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 5-halogeno-2-alquil inferior-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo 2-butil-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 5-alquil inferior-2-alquil inferior-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 6-alcoxi (inferior)-carbonil-2-alquil (inferior)-1H-benzimidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-6-etoxicarbonil-1H-benzimidazol-1-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-d]-pirimidin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-3H-imidazo[4,5-d]-pirimidin-3-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-1H-tieno[3,4-d]-imidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-1H-tieno[3,4-d]-imidazol-1-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-4-halogeno-5-hidroxi-alquil (inferior)-1H-imidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-imidazol-1-ilo, etc.);

podendo constituir o exemplo preferido de substituinte :

um grupo alquilo inferior, um átomo de halogéneo, um grupo alcoxi inferior, um grupo carboxilo eventualmente esterificado como se definiu antes, respectivamente.

Preferido é também o exemplo de compostos de fórmula geral I que se pode representar pela fórmula seguinte.



(I-4)


na qual

R_1 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino ou acilamino,


R_2 , R_3 e R_4 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, ciano, alquilo inferior, alcenilo inferior, alquil (inferior) tio, di-halogeno-alquilo inferior, oxo-alquilo inferior ou hidroxialquilo inferior; ou R_2 e R_3 considerados conjuntamente formam um grupo 1,3-butadienileno,

A representa um grupo alquilenos inferior,

Q representa um átomo de azoto ou um grupo CH, e

 representa um grupo imidazolilo eventualmente

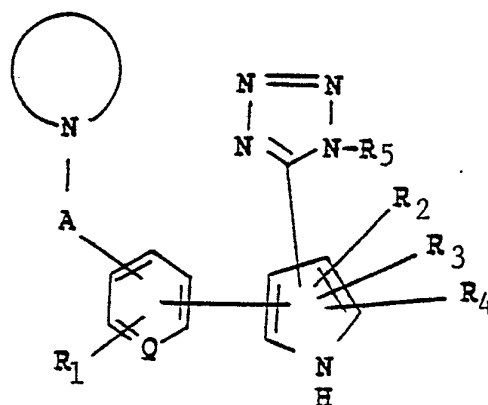
condensado que pode comportar um ou mais substituinte(s) apropriados,

cujas definições são as descritas antes, constituindo um exemplo preferido de um grupo de fórmula geral  os grupos seguintes :

2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, (por exemplo, 2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2-butil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.); 2,7-di-alquil (inferior)-3H-imidazo [4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 2,5,7-tri-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.); 5-halogeno-2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 5-alcoxi (inferior)-2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 6-alcoxi (inferior)-carbonil-2-alquil (inferior)-1H-benzimidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-6-etoxicarbonil-1H-benzimidazol-1-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-d]-pirimidin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-3H-imidazo[4,5-d]-pirimidin-3-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-1H-tieno[3,4-d]-imidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-1H-tieno[3,4-d]-imidazol-1-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-4-halogeno-5-hidroxi-alquil (inferior)-1H-imidazol-1-

-ilo- (por exemplo, 2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-imidazol-1-ilo, etc.); podendo o exemplo de substituinte preferido ser : um grupo alquilo inferior, um átomo de halogéneo, um grupo alcoxi inferior, um grupo carboxilo eventualmente esterificado como se definiu antes, respectivamente.

Ainda um outro aspecto preferido do composto de fórmula geral I pode representar-se pela fórmula seguinte.



(I-5)

na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino ou acilamino,



R_2 , R_3 e R_4 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, ou um grupo nitro, ciano, alquilo inferior, alcenilo inferior, alquilo inferior) tio,

mono- ou di- ou tri-halogeno-alquilo inferior, oxo-alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior ou carboxilo eventualmente esterificado, ou R_2 e R_3 formam considerados conjuntamente, um grupo 1,3-butadienileno,

R_5 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo protector do radical imino,

A representa um grupo alquilenos inferior,

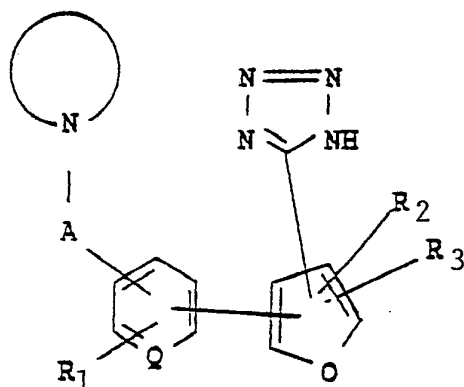
Q representa um átomo de azoto ou um grupo CH, e

 representa um grupo imidazolilo eventualmente condensado que pode comportar um ou mais substituinte(s) apropriados em que cada uma destas definições é igual às descritas antes, sendo exemplos preferidos de grupos de fórmula geral  os seguintes :

2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, (por exemplo, 2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2-butil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.); 2,7-di-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 2,5,7-tri-alquil (inferior)-3H-

-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.); 5-halogeno-2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 5-alcoxi (inferior)-2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 6-alcoxi (inferior)-carbonil-2-alquil (inferior)-1H-benzimidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-6-etoxicarbonil-1H-benzimidazol-1-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-3H-imidazo-[4,5-d]-pirimidin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-3H-imidazo[4,5-d]-pirimidin-3-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-1H-tieno[3,4-d]-imidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-1H-tieno[3,4-d]-imidazol-1-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-4-halogeno-5-hidroxi-alquil (inferior)-1H-imidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-imidazol-1-ilo, etc.); considerando-se o exemplo preferido de substituinte um grupo alquilo inferior, um átomo de halogeno, um grupo alcoxi inferior, um grupo carboxilo eventualmente esterificado como definido antes, respectivamente.

Ainda um outro aspecto preferido de compostos de fórmula geral I pode representar-se pela fórmula seguinte.



(I-6)



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino ou acilamino,

R_2 e R_3 representam cada um, um átomo de hidrogênio ou halogênio ou um grupo nitro, ciano, alquilo inferior ou alcenilo inferior; ou R_2 e R_3 formam considerados conjuntamente um grupo 1,3-butadienileno,

A representa um grupo alquilenos inferior,

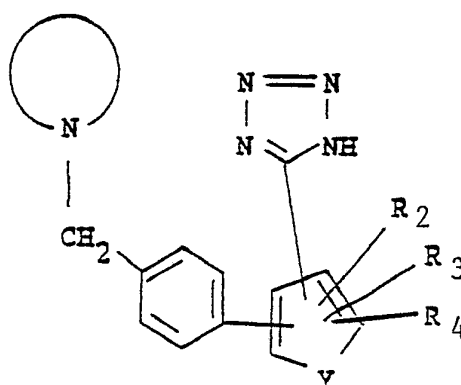
Q representa um átomo de azoto ou um grupo CH, e

 representa um grupo imidazolilo eventualmente condensado que comporta eventualmente um ou mais substituinte(s) em que cada uma destas definições é igual às descritas antes, sendo o exemplo preferido de compostos de fórmula geral  o seguinte :

2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2-butil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.); 2,7-di-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2-butil-7-metil-3H-

-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 5-halogeno-2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 5-alquil (inferior)-2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, etc.), 6-alcoxi (inferior)-carbonil-2-alquil (inferior)-1H-benzimidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-6-etoxicarbonil-1H-benzimidazol-1-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-d]-pirimidin-3-ilo (por exemplo, 2-butil-3H-imidazo[4,5-d]-pirimidin-3-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-1H-tieno[3,4-d]-imidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-1H-tieno[3,4-d]-imidazol-1-ilo, etc.), 2-alquil (inferior)-4-halogeno-5-hidroxi-alquil (inferior)-1H-imidazol-1-ilo (por exemplo, 2-butil-4-cloro-5-hidroximetil-1H-imidazol-1-ilo, etc.); constituindo o exemplo preferido destes substituintes um grupo alquilo inferior, um átomo de halogeno, um grupo alcoxi inferior, um grupo carboxilo eventualmente esterificado como definido antes, respectivamente.

Os compostos preferidos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção são, especialmente, representados pela fórmula seguinte :



(I-7)

na qual

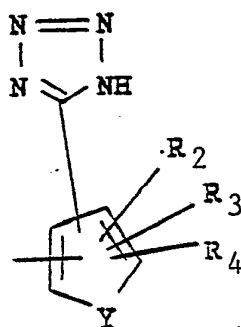
R_2 , R_3 e R_4 representam cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, ciano, alquilo inferior, alcenilo inferior, alquil (inferior)-tio, mono- ou di- ou tri-halogeno-alquilo inferior, oxo-alquilo-inferior, hidroxialquilo inferior ou carboxilo eventualmente esterificado (de preferência carboxilo ou alcoxi (inferior)-carbonilo; ou R_2 e R_3 formam, considerados conjuntamente, um grupo 1,3-butadienileno,

Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo NH, e

\textcircled{N} representa um grupo 2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2,7-di-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2,5,7-tri-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 5-halogeno-2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 5-alcoxi (inferior)-2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo, 6-alcoxi (inferior)-carbonil-2-alquil (inferior)-1H-benzimidazol-1-ilo, 2-alquil (inferior)-3H-imidazo[4,5-d]-pirimidin-3-ilo, 2-alquil (inferior)-1H-tieno[3,4-d]-imidazol-1-ilo ou 2-alquil (inferior)-4-halogeno-5-hidroxialquil (inferior)-1H-imidazol-1-ilo (de

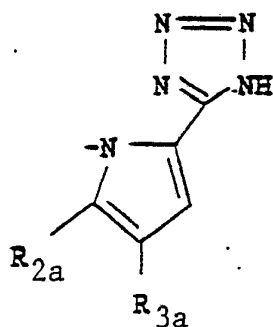
preferência, 2-alkil (inferior)-3H-imidazo-[4,5-b]-piridin-3-ilo, 2,7-di-alkil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo ou 2,5,7-tri-alkil (inferior)-3H-imidazo[4,5-b]-piridin-3-ilo),

sendo ainda o exemplo preferido de um grupo de fórmula geral



representado pela fórmula geral seguinte :

1)

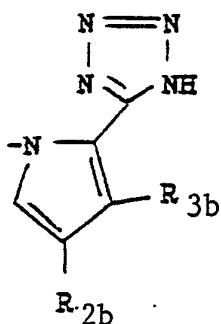


na qual

R_{2a} representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio

ou um grupo ciano, alquilo inferior, alcenilo inferior, tri-halogeno-alquilo inferior, oxo-alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior ou alcoxi (inferior)-carbonilo,

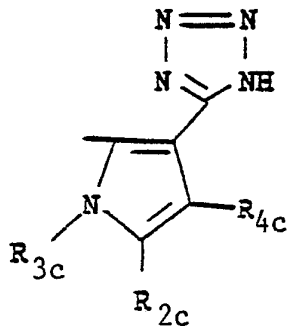
2)



na qual

R_{2b} e R_{3b} representam, cada um, um átomo de halogéneo;

3)



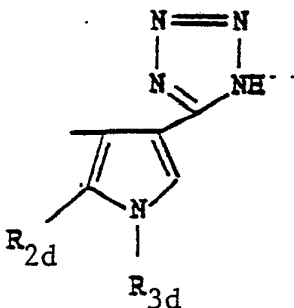
na qual

R_{2c} representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo inferior,

R_{3c} representa um grupo alquilo inferior, e

R_{4c} representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio;

4)

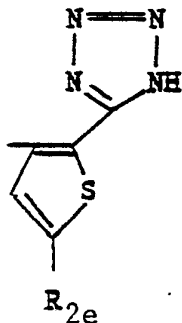


na qual

R_{2d} representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alquilo inferior, e

R_{3d} representa um grupo alquilo inferior;

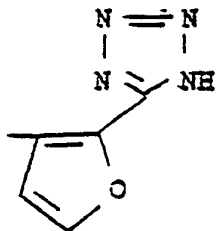
5)



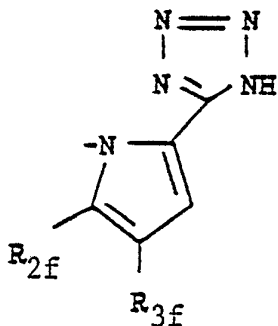
na qual

R_{2e} representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio;

ou 6)



sendo o grupo mais preferido um grupo de fórmula geral :



na qual

R_{2f} e R_{3f} representam cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alquilo inferior.

Os processos para a preparação dos compostos pretendidos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção explicam-se em seguida detalhadamente.

PROCESSO 1 :

Os compostos pretendidos de fórmula geral I ou os seus sais podem preparar-se submetendo um composto de fórmula geral II a uma reacção de formação de um grupo tetrazol.

O agente utilizado nesta reacção pode incluir agentes convencionais susceptíveis de converter um grupo ciano em um grupo tetrazolilo tal como uma azida de um metal, como, por

exemplo, a azida de um metal alcalino, (por exemplo, azida potássica, azida sódica, etc.), azida de tri-alquil (inferior)-estanho (como, por exemplo, azida de trimetilestanho, etc.), azida de tri-aril-estanho (como, por exemplo, azida de trifenil-estanho, etc.), ou outro similar.

A presente reacção realiza-se, na generalidade, na presença de uma base tal como uma tri-alquil (inferior)-amina (por exemplo, trietilamina, etc.), ou outra similar ou a 1,3-dimetil-2-imidazolidinona ou outra similar.

A presente reacção realiza-se, na generalidade, no seio de um solvente tal como o xileno, o dioxano, o clorofórmio, o cloreto de metileno, o 1,2-dicloroetano, o tetra-hidrofurano, a piridina, o acetonitrilo, a dimetilformamida ou um qualquer outro solvente que não afecte desfavoravelmente a reacção.

A temperatura reaccional não constitui um factor crítico realizando-se a reacção, na generalidade, mediante aquecimento ligeiro ou aquecimento intenso, de preferência utilizando aquecimento intenso.

Os compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo amino podem ainda preparar-se mediante redução do composto nitro correspondente, de um modo convencional e os compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa o grupo

acilamino podem preparar-se mediante acilação do composto amino obtido antes utilizando uma técnica convencional.

Esta reacção inclui ainda, no seu âmbito, o caso em que um grupo di-halogeno-alquilo inferior, incluído nos grupos representados pelos símbolos R_2 , R_3 ou R_4 se transforme em um grupo oxo-alquilo inferior durante a reacção ou na fase de tratamento posterior do mesmo processo.

PROCESSO 2 :

Os compostos pretendidos de fórmula geral (I-b) ou os seus sais podem separar-se submetendo um composto de fórmula geral (I-a) ou um seu sal a uma reacção de redução. Esta reacção de redução, pode incluir por exemplo, uma redução química com um hidreto de boro e de um metal alcalino (por exemplo hidreto de boro e de sódio, etc, e uma redução catalítica com paládio como catalisador (por exemplo, paládio sobre carvão, etc.), ou outra similar.

Na generalidade esta reacção realiza-se no seio de um solvente convencional que não afecte desfavoravelmente a reacção tal como álcool [por exemplo o metanol, o etanol, o propanol, etc.], o tetra-hidrofurano, o dioxano, o dimetil-sulfóxido a N,N-dimetilformamida ou uma mistura destes solventes.

A temperatura reaccional não constitui um factor crítico, realizando-se a reacção mediante arrefecimento a aquecimento intenso.

PROCESSO 3 :

Os compostos pretendidos de fórmula geral I ou os seus sais podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral III ou um seu sal com um composto de fórmula geral IV ou um seu sal.

A presente reacção realiza-se, na generalidade, na presença de uma base tal como um alquil-lítio (por exemplo n-butil-lítio, etc.), um hidreto de um metal alcalino (por exemplo, hidreto de sódio, hidreto de potássio, etc.), uma di-alquil (inferior)-amina (por exemplo, a diisopropilamina, etc.), uma tri-alquil (inferior)-amina (por exemplo, a trimetilamina, a trietilamina, etc.), a piridina ou um seu derivado (por exemplo, a picolina, a lutidina, a 4-dimetilaminopiridina, etc.), ou outra similar.

A presente reacção realiza-se, na generalidade, no seio de um solvente tal como o dioxano, o dimetil-sulfóxido, a dimetilformamida, a dietilformamida, a dimetilacetamida, o benzeno, o tetra-hidrofurano ou qualquer outro solvente que não afecte

desfavoravelmente a reacção. Quando a base utilizada é um líquido, este pode utilizar-se também como solvente.

A temperatura reaccional não constitui um factor crítico podendo a reacção realizar-se, na generalidade mediante arrefecimento, à temperatura ambiente ou sob aquecimento.

PROCESSO 4 :

Os compostos pretendidos de fórmula geral (I-d) ou os seus sais podem preparar-se submetendo um composto de fórmula geral (I-c) ou um seu sal a uma reacção de remoção do grupo protector do radical imino.

O método apropriado para esta remoção inclui, eventualmente, métodos convencionais susceptíveis de remover um grupo protector do radical imino ou um grupo tetrazolilo como, por exemplo, uma hidrólise, uma redução ou qualquer outro método. A hidrólise realiza-se de preferência na presença de uma base ou de um ácido.

Bases apropriadas incluem, por exemplo, uma base inorgânica tal como um hidreto de um metal alcalino (por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc.), um hidróxido de um metal alcalino terroso (por exemplo, hidróxido de magnésio,

hidróxido de cálcio, etc.), um carbonato de um metal alcalino, (por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc.), um carbonato de um metal alcalino terroso (por exemplo, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, etc.), um hidrogenocarbonato de um metal alcalino (por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, etc.), um acetato de um metal alcalino (por exemplo, acetato de sódio, acetato de potássio, etc.), um fosfato de um metal alcalino terroso (por exemplo, fosfato de magnésio, fosfato de cálcio, etc.), um hidrogenofosfato de um metal alcalino (por exemplo, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato dipotássico, etc.), ou outro similar e uma base orgânica tal como uma tri-alquilamina (por exemplo, trimetilamina, trietilamina, etc.), a picolina, a N-metilpirrolidina, a N-metilmorfolina, a 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]non-5-ona, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octano, 1,5-diazabicyclo[5,4,0]-undeceno-5- ou outro similar. Esta hidrólise utilizando uma base é muitas vezes realizada no seio de água ou de um solvente orgânico hidrofílico ou de uma mistura destes solventes.

Ácidos apropriados podem incluir um ácido orgânico (por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, etc.) e um ácido inorgânico (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, etc.).

A hidrólise de acordo com a presente invenção realiza-se, na generalidade, no seio de um solvente orgânico, água ou uma mistura destes solventes.

A temperatura reaccional não constitui um factor crítico sendo a reacção realizada, na generalidade, à temperatura ambiente ou mediante aquecimento ligeiro ou aquecimento intenso.

Os compostos iniciais de fórmulas gerais (II), (III) e (IV) são novos e podem preparar-se utilizando os métodos das Preparações descritas seguidamente ou de um modo similar utilizando técnicas convencionais.

Os compostos pretendidos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção podem separar-se e purificar-se utilizando um método convencional como, por exemplo, extracção, precipitação, cristalização fraccionada, recristalização, cromatografia ou outro similar.

Os compostos pretendidos de fórmula geral I assim obtidos podem converter-se nos seus sais utilizando um método convencional.

Os compostos pretendidos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção são antagonistas da angiotensina exibindo acção vasodilatadora e sendo úteis como antagonistas da angiotensina II e eficazes no tratamento de diversas doenças mediadas pela angiotensina II como, por exemplo a hipertensão (por exemplo, hipertensão essencial, hipertensão renal, etc.), insuficiência cardíaca ou outra similar.

Pensa-se ainda que os compostos de acordo com a presente invenção são úteis como agentes terapêuticos em cardiopatias (por exemplo, angina pectoris, arritmia, enfarte do miocárdio, etc.), hiperaldosteronismo, doenças vasculares cerebrais, demência senil, doenças oftálmicas (por exemplo, glaucoma, etc.), ou outras similares; e agentes de diagnóstico para verificar o sistema renina-angiotensina.

Para ilustrar a utilidade dos compostos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção, demonstra-se seguidamente a actividade farmacológica de compostos representativos da mesma invenção.

[1] COMPOSTOS EM ENSAIO

- 1 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina (referido na presente memória descritiva como composto 1).

- [2] Inibição pelo antagonista da resposta contractil à angiotensina II no íleo extirpado de cobaia

MÉTODO DE ENSAIO

Decapitaram-se cobaias machos pesando entre 300 gramas e 500 gramas e extirpou-se o íleo. Colocaram-se tiras longitudi-

nais desse órgão (comprimento : 2 cm) num banho para órgãos de 25 ml contendo solução de Tyrode com a composição seguinte (mM): cloreto de sódio, 137; cloreto de potássio, 2,7; cloreto de cálcio, 1,8; cloreto de magnésio, 1,1; hidrogenofosfato de sódio, 0,4; hidrogenocarbonato de sódio, 12; glucose, 5,6.

Manteve-se o banho à temperatura de 37°C e fez-se borbulhar uma mistura de 95% de oxigênio e 5% de anidrido carbônico. Esticaram-se as tiras aplicando uma força tensora de 0,5 grama e registou-se a contracção isométrica através de um transdutor sensível a essa força, num traçador de gráficos. Equilibrou-se a preparação na solução de Tyrode citada antes durante 30 minutos e expos-se depois à atropina ($3,2 \times 10^{-7}$ g/ml). Cinco minutos depois obteve-se a resposta à angiotensina II (1×10^{-8} g/ml) e lavou-se a preparação algumas vezes. Repetiu-se esta técnica duas vezes. Após a obtenção da última resposta à angiotensina II (resposta de controlo), lavou-se a preparação e obteve-se a resposta à angiotensina II (10^{-8} g/ml) na presença do composto em ensaio. A concentração do composto em ensaio era 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} , 10^{-10} M. O composto em ensaio adicionou-se 3 minutos antes da adição da angiotensina II. A atropina foi também adicionado 5 minutos antes da adição da angiotensina II. A inibição pelo composto em ensaio da contracção provocada pela angiotensina II exprimiu-se como uma alteração em percentagem da resposta de controlo e calculou-se a CI_{50} (M).

[3] Resultado do ensaio :

Composto	CI ₅₀ (M)
1	1,70 x 10 ⁻⁹

Em terapêutica ou na administração preventiva os compostos de acordo com a presente invenção utilizam-se sob a forma de composições farmacêuticas convencionais que contêm os compostos citados antes como ingrediente activo misturados com veículos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico como, por exemplo, um excipiente líquido ou sólido orgânico ou inorgânico apropriado para administração oral, parentérica ou externa. Estas composições farmacêuticas podem apresentar-se sob formas sólidas tais como comprimidos, granulos, pós, cápsulas ou sob formas líquidas tais como soluções, suspensões, xaropes, emulsões, limonadas ou outras similares.

Eventualmente, podem adicionar-se às composições citadas antes substâncias auxiliares, agentes de estabilização, agentes humectantes ou outros aditivos vulgarmente utilizados, tais como lactose, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido esteárico, estearato de magnésio, terra alba, sacarose, amido de milho, talco, gelatina, agar, pectina, óleo de amendoim, azeite, manteiga de cacau, etilenoglicol ou outros similares.

A quantidade a administrar dos compostos de fórmula geral I pode variar, estando dependente da idade, das condições do doente, do tipo de doença ou da situação das mesmas, do tipo de composto de fórmula I que se administra, etc.. Na generalidade podem administrar-se diariamente, a um doente entre 0,01 mg e aproximadamente 500 mg ou mais. No tratamento das doenças citadas antes pode administrar-se uma única dose média de aproximadamente 0,05 mg, 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 20 mg, 50 mg e 100 mg, de um composto de fórmula geral I de acordo com a presente invenção.

As Preparações e Exemplos seguintes são apresentados com a finalidade de ilustrar a presente invenção.

PREPARAÇÃO 1

À temperatura ambiente adicionaram-se, pouco a pouco, 1,776 g de N-bromossuccinimida a uma solução de 1,274 g de 1-(4-metil-fenil)-pirrol-2-carbonitrilo em 25 ml de tetra-hidrofurano. Após agitação durante 3 horas à mesma temperatura, concentrou-se a mistura no vácuo. Tratou-se o resíduo com éter etílico. Removeram-se os precipitados por filtração e lavou-se com pequenas quantidades de éter etílico. Concentraram-se os filtrados no vácuo obtendo-se um resíduo oleoso que se purificou por cromatografia em coluna contendo gel de sílica utilizando como agente de eluição diclorometano a 40% em n-hexano. Obtiveram-se 1,78 g

de 4-bromo-1-(4-metil-fenil)-pirrol-2-carbonitrilo sob a forma de um sólido. P.F.: 55°, 59°, 5°C.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,42 (3H, s); 6,93 (1H, d, J=2,3Hz); 7,04 (1H, d, J=2,3Hz); 7,29 (5H, s).

PREPARAÇÃO 2

À temperatura de -78°C e sob atmosfera de azoto adicionaram-se, de uma só vez, 850 mg de N-clorossuccinimida a uma solução de 1 g de 1-(4-metil-fenil)-pirrol em 50 ml de tetra-hidrofurano. Aqueceu-se a mistura até à temperatura de 10°C, agitou-se durante 1 hora e concentrou-se depois no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna utilizando gel de sílica. Obtiveram-se 1,2 g de 2-cloro-1-(4-metil-fenil)-pirrol sob a forma de um óleo. (Este produto constituído por uma mistura do composto inicial e do produto pretendido utilizou-se tal e qual na reacção seguinte).

PREPARAÇÃO 3

À temperatura de 5°C, adicionaram-se, gota a gota, 747 µl de cloreto de fosforilo a 7 ml de N,N-dimetilformamida. Agitou-se a mistura durante 15 minutos à temperatura de 5°C e

durante 15 minutos à temperatura ambiente. À temperatura ambiente adicionou-se à mistura resultante uma solução de 1,2 g de 2-cloro-1-(4-metil-fenil)-pirrol em 7 ml de N,N-dimetilformamida. Agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura e durante 2,5 horas à temperatura de 50°C. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, tratou-se a mistura com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Extraíu-se o óleo separado com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se e concentrou-se no vácuo. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna sobre gel de sílica, obtendo-se 377 mg de 5-cloro-1-(4-metil-fenil)-pirrol-2-carbaldeído sob a forma de um sólido.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,44 (3H, s); 6,33 (1H, d, J=4,5Hz);
7,09 (1H, d, J=4,5Hz); 7,18 (2H, d, J=8,0Hz);
7,31 (2H, d, J=8,0Hz); 9,32 (1H, s).

PREPARAÇÃO 4

Durante 1 hora agitou-se à temperatura de 60°C uma mistura de 365 mg de 5-cloro-1-(4-metil-fenil)-pirrol-carbaldeído, 173 mg de cloridrato de hidroxilamina e 204 mg de acetato de sódio em 6 ml de uma solução aquosa de etanol a 60%. Concentrou-se a mistura no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo. Lavou-se a mistura com água, secou-se e concentrou-se no vácuo, obtendo-se como resíduo 450 mg de 5-cloro-1-(4-metil-

-fenil)-pirrol-2-carboxilaldeído-oxima. Durante 90 minutos e sob atmosfera de azoto agitou-se à temperatura de 160°C uma mistura do resíduo e de 30 mg de acetato de sódio em 5 ml de anidridoacético. Concentrou-se a mistura reaccional no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluido com acetato de etilo : n-hexano = 1/15). Obtiveram-se 325 mg de 5-cloro-1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo sob a forma de um óleo.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,45 (3H, s); 6,25 (1H, d, J=4,5Hz);
6,90 (1H, d, J=4,5Hz); 7,23 (2H, d, J=8,0Hz);
7,34 (2H, d, J=8Hz).

PREPARAÇÃO 5

À temperatura ambiente, adicionaram-se, de uma só vez, 1,862 g de N-clorossuccinimida a uma solução de 1,092 g de 1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo em uma mistura de 10 ml de etanol e 10 ml de 1,4-dioxano. Agitou-se a mistura durante 2,5 horas à mesma temperatura e adicionaram-se depois 30 ml de água. Extraíu-se o óleo separado com éter etílico. Lavou-se o extracto com água, secou-se e concentrou-se no vácuo. Cristalizou-se o resíduo amarelo em n-hexano obtendo-se 1,28 g de 3,4-dicloro-1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 85°-86°C.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,45 (3H, s); 6,91 (1H, s); 7,23 e
7,34 (4H, ABq, J=7,5Hz).

PREPARAÇÃO 6

À temperatura de 5°C adicionaram-se, gota a gota, 231 μ l de ácido azótico a uma solução de 1,0 g de 1-(4-metil-fenil)-pirrol-2-carbonitrilo em 4 ml de anidrido acético. Agitou-se a mistura durante 3 horas à mesma temperatura e verteu-se depois em água gelada. Ajustou-se o pH até valores compreendidos entre 5 e 7 mediante a adição de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Extraíu-se o óleo separado com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica. Obtiveram-se 471 mg de 1-(4-metil-fenil)-4-nitropirrol-2-carbonitrilo, sob a forma de um sólido.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,47 (3H, s); 7,36 (4H, s);
7,49 (1H, d, J=1,5Hz); 7,83 (1H, d, J=1,5Hz).

PREPARAÇÃO 7

Durante 3 horas aqueceu-se à temperatura de refluxo uma mistura de 1,25 g de 3,4-dicloro-1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo, 10 mg de 2,2'-azobisisobutironitrilo e 1,068 g de N-bromo-succinimida em 25 ml de tetracloreto de carbono, arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e filtrou-se. Concen-

trou-se o filtrado no vácuo. Cristalizou-se o resíduo numa mistura de acetato de etilo a 10% em n-hexano obtendo-se 1,01 g de 1-(4-bromometil-fenil)-3,4-dicloropirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 4,53 (2H, s); 6,94 (1H, s);
7,46 e 7,58 (4H, ABq, J=7,5Hz).

PREPARAÇÃO 8

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 7.

- (1) 4-bromo-1-(4-bromometil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo
P.F.: 105^o-116^oC
RMN (CDCl₃, δ) : 4,54 (2H, s); 7,00 (1H, d, J=2,3Hz);
7,10 (1H, d, J=2,3Hz); 7,41 (2H, d, J=8,5Hz);
7,55 (2H, d, J=8,5Hz).
- (2) 1-(4-bromometil-fenil)-5-cloropirrol-2-carbonitrilo
RMN (CDCl₃, δ) : 4,53 (2H, s); 6,30 (1H, d, J=4,5Hz);
6,94 (1H, d, J=4,5Hz); 7,37 (2H, d, J=8,0Hz);
7,57 (2H, d, J=8,0Hz).
- (3) 1-(4-bromometil-fenil)-4-nitropirrol-2-carbonitrilo
RMN (CDCl₃, δ) : 4,54 (2H, s); 7,48 (2H, d, J=8,5Hz);
7,52 (1H, d, J=1,5Hz); 7,62 (2H, d, J=8,5Hz);
7,88 (1H, d, J=1,5Hz).

- (4) 1-(4-bromometil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo
RMN (CDCl₃, δ) : 4,55 (2H, s); 6,37 (1H, dd, J=4,5Hz e 3,0Hz); 7,01 (1H, dd, J=4,5Hz e 2,5Hz); 7,09 (1H, dd, J=3Hz e 2,5Hz); 7,43 (2H, d, J=9Hz); 7,52 (2H, d, J=9Hz).
- (5) 1-(4-bromometil-fenil)indol-2-carbonitrilo.

Este composto utilizou-se tal e qual na reacção seguinte :

PREPARAÇÃO 9

A uma solução de 568 mg de 2-butil-7-metil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina em 7 ml de dimetil-sulfóxido adicionaram-se, à temperatura ambiente, 132 mg de uma dispersão a 60% em óleo de hidreto de sódio. Agitou-se a mistura durante 40 minutos à mesma temperatura. À mistura resultante adicionou-se, gota a gota, uma solução de 990 mg de 1-(4-bromometil-fenil)-3,4-dicloropirrol-2-carbonitrilo em 3 ml de dimetil-sulfóxido. Agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente e adicionaram-se depois 30 ml de água gelada. Extraiu-se o óleo separado, duas vezes, com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos com água, secaram-se e evaporaram-se sobre pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica e eluído com uma

mistura de acetato de etilo a 50% em n-hexano. Obtiveram-se 546 mg de 2-butil-3-[4-(2-ciano-3,4-dicloro-1-pirrolil)-benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de um óleo.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,91 (3H, t, J=7,5Hz); 1,42 (2H, m);
1,76 (2H, m); 2,73 (3H, s); 2,90 (2H, t, J=7,5Hz);
5,60 (2H, s); 6,94 (1H, s); 7,09 (1H, d, J=5Hz);
7,31 (4H, s); 8,25 (1H, d, J=5Hz).

PREPARAÇÃO 10

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 9.

(1) 3-[4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 1,42 (2H, m);
1,77 (2H, m); 2,72 (3H, s); 2,88 (2H, t, J=7,5Hz);
5,57 (2H, s); 6,97 (1H, d, J=2,3Hz); 7,03 (1H, d,
J=2,3Hz); 7,08 (1H, d, J=5Hz); 7,38 (2H, d,
J=8,5Hz); 7,48 (2H, d, J=8,5Hz); 8,24 (1H, d,
J=5Hz).

(2) 2-butil-3-[4-(5-cloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 1,32-1,52

(2H, m); 1,72-1,91 (2H, m); 2,87 (2H, t, J=7,5Hz);
5,59 (2H, s); 6,27 (1H, d, J=4,5Hz); 6,91 (1H, d,
J=4,5Hz); 7,28 (1H, dd, J=8,5Hz e 5,0Hz); 7,32
(4H, s); 8,07 (1H, dd, J=8,5Hz e 1,0Hz); 8,38
(1H, dd, J=5,0Hz e 1,0Hz).

(3) 2-butyl-3-[4-(2-ciano-4-nitro-1-pirrolil)benzil]-3H-
-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,94 (3H, t, J=7,5Hz); 1,33-1,56
(2H, m); 1,77-1,97 (2H, m); 2,90 (2H, t, J=7,5Hz);
5,61 (2H, s); 7,31 (1H, dd, J=7,5Hz e 4,5Hz);
7,37 (2H, d, J=8,5Hz); 7,45 (2H, d, J=8,5Hz);
7,49 (1H, d, J=1,5Hz); 7,82 (1H, d, J=1,5Hz);
8,09 (1H, dd, J=7,5Hz e 1Hz); 8,39 (1H, dd,
J=4,5Hz e 1,0Hz).

(4) 2-butyl-3-[4-(2-ciano-1-pirrolil)benzil]-3H-imidazo-
[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,45 (2H, m);
1,87 (2H, m); 2,88 (2H, dd, J=8Hz e 8Hz);
5,56 (2H, s); 6,33 (1H, dd, J=4Hz e 3Hz);
6,98 (1H, dd, J=4Hz e 1Hz); 7,03 (1H, dd,
J=3Hz e 1Hz); 7,28 (1H, m); 7,29 (2H, d,
J=8Hz); 7,41 (2H, d, J=8Hz); 8,07 (1H, dd,
J=7,5Hz e 1,5Hz); 8,38 (1H, dd, J=4Hz e 1,5Hz).

- (5) 2-butil-3-[4-(2-ciano-1-indolil)benzil]-3H-imidazo-
[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl_3 , δ) : 0,93 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,46 (2H, m);
1,88 (2H, m); 2,98 (2H, t, $J=8\text{Hz}$); 5,66 (2H, s);
7,21-7,45 (4H, m); 7,32 (2H, d, $J=8\text{Hz}$); 7,40
(1H, s); 7,48 (2H, d, $J=8\text{Hz}$); 7,72 (1H, m);
8,13 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$ e 1Hz); 8,46 (1H, dd,
 $J=4,5\text{Hz}$ e 1Hz).
- (6) 2-butil-3-[4-(5-cloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-7-
-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl_3 , δ) : 0,90 (3H, t, $J=6,5\text{Hz}$); 1,40 (2H, m);
1,73 (2H, m); 2,72 (3H, s); 2,87 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$);
5,58 (2H, s); 6,24 (1H, d, $J=4\text{Hz}$); 6,90 (1H, d,
 $J=4\text{Hz}$); 7,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,30 (4H, s); 8,25
(1H, d, $J=5\text{Hz}$).

PREPARAÇÃO 11

Sob atmosfera de azoto aqueceu-se à temperatura de 100°C uma mistura de 5,0 g de 2-amino-4-metil-3-nitropiridina e 8,5 ml de N,N-dimetilanilina. À solução adicionaram-se 3,5 ml de cloreto de butirilo e agitou-se a mistura durante 5 horas à temperatura de 100°C . Após arrefecimento até à temperatura ambiente adicionou-se acetato de etilo à mistura reaccional.

Separou-se a camada orgânica e lavou-se, sucessivamente, com água e uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a solução sob sulfato de sódio e evaporou-se o solvente no vácuo. Lavou-se o resíduo com n-hexano obtendo-se 7,0 g de 2-butiril-amino-4-metil-3-nitropiridina.

P.F.: 92,5^o-99^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 1,01 (3H, t, J=7,5Hz); 1,64-1,85 (2H, m); 2,43 (2H, t, J=7,5Hz); 2,48 (3H, s); 7,10 (1H, d, J=5,0Hz); 8,26 (1H, br s); 8,35 (1H, d, J=5,0Hz).

PREPARAÇÃO 12

Sob atmosfera de azoto agitou-se durante 3 horas à temperatura de 90^oC uma solução de 7,0 g de 2-butirilamino-4-metil-3-nitropiridina e 17,5 g de ferro em pó numa mistura de 14 ml de ácido acético e 100 ml de etanol. Após arrefecimento até à temperatura ambiente filtrou-se a mistura reaccional através de celite e evaporou-se o filtrado no vácuo. Adicionaram-se acetato de etilo e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio ao resíduo até pH 7-8 e filtrou-se a suspensão resultante através de celite. Separou-se a camada orgânica do filtrado, lavou-se com uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. Evaporou-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo submetendo a

uma cromatografia em coluna sobre gel de sílica e eluído com acetato de etilo. Obtiveram-se 3,6 g de 7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 108^o-111^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 1,09 (3H, t, J=7,5Hz); 1,90-2,12 (2H, m); 2,72 (3H, s); 3,06 (2H, t, J=7,5Hz); 7,07 (1H, d, J=5,0Hz); 8,19 (1H, d, J=5,0Hz).

PREPARAÇÃO 13

Sob atmosfera de azoto misturam-se 15,0 g de 2-bromo-4-metil-anilina, 10,7 g de 2,5-dimetoxi-tetra-hidrofurano e 81 ml de ácido acético. Agitou-se a mistura reaccional durante 90 minutos à temperatura de 90^oC. Após arrefecimento, até à temperatura ambiente, concentrou-se a mistura reaccional no vácuo, com tolueno. Adicionaram-se 300 ml de n-hexano ao resíduo e filtrou-se a suspensão através de celite. Adicionou-se depois gel de sílica ao filtrado com agitação, até ao desaparecimento da coloração da solução. Filtrou-se a suspensão e concentrou-se o filtrado no vácuo obtendo-se 16,1 g de 1-(2-bromo-4-metil-fenil)pirrol.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,38 (3H, s); 6,31 (2H, t, J=3,0Hz); 6,83 (2H, t, J=3,0Hz); 7,12-7,22 (2H, m); 7,51 (1H, d, J=1,0Hz).

PREPARAÇÃO 14

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 13.

- (1) 1-(3-fluoro-4-metil-fenil)pirrol.
RMN (CDCl_3 , δ) : 2,39 (3H, d, $J=2,5\text{Hz}$); 6,32 (2H, m);
7,02-7,26 (5H, m).
- (2) 5-metil-2-(1-pirrolil)piridina.
P.F.: $54,5^\circ\text{-}62^\circ\text{C}$
RMN (CDCl_3 , δ) : 2,33 (3H, s); 6,35 (2H, t, $J=2,0\text{Hz}$);
7,22 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$); 7,48 (2H, t, $J=2,0\text{Hz}$);
7,56 (1H, dd, $J=8,5\text{Hz}$, $1,5\text{Hz}$); 8,25 (1H, d,
 $J=1,5\text{Hz}$).
- (3) 1-(3-cloro-4-metil-fenil)pirrol.
P.F.: $48^\circ\text{-}50^\circ\text{C}$
RMN (CDCl_3 , δ) : 2,39 (3H, s); 6,34 (2H, dd, $J=4\text{Hz}$,
 4Hz); 7,05 (2H, dd, $J=4\text{Hz}$, 4Hz); 7,19 (1H, dd,
 $J=8\text{Hz}$, 2Hz); 7,26 (1H, d, $J=8\text{Hz}$); 7,40 (1H, d,
 $J=2\text{Hz}$).
- (4) 1-(3-metoxi-4-metil-fenil)pirrol.
RMN (CDCl_3 , δ) : 2,23 (3H, s); 3,87 (3H, s); 6,33
(2H, t, $J=2\text{Hz}$); 6,84 (1H, d, $J=2\text{Hz}$); 6,88

(1H, dd, J=8Hz, 2Hz); 7,06 (2H, t, J=2Hz); 7,16
(1H, d, J=8Hz).

(5) 1-(4-metil)-2-nitrofenil)pirrol.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,48 (3H, s); 6,35 (2H, t, J=2Hz);
6,78 (2H, t, J=2Hz); 7,35 (1H, d, J=8Hz); 7,46
(1H, dd, J=8Hz, 1Hz); 7,67 (1H, d, J=1Hz).

(6) 1-(2-cloro-4-metil-fenil)pirrol.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,48 (3H, s); 6,34 (2H, t, J=2,5Hz);
6,89 (2H, t, J=2,5Hz); 7,12 (1H, dd, J=9Hz, 1Hz);
7,24 (1H, d, J=9Hz); 7,33 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 15

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma
técnica similar à descrita na Preparação 3.

(1) 1-(5-metil-2-piridil)pirrol-2-carbaldeído.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,40 (3H, s); 6,42 (1H, dd, J=4,0Hz,
3,5Hz); 7,19 (1H, dd, J=4,0Hz, 1,5Hz); 7,33
(1H, d, J=8,5Hz); 7,41 (1H, dd, J=3,5Hz; 1,5Hz);
7,64 (1H, dd, J=8,5Hz, 2,0Hz); 8,33 (1H, d,
J=2,0Hz); 9,75 (1H, s).

- (2) 1-(3-cloro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbaldeído.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,44 (3H, s); 6,41 (1H, dd, J=4Hz, 3Hz); 7,04 (1H, m); 7,15 (1H, m); 7,17 (1H, dd, J=7Hz, 2Hz); 7,32 (1H, d, J=7Hz); 7,37 (1H, d, J=2Hz); 9,48 (1H, s).
- (3) 1-(3-metoxi-4-metil-fenil)pirrol-2-carbaldeído.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,27 (3H, s); 3,85 (3H, s); 6,40 (1H, dd, J=4Hz, 3Hz); 6,82 (1H, d, J=2Hz); 6,87 (1H, dd, J=7Hz, 2Hz); 7,08 (1H, dd, J=3Hz, 2Hz); 7,17 (1H, dd, J=4Hz, 2Hz); 7,20 (1H, d, J=7Hz); 9,59 (1H, s).
- (4) 1-(2-cloro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbaldeído.
P.F.: 109°-110°C
RMN (CDCl₃, δ) : 2,42 (3H, s); 6,43 (1H, dd, J=4Hz, 3Hz); 6,95 (1H, m); 7,11 (1H, dd, J=4Hz, 1Hz); 7,19 (1H, d, J=9Hz); 7,15 (1H, d, J=9Hz); 7,32 (1H, br s); 9,50 (1H, s).

PREPARAÇÃO 16

Em 20 ml de clorofórmio dissolveram-se 1,45 g de 1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbaldeído e adicionaram-se à solução resultante 2,62 g de perbrometo de bromidrato de piridínio à

temperatura de 0°C e sob atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura reaccional à mesma temperatura durante 30 minutos. Adicionou-se cloreto de metileno à mistura e adicionou-se depois tiosulfato de sódio saturado até à decomposição do reagente em excesso. Lavou-se a solução orgânica com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. Purificou-se o resíduo resultante no éter isopropílico obtendo-se 1,65 g de 1-bromo-1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbaldeído.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,47 (3H, s); 6,46 (1H, d, J=4Hz);
7,09 (1H, d, J=4Hz); 7,17 (2H, d, J=8Hz); 7,30
(2H, d, J=8Hz).

PREPARAÇÃO 17

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 16.

(1) 5-bromo-1-(5-metil-2-piridil)pirrol-2-carbaldeído.

P.F.: 65,5°-73°C

RMN (CDCl₃, δ) : 2,45 (3H, s); 6,47 (1H, d, J=4,5Hz);
7,07 (1H, d, J=4,5Hz); 7,24 (1H, d, J=7,0Hz);
7,71 (1H, dd, J=7,0Hz, 1,5Hz); 8,04 (1H, d,
J=1,5Hz) 9,37 (1H, s).

- (2) 5-bromo-1-(2-cloro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbaldeído.
P.F.: 88°-90°C
RMN (CDCl₃, δ) : 2,44 (3H, s); 6,50 (1H, d, J=4Hz);
7,06 (1H, d, J=4Hz); 7,20 (2H, s); 7,36 (1H, br s);
9,29 (1H, s).
- (3) 5-bromo-1-(3-metoxi-4-metil-fenil)pirrol-2-carbaldeído.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,30 (3H, s); 3,33 (3H, s); 6,47
(1H, d, J=4Hz); 6,71 (1H, d, J=2Hz); 6,80 (1H, dd,
J=8, 2Hz); 7,10 (1H, d, J=4Hz); 7,24 (1H, d,
J=8Hz); 9,31 (1H, s).

PREPARAÇÃO 18

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 4.

- (1) 5-bromo-1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,44 (3H, s); 6,37 (1H, d, J=4Hz);
6,92 (1H, d, J=4Hz); 7,23 (2H, d, J=8Hz); 7,32
(2H, d, J=8Hz).
- (2) 1-(5-metil-2-piridil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,39 (3H, s); 6,37 (1H, t, J=4,5Hz);
7,04 (1H, dd, J=4,5Hz, 1,0Hz); 7,52 (1H, d,

J=9,0Hz); 7,56 (1H, dd, J=4,5Hz, 1,0Hz); 7,69
(1H, dd, J=9,0Hz, 1,5Hz); 8,39 (1H, d, J=1,5Hz).

- (3) 5-bromo-1-(5-metil-2-piridil)pirrol-2-carbonitrilo.
P.F.: 95°-100,5°C
RMN (CDCl₃, δ) : 2,45 (3H, s); 6,40 (1H, d, J=4,0Hz);
6,95 (1H, d, J=4,0Hz); 7,37 (1H, d, J=8,5Hz);
7,73 (1H, dd, J=8,5Hz, 1,5Hz); 8,48 (1H, d,
J=1,5Hz).
- (4) 5-bromo-1-(2-cloro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,46 (3H, s); 6,40 (1H, d, J=4Hz);
6,94 (1H, d, J=4Hz); 7,20-7,94 (2H, m); 7,41
(1H, br s).
- (5) 1-(3-cloro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,42 (3H, s); 6,35 (1H, dd, J=4Hz,
2,5Hz); 6,99 (1H, dd, J=4Hz, 1Hz); 7,05 (1H, dd,
J=2,5Hz, 1Hz); 7,28 (1H, dd, J=8Hz, 1,5Hz); 7,36
(1H, d, J=8Hz); 7,45 (1H, d, J=1,5Hz).
- (6) 5-bromo-1-(3-metoxi-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,30 (3H, s); 3,89 (3H, s); 6,40
(1H, d, J=4Hz); 6,78 (1H, d, J=2Hz); 6,88
(1H, dd, J=8, 2Hz); 6,94 (1H, d, J=4Hz); 7,38
(1H, d, J=8Hz).

(7) 1-(2-cloro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,42 (3H, s); 6,35 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$,
3Hz); 6,89-7,02 (2H, m); 7,18 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$,
1Hz); 7,28 (1H, d, $J=8\text{Hz}$); 7,36 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 19

A uma solução agitada de 2,5 g de 1-(2-bromo-4-metil-fenil)pirrol em 25 ml de cloreto de metileno, conservada a uma temperatura próxima de -20°C , adicionaram-se, gota a gota e sob atmosfera de azoto, 1,2 ml de isocianato de clorossulfonilo em 12 ml de cloreto de metileno. Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura de -20°C e durante 90 minutos à temperatura ambiente e adicionaram-se depois, gota a gota, 1,7 ml de dimetilformamida conservando a temperatura próxima de -20°C . Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura de -20°C e durante 1 hora à temperatura ambiente. À mistura reaccional adicionou-se ácido clorídrico 4N à temperatura de 0°C e agitou-se durante 30 minutos à temperatura de 0°C . Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica e eluído com uma mistura de acetato de etilo e n-hexano (1:10). Obtiveram-se 2,4 g de 1-(2-bromo-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,42 (3H, s); 6,36 (1H, dd, J=4,0, 3,0Hz); 6,93 (1H, dd, J=3,0Hz, 1,0Hz); 6,97 (1H, dd, J=4,0Hz, 1,0Hz); 7,22-7,29 (2H, m); 7,55 (1H, d, J=1,0Hz).

PREPARAÇÃO 20

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 19.

(1) 1-(3-fluoro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,35 (3H, d, J=2,5Hz); 6,37 (1H, m); 6,99-7,48 (5H, m).

(2) 1-(4-metil-2-nitrofenil)pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,56 (3H, s); 6,48 (1H, dd, J=4Hz, 3Hz); 6,90 (1H, dd, J=3Hz, 2Hz); 7,01 (1H, dd, J=4Hz, 2Hz); 7,41 (1H, d, J=8Hz); 7,57 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz); 7,92 (1H, d, J=1Hz).

PREPARAÇÃO 21

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 2.

- (1) 4-bromo-3-cloro-1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
 RMN (CDCl₃, δ) : 2,47 (3H, s); 6,97 (1H, s); 7,23
 (2H, d, J=9Hz); 7,35 (2H, d, J=9Hz).
- (2) 4-bromo-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
 RMN (CDCl₃, δ) : 2,35 (3H, d, J=2,5Hz); 6,88 (1H, d,
 J=2Hz); 7,07 (1H, d, J=2Hz), 7,09-7,49 (4H, m).
- (3) 4-bromo-1-(2-bromo-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
 RMN (CDCl₃, δ) : 2,41 (3H, s); 6,93 (2H, s);
 7,23-7,28 (2H, m); 7,56 (1H, s).
- (4) 4-bromo-1-(2-cloro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
 P.F.: 92^o-94^oC
 RMN (CDCl₃, δ) : 2,42 (3H, s); 6,94 (2H, s); 7,19
 (1H, dd, J=7,5Hz, 0,8Hz); 7,27 (1H, d, J=7,5Hz);
 7,36 (1H, m).
- (5) 4-bromo-1-(3-cloro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
 RMN (CDCl₃, δ) : 2,43 (3H, s); 6,96 (1H, d, J=2Hz);
 7,06 (1H, d, J=2Hz); 7,26 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz);
 7,35 (1H, d, J=8Hz); 7,42 (1H, d, J=2Hz).

PREPARAÇÃO 22

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 7.

- (1) 4-bromo-1-(4-bromometil-fenil)-3-cloropirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,55 (2H, s); 7,00 (1H, s); 7,34 (2H, d, J=9Hz); 7,59 (2H, d, J=9Hz).
- (2) 5-bromo-1-(4-bromometil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,55 (2H, s); 6,40 (1H, d, J=4Hz); 6,93 (1H, d, J=4Hz); 7,33 (1H, d, J=8Hz); 7,55 (1H, d, J=8Hz).
- (3) 4-bromo-1-(4-bromometil-3-fluorofenil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,54 (2H, s); 7,01 (1H, d, J=2,5Hz); 7,10 (1H, d, J=2,5Hz); 7,19-7,62 (3H, m).
- (4) 1-(5-bromometil-2-piridil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,52 (2H, s); 6,40 (1H, t, J=4,0Hz); 7,08 (1H, dd, J=4,0Hz, 1,0Hz); 7,61 (1H, dd, J=4,0Hz, 1,0Hz); 7,65 (1H, d, J=9,0Hz); 7,92 (1H, dd, J=9,0Hz, 2,0Hz); 8,54 (1H, d, J=2,0Hz).
- (5) 5-bromo-1-(5-bromometil-2-piridil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,54 (2H, s); 6,42 (1H, d, J=4,5Hz); 6,97 (1H, d, J=4,5Hz); 7,49 (1H, d, J=8,5Hz); 7,98 (1H, dd, J=8,5Hz, 1,5Hz); 8,68 (1H, d, J=1,5Hz).

- (6) 1-(2-bromo-4-bromometil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,49 (2H, s); 6,38 (1H, dd, $J=4,0\text{Hz}$, $3,0\text{Hz}$); 6,93-7,03 (2H, m); 7,39 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$); 7,49 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$, $1,0\text{Hz}$); 7,77 (1H, d, $J=1,0\text{Hz}$).
- (7) 4-bromo-1-(2-bromo-4-bromometil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,48 (2H, s); 6,97 (2H, s); 7,35 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$); 7,49 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$, $1,0\text{Hz}$); 7,79 (1H, d, $J=1,0\text{Hz}$).
- (8) 5-bromo-1-(4-bromometil-2-clorofenil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,50 (2H, s); 6,42 (1H, d, $J=4\text{Hz}$); 6,95 (1H, d, $J=4\text{Hz}$); 7,36 (1H, d, $J=8\text{Hz}$); 7,47 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, 1Hz); 7,62 (1H, d, $J=1\text{Hz}$).
- (9) 4-bromo-1-(4-bromometil-2-clorofenil)pirrol-2-carbonitrilo.
(Este produto, uma mistura do produto inicial e do produto compreendido, utilizou-se tal e qual na reacção seguinte).
- (10) 4-bromo-1-(4-bromometil-3-clorofenil)pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 4,61 (2H, s); 6,99 (1H, d, J=1,5Hz);
 7,19 (1H, d, J=1,5Hz); 7,36 (1H, dd, J=8Hz e 2Hz);
 7,50 (1H, d, J=2Hz); 7,61 (1H, d, J=8Hz).

(11) 5-bromo-1-(4-bromometil-3-metoxifenil)pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 3,94 (3H, s); 4,58 (2H, s); 6,49
 (1H, d, J=4Hz); 6,85 (1H, d, J=2Hz); 6,90-6,99
 (2H, m); 7,48 (1H, d, J=8Hz).

(12) 1-(4-bromometil-2-nitrofenil)pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 4,57 (2H, s); 6,41 (1H, dd, J=4,3Hz);
 6,91 (1H, dd, J=3, 2Hz); 7,03 (1H, dd, J=4Hz, 2Hz);
 7,53 (1H, d, J=8Hz); 7,80 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz);
 8,14 (1H, d, J=2Hz).

(13) 1-(4-bromometil-2-clorofenil)pirrol-2-carbonitrilo.
 (Este produto, uma mistura do produto inicial e do
 produto compreendido, utilizou-se tal e qual na
 reacção seguinte).

PREPARAÇÃO 23

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma
 técnica similar à descrita na Preparação 9.

- (1) 3-[4-(4-bromo-3-cloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl_3 , δ) : 0,90 (3H, t, J=7Hz); 1,40 (2H, m); 1,74 (2H, m); 2,71 (3H, s); 2,86 (2H, t, J=8Hz); 5,59 (2H, s); 6,96 (1H, s); 7,07 (1H, d, J=5Hz); 7,30 (4H, s); 8,23 (1H, d, J=5Hz).
- (2) 3-[4-(2-bromo-5-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl_3 , δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz); 1,41 (2H, m); 1,74 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,88 (2H, t, J=8Hz); 5,60 (2H, s); 6,37 (1H, d, J=4Hz); 6,91 (1H, d, J=4Hz); 7,07 (1H, d, J=5Hz); 7,31 (4H, s); 8,24 (1H, d, J=5Hz).
- (3) 3-[4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)-2-fluorobenzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl_3 , δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 1,33-1,56 (2H, m); 1,68-1,87 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,89 (2H, t, J=7,5Hz); 5,58 (2H, s); 6,97 (1H, d, J=1,0Hz); 7,01-7,30 (5H, m); 8,21 (1H, d, J=5Hz).
- (4) 3-[4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina. P.F.: 115^o-118^oC.
RMN (CDCl_3 , δ) : 1,01 (3H, t, J=7,5Hz); 1,71-1,93 (2H, m); 2,71 (3H, s); 2,85 (2H, t, J=7,5Hz);

5,57 (2H, s); 6,96 (1H, d, J=1,5Hz); 7,03 (1H, d, J=1,5Hz); 7,07 (1H, d, J=5,0Hz); 7,28 (2H, d, J=9,5Hz); 7,38 (2H, d, J=9,5Hz); 8,22 (1H, d, J=5,0Hz).

- (5) 2-butyl-3-[2-(2-ciano-1-pirrolil)-5-piridilmetil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 104^o-108,5^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,34-1,55 (2H, m); 1,69-1,89 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,89 (2H, t, J=7,5Hz); 5,53 (2H, s); 6,37 (1H, dd, J=4,5Hz, 3,0Hz); 7,01-7,11 (2H, m); 7,54 (1H, dd, J=3,0Hz, 1,0Hz); 7,56 (1H, d, J=8,0Hz); 7,70 (1H, dd, J=8,0Hz, 1,5Hz); 8,22 (1H, d, J=5,0Hz); 8,46 (1H, d, J=1,5Hz).

- (6) 3-[2-(5-bromo-2-ciano-1-pirrolil)-5-piridilmetil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 3,33-1,54 (2H, m); 1,68-1,86 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,89 (2H, t, J=7,5Hz); 5,60 (2H, s); 6,40 (1H, d, J=4,0Hz); 6,95 (1H, d, J=4,0Hz); 7,07 (1H, d, J=5,0Hz); 7,39 (1H, d, J=8,5Hz); 7,71 (1H, dd, J=8,5Hz, 1,5Hz); 8,23 (1H, d, J=5,0Hz); 8,61 (1H, d, J=1,5Hz).

- (7) 3-[3-bromo-4-(2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 162°-167°C

RMN (CDCl₃, δ) : 0,94 (3H, t, J=7,5Hz); 1,35-1,56 (2H, m); 1,70-1,88 (2H, m); 2,71 (3H, s); 2,89 (2H, t, J=7,5Hz); 5,53 (2H, s); 6,35 (1H, dd, J=3,5Hz, 3,0Hz); 6,90 (1H, dd, J=3,0Hz, 1,0Hz); 6,98 (1H, dd, J=3,5Hz, 1,0Hz); 7,08 (1H, d, J=5,0Hz); 7,18 (1H, dd, J=8,0Hz, 1,0Hz); 7,35 (1H, d, J=8,0Hz); 7,53 (1H, d, J=1,0Hz); 8,22 (1H, d, J=5,0Hz).

- (8) 3-[3-bromo-4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,34-1,55 (2H, m); 1,70-1,91 (2H, m); 2,73 (3H, s); 2,93 (2H, t, J=7,5Hz); 5,54 (2H, s); 6,90 (1H, d, J=1,0Hz); 6,94 (1H, d, J=1,0Hz); 7,10 (1H, d, J=5,0Hz); 7,18 (1H, dd, J=8,0Hz, 1,0Hz); 7,32 (1H, d, J=8,0Hz); 7,56 (1H, d, J=1,0Hz); 8,23 (1H, d, J=5,0Hz).

- (9) 3-[4-(2-bromo-5-ciano-1-pirrolil)-3-clorobenzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,91 (3H, t, J=7Hz); 1,42 (2H, m); 1,75 (2H, m); 2,73 (3H, s); 2,88 (2H, t, J=8Hz);

5,58 (2H, s); 6,40 (1H, d, J=4Hz); 6,92 (1H, d, J=4Hz); 7,09 (1H, d, J=5Hz); 7,19 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz); 7,31 (1H, d, J=8Hz); 7,39 (1H, d, J=1Hz); 8,25 (1H, d, J=5Hz).

(10) 3-[4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)-3-clorobenzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=8Hz); 1,45 (2H, m); 1,79 (2H, m); 2,73 (3H, s); 2,89 (2H, t, J=8Hz); 5,55 (2H, s); 6,92 (1H, d, J=1Hz); 6,95 (1H, d, J=1Hz); 7,07 (1H, d, J=5Hz); 7,15 (1H, dd, J=7,5Hz, 1Hz); 7,34 (1H, d, J=7,5Hz); 7,36 (1H, s); 8,22 (1H, d, J=5Hz).

(11) 3-[4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)-2-clorobenzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=8Hz); 1,49 (2H, m); 1,78 (2H, m); 2,80 (3H, s); 3,00 (2H, m); 5,70 (2H, s); 6,77 (1H, d, J=8Hz); 6,99 (1H, d, J=2Hz); 7,04 (1H, d, J=2Hz); 7,20 (1H, dd, J=8Hz, 2Hz); 7,25 (1H, d, J=8Hz); 7,58 (1H, d, J=2Hz); 8,30 (1H, d, J=8Hz).

(12) 3-[4-(2-bromo-5-ciano-1-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,99 (3H, t, J=7Hz); 1,80 (2H, m);

2,70 (3H, s); 2,84 (2H, t, J=8Hz); 5,60 (2H, s);
6,36 (1H, d, J=4,5Hz); 6,91 (1H, d, J=4,5Hz);
7,05 (1H, d, J=5Hz); 7,30 (4H, s); 8,23 (1H, d,
J=5Hz).

(13) 3-[4-(2-bromo-5-ciano-1-pirrolil)-2-metoxibenzil]-2-
-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=7Hz); 1,43 (2H, m);
1,77 (2H, m); 2,73 (3H, s); 2,93 (2H, t, J=7Hz);
3,96 (3H, s); 5,56 (2H, s); 6,37 (1H, d, J=4Hz);
6,71-6,89 (3H, m); 6,92 (1H, d, J=4Hz); 7,07
(1H, d, J=5Hz); 8,23 (1H, d, J=5Hz).

(14) 2-butil-3-[4-(2-ciano-1-pirrolil)-3-nitrobenzil]-7-
-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,96 (3H, t, J=7Hz); 1,48 (3H, m);
1,83 (2H, m); 2,98 (2H, t, J=7Hz); 5,64 (2H, s);
6,39 (1H, dd, J=4Hz, 3Hz); 6,88 (1H, dd, J=3Hz,
2Hz); 7,01 (1H, dd, J=4Hz, 2Hz); 7,12 (1H, d,
J=4Hz); 7,44-7,56 (2H, m); 7,98 (1H, s); 8,25
(1H, d, J=4Hz).

(15) 2-butil-3-[3-cloro-4-(2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-
-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,95 (3H, t, J=7Hz); 1,46 (2H, m);
1,80 (2H, m); 2,73 (3H, s); 2,90 (2H, t, J=7,5Hz);

5,56 (2H, s); 6,36 (1H, dd, J=4Hz, 3Hz); 6,93 (1H, dd, J=3Hz, 1Hz); 6,99 (1H, dd, J=4Hz, 1Hz); 7,08 (1H, d, J=5Hz); 7,15 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz); 7,34 (1H, d, J=8Hz); 7,35 (1H, d, J=1Hz); 8,23 (1H, d, J=5Hz).

PREPARAÇÃO 24

A uma mistura agitada de 10 g de 1-(4-metil-fenil)-pirrol-2-carbonitrilo, 46 g de gel de sílica e 150 ml de tetracloreto de carbono adicionou-se, gota a gota, uma solução de 8,1 g de hipoclorito de tetra-butilo em 15 ml de tetracloreto de carbono. Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, separou-se o precipitado resultante por filtração e evaporou-se o filtrado no vácuo obtendo-se um resíduo oleoso que se cristalizou no n-hexano. Purificaram-se depois os cristais por cromatografia em coluna utilizando 100 g de gel de sílica e como agente de eluição n-hexano/tolueno (1:1) e cristalização subsequente no n-hexano obtendo-se 3,92 g de cristais incolores de 4-cloro-1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 72°-74°C

RMN (CDCl₃, δ) : 2,43 (3H, s); 6,89 (1H, d, J=2Hz); 7,02 (1H, d, J=2Hz); 7,33 (4H, s).

PREPARAÇÃO 25

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 7.

1-(4-bromometil-fenil)-4-cloropirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 95°-97°C

RMN (CDCl₃, δ) : 4,52 (2H, s); 6,92 (1H, d, J=1Hz);
7,03 (1H, d, J=1Hz); 7,41 (2H, d, J=8Hz);
7,54 (2H, d, J=8Hz).

PREPARAÇÃO 26

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 9.

2-butil-3-[4-(4-cloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 112°-113°C

RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 1,32-1,53 (2H, m); 1,66-1,87 (2H, m); 2,72 (3H, s); 2,90 (2H, t, J=7,5Hz); 5,57 (2H, s); 6,89 (1H, d, J=1,5Hz); 6,99 (1H, d, J=1,5Hz); 7,09 (1H, d, J=5,0Hz); 7,28 (2H, d, J=9,0Hz); 7,39 (2H, d, J=9,0Hz), 8,24 (1H, d, J=5,0Hz).

PREPARAÇÃO 27

À temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto adicionou-se, gota a gota, uma solução de 605 mg de 2-butirilamino-4-metil-3-nitropiridina em 10 ml de dimetil-sulfóxido a uma suspensão de 114 mg de hidreto de sódio em dispersão oleosa a 60% em 5 ml de dimetil-sulfóxido. Agitou-se a mistura à mesma temperatura durante 1 hora e adicionou-se depois uma solução de 800 ml de 1-(4-bromometil-fenil)-4-cloropirrol-2-carbonitrilo em 10 ml de dimetil-sulfóxido. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e interrompeu-se a reacção com água gelada. Extraíu-se o óleo separado, duas vezes, com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos reunidos com água, secaram-se e concentraram-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição n-hexano/acetato de etilo (2:1-1:1). Obtiveram-se 723 mg de 2-[N-butiril-N-[4-(4-cloro-2-ciano-1-pirrolil)-benzil]amino]-4-metil-3-nitropiridina.

P.F.: 139^o-141^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz); 1,57-1,80 (2H, m); 1,98-2,20 (2H, pico largo); 2,42 (3H, s); 4,40-5,35 (2H, pico largo); 6,91 (1H, d, J=1Hz); 7,04 (1H, d, J=1Hz); 7,10-7,65 (5H, m); 8,40-8,58 (1H, m).

PREPARAÇÃO 28

Durante 15 horas agitou-se, à temperatura de refluxo, uma mistura de 700 mg de 2-[N-butiril-N-[4-(4-cloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]amino]-4-metil-3-nitropiridina, 894 mg de ferro em pó, 1,8 ml de ácido acético e 15 ml de etanol. Após arrefecimento até à temperatura ambiente filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se o filtrado no vácuo. Partilhou-se o resíduo em 100 ml de acetato de etilo e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica e eluindo com n-hexano/acetato de etilo (1:1). Obtiveram-se 565 mg de 3-[4-(4-cloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de um pó amarelo claro.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,01 (3H, t, J=7,5Hz); 1,70-1,94 (2H, m); 2,71 (3H, s); 2,33 (2H, t, J=7,5Hz); 5,56 (2H, s); 6,89 (1H, d, J=1Hz); 7,00 (1H, d, J=1Hz); 7,07 (1H, d, J=5Hz); 7,25 (2H, d, J=8Hz); 7,38 (2H, d, J=8Hz); 8,22 (1H, d, J=5Hz).

PREPARAÇÃO 29

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 13.

- (1) 1-(2-fluoro-4-metil-fenil)pirrol.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,38 (3H, s); 6,33 (2H, t, J=2,5Hz);
6,96-7,08 (4H, m); 7,28 (1H, t, J=8,0Hz).
- (2) 1-(3-fluoro-4-metil-fenil)pirrol.
P.F.: 64°-67,5°C
RMN (CDCl₃, δ) : 2,28 (3H, d, J=1,0Hz); 6,32 (2H, t,
J=2,5Hz); 7,04 (2H, t, J=2,5Hz); 7,01-7,12 (2H, m);
7,21 (1H, t, J=8,0Hz).
- (3) 3-metil-4-(1-pirrolil)benzoato de etilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 1,40 (3H, t, J=7,5Hz); 2,30 (3H, s);
4,40 (2H, q, J=7,5Hz); 6,30-6,38 (2H, m);
6,77-6,85 (2H, m); 7,30 (1H, d, J=8Hz); 7,93
(1H, dd); 8,00 (1H, d).

PREPARAÇÃO 30

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 3.

- (1) 1-(3-fluoro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbaldeído.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,32 (3H, d, J=1,0Hz); 6,40 (1H, dd,
J=4,5Hz, 3,0Hz); 6,99-7,11 (3H, m); 7,15 (1H, dd,
J=4,5Hz, 1,0Hz); 7,26 (1H, t, J=8,0Hz); 9,57
(1H, s).

- (2) 1-(2-bromo-4-metil-fenil)pirrol-2-carbaldeído.
P.F.: 116°-119°C
RMN (CDCl₃, δ) : 2,42 (3H, s); 6,42 (1H, dd, J=4,0Hz, 3,0Hz); 6,91-6,97 (1H, m); 7,12 (1H, dd, J=4,0Hz, 1,0Hz); 7,19-7,24 (2H, m); 7,52 (1H, s); 9,49 (1H, s).

PREPARAÇÃO 31

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 16.

- (1) 5-bromo-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbaldeído
P.F.: 126°-138,5°C
RMN (CDCl₃, δ) : 2,38 (3H, d, J=1,5Hz); 6,47 (1H, d, J=4,5Hz); 6,97 (2H, d, J=8,0Hz); 7,08 (1H, d, J=4,5Hz); 7,31 (1H, t, J=8,0Hz); 9,32 (1H, s);
- (2) 5-bromo-1-(2-bromo-4-metil-fenil)pirrol-2-carbaldeído.
P.F.: 110,5°-113,5°C
RMN (CDCl₃, δ) : 2,44 (3H, s); 6,51 (1H, d, J=4,5Hz); 7,08 (1H, d, J=4,5Hz); 7,20-7,30 (2H, m); 7,54 (1H, d, J=0,5Hz); 9,29 (1H, s).

PREPARAÇÃO 32

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 19.

- (1) 1-(4-etoxicarbonil-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
P.F.: 61°-63°C
RMN (CDCl₃, δ) : 1,44 (3H, t, J=7,5Hz); 2,20 (3H, s);
4,42 (2H, q, J=7,5Hz); 6,35-6,43 (1H, m);
6,88-6,98 (1H, m); 6,98-7,04 (1H, m); 7,38 (1H, d,
J=9Hz); 8,00 (1H, dd, J=9Hz, 1Hz); 8,07 (1H, d,
J=1Hz).
- (2) 1-(2-fluoro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
P.F.: 47°-52°C
RMN (CDCl₃, δ) : 2,41 (3H, s); 6,35 (1H, dd, J=4,5Hz,
3,5Hz); 6,94-7,15 (4H, m); 7,31 (1H, t, J=8,0Hz).
- (3) 1-(4-etoxicarbonil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
P.F.: 110°-112°C
RMN (CDCl₃, δ) : 1,43 (3H, t, J=7,5Hz); 4,43 (2H, q,
J=7,5Hz); 6,40 (1H, q, J=4Hz & 3Hz); 7,05 (1H, q,
J=4Hz & 2Hz); 7,16 (1H, q, J=3Hz & 2Hz); 7,57
(2H, d, J=10Hz), 8,21 (2H, d, J=10Hz).

PREPARAÇÃO 33

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 4.

- (1) 5-bromo-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
P.F.: 56,5°-58°C
RMN (CDCl₃, δ) : 2,37 (3H, d, J=1,0Hz) 6,38 (1H, d, J=4,5Hz); 6,92 (1H, d, J=4,5Hz); 7,02-7,11 (2H, m); 7,35 (1H, t, J=8,0Hz).
- (2) 5-bromo-1-(2-bromo-4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,45 (3H, s); 6,39 (1H, d, J=4,5Hz); 6,95 (1H, d, J=4,5Hz); 7,27 (2H, s); 7,59 (1H, s);

PREPARAÇÃO 34

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 4.

4-bromo-1-(5-metil-2-piridil)pirrol-2-carbonitrilo.
P.F.: 97,5°-109,5°C
RMN (CDCl₃, δ) : 2,41 (3H, s); 7,01 (1H, d, J=1,5Hz); 7,50 (1H, d, J=8,0Hz); 7,57 (1H, d, J=1,5Hz); 7,70 (1H, dd, J=8,0Hz, 1,0Hz); 8,38 (1H, d, J=1,0Hz).

PREPARAÇÃO 35

A uma mistura de 5,16 g de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-pirrol-2-carbonitrilo e 5,72 g de cloreto de alumínio em 51 ml de 1,2-dicloroetano adicionou-se, de uma só vez, uma solução de 2,97 g de éter de diclorometil-metílico em 5 ml de 1,2-dicloroetano e à temperatura de -15°C . Agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura e adicionou-se depois 0,6 g de éter diclorometil-metílico. Após agitação durante 3 horas à temperatura de 5°C , interrompeu-se a reacção com ácido clorídrico a 10%. Lavou-se a camada orgânica separada, três vezes, com ácido clorídrico a 10%, secou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição metanol a 1% em diclorometano. Obtiveram-se 2,96 g de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-4-formil-pirrol-2-carbonitrilo sob a forma de um sólido amarelo pouco intenso.

P.F.: $128^{\circ}-129,5^{\circ}\text{C}$.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,46 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 4,44 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$); 7,48 (1H, d, $J=2\text{Hz}$); 7,59 (2H, d, $J=10\text{Hz}$); 7,73 (1H, d, $J=2\text{Hz}$); 8,27 (2H, t, $J=10\text{Hz}$); 9,89 (1H, s).

PREPARAÇÃO 36

A uma solução de 64 ml de dimetilssulfóxido adicionaram-se, à temperatura ambiente, 480 mg de hidreto de sódio numa

dispersão oleosa a 60%. Agitou-se a suspensão durante 50 minutos à temperatura de 60°C obtendo-se uma solução límpida. À solução arrefecida adicionaram-se, de uma só vez e à temperatura ambiente, 4,29 g de brometo de metil-trifenil-fosfônio. Agitou-se a mistura durante 30 minutos à temperatura ambiente e também durante 30 minutos à temperatura de 50°C. Arrefeceu-se a mistura amarela resultante até à temperatura ambiente e adicionaram-se depois, de uma só vez, 2,68 g de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-4-formil-pirrol-2-carbonitrilo. Após agitação durante 90 minutos à temperatura ambiente interrompeu-se a reacção com uma solução aquosa de ácido clorídrico e extraíu-se com diclorometano. Lavou-se a camada orgânica, três vezes, com uma solução aquosa de ácido clorídrico, secou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida sobre gel de sílica e utilizando como agente de eluição n-hexano a 20% em diclorometano. Obtiveram-se 1,80 g de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-4-vinil-pirrol-2-carbonitrilo sob a forma de um sólido branco.

P.F.: 118,5°-120°C.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,43 (3H, t, J=7,5Hz); 4,42 (2H, q, J=7,5Hz); 5,18 (1H, d, J=10Hz); 5,56 (1H, d, J=17,5Hz); 6,56 (1H, q, J=10Hz & 17,5Hz); 7,14 (2H, s); 7,56 (2H, d, J=7,5Hz); 8,21 (2H, d, J=7,5Hz).

PREPARAÇÃO 37

Durante 3 horas aqueceu-se à temperatura de refluxo uma mistura de 1,59 g de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-4-vinil-pirrol-2-carbonitrilo e 78,4 mg de hidreto de boro e lítio em 30 ml de tetra-hidrofurano. À solução verde pouco intenso adicionaram-se 78,4 mg de hidreto de boro e lítio e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo durante 3 horas. Interrompeu-se a reacção após arrefecimento da mistura reaccional com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e adicionou-se éter etílico. Lavou-se a camada orgânica separada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, secou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida sobre gel de sílica e utilizando como agente de eluição metanol a 2% em diclorometano. Obtiveram-se 910 mg de 1-(4-hidroximetil-fenil)-4-vinil-pirrol-2-carbonitrilo sob a forma de um sólido branco.

P.F.: 77^o-79^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 4,79 (2H, s); 5,16 (1H, d, J=10Hz);
5,54 (1H, d, J=17,5Hz); 6,55 (1H, q, J=10Hz &
17,5Hz); 7,10 (2H, s); 7,43 (2H, d, J=10Hz);
7,52 (2H, d, J=10Hz).

PREPARAÇÃO 38

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 37.

1-(4-hidroximetil-2-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,82 (1H, br); 2,14 (3H, s); 4,74 (2H, s); 6,30-6,40 (1H, m); 6,85-6,93 (1H, m); 6,93-7,00 (1H, m); 7,22-7,40 (3H, m).

PREPARAÇÃO 39

A uma mistura de 546 mg de 1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo e 532 mg de cloreto de alumínio em 10 ml de dicloro metano adicionaram-se, de uma só vez à temperatura de 5°C, 368 mg de cloreto de t-butilo em 10 ml de diclorometano. Agitou-se a mistura durante 20 minutos à temperatura citada antes. Interrompeu-se a reacção com ácido clorídrico a 10%. Lavou-se a camada orgânica separada com ácido clorídrico a 10% e água, sucessivamente, secou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida sobre gel de sílica e utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo e n-hexano (1:6). Obtiveram-se 660 mg de 4-t-butil-1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 77°-78°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,28 (9H, s); 2,40 (3H, s); 6,87 (1H, d, J=2Hz); 6,90 (1H, d, J=2Hz); 7,27 (2H, d, J=10Hz); 7,32 (2H, d, J=10Hz).

PREPARAÇÃO 40

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 7.

- (1) 1-(4-bromometil-2-fluorofenil)pirrol-2-carbonitrilo.
P.F.: 67°-69°C
RMN (CDCl₃, δ) : 4,50 (2H, s); 6,40 (1H, dd, J=4,5Hz, 3,5Hz); 6,99-7,10 (2H, m); 7,28-7,51 (3H, m).
- (2) 5-bromo-1-(4-bromometil-3-fluorofenil)pirrol-2-carbonitrilo.
P.F.: 70,5°-73°C.
RMN (CDCl₃, δ) : 4,57 (2H, s); 6,41 (1H, d, J=4,5Hz); 6,95 (1H, d, J=4,5Hz); 7,15 (1H, dd, J=8,0Hz, 1,0Hz); 7,19 (1H, dd, J=8,0Hz, 1,0Hz); 7,59 (1H, t, J=8,0Hz).
- (3) 4-bromo-1-(5-bromometil-2-piridil)pirrol-2-carbonitrilo.
P.F.: 107,5°-115°C.
RMN (CDCl₃, δ) : 4,51 (2H, s); 7,03 (1H, d, J=1,0Hz); 7,62 (1H, d, J=8,5Hz); 7,63 (1H, d, J=1,0Hz); 7,93 (1H, dd, J=8,5Hz, 1,5Hz); 8,53 (1H, d, J=1,5Hz).

- (4) 5-bromo-1-(2-bromo-4-bromometil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,49 (2H, s); 6,42 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$);
6,96 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$); 7,37 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$);
7,53 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$, $1,5\text{Hz}$); 7,80 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$).
- (5) 1-(4-bromometil-fenil)pirrol-2,5-dicarbonitrilo.
P.F.: $123^\circ\text{-}138^\circ\text{C}$.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,53 (2H, s); 6,99 (2H, s); 7,46
(2H, d, $J=8\text{Hz}$); 7,62 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).
- (6) 1-(4-bromometil-fenil)-4-t-butil-pirrol-2-carbonitrilo.
P.F.: $108^\circ\text{-}109^\circ\text{C}$
RMN (CDCl_3 , δ) : 1,25 (9H, s); 4,52 (2H, s); 6,88
(1H, d, $J=1\text{Hz}$); 6,91 (1H, d, $J=1\text{Hz}$); 7,36-7,56
(4H, m).

PREPARAÇÃO 41

A uma solução de 910 mg de 1-(4-hidroximetil-fenil)-4-vinil-pirrol-2-carbonitrilo em 15 ml de diclorometano adicionaram-se, sucessivamente e à temperatura de 5°C , 385 mg de piridina, 20 mg de 4-dimetilaminopiridina e 560 mg de cloreto de metanossulfonilo. Agitou-se a mistura durante 4 horas à temperatura ambiente depois do que se adicionaram 385 mg de piridina e 560 mg

de cloreto de metanossulfonilo. Agitou-se a mistura durante toda a noite à mesma temperatura, lavou-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico, secou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida sobre gel de sílica e utilizando como agente de eluição diclorometano. Obtiveram-se 831 mg de 1-(4-clorometil-fenil)-4-vinil-pirrol-2-carbonitrilo sob a forma de um óleo incolor.

RMN (CDCl_3 , δ) : 4,64 (2H, s); 5,17 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$ & 10Hz); 5,54 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$ & 17,5Hz); 6,56 (1H, dd, $J=10\text{Hz}$ & 17,5Hz); 7,10 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$); 7,08 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$); 7,44 (2H, d, $J=7,5\text{Hz}$); 7,54 (2H, d, $J=7,5\text{Hz}$).

PREPARAÇÃO 42

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 41.

1-(4-clorometil-2-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,15 (3H, s); 4,60 (2H, s); 6,32-6,40 (1H, m); 6,85-6,93 (1H, m); 6,93-7,01 (1H, m); 7,23-7,44 (3H, m).

PREPARAÇÃO 43

Sob atmosfera de azoto aqueceu-se à temperatura de 110°C uma mistura de 49,5 g de 4-amino-3-nitrobenzoato de etilo e 90 ml de N,N-dimetilanilina. À solução resultante adicionaram-se 29 ml de cloreto de valerilo e agitou-se a mistura durante 90 minutos à temperatura de 110°C. Após arrefecimento até à temperatura ambiente adicionou-se à mistura reaccional ácido clorídrico 1N até à obtenção de um pH compreendido entre 2 e 3. Extraíu-se a solução aquosa com extracto de etilo. Separou-se a camada orgânica e lavou-se, sucessivamente, com água e uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a solução sobre sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica e utilizando como agente de eluição acetato de etilo/n-hexano (1:5). Obtiveram-se 67,5 g de 3-nitro-4-valerilaminobenzoato de etilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,98 (3H, t, J=7,5Hz); 1,35-1,56 (2H, m); 1,43 (3H, t, J=7,5Hz); 1,67-1,85 (2H, m); 2,52 (2H, t, J=7,5Hz); 4,43 (2H, q, J=7,5Hz) 7,82 (1H, dd, J=9,0Hz, 1,0Hz); 8,28 (1H, d, J=9,0Hz); 9,41 (1H, d, J=1,0Hz).

PREPARAÇÃO 44

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 43.

- (1) 6-cloro-3-nitro-2-valerilaminopiridina.
 P.F.: 101°-102°C
 RMN (CDCl₃, δ) : 0,96 (3H, t, J=7,5Hz); 1,47 (2H, m);
 1,72 (2H, m); 2,72 (2H, t, J=7,5Hz); 7,18 (1H, d,
 J=9Hz); 8,43 (1H, d, J=9Hz).
- (2) 6-metoxi-3-nitro-2-valerilaminopiridina.
 P.F.: 62°-64°C
 RMN (CDCl₃, δ) : 0,97 (3H, t, J=7,5Hz); 1,43 (2H, m);
 1,76 (2H, m); 2,79 (2H, t, J=7,5Hz); 4,06 (3H, s);
 6,51 (1H, d, J=9Hz); 8,42 (1H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 45

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 27.

- (1) 4-bromo-1-[4-[N-(5-etoxicarbonil-2-nitrofenil)-N-valerilamino]metil-fenil]pirrol-2-carbonitrilo.
 RMN (CDCl₃, δ) : 0,87 (3H, t, J=7,5Hz); 1,15-1,50
 (5H, m); 1,54-1,80 (2H, m); 1,99-2,18 (2H, m);
 4,43 (2H, q, J=7,5Hz); 4,63 (1H, d, J=15Hz);
 5,20 (1H, d, J=15Hz); 7,00 (1H, d, J=1Hz); 7,10
 (1H, d, J=1Hz); 7,30-7,40 (4H, m); 7,73 (1H, d,
 J=1Hz); 7,98 (1H, d, J=10Hz); 8,21 (1H, dd,
 J=10Hz, 1Hz).

(2) 4-bromo-1-[4-[N-(6-cloro-3-nitropiridin-2-il)-N-valeril-amino]metil-fenil]pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,87 (3H, t, J=7,5Hz); 1,18-1,40 (2H, m); 1,52-1,76 (2H, m); 2,28-2,55 (2H, m); 5,20-5,45 (2H, br); 6,98 (1H, d, J=1Hz); 7,08 (1H, d, J=1Hz); 7,30-7,72 (5H, m); 8,23 (1H, d, J=8Hz).

(3) 4-bromo-1-[4-[N-(6-metoxi-3-nitropiridin-2-il)-N-valerilamino]metil-fenil]pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,85 (3H, t, J=7,5Hz); 1,18-1,41 (2H, m); 1,50-1,75 (4H, m); 2,05-2,48 (1H, br s); 5,10-5,45 (1H, br s); 6,65-6,86 (1H, m); 6,95 (1H, d, J=1Hz); 7,06 (1H, d, J=1Hz); 7,20-7,60 (4H, m); 8,20-8,35 (1H, m).

PREPARAÇÃO 46

A uma solução de 156 mg de 3,4-diaminotiofeno em 10 ml de etanol adicionaram-se 0,29 ml de ortovalerato de trimetilo e 4 mg de p-toluenossulfonato de piridínio. Aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo durante 1 hora e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em camada fina preparativa sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo. Obtiveram-se 155 mg de 2-butil-1H-tieno[3,4-d]imidazo sob a forma de cristais.

P.F.: 112^o-114^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=7Hz); 1,32-1,5
(2H, m); 1,7-1,9 (2H, m); 2,79 (2H, t, J=7Hz);
6,0-6,6 (1H, br s); 6,73 (2H, s).

PREPARAÇÃO 47

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 9.

(1) 2-butil-3-[4-(2-ciano-1-pirrolil)-3-fluorobenzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 119^o-122^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 1,34-1,56
(2H, m); 1,70-1,89 (2H, m); 2,72 (3H, s); 2,89
(2H, t, J=7,5Hz); 5,54 (2H, s); 6,37 (1H, dd,
J=4,5Hz, 3,5Hz); 6,95-7,14 (5H, m); 7,40 (1H,
t, J=6,5Hz); 8,23 (1H, d, J=5Hz).

(2) 2-butil-3-[4-(5-bromo-2-ciano-1-pirrolil)-2-fluorobenzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,33-1,56
(2H, m); 1,69-1,87 (2H, m); 2,72 (3H, s); 2,93
(2H, t, J=7,5Hz); 5,62 (2H, s); 6,39 (1H, d,
J=4,5Hz); 6,93 (1H, d, J=4,5Hz); 7,01-7,17 (3H, m);
7,20 (1H, dd, J=10,0Hz, 1,5Hz); 8,26 (1H, d,
J=5,0Hz).

- (3) 3-[[2-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)piridin-5-il]metil]-
-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 135°-138,5°C

RMN (CDCl₃, δ) : 0,94 (3H, t, J=7,5Hz); 1,33-1,55
(2H, m); 1,69-1,88 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,89
(2H, t, J=7,5Hz); 5,53 (2H, s); 7,01 (1H, d,
J=1,5Hz); 7,08 (1H, d, J=5,0Hz); 7,54 (1H, d,
J=8,0Hz); 7,56 (1H, d, J=1,5Hz); 7,70 (1H, dd,
J=8,0Hz, 2,0Hz); 8,22 (1H, d, J=5,0Hz); 8,46
(1H, d, J=2,0Hz).

- (4) 3-[3-bromo-4-(5-bromo-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-
-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 139°-145,5°C

RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 1,31-1,54
(2H, m); 1,67-1,85 (2H, m); 2,71 (3H, s); 2,89
(2H, t, J=7,5Hz); 5,56 (2H, s); 6,39 (1H, d,
J=4,0Hz); 6,93 (1H, d, J=4,0Hz); 7,09 (1H, d,
J=5,0Hz); 7,21 (1H, dd, J=7,5Hz, 1,5Hz), 7,31
(1H, d, J=7,5Hz); 7,57 (1H, d, J=1,5Hz); 8,23
(1H, d, J=5,0Hz);

- (5) 2-butyl-3-[4-(2,5-diciano-1-pirrolil)benzil]-7-metil-
-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 159°-161°C

RMN (CDCl₃, δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz); 1,28-1,52

(2H, m); 1,63-1,86 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,86
(2H, t, J=7,5Hz); 5,59 (2H, s); 6,96 (2H, s);
7,08 (1H, d, J=5Hz); 7,33 (2H, d, J=8Hz); 7,41
(2H, d, J=8Hz); 8,21 (1H, d, J=5Hz).

(6) 3-[4-(2-ciano-1-pirrolil)-3-metil-benzil]-7-metil-3-
-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 127^o-128^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 1,03 (3H, t, J=7,5Hz); 1,72-1,94
(2H, m); 2,08 (3H, s); 2,72 (3H, s); 2,85
(3H, t, J=7,5Hz); 5,52 (2H, s); 6,28-6,38 (1H, m);
6,80-6,88 (1H, m); 6,91-6,99 (1H, m); 6,99-7,14
(3H, m); 7,20 (1H, d, J=8Hz); 8,21 (1H, d, J=5Hz).

(7) 3-[4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-butil-3H-
-imidazo[4,5-b]pirimidina.

P.F.: 120^o-125^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 0,94 (3H, t, J=7,5Hz); 1,32-1,55
(2H, m); 1,75-1,95 (2H, m); 2,92 (2H, t, J=7,5Hz);
5,58 (2H, s); 6,99 (1H, d, J=1Hz); 7,08 (1H, d,
J=1Hz); 7,34 (2H, d, J=8Hz); 7,44 (2H, d, J=8Hz);
9,02 (1H, s); 9,12 (1H, s).

(8) 2-butil-3-[4-(4-t-butil-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-7-
-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,91 (3H, t, J=7,5Hz); 1,26 (9H, s);
 1,30-1,55 (2H, m); 1,65-1,90 (2H, m); 2,73
 (3H, s); 2,88 (2H, t); 5,54 (2H, s); 6,80 (1H, d,
 J=1Hz); 6,88 (1H, d, J=1Hz); 7,08 (1H, d, J=5Hz);
 7,23 (2H, d, J=8Hz); 7,39 (2H, d, J=8Hz); 8,23
 (1H, d, J=5Hz).

- (9) 2-butyl-3-[4-(4-cloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-3H-
 -imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,30-1,53
 (2H, m); 1,73-1,93 (2H, m); 2,82 (2H, t, J=7,5Hz);
 5,57 (2H, s); 6,89 (1H, d, J=2Hz); 7,00 (1H, d,
 J=2Hz); 7,19-7,46 (5H, m); 8,02 (1H, dd, J=8Hz,
 1Hz); 8,36 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz).

- (10) 3-[4-(2-ciano-4-vinil-1-pirrolil)benzil]-7-metil-2-
 -propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,01 (3H, t, J=7,5Hz); 1,70-1,92
 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,83 (2H, t, J=7,5Hz);
 5,14 (1H, dd, J=11Hz, 1Hz); 5,43-5,60 (3H, m);
 6,52 (1H, dd, J=11Hz, 17,5Hz); 7,00-7,10 (3H, m);
 7,25 (2H, d, J=8Hz); 7,39 (2H, d, J=8Hz); 8,21
 (1H, d, J=5Hz).

- (11) 1-[4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-butiltieno-
 [3,4-b]imidazol.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,88 (3H, t, J=7Hz); 1,39 (2H, m);
1,78 (2H, m); 2,71 (2H, t, J=7Hz); 5,15 (2H, s);
6,24 (1H, d, J=2Hz); 6,90 (1H, d, J=2Hz); 6,97
(1H, d, J=2Hz); 7,00 (1H, d, J=2Hz); 7,22 (2H,
d, J=9Hz); 7,36 (2H, d, J=9Hz).

(12) 1-[4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-butil-4-
-cloro-5-hidroximetilimidazol.

P.F.: 154°-155°C

RMN (CDCl₃, δ) : 0,90 (3H, t, J=7Hz); 1,36 (2H, m);
1,69 (2H, m); 2,60 (2H, t, J=7Hz); 4,52 (2H, s);
5,30 (2H, s); 6,98 (1H, d, J=2Hz); 7,08 (1H, d,
J=2Hz); 7,16 (2H, d, J=9Hz); 7,42 (2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 48

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma
técnica similar à descrita na Preparação 28.

(1) 1-[4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-butil-6-
-etoxicarbonil-1H-benzimidazol.

P.F.: 130°-132°C

RMN (CDCl₃, δ) : 0,94 (3H, t, J=7,5Hz); 1,32-1,60
(5H, m); 1,76-1,99 (2H, m); 2,93 (2H, t, J=7,5Hz);
4,39 (2H, q, J=7,5Hz); 5,50 (2H, s); 6,98 (1H, d,
J=1Hz); 7,08 (1H, d, J=1Hz); 7,20 (2H, d, J=8Hz);
7,84 (1H, d, J=8Hz); 7,98-8,11 (2H, m).

- (2) 3-[4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-butil-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 140°-141°C
RMN (CDCl₃, δ) : 0,98 (3H, t, J=7,5Hz); 1,31-1,53 (2H, m); 1,70-1,92 (2H, m); 2,88 (2H, t, J=7,5Hz); 5,52 (2H, s); 6,98 (1H, d, J=1Hz); 7,06 (1H, d, J=1Hz); 7,22-7,48 (5H, m); 8,04 (1H, d, J=8Hz).
- (3) 3-[4-(4-bromo-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-butil-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 140°-143°C
RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 1,30-1,54 (2H, m); 1,70-1,90 (2H, m); 2,82 (2H, tal como t, J=7,5Hz); 3,98 (3H, s); 5,48 (2H, s); 6,72 (1H, d, J=10Hz); 6,98 (1H, d, J=1Hz); 7,04 (1H, d, J=1Hz); 7,30-7,47 (4H, m); 7,94 (1H, d, J=10Hz).

PREPARAÇÃO 49

A uma solução de 2,0 g de 4-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo numa mistura de 40 ml de benzeno e de 10 ml de uma solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio adicionaram-se, pela ordem indicada e utilizando um banho de gelo, 1,56 g de iodeto de metilo e 4,06 g de iodeto de tetrabutílamônio. Agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente e extraíu-se duas vezes com éter etílico. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas

com uma solução aquosa de ácido clorídrico e depois com água, secaram-se e concentraram-se no vácuo obtendo-se 2,03 g de 1-metil-4-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo sob a forma de cristais amarelo pouco intenso.

P.F.: 93°-94°C

RMN (CDCl₃, δ) : 2,38 (3H, s); 3,72 (3H, s); 6,78 (1H, d, J=2Hz); 7,14 (1H, d, J=2Hz); 7,21 (2H, d, J=8Hz); 7,52 (2H, d, J=8Hz).

PREPARAÇÃO 50

Sob atmosfera de azoto aqueceu-se à temperatura de refluxo uma mistura de 2,0 g de 1-metil-4-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo, 200 mg de 2,2'-azo-bis(4-metoxi-2,4-dimetilvalerona nitrilo e 1,91 g de N-bromo-succinimida em 40 ml de tetracloreto, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o filtrado com uma solução a 5% de tiosulfato de sódio e água. Extraíu-se o óleo separado com tetracloreto de carbono, secou-se e evaporou-se sob pressão reduzida obtendo-se uma mistura de 2-bromo-1-metil-3-(4-metil-fenil)pirrol-4-carbonitrilo e de 2-bromo-1-metil-4-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo.

P.F.: 113°-115°C

RMN (CDCl₃, δ) : 2,39 (3H, s); 3,70 (3H, s); 7,20-7,35 (3H, m); 7,45 (2H, d, J=8Hz).

PREPARAÇÃO 51

O composto seguinte obteve-se utilizando um técnica similar à descrita na Preparação 7.

Uma mistura de 2-bromo-3-(4-bromometil-fenil)-1-metil-pirrol-4-carbonitrilo e de 2-bromo-4-(4-bromometil-fenil)-1-metil-pirrol-3-carbonitrilo.

P.F.: 146^o-149^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 3,69 (3H, s); 4,51 (2H, s); 7,35 (1H, s); 7,49-7,57 (4H, m).

PREPARAÇÃO 52

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 27.

Uma mistura de 2-bromo-1-metil-3-[4-metil-3-nitropiridin-2-il)-N-butirilamino]metil-fenil]pirrol-4-carbonitrilo e de 2-bromo-1-metil-4-[4-[N-(4-metil-3-nitropiridin-2-il)-N-butiril-amino]metil-fenil]pirrol-3-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,89 (3H, t, J=7,5Hz); 1,55-1,85 (2H, m); 2,00-2,24 (2H, pico br); 2,43 (3H, s); 3,70 (3H, s); 4,90-5,35 (2H, pico br); 7,00-7,64 (6H, m); 8,37-8,52 (1H, m).

PREPARAÇÃO 53

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 28.

Uma mistura de 3-[4-(2-bromo-4-ciano-1-metil-3-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina e de 3-[4-(2-bromo-3-ciano-1-metil-4-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 105°-108°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=7,5Hz); 1,69-1,92 (2H, m); 2,70 (3H, s); 3,69 (3H, s); 5,52 (2H, s); 7,02 (1H, d, J=5Hz); 7,18 (2H, d, J=8Hz); 7,30 (1H, s); 7,48 (2H, d, J=8Hz); 8,21 (1H, d, J=5Hz).

PREPARAÇÃO 54

Sob atmosfera de hidrogênio hidrogenou-se durante 8 horas à pressão de 3 atmosferas e sobre 300 mg de paládio a 10% sobre carbono uma solução de 300 mg da mistura obtida na Preparação 53 em 15 ml de metanol. Separou-se o catalizador por filtração e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em camada fina obtendo-se 117 mg de 3-[4-(4-ciano-1-metil-3-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-

-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de cristais.

P.F.: 117°-120°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=7,5Hz); 1,69-1,91 (2H, m); 2,71 (3H, s); 2,86 (2H, t, J=7,5Hz); 3,71 (3H, s); 5,51 (2H, s); 6,76 (1H, d, J=2Hz); 7,06 (1H, d, J=5Hz); 7,10-7,20 (3H, m); 7,53 (2H, d, J=9Hz); 8,22 (1H, d, J=5Hz).

PREPARAÇÃO 55

Sob atmosfera de azoto e à temperatura ambiente adicionaram-se, de uma só vez, 296 mg de hidreto de boro e sódio a uma solução de 2,0 g de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-4-formil-pirrol-2-carbonitrilo em 10 ml de 1,2-dicloroetano. Agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura e interrompeu-se depois a reacção com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio à temperatura de 5°C. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica e como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo e de n-hexano (2:1). Obtiveram-se 1,3 g de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-4-hidroximetil-pirrol-2-carbonitrilo sob a forma de um sólido branco.

P.F.: 120°C-121,5°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,43 (3H, t, J=7,0Hz); 4,42 (2H, q, J=7,0Hz); 4,65 (2H, s); 7,04 (1H, d, J=1,0Hz);

7,18 (1H, d, J=1,0Hz); 7,55 (2H, d, J=9,0Hz);
8,20 (2H, d, J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 56

Sob atmosfera de azoto e à temperatura de 5°C adicionaram-se, pela ordem indicada, 2,8 ml de ácido trifluoroacético e 652 µl de trietilsilano a uma solução de 500 mg de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-4-hidroximetil-pirrol-2-carbonitrilo em 5,5 ml de diclorometano. Agitou-se a mistura durante 90 minutos à temperatura de 5°C e durante 1 hora à temperatura ambiente depois do que se verteu sobre uma mistura de éter etílico e de n-hexano (1:1). Lavou-se a mistura com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo/n-hexano (1:10). Obtiveram-se 163 mg de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-4-metil-pirrol-2-carbonitrilo sob a forma de um sólido branco.

P.F.: 72°-75,5°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,42 (3H, t, J=7,0Hz); 2,16 (3H, s);
4,41 (2H, q, J=7,0Hz); 6,87 (1H, d, J=1,0Hz);
6,93 (1H, d, J=1,0Hz); 7,52 (2H, d, J=9,0Hz); 8,19
(2H, d, J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 57

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 56.

1-(4-etoxicarbonil-fenil)-5-metil-pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 99°-104°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,42 (3H, t, J=7,0Hz); 2,18 (3H, s);
4,42 (2H, q, J=7,0Hz); 6,11 (1H, d, J=4,5Hz);
6,90 (1H, d, J=4,5Hz); 7,40 (2H, d, J=9,0Hz);
8,21 (2H, d, J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 58

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 37.

(1) 1-(4-hidroximetil-fenil)-4-metil-pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 89°-95°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,76 (1H, br s); 2,16 (3H, s);
4,75 (2H, s); 6,81 (1H, d, J=1,0Hz); 6,87
(1H, d, J=1,0Hz); 7,41 (2H, d, J=9,0Hz); 7,49
(2H, d, J=9,0Hz).

- (2) 1-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-pirrol-2-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 1,99 (1H, br); 2,15 (3H, s); 4,79
(2H, d, J=5,5Hz); 6,08 (1H, d, J=4,5Hz); 6,87
(1H, d, J=4,5Hz); 7,31 (2H, d, J=9,0Hz); 7,52
(2H, d, J=9,0Hz).
- (3) 3-cloro-1-(4-hidroximetil-fenil)-2-metil-pirrol-5-carbo-
nitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 1,89 (1H, br s); 2,12 (3H, s); 4,80
(2H, s); 6,86 (1H, s); 7,29 (2H, d, J=9,0Hz); 7,53
(2H, d, J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 59

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 41.

1-(4-clorometil-fenil)-4-metil-pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 115°-120°C

RMN (CDCl₃, δ) : 2,15 (3H, s); 4,63 (2H, s); 6,82
(1H, d, J=1,0Hz); 6,88 (1H, d, J=1,0Hz); 7,42
(2H, d, J=9,0Hz); 7,52 (2H, d, J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 60

Sob atmosfera de azoto e à temperatura de 0°C adicionaram-se 794 μ l de trietilamina e 343 μ l de cloreto de metanossulfonilo a uma solução de 890 mg de 1-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-pirrol-2-carbonitrilo em 9 ml de diclorometano. Agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura de 0°C depois do que se adicionou diclorometano. Agitou-se a mistura e lavou-se, duas vezes, com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se no vácuo obtendo-se 1,19 g de 1-(4-metanossulfoniloximetil-fenil)-5-metil-pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,18 (3H, s); 3,03 (3H, s); 5,31 (2H, s); 6,10 (1H, d, J=4,5Hz); 6,89 (1H, d, J=4,5Hz); 7,37 (2H, d, J=9,0Hz); 7,59 (2H, d, J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 61

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 60.

(1) 3-cloro-1-(4-metanossulfoniloximetil-fenil)-2-metil-pirrol-5-carbonitrilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,12 (3H, s); 3,04 (3H, s); 5,31

(2H, s); 6,87 (1H, s); 7,37 (2H, d, J=9,0Hz);
7,61 (2H, d, J=9,0Hz).

(2) 1-(4-metanossulfoniloximetil-fenil)-5-metiltio-pirrol-
-2-carbonitrilo.

P.F.: 95^o-98^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 2,20 (3H, s); 2,94 (3H, s); 5,24
(2H, s); 6,24 (1H, d, J=5Hz); 6,90 (1H, d, J=5Hz);
7,38 (2H, d, J=8Hz); 7,51 (2H, d, J=8Hz).

PREPARAÇÃO 62

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 27.

2-[N-butiril-N-[4-(2-ciano-4-metil-1-pirrolil)benzil]-amino]-4-metil-3-nitropiridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,88 (3H, t, J=7,0Hz); 1,56-1,80
(2H, m); 2,02-2,19 (2H, m); 2,12 (3H, s); 2,43
(3H, s); 4,72-5,30 (2H, m); 6,78-6,91 (3H, m);
7,26-7,53 (4H, m); 8,46-8,57 (1H, m).

PREPARAÇÃO 63

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 28.

3-[4-(2-ciano-4-metil-1-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,01 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,71-1,92 (2H, m); 2,11 (3H, s); 2,70 (3H, s); 2,83 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 5,54 (2H, s); 6,79 (2H, d, $J=1,0\text{Hz}$); 7,06 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$); 7,23 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 7,36 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 8,21 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$).

PREPARAÇÃO 64

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 3.

1-(4-etoxicarbonil-fenil)pirrol-2-carbaldeído.

P.F.: 66° - 69°C

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,41 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$); 4,41 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$); 6,44 (1H, dd, $J=4,0$ & $3,0\text{Hz}$); 7,11 (1H, dd, $J=3,0\text{Hz}$ & $1,0\text{Hz}$); 7,19 (1H, dd, $J=4,0$ e $1,0\text{Hz}$); 7,41 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 8,16 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 9,60 (1H, s).

PREPARAÇÃO 65

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 55.

1-(4-etoxicarbonil-fenil)-2-hidroximetil-pirrol.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,41 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 4,40 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$); 4,54 (2H, s); 6,29 (1H, dd, $J=4,0$ & $3,0\text{Hz}$); 6,37 (1H, dd, $J=4,0$ & $1,0\text{Hz}$); 6,92 (1H, dd, $J=3,0$ & $1,0\text{Hz}$); 7,60 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 8,15 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$).

PREPARAÇÃO 66

A uma solução de 8,97 g de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-2-hidroximetil-pirrol em 90 ml de diclorometano adicionaram-se, pela ordem indicada e à temperatura de 5°C sob atmosfera de azoto, 12,1 ml de trietilamina, 100 mg de 4-dimetilaminopiridina e 10,6 ml de t-butil-clorodifenil-silano. Após agitação durante 30 minutos à temperatura de 5°C deixou-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente e agitou-se durante 13,5 horas. Lavou-se a mistura com água e uma mistura saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica e utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/n-hexano (1:7).

Obtiveram-se 18,67 g de 2-t-butil-difenil-sililoximetil-1-(4-etoxi carbonil-fenil)pirrol sob a forma de um óleo.

RMN (CDCl_3, δ) : 1,02 (9H, s); 1,44 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 4,43 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$); 4,56 (2H, s); 6,13 (1H, dd, $J=4,0$ & $1,0\text{Hz}$); 6,23 (1H, dd, $J=4,0$ & $3,5\text{Hz}$); 6,90 (1H, dd, $J=3,5$ & $1,0\text{Hz}$); 7,30-7,48 (6H, m); 7,59-7,76 (6H, m); 8,12 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$).

PREPARAÇÃO 67

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 19.

2-t-butil-difenil-sililoximetil-1-(4-etoxicarbonil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl_3, δ) : 0,98 (9H, s); 1,46 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 4,43 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$); 4,45 (2H, s); 6,19 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$); 6,91 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$); 7,29-7,59 (10H, m); 7,77 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 8,16 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$).

PREPARAÇÃO 68

A uma solução de 1,9 g de 2-t-butil-difenil-sililoximetil-1-(4-etoxicarbonil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo em 19 ml de

tetra-hidrofurano adicionaram-se, à temperatura ambiente e utilizando uma seringa, 5,6 ml de uma solução 1M de fluoreto de tetrabutylamônio em tetra-hidrofurano. Agitou-se a mistura durante 30 minutos à mesma temperatura e concentrou-se no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se a solução com uma solução aquosa de ácido clorídrico, água e uma mistura saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou e se concentrou no vácuo. Cromatografou-se o resíduo oleoso sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo/n-hexano (1:1). Obtiveram-se 702,5 mg de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-5-hidroximetil-pirrol-2-carbonitrilo sob a forma de um óleo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,42 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$); 4,44 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$); 4,49 (2H, s); 6,40 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$); 6,97 (1H, d, $J=4,5\text{Hz}$); 7,54 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 8,23 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$).

PREPARAÇÃO 69

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 68.

1-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-tiopirrol-2-carbonitrilo. P.F.: $88^{\circ}\text{-}91^{\circ}\text{C}$

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,28 (3H, s); 4,81 (2H, s); 6,30 (1H, d, $J=5\text{Hz}$); 6,96 (1H, d, $J=5\text{Hz}$); 7,39 (2H, d, $J=8\text{Hz}$); 7,53 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

PREPARAÇÃO 70

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 9.

(1) 3-[4-(2-ciano-5-metil-1-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=7,0Hz); 1,69-1,91 (2H, m); 2,10 (3H, s); 2,72 (3H, s); 2,87 (2H, t, J=7,0Hz); 5,57 (2H, s); 6,06 (1H, d, J=4,5Hz); 6,86 (1H, d, J=4,5Hz); 7,08 (1H, d, J=5,0Hz); 7,28 (4H, s); 8,23 (1H, d, J=5,0Hz).

(2) 3-[4-(3-cloro-5-ciano-2-metil-1-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=7,5Hz); 1,70-1,91 (2H, m); 2,08 (3H, s); 2,71 (3H, s); 2,87 (2H, t, J=7,5Hz); 5,57 (2H, s); 6,83 (1H, s); 7,08 (1H, d, J=5,0Hz); 7,23 (2H, d, J=9,0Hz); 7,31 (2H, d, J=9,0Hz); 8,23 (1H, d, J=5,0Hz).

(3) 3-[4-(2-ciano-5-metil-tio-1-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=7,5Hz); 1,68-1,90 (2H, m); 2,21 (3H, s); 2,70 (3H, s); 2,82 (2H, t, J=7,5Hz); 5,58 (2H, s); 6,28 (1H, d,

J=5Hz); 6,91 (1H, d, J=5Hz); 7,06 (1H, d, J=5Hz);
7,22-7,48 (4H, m); 8,22 (1H, d, J=5Hz).

- (4) 2-butyl-3-[4-(2-ciano-5-metil-1-pirrolil)benzil]-7-
-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,91 (3H, t, J=7Hz); 1,41 (2H, m);
1,75 (2H, m); 2,10 (3H, s); 2,71 (3H, s); 2,87
(2H, t, J=7Hz); 5,58 (2H, s); 6,05 (1H, d,
J=4Hz); 6,86 (1H, d, J=4Hz); 7,07 (1H, d, J=5Hz);
7,28 (4H, s); 8,23 (1H, d, J=5Hz).

- (5) 3-[4-(4-cloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-etil-5,7-
-dimetil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,34 (3H, t, J=7,5Hz); 2,61 (3H, s);
2,68 (3H, s); 2,87 (2H, q, J=7,5Hz); 5,53 (2H, s);
6,89 (1H, d, J=1Hz); 6,95 (1H, s); 7,00 (1H, d,
J=1Hz); 7,28 (2H, d, J=8Hz); 7,38 (2H, d, J=8Hz).

- (6) 3-[4-(2-ciano-4-difluorometil-1-pirrolil)benzil]-7-
-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,02 (3H, t, J=7,5Hz); 1,72-1,98
(2H, m); 2,75 (3H, s); 2,93 (2H, t, J=7,5Hz);
5,59 (2H, s); 6,68 (1H, t, J=56Hz); 7,05-7,18
(2H, m); 7,18-7,37 (3H, m); 7,37-7,49 (2H, m);
8,29 (1H, d, J=5Hz).

PREPARAÇÃO 71

A temperatura de 5°C e sob atmosfera de azoto adicionaram-se, gota a gota, 760 µl de cloreto de sulfúrico a uma suspensão de 1,76 g de 1-(4-etoxicarbonil-fenil)-5-metil-pirrol-2-carbonitrilo e 8,0 g de gel de sílica (Mallinckrodt) em 26 ml de tetraclorometano. Agitou-se a suspensão durante 1 hora à temperatura de 5°C e depois durante 30 minutos à temperatura ambiente. Separou-se a mistura por filtração e lavou-se com uma pequena quantidade de tetraclorometano. Concentrou-se o filtrado no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica e utilizando como agente de eluição acetato de etilo/n-hexano (1:7). Obtiveram-se 1,36 g de 4-cloro-1-(4-etoxicarbonil-fenil)-5-metil-pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 101°-106°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,42 (3H, t, J=7,0Hz); 2,15 (3H, s);
4,43 (2H, q, J=7,0Hz); 6,89 (1H, s); 7,38 (2H, d,
J=9,0Hz); 8,22 (2H, d, J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 72

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 16.

5-bromo-1-(4-t-butil-difenil-silioximetil-fenil)pirrol-2-carbaldeído.

1,12 (9H, s); 4,86 (2H, s); 6,49 (1H, d, J=4Hz);
7,11 (1H, d, J=4Hz); 7,53-7,19 (10H, m); 7,78-7,67
(4H, m); 9,31 (1H, s).

PREPARAÇÃO 73

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 4.

5-bromo-1-(4-t-butil-difenil-sililoximetil-fenil)pirrol-
-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,13 (9H, s); 4,84 (2H, s); 6,37
(1H, d, J=4Hz); 6,92 (1H, d, J=4Hz); 7,54-7,23
(10H, m); 7,76-7,66 (4H, m).

PREPARAÇÃO 74

Sob atmosfera de azoto e à temperatura de -60°C adicionou-se, gota a gota e durante 20 minutos, 5,2 ml de uma solução 1,6N de n-butil-lítio em n-hexano a uma mistura de 1,55 ml de N,N,N'-N'-tetrametiletlenodiamina e de 3,80 g de 5-bromo-1-(4-t-butil-difenilsililoximetil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo. Agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura depois do que se adicionou, de uma só vez, 1 ml de dissulfureto de dimetilo.

Deixou-se que a mistura reaccional atingi-se a temperatura ambiente, agitou-se durante toda a noite à mesma temperatura e verteu-se depois sobre água gelada. Observou-se a separação de um óleo que se extraíu com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se e concentrou-se no vácuo obtendo-se um resíduo que se purificou por cromatografia em coluna sobre gel de sílica obtendo-se 1,94 g de 1-(4-t-butil-difenilsililoximetil-fenil)-5-metiltiopirrol-2-carbonitrilo sob a forma de um sólido.

P.F.: 145^o-148^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 1,11 (9H, s); 2,27 (3H, s); 4,83 (2H, s); 6,30 (1H, d, J=5Hz); 6,93 (1H, d, J=5Hz); 7,29-7,53 (10H, m); 7,64-7,74 (4H, m).

PREPARAÇÃO 75

A uma solução de 639 mg de trifluoreto de dietilamino-enxofre em 10 ml de diclorometano adicionaram-se, de uma só vez e à temperatura ambiente 417 mg de 4-formil-1-(4-metil-fenil)-pirrol-2-carbonitrilo. Agitou-se a mistura durante 6,5 horas à mesma temperatura e adicionaram-se mais 0,5 ml de trifluoreto de dietilamino-enxofre para concluir a reacção. Agitou-se a mistura durante toda a noite à mesma temperatura e lavou-se depois com água. Secou-se a camada orgânica e concentrou-se no vácuo obtendo-se depois um resíduo oleoso que se purificou por cromatografia em coluna rápida sobre gel de sílica e utilizando como agente de

elução n-hexano/acetato de etilo (9:1). Obtiveram-se 364 mg de 4-difluorometil-1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo sob a forma de um óleo amarelo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,43 (3H, s); 6,68 (1H, t, J=56Hz);
7,09 (1H, br s); 7,24 (1H, br s); 7,33 (4H, s).

PREPARAÇÃO 76

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 7.

1-(4-bromometil-fenil)-4-difluorometil-pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 74° - 76°C

RMN (CDCl_3 , δ) : 4,53 (2H, s); 6,79 (1H, t, J=56Hz);
7,12 (1H, br s); 7,28 (1H, br s); 7,45 (2H, d, J=10Hz); 7,57 (2H, d, J=10Hz).

PREPARAÇÃO 77

Sob atmosfera de azoto e à temperatura de 200°C agitou-se durante 11 horas uma mistura de 3,66 g de 4-bromo-1-(4-metil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo, 7,62 g de trifluoroacetato de sódio, 5,34 g de iodeto de coproso e 40 ml de N-metil-pirrolidona. Filtrou-se a mistura. Verteu-se o filtrado sobre água e extraíu-se, duas vezes, com acetato de etilo. Secaram-se as

camadas, orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica obtendo-se 0,98 g de 1-(4-metil-fenil)-4-trifluorometil-pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 40°-42°C

RMN (CDCl₃, δ) : 2,44 (3H, s); 7,13 (1H, tal como s);
7,32 (5H, s).

PREPARAÇÃO 78

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 7.

1-(4-bromometil-fenil)-4-trifluorometil-pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 65°-68°C

RMN (CDCl₃, δ) : 4,53 (2H, s); 7,17 (1H, tal como s);
7,38 (1H, tal como s); 7,45 (2H, d, J=8Hz); 7,60
(2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 79

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 35.

1-(4-etoxicarbonil-fenil)-5-formil-4-metil-pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 105°-108°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,42 (3H, t, J=7,5Hz); 2,46 (3H, s);
4,43 (2H, q, J=7,5Hz); 6,82 (1H, s); 7,47 (2H, d,
J=9,0Hz); 8,23 (2H, d, J=9,0Hz); 9,68 (1H, s).

PREPARAÇÃO 80

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar às descritas nas Preparações 55 e 56, sucessivamente.

4,5-dimetil-1-(4-etoxicarbonil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 58°-59°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,41 (3H, t, J=7,5Hz); 2,09 (6H, s);
4,43 (2H, q, J=7,5Hz); 6,79 (1H, s); 7,40 (2H, d,
J=9,0Hz); 8,20 (2H, d, J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 81

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 71.

5-cloro-1-(4-etoxicarbonil-fenil)-4-metil-pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 72°-75°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,42 (3H, t, J=7,5Hz); 2,12 (3H, s);
4,42 (2H, q, J=7,5Hz); 6,83 (1H, s); 7,46 (2H, d,
J=9,0Hz); 8,21 (2H, d, J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 82

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 16.

5-bromo-1-(4-etoxicarbonil-fenil)-4-metil-pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 68°-70,5°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,42 (3H, t, J=7,5Hz); 2,13 (3H, s);
4,43 (2H, q, J=7,5Hz); 6,86 (1H, s); 7,45 (2H, d,
J=9,0Hz); 8,21 (2H, d, J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 83

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 37.

(1) 4,5-dimetil-1-(4-hidroximetil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 77,5°-82°C

RMN (CDCl₃, δ) : 2,05 (3H, s); 2,09 (3H, s); 4,74
(2H, s); 6,73 (1H, s); 7,27 (2H, d, J=9,0Hz);
7,49 (2H, d, J=9,0Hz).

(2) 5-cloro-1-(4-hidroximetil-fenil)-4-metil-pirrol-2-
-carbonitrilo.

P.F.: 94°-99,5°C.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,85 (1H, tal como t); 2,11 (3H, s);
4,80 (2H, d, J=4,5Hz); 6,80 (1H, s); 7,35 (2H, d,
J=9,0Hz); 7,56 (2H, d, J=9,0Hz).

(3) 5-bromo-1-(4-hidroximetil-fenil)-4-metil-pirrol-2-
-carbonitrilo.

P.F.: 84°-87,5°C

RMN (CDCl₃, δ) : 2,11 (3H, s); 4,80 (2H, s); 6,81
(1H, s); 7,32 (2H, d, J=9,0Hz); 7,52 (2H, d,
J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 84

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma
técnica similar à descrita na Preparação 60.

(1) 4,5-dimetil-1-(4-metanossulfoniloximetil-fenil)pirrol-
-2-carbonitrilo.

P.F.: 91,5°-93,5°C

RMN (CDCl₃, δ) : 2,08 (6H, s); 3,01 (3H, s); 5,30
(2H, s); 6,75 (1H, s); 7,35 (2H, d, J=9,0Hz);
7,58 (2H, d, J=9,0Hz).

(2) 5-cloro-1-(4-metanossulfoniloximetil-fenil)pirrol-2-
-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,12 (3H, s); 3,02 (3H, s); 5,31
(2H, s); 6,81 (1H, s); 7,42 (2H, d, J=9,0Hz);
7,61 (2H, d, J=9,0Hz).

(3) 5-bromo-1-(4-metanossulfoniloximetil-fenil)-4-metil-
-pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,13 (3H, s); 3,01 (3H, s); 5,31
(2H, s); 6,84 (1H, s); 7,40 (2H, d, J=9,0Hz);
7,59 (2H, d, J=9,0Hz).

(4) 4-etoxicarbonil-1-(4-metanossulfoniloximetil-fenil)-
-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)pirrol.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,37 (3H, t, J=8Hz); 2,92 (3H, s);
4,32 (2H, q, J=8Hz); 5,19 (2H, s); 6,88-6,98
(6H, m); 7,18-7,39 (13H, m); 7,44 (1H, d, J=1,5Hz);
7,55 (1H, d, J=1,5Hz).

PREPARAÇÃO 85

A uma solução de 2,49 g de 2-butirilamino-4,6-dimetil-3-nitropiridina em 12,5 ml de dimetilformamida adicionaram-se 441 g de hidreto de sódio num banho de água gelada. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora e adicionou-se, gota a gota, uma solução de 3,05 g de 1-(4-metanossulfoniloximetil-fenil)-5-metil-pirrol-2-carbonitrilo em 15 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 5,5 horas e deixou-se em repouso durante toda a noite. Observou-se a separação de um óleo que se extraíu com acetato de etilo. Lavou-se o extracto com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano/acetato de etilo (1:1). Obtiveram-se 2,75 g de 2-[N-butiril-N-[4-(2-ciano-5-metil-1-pirrolil)-benzil]amino]-4,6-dimetil-3-nitropiridina sob a forma de um óleo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 0,89 (3H, t, J=7Hz); 1,68 (2H, m);
2,10 (2H, m); 2,15 (3H, s); 2,36 (3H, s); 2,52
(3H, s); 4,73-5,32 (2H), 6,06 (1H, d, J=4Hz);
6,86 (1H, d, J=4Hz); 7,08-7,48 (5H).

PREPARAÇÃO 86

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 85.

- (1) 2-[N-butiril-N-(4-(2-ciano-4,5-dimetil-1-pirrolil)-benzil)amino]-4-metil-3-nitropiridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,88 (3H, t, J=7,5Hz); 1,57-1,80 (2H, m); 1,98-2,20 (2H, m); 2,04 (3H, s); 2,06 (3H, s); 2,42 (3H, s); 4,62-5,38 (2H, m); 6,71 (1H, s); 7,07-7,55 (5H, m); 8,42-8,55 (1H, m).

- (2) 4,6-dimetil-2-[N-propionil-N-[4-(2-ciano-5-metil-1-pirrolil)-benzil)amino]-3-nitropiridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,10 (3H, t, J=7Hz); 2,13 (3H, s); 2,13-2,25 (2H, m); 2,36 (3H, s); 2,52 (3H, s); 4,66-5,40 (2H, m); 6,04 (1H, m); 6,83 (1H, m); 7,03-7,75 (5H, m).

PREPARAÇÃO 87

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 9.

- (1) 3-[4-(2-ciano-4-trifluorometil-1-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,02 (3H, t, J=7Hz); 1,83 (2H, dt, J=7Hz, 7Hz); 2,71 (3H, s); 2,86 (2H, t, J=7Hz); 5,58 (2H, s); 7,08 (1H, d, J=5Hz); 7,15 (1H, tal como s); 7,30 (2H, d, J=7Hz); 7,32 (1H, tal como s); 7,40 (2H, d, J=7Hz); 8,22 (1H, d, J=5Hz).

- (2) 3-[4-(4-cloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-etil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl₃, δ) : 1,42 (3H, t, J=7,5Hz); 2,75 (3H, s); 2,92 (2H, q, J=7,5Hz); 5,58 (2H, s); 6,91 (1H, d, J=2Hz); 7,01 (1H, d, J=2Hz); 7,09 (1H, d, J=5Hz); 7,31 (2H, d, J=9Hz); 7,40 (2H, d, J=9Hz); 8,25 (1H, d, J=5Hz).
- (3) 3-[4-(4-cloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl₃, δ) : 1,03 (3H, t, J=7,5Hz); 1,78-2,02 (2H, m); 2,84 (2H, t, J=7,5Hz); 5,58 (2H, s); 6,90 (1H, d, J=1Hz); 7,00 (1H, d, J=1Hz); 7,20-7,45 (5H, m); 8,07 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz); 8,48 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz).
- (4) 3-[4-(4-cloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl₃, δ) : 0,99 (3H, s); 1,67-1,90 (2H, m); 2,60 (3H, s); 2,64 (3H, s); 2,77 (2H, t, J=7,5Hz); 5,52 (2H, s); 6,89 (1H, d, J=1Hz); 6,93 (1H, s); 7,00 (1H, d, J=1Hz); 7,26 (2H, d, J=9Hz); 7,37 (2H, d, J=9Hz).
- (5) 3-[4-(5-cloro-2-ciano-4-metil-1-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCL₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=7,5Hz); 1,69-1,90
(2H, m); 2,09 (3H, s); 2,70 (3H, s); 2,82
(2H, t, J=7,5Hz); 5,57 (2H, s); 6,77 (1H, s);
7,04 (1H, d, J=5,0Hz); 7,28 (4H, s); 8,21
(1H, d, J=5,0Hz).

(6) 3-[4-(5-bromo-2-ciano-4-metil-1-pirrolil)benzil]-7-
-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 106°-109°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=7,5Hz); 1,69-1,90
(2H, m); 2,10 (3H, s); 2,71 (3H, s); 2,85
(2H, t, J=7,5Hz); 5,58 (2H, s); 6,80 (1H, s);
7,07 (1H, d, J=5,0Hz); 7,28 (4H, s); 8,23
(1H, d, J=5,0Hz).

(7) 3-[4-(2-cloro-4-ciano-1-metil-3-pirrolil)benzil]-2-
-propil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=7,5Hz); 1,69-1,91
(2H, m); 2,69 (3H, s); 2,83 (2H, t, J=7,5Hz);
3,67 (3H, s); 5,52 (2H, s); 7,03 (1H, d, J=5Hz);
7,13-7,24 (3H, m); 7,51 (2H, d, J=9Hz); 8,21
(1H, d, J=5Hz).

PREPARAÇÃO 88

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 28.

- (1) 3-[4-(2-ciano-5-metil-1-pirrolil)benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 182°-183,5°C
RMN (CDCl₃, δ) : 1,34 (3H, t, J=8Hz); 2,09 (3H, s); 2,60 (3H, s); 2,65 (3H, s); 2,84 (2H, q, J=8Hz); 5,53 (2H, s); 6,04 (1H, d, J=5Hz); 6,85 (1H, d, J=5Hz); 6,92 (1H, s); 7,22 (2H, d, J=7Hz); 7,26 (2H, d, J=7Hz).
- (2) 3-[4-(2-ciano-4,5-dimetil-1-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl₃, δ) : 0,99 (3H, t, J=7,5Hz); 1,70-1,92 (2H, m); 2,00 (3H, s); 2,04 (3H, s); 2,70 (3H, s); 2,87 (2H, t, J=7,5Hz); 5,57 (2H, s); 6,71 (1H, s); 7,06 (1H, d, J=5,0Hz); 7,21 (2H, d, J=9,0Hz); 7,28 (2H, d, J=9,0Hz); 8,23 (1H, d, J=5,0Hz).
- (3) 3-[4-(2-ciano-5-metil-1-pirrolil)benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl₃, δ) : 0,97 (3H, t, J=7Hz); 1,76 (2H, dt,

J=7Hz, 7Hz); 2,61 (3H, s); 2,65 (3H, s); 2,78 (2H, t, J=7Hz); 5,53 (2H, s); 6,06 (1H, d, J=4Hz); 6,86 (1H, d, J=4Hz) 6,92 (1H, s); 7,28 (4H, s).

PREPARAÇÃO 89

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 4.

1-(4-t-butil-difenil-sililoximetil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,11 (9H, s); 4,82 (2H, s); 6,35 (1H, dd, J=5Hz, 4Hz); 6,99 (1H, dd, J=5Hz, 2Hz); 7,08 (1H, dd, J=4Hz, 2Hz); 7,30-7,53 (10H, m); 7,62-7,74 (4H, m).

PREPARAÇÃO 90

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 1.

4-bromo-1-(4-t-butil-difenil-sililoximetil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo.

P.F.: 88^o-90^oC

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,10 (9H, s); 4,81 (2H, s); 6,97 (1H, d, J=2Hz); 7,09 (1H, d, J=2Hz); 7,32-7,58 (10H, m); 7,65-7,80 (2H, m):

PREPARAÇÃO 91

Durante 14 horas agitou-se, à temperatura de 120°C, uma mistura de 2,02 g de 4-bromo-1-(4-t-butil-difenil-sililoximetil-fenil)pirrol-2-carbonitrilo e 2,42 g de azida de trimetil-estanho em 20 ml de xileno. Após arrefecimento até à temperatura ambiente concentrou-se a mistura reaccional no vácuo. Adicionaram-se ao resíduo 42 mg de cloreto de tritilo, 50 μl de trietilamina e 1 ml de cloreto de metileno e tratou-se a mistura utilizando uma técnica convencional. Obtiveram-se 1,63 g de 4-bromo-1-(4-t-butil-difenil-sililoximetil-fenil)-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)pirrol.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,12 (9H, s); 4,73 (2H, s); 6,84-7,51 (27H, m); 7,64-7,76 (4H, m).

PREPARAÇÃO 92

A uma solução agitada de 500 mg de 4-bromo-1-(4-t-butil-difenil-sililoximetil-fenil)-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)pirrol em uma mistura de 5 ml de tetra-hidrofurano e 0,19 ml

N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina adicionou-se, à temperatura de -78°C e sob atmosfera de azoto, 0,41 ml de uma solução 1,6M de n-butil-lítio em n-hexano e agitou-se a mistura durante 30 minutos à mesma temperatura. Agitou-se depois à mesma temperatura 0,3 ml de cloroformato de etilo e agitou-se a mistura resultante durante 30 minutos à temperatura de -78°C , durante 1 hora à temperatura de 0°C e depois durante 2 horas à temperatura ambiente. Interrompeu-se a reacção com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e diluiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. Após filtração, concentrou-se o filtrado e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/n-hexano (1:9, V/V). Obtiveram-se 311 mg de 1-(4-t-butil-difenil-sililoximetil-fenil)-4-etoxicarbonil-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)pirrol sob a forma de um óleo viscoso incolor.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,12 (9H, s); 1,36 (3H, t, $J=8\text{Hz}$);
 4,31 (2H, q, $J=8\text{Hz}$); 4,72 (2H, s); 6,83-6,98
 (4H, m); 7,09-7,46 (20H, m); 7,55 (1H, d, $J=1\text{Hz}$);
 7,64-7,75 (4H, m).

PREPARAÇÃO 93

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 68.

4-etoxicarbonil-1-(4-hidroximetil-fenil)-2-(1-tritil-
-1H-tetrazol-5-il)pirrol.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,36 (3H, t, J=8Hz); 4,31 (2H, q,
J=8Hz); 4,67 (2H, br d, J=4Hz); 6,85-7,02
(13H, m); 7,13-7,39 (6H, m); 7,43 (1H, d, J=2Hz);
7,55 (1H, d, J=5Hz).

PREPARAÇÃO 94

A uma solução agitada de 96 ml de cianometil-fosfonato de dietilo em 375 ml de 1,2-dimetoxietano adicionaram-se, pouco a pouco e a uma temperatura inferior a 5°C, 22 g de hidreto de sódio a 60% e continuou-se a agitação durante 30 minutos à temperatura de 0°C e depois durante mais 30 minutos à temperatura ambiente. Arrefeceu-se novamente a mistura reaccional até à temperatura de 0°C e adicionou-se à mistura reaccional resultante, a uma temperatura inferior a 6°C, uma solução de 75 g de p-formil-benzoato de metilo em 375 ml de 1,2-dimetoxietano. Interrompeu-se a reacção com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e diluiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. Eliminou-se o solvente no vácuo e recristalizou-se o produto sólido no etanol obtendo-se 52,12 g de 4-metoxicarbonil-cinamónitrilo sob a forma de agulhas brancas.

P.F.: 141°-144°C

RMN (CDCl₃, δ) : 3,95 (3H, s); 6,00 (1H, d, J=17Hz);
7,45 (1H, d, J=17Hz); 7,53 (2H, d, J=9Hz); 8,09
(2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 95

Utilizando-se uma técnica convencional prepararam-se 13,21 g de 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo fazendo reagir 50 g de 4-metoxicarbonil-cinamonitrilo e 62,5 g de isocianeto de p-totilmetilo.

P.F.: 171°-172°C

RMN (CDCl₃, + CD₃OD, δ) : 3,93 (3H, s); 7,04-7,11
(1H, m); 7,35-7,41 (1H, m); 7,73 (2H, d, J=9Hz);
8,07 (2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 96

A uma solução agitada de 3,00 g de 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo em 25 ml de N,N-dimetilformamida adicionaram-se, à temperatura ambiente, 559 mg de hidreto de sódio em uma dispersão oleosa a 60% e continuou-se a agitação durante 30 minutos à mesma temperatura. À mistura resultante adicionaram-se 1,99 g de iodometano e continuou-se a agitação à

4.

temperatura ambiente durante 2 horas. Verteu-se a mistura reaccional sobre água gelada e extraiu-se com acetato de etilo e lavou-se com uma solução aquosa a 7% de ácido clorídrico. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se no vácuo. Recristalizou-se o resíduo no etanol obtendo-se 2,78 g de 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-1-metil-pirrol-3-carbonitrilo sob a forma de agulhas cõr amarelo pouco intenso.

P.F.: 125°-126°C

RMN (CDCl₃, δ) : 3,75 (3H, s); 3,93 (3H, s); 6,91 (1H, d, J=2Hz); 7,20 (1H, d, J=2Hz); 7,70 (2H, d, J=9Hz); 8,06 (2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 97

Utilizando uma técnica convencional obteve-se o composto seguinte fazendo reagir 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-1-metil-pirrol-3-carbonitrilo com cloreto de tionilo, gel de sílica e tetracloreto de carbono.

Uma mistura de 5-cloro-4-(4-metoxicarbonil-fenil)-1-metil-pirrol-3-carbonitrilo e de 2,5-dicloro-4-(4-metoxicarbonil-fenil)-1-metil-pirrol-3-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 3,70; 3,71; 3,95; 7,24; 7,60-7,72; 8,07-8,17.

PREPARAÇÃO 98

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 37.

- (1) 5-cloro-4-(4-hidroximetil-fenil)-1-metil-pirrol-3-carbonitrilo.
P.F.: 153°-155°C
RMN (CDCl₃, δ) : 3,69 (3H, s); 4,73 (2H, s); 7,21 (1H, s); 7,46 (2H, d, J=9Hz); 7,59 (2H, d, J=9Hz).
- (2) 2,5-dicloro-4-(4-hidroximetil-fenil)-1-metil-pirrol-3-carbonitrilo.
P.F.: 167°-170°C
RMN (CDCl₃, δ) : 3,68 (3H, s); 4,74 (2H, s); 7,46 (2H, d, J=9Hz); 7,56 (2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 99

À temperatura de 0°C adicionaram-se, sucessivamente, 1,44 g de trifenilfosfina e 1,21 g de tetrabrometo de carbono a uma solução agitada de 450 mg de 5-cloro-4-(4-hidroximetil-fenil)-1-metil-pirrol-3-carbonitrilo em 20 ml de cloreto de metileno e agitou-se a solução amarela resultante durante algum tempo à mesma temperatura. Lavou-se a mistura com uma solução aquosa

saturada de hidrogenocarbonato de sódio e água, secou-se sobre sulfato de magnésio e filtrou-se. Concentrou-se a camada orgânica no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo e de n-hexano (1:4 e depois com 1:3, V/V). Obtiveram-se 220 mg de 4-(4-bromometil-fenil)-5-cloro-1-metil-pirrol-3-carbonitrilo sob a forma de um sólido branco.

P.F.: 128°-133°C

RMN (CDCl₃, δ) : 3,70 (3H, s); 4,63 (2H, s); 7,22 (1H, s); 7,49 (2H, d, J=9Hz); 7,59 (2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 100

A uma suspensão agitada de 4,00 g de ácido 2-formil-amino-2-(4-metil-fenil)acético em 45 ml de anidrido acético adicionaram-se, à temperatura ambiente, 16,5 ml de 2-cloroacrilonitrilo e aqueceu-se a suspensão resultante até à temperatura de 90°C durante 2,5 horas. Após arrefecimento evaporou-se o solvente e lavou-se o resíduo com éter isopropílico. Filtrou-se a mistura e dissolveu-se o sólido resultante em acetato de etilo e lavou-se a solução com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e água sucessivamente. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica

e utilizando como agente de eluição uma mistura de n-hexano/cloreto de metileno (1:3, V/V). Obteve-se 0,73 g de 2-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo sob a forma de um óleo viscoso incolor.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,40 (3H, s); 6,50-6,58 (1H, m);
6,75-6,84 (1H, m); 7,27 (2H, d, J=9Hz); 7,59
(2H, d, J=9Hz); 8,68 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 101

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 96.

1-etil-2-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,31 (3H, t, J=7Hz); 2,40 (3H, s);
3,90 (2H, q, J=7Hz); 6,47 (1H, d, J=4Hz); 6,70
(1H, d, J=4Hz); 7,28 (5H, s).

PREPARAÇÃO 102

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 1.

Uma mistura de 5-bromo-1-etil-2-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo e de 4-bromo-1-etil-2-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,23 (3H, t, J=7Hz); 2,42 (3H, s);
3,95 (2H, q, J=7Hz); 6,51 (0,63H, s); 7,28
(4,37H, s).

PREPARAÇÃO 103

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 7.

Uma mistura de 5-bromo-2-(4-bromometil-fenil)-1-etil-pirrol-3-carbonitrilo e de 4-bromo-2-(4-bromometil-fenil)-1-etil-pirrol-3-carbonitrilo.

(Este composto utilizou-se tal e qual na fase seguinte).

PREPARAÇÃO 104

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 9.

(1) Uma mistura de 3-[4-(5-bromo-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina e de

3-[4-(4-bromo-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-7-
-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=7Hz); 1,19 e 1,20
(total 3H, cada t, J=7Hz); 1,81 (2H, m); 2,75
(3H, s); 2,91 (2H, m); 3,90 (2H, q, J=7Hz); 5,58
(2H, s); 6,50 (0,6H, s); 7,10 (1H, d, J=5Hz);
7,28 (2H, d, J=8Hz); 7,85 (2H, d, J=8Hz); 8,24
e 8,26 (total 1H, cada d, J=5Hz).

(2) 3-[4-(5-bromo-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-7-
-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,02 (3H, t, J=8Hz); 1,20 (3H, t,
J=7Hz); 1,83 (2H, m); 2,73 (3H, s); 2,90 (2H, dd,
J=8Hz, 7Hz); 3,90 (2H, d, J=7Hz); 5,58 (2H, s);
6,51 (1H, s); 7,09 (1H, d, J=4Hz); 7,25 (2H, d,
J=8Hz); 7,35 (2H, d, J=8Hz); 8,25 (1H, d, J=4Hz).

PREPARAÇÃO 105

À pressão atmosférica e à temperatura ambiente hidrogenou-se durante 2 horas utilizando 300 mg de paládio a 10% sobre carvão e 180 mg de hidróxido de potássio uma mistura de 3-[4-(5-bromo-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina e de 3-[4-(4-bromo-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

dissolvida em 15 ml de metanol. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado até ajustar o pH da solução até 1 e adicionou-se depois trietilamina até tornar alcalino o pH da solução.

Filtrou-se a mistura através de celite e concentrou-se o filtrado no vácuo. Cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo. Obteve-se a 3-[4-(3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina sob a forma de um óleo incolor.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,01 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$); 1,28 (3H, t, $J=8\text{Hz}$); 1,82 (2H, m); 2,73 (3H, s); 2,91 (2H, t, $J=7\text{Hz}$); 3,86 (2H, q, $J=8\text{Hz}$); 5,58 (2H, s); 6,50 (1H, d, $J=2\text{Hz}$); 6,70 (1H, d, $J=2\text{Hz}$); 7,09 (1H, d, $J=4\text{Hz}$); 7,24 (2H, d, $J=8\text{Hz}$); 7,35 (2H, d, $J=8\text{Hz}$); 8,25 (1H, d, $J=4\text{Hz}$).

PREPARAÇÃO 106

Sob atmosfera de azoto e à temperatura de -78°C adicionaram-se, utilizando uma seringa, 5,2 ml de uma solução 1,6M de n-butil-lítio em n-hexano em uma solução de 1,42 g de 4-bromotolueno em 15 ml de tetra-hidrofurano anidro. Agitou-se a solução durante 1 hora à temperatura de -78°C e utilizando uma seringa adicionou-se, gota a gota e à mesma temperatura sob atmosfera de azoto, uma solução de 1,130 g de cloreto de zinco em 10 ml de tetra-hidrofurano anidro. Após agitação durante 1 hora à tempera-

tura ambiente adicionou-se a mistura resultante a uma solução de 320 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) em 10 ml de tetra-hidrofurano anidro através de uma canula à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto. Deixou-se descansar a mistura reaccional toda a noite à mesma temperatura e verteu-se em uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N. Extraíu-se o óleo separado, duas vezes, com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos com água, secaram-se e concentraram-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica e como agente de eluição uma mistura de n-hexano/acetato de etilo (6:1). Obtiveram-se 1,01 g de 3-(4-metil-fenil)furano-2-carbaldeído sob a forma de um óleo amarelo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,52 (3H, s); 6,72 (1H, d, J=2Hz);
7,29 (2H, d, J=9Hz); 7,47 (2H, d, J=9Hz); 7,69
(1H, d, J=2Hz); 9,75 (1H, s).

PREPARAÇÃO 107

Durante 90 minutos e à temperatura de 65°C agitou-se uma mistura de 1,0 g de 3-(4-metil-fenil)furano-2-carbaldeído, 560 mg de cloridrato de hidroxilamina e 660 mg de acetato de sódio em 10 ml de uma solução aquosa a 60% de etanol. Concentrou-se a mistura no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em uma mistura de acetato de etilo e uma solução aquosa de carbonato de hidrogênio e sódio. Lavou-se a camada orgânica com uma solução satu-

rada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se no vácuo obtendo-se um sólido amarelo. À temperatura de refluxo aqueceu-se durante 5 horas uma mistura do sólido resultante e de 56 mg de acetato de sódio em 10,5 ml de anidrido acético depois do que se evaporou no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica e como agente de eluição uma mistura n-hexano/acetato de etilo (15:1). Obtiveram-se 884 mg de 3-(4-metil-fenil)furano-2-carbonitrilo sob a forma de um óleo amarelo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,40 (3H, s); 6,78 (1H, d, J=2Hz);
7,27 (2H, d, J=9Hz); 7,54-7,64 (3H, m).

PREPARAÇÃO 108

Durante 2 horas aqueceu-se à temperatura de refluxo uma mistura de 884 mg de 3-(4-metil-fenil)furano-2-carbonitrilo, 902 mg de N-bromossuccinimida e 2,2'-azobis-4-metoxi-2,4-dimetil-valeronitrilo em 10 ml de diclorometano. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, lavou-se com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e água sucessivamente, secou-se e concentrou-se no vácuo. Submeteu-se o sólido resultante a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica e como agente de eluição n-hexano/diclorometano (4:1). Obtiveram-se 905 mg de 3-(4-bromometil-fenil)furano-2-carbonitrilo sob a forma de um pó.

RMN (CDCl_3 , δ) : 4,51 (2H, s); 6,80 (1H, d, J=2Hz);
7,50 (2H, d, J=9Hz); 7,61 (1H, d, J=2Hz);
7,69 (2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 109

Sob atmosfera de azoto aqueceu-se à temperatura de 100°C uma mistura de 5,0 g de 2-amino-4-metil-3-nitropiridina e de 8,5 ml de N,N-dimetilanilina. À solução adicionaram-se 3,5 ml de cloreto de butirilo e agitou-se a mistura durante 5 horas à temperatura de 100°C . Após arrefecimento até à temperatura ambiente adicionou-se o acetato de etilo à mistura reaccional. Separou-se a camada orgânica e lavou-se, sucessivamente, com água e uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a solução sobre sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente no vácuo. Lavou-se o resíduo com n-hexano obtendo-se 7,0 g de 2-butilil-amino-4-metil-3-nitropiridina.

P.F.: $92,5^\circ-99^\circ\text{C}$.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,01 (3H, t, J=7,5Hz); 1,64-1,85
(2H, m); 2,43 (2H, t, J=7,5Hz); 2,48 (3H, s);
7,10 (1H, d, J=5,0Hz); 8,26 (1H, br s); 8,35
(1H, d, J=5,0Hz).

PREPARAÇÃO 110

Sob atmosfera de azoto e à temperatura de 90°C agitou-se durante 3 horas uma solução de 7,0 g de 2-butirilamino-4-metil-3-nitropiridina e 17,5 g de ferro em pó em uma mistura de 14 ml de ácido acético e 100 ml de etanol. Após arrefecimento até à temperatura ambiente filtrou-se a mistura reaccional através de celite e evaporou-se o filtrado no vácuo. Ao resíduo adicionaram-se acetato de etilo e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio até pH 7-8 e filtrou-se a suspensão resultante através de celite. Separou-se a camada orgânica do filtrado, lavou-se com uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. Evaporou-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo. Obtiveram-se 3,6 g de 7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 108°-111°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,09 (3H, t, J=7,5Hz); 1,90-2,12 (2H, m); 2,72 (3H, s); 3,06 (2H, t, J=7,5Hz); 7,07 (1H, d, J=5,0Hz); 8,19 (1H, d, J=5,0Hz).

PREPARAÇÃO 111

Sob atmosfera de azoto e à temperatura ambiente adicionaram-se, de uma só vez, 595 mg de 7-metil-2-propil-3H-imidazo-

[4,5-b]piridina a uma suspensão de 150 mg de iodeto de sódio em dispersão oleosa a 60% em 10 ml de dimetil-sulfóxido. Agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura depois do que se adicionou, gota a gota, uma solução de 890 mg de 3-(4-bromometil)-furan-2-carbonitrilo em 10 ml de dimetil-sulfóxido. Após agitação durante 3 horas à temperatura ambiente verteu-se a mistura sobre ácido clorídrico diluído. Extraíu-se o óleo resultante, quatro vezes, com acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com água, secaram-se e concentraram-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica e como agente de eluição n-hexano/acetato de etilo (1:1). Obtiveram-se 555 mg de 3-[4-(2-ciano-3-furil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de um sólido amorfo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,00 (3H, t, J=7,5Hz); 1,70-1,92 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,82 (2H, t, J=7,5Hz); 5,53 (2H, s); 6,73 (1H, d, J=1Hz); 7,05 (1H, d, J=5Hz); 7,22 (2H, d, J=9Hz); 7,53-7,68 (3H, m); 8,22 (1H, d, J=5Hz).

PREPARAÇÃO 112

Durante 5 horas agitou-se, à temperatura ambiente, uma mistura de 18,3 g de 2-hidroxi-4'-metil-benzofenona, 7,87 g de cloroacetonitrilo e 14,2 g de carbonato de potássio em 183 ml de N,N'-dimetilformamida depois do que se verteu sobre água gelada.

Extraíu-se o óleo resultante, duas vezes, com diclorometano. Lavou-se a camada orgânica, três vezes, com água, secou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida sobre gel de sílica e utilizando como agente de eluição diclorometano. Obtiveram-se 21,3 g de 2-cianometoxi-4'-metil-benzofenona sob a forma de óleo amarelo.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,42 (3H, s); 4,72 (2H, s);
7,10-7,72 (8H, m).

PREPARAÇÃO 113

A uma solução de 896 mg de 2-(4-metil-fenil)benzo[b]-tiofeno em 15 ml de tetra-hidrofurano recentemente destilado adicionaram-se 2,75 ml de uma solução 1,6 molar de n-butil-lítio em n-hexano utilizando uma seringa e à temperatura de -78°C. Agitou-se a solução durante 10 minutos à temperatura de -78°C e depois durante 30 minutos à temperatura ambiente. À solução colorada de vermelho escuro adicionaram-se, à temperatura de 5°C, 365 mg de N,N-dimetilformamida. Agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente, interrompeu-se a reacção com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e extraíu-se com éter etílico. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, secou-se e concentrou-se no vácuo obtendo-se um resíduo amarelo que se purificou por cromatografia em coluna rápida sobre gel de sílica e utilizando como agente de

eluição n-hexano a 50% em diclorometano. Obtiveram-se 285 mg de 2-(4-metil-fenil)benzo[b]tiofeno-3-carbaldeído sob a forma de cristais brancos.

I.V. (Nujol) : 1660 cm^{-1}

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,50 (3H, s); 7,38 (2H, d, J=7,5Hz); 7,45-7,60 (2H, m); 7,54 (2H, d, J=7,5Hz); 7,90 (1H, dd, J=2Hz e 7,5Hz); 8,82 (1H, dd, J=2Hz e 7,5Hz); 10,1 (1H, s).

PREPARAÇÃO 114

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 3.

(1) 5-cloro-3-(4-metil-fenil)tiofeno-2-carbaldeído.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,43 (3H, s); 7,08 (1H, s); 7,28 (2H, d, J=8Hz); 7,36 (2H, d, J=8Hz); 9,77 (1H, s).

(2) 2-(4-metil-fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldeído.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,44 (3H, s); 7,13 (1H, dt, J=7Hz e 1Hz); 7,34 (2H, d, J=7Hz); 7,59 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz e 1Hz); 7,74 (2H, d, J=7Hz); 7,83 (1H, dt, J=1Hz e 8Hz); 9,68 (1H, dd, J=7Hz e 1Hz); 10,07 (1H, s).

(3) 2-(4-metil-fenil)indolizina-3-carbaldeído.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,41 (3H, s); 6,58 (1H, s); 6,91 (1H, t, J=6Hz); 7,23 (1H, m); 7,26 (2H, d, J=8Hz); 7,46 (2H, d, J=8Hz); 7,55 (1H, d, J=8Hz); 9,75 (1H, s); 9,84 (1H, d, J=6Hz).

PREPARAÇÃO 115

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na primeira parte da Preparação 4.

2-(4-metil-fenil)benzo[b]tiofeno-3-carbaldeído-oxima.

P.F.: 155°-157°C

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,44 (3H, s); 7,29 (2H, d, J=9,5Hz); 7,42 (2H, d, J=9,5Hz); 7,34-7,50 (2H, m); 7,82 (1H, dd, J=2Hz e 7,5Hz); 8,35 (1H, s); 8,59 (1H, dd, J=2Hz e 7,5Hz).

PREPARAÇÃO 116

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na última parte da Preparação 4.

2-(4-metil-fenil)benzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo.

P.F.: 104°-106°C

I.V. (Nujol) : 2200 cm^{-1}

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,45 (3H, s); 7,31 (2H, d, $J=7,5\text{Hz}$);
7,39-7,54 (2H, m); 7,79 (2H, d, $J=7,5\text{Hz}$);
7,78-7,97 (2H, m).

PREPARAÇÃO 117

A uma solução agitada de 5,12 g de 2-picolina em 10 ml de acetona adicionaram-se, de uma só vez, 10,4 g de 2-bromo-4'-metil-acetofenona e aqueceu-se a mistura à temperatura de 80°C durante 1 hora. Após a adição de éter etílico separou-se o produto cristalino e lavou-se com o mesmo solvente. Após secagem ao ar durante algumas horas separou-se o produto resultante em 100 ml de água e à suspensão oferecida adicionou-se, gota a gota, uma solução de 21 g de hidrogenocarbonato de sódio em 100 ml de água. Agitou-se a mistura durante 45 minutos à temperatura ambiente e aqueceu-se a refluxo durante 30 minutos. Diluiu-se a mistura com cloreto de metileno e lavou-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Separou-se a camada orgânica, secou-se sobre carbonato de potássio e filtrou-se. Eliminou-se o solvente no vácuo e recristalizou-se o sólido resultante no benzeno obtendo-se 7,51 g de 2-(4-metil-fenil)indolizina.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,36 (3H, s); 6,43 (1H, br t, $J=6\text{Hz}$);
6,66 (2H, m); 7,20 (2H, d, $J=8\text{Hz}$); 7,32 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$); 7,54 (2H, d, $J=8\text{Hz}$); 7,52 (1H, m); 7,89
(1H, br s).

PREPARAÇÃO 118

A uma mistura de 18,6 g de 2-cianometoxi-4'-metil-benzofenona e 18 g de peneiros moleculares em 270 ml de benzeno adicionaram-se, de uma só vez e à temperatura ambiente, 8,31 g de t-butóxido de potássio. Após agitação durante 1 hora à mesma temperatura filtrou-se a mistura. Lavou-se o filtrado com ácido clorídrico diluído, secou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida obtendo-se 1,82 g de 3-(4-metil-fenil)benzo[b]furan-2-carbonitrilo sob a forma de cristais brancos.

P.F.: 131^o-133,5^oC.

I.V. (Nujol) : 2200 cm⁻¹

PREPARAÇÃO 119

À temperatura de 80^oC aqueceu-se uma mistura de 5,0 g de 2-piridilacetonitrilo e de 8,52 g de 2-bromo-4'-metil-acetofenona em 10 ml de acetona durante 24 horas, período durante o qual se adicionaram à mistura reaccional 1 g e 2 g de 2-piridilacetonitrilo. Após arrefecimento eliminou-se o solvente no vácuo e cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica e utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo e n-hexano (1:6 → 1:2, V/V). Obteve-se um produto sólido que se recristalizou numa mistura de etanol/água obtendo-se 4,1 g de 2-(4-metil-

-fenil)indolizina-1-carbonitrilo sob a forma de um pó castanho claro.

P.F.: 107^o-109^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 2,40 (3H, s); 6,75 (1H, dd, J=7Hz e 1Hz); 7,06 (1H, ddd, J=1Hz, 7Hz e 8Hz); 7,26 (2H, d, J=8Hz); 7,42 (1H, s); 7,65 (1H, m); 7,67 (2H, d, J=8Hz); 8,00 (1H, br d, J=7Hz).

PREPARAÇÃO 120

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 4.

(1) 5-cloro-3-(4-metil-fenil)tiofeno-2-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,41 (3H, s); 7,13 (1H, s); 7,28 (2H, d, J=8Hz); 7,55 (2H, d, J=8Hz).

(2) 2-(4-metil-fenil)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,42 (3H, s); 7,09 (1H, dt, J=1Hz e 7Hz); 7,33 (2H, d, J=8Hz); 7,46 (1H, ddd, J=1Hz, 7Hz e 8Hz); 7,75 (1H, dd, J=1Hz e 8Hz); 8,09 (2H, d, J=8Hz); 8,36 (1H, dd, J=1Hz e 7Hz).

(3) 2-(4-metil-fenil)indolizina-3-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,40 (3H, s); 6,66 (1H, s); 6,81

(1H, dt, J=1Hz e 7Hz); 7,02 (1H, dt, J=1Hz e 7Hz);
7,39 (2H, d, J=8Hz); 7,49 (1H, d, J=7Hz); 7,71
(2H, d, J=8Hz); 8,26 (1H, d, J=7Hz).

PREPARAÇÃO 121

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 35.

2-formil-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-1-metil-pirrol-4-carbonitrilo.

P.F.: 197°-200°C

RMN (CDCl₃, δ) : 3,97 (3H, s); 4,05 (3H, s); 7,35
(1H, s); 7,56 (2H, d, J=9Hz); 8,17 (2H, d, J=9Hz);
9,61 (1H, s).

PREPARAÇÃO 122

O composto seguinte obteve-se utilizando técnicas similares às descritas nas Preparações 55 e 56, sucessivamente.

1,2-dimetil-3-(4-metoxicarbonil-fenil)pirrol-4-carbonitrilo.

P.F.: 135°-138°C

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,29 (3H, s); 3,62 (3H, s); 3,93 (3H, s); 7,17 (1H, s); 7,46 (2H, d, $J=9\text{Hz}$); 8,10 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

PREPARAÇÃO 123

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 37.

1,2-dimetil-3-(4-hidroximetil-fenil)pirrol-4-carbonitrilo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,78 (1H, br s); 2,27 (3H, s); 3,61 (3H, s); 4,71 (2H, s); 7,13 (1H, s); 7,34-7,48 (4H, m).

PREPARAÇÃO 124

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 99.

3-(4-clorometil-fenil)-1,2-dimetil-pirrol-4-carbonitrilo.

P.F.: 170° - 177°C

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,27 (3H, s); 3,62 (3H, s); 4,63 (2H, s); 7,14 (1H, s); 7,34-7,50 (4H, m).

PREPARAÇÃO 125

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 96.

- (1) 2-(4-metil-fenil)-1-propil-pirrol-3-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 0,80 (3H, t, J=8Hz); 1,56 (2H, m);
2,40 (3H, s); 3,32 (2H, t, J=8Hz); 6,49 (1H, d,
J=3Hz); 6,69 (1H, d, J=3Hz); 7,20-7,36 (4H, m).
- (2) 1-isopropil-2-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 1,37 (6H, d, J=7Hz); 2,41 (3H, s);
4,40 (1H, m); 6,50 (1H, d, J=4Hz); 6,78 (1H, d,
J=4Hz); 7,28 (4H, s).

PREPARAÇÃO 126

O composto seguinte obteve-se utilizando técnicas similares às descritas nas Preparações 7 e 27, sucessivamente.

Uma mistura de 4,6-dimetil-3-nitro-2-[N-propionil-N-[4-(4-bromo-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]amino]piridina e de 4,6-dimetil-3-nitro-2-[N-propionil-N-[4-(5-bromo-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]amino]piridina.

(Esta mistura utilizou-se tal e qual na fase seguinte).

PREPARAÇÃO 127

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 27.

4,6-dimetil-2-[N-propionil-N-[4-(2-cloro-4-ciano-1-metil-3-pirrolil)benzil]amino]-3-nitropiridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,11 (3H, t, J=7,5Hz); 2,05-2,65 (8H, m); 3,68 (3H, s); 4,55-5,40 (2H, br); 6,88-7,68 (6H, m).

PREPARAÇÃO 128

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 50.

- (1) 1-bromo-2-(4-metil-fenil)indolizina-3-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,43 (3H, s); 6,88 (1H, dt, J=1Hz e 7Hz); 7,13 (1H, ddd, J=1Hz, 7Hz e 8Hz); 7,30 (2H, d, J=8Hz); 7,58 (1H, d, J=8Hz); 7,62 (2H, d, J=8Hz); 8,27 (1H, d, J=7Hz).
- (2) 3-bromo-2-(4-metil-fenil)indoilina-3-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,42 (3H, s); 6,93 (1H, dt, J=0,5 e 7Hz); 7,18 (1H, dt, J=0,5Hz e 8Hz); 7,32

(2H, d, J=7Hz); 7,60 (2H, d, J=7Hz); 7,69 (1H, d, J=8Hz); 8,21 (1H, d, J=7Hz).

PREPARAÇÃO 129

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 1.

- (1) Uma mistura de 4-bromo-2-(4-metil-fenil)-1-propil-pirrol-3-carbonitrilo e de 5-bromo-2-(4-metil-fenil)-1-propil-pirrol-3-carbonitrilo.

(Esta mistura utilizou-se tal e qual na reacção seguinte).

- (2) 4,5-dibromo-1-isopropil-2-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo.

(Este composto utilizou-se tal e qual na reacção seguinte).

PREPARAÇÃO 130

Durante 5 horas aqueceu-se à temperatura de refluxo uma mistura de 239 mg de 3-(4-metil-fenil)benzo[b]furan-2-carboni-

trilo, 182 mg de N-bromossuccinimida e 10 mg de 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo em 5 ml de tetracloreto de carbono depois do que se arrefeceu até à temperatura ambiente. Separou-se o precipitado por filtração. Lavou-se o filtrado, três vezes, com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, secou-se e concentrou-se no vácuo obtendo-se um óleo amarelo que se recristalizou no n-hexano obtendo-se 300 mg de 3-(4-bromometil-fenil)benzo[b]furan-2-carbonitrilo sob a forma de um sólido amarelo.

RMN (CDCl_3 , δ) : 4,58 (2H, s); 7,38-7,88 (8H, m).

PREPARAÇÃO 131

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 130.

- (1) 2-(4-bromometil-fenil)benzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,56 (2H, s); 7,30-8,04 (8H).
- (2) 3-(4-bromometil-fenil)-5-cloro-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)tiofeno.
RMN (CDCl_3 , δ) : 4,48 (2H, s); 6,92-7,43 (20H).
- (3) 2-(4-bromometil-fenil)-3-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-imidazo-[1,2-a]piridina.

(Este composto utilizou-se tal e qual na reacção seguinte).

- (4) 1-bromo-2-(4-bromometil-fenil)indolizina-3-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 4,56 (2H, s); 6,92 (1H, dt, J=1Hz e 7Hz); 7,17 (1H, ddd, J=1Hz, 7Hz e 8Hz); 7,54 (2H, d, J=7Hz); 7,60 (1H, m); 7,71 (2H, d, J=7Hz); 8,28 (1H, d, J=7Hz).
- (5) 3-bromo-2-(4-bromometil-fenil)indolizina-1-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 4,56 (2H, s); 6,95 (1H, dt, J=0,5 e 7Hz); 7,19 (1H, ddd, J=0,5Hz, 7Hz e 8Hz); 7,53 (2H, d, J=7Hz); 7,65 (1H, m); 7,68 (2H, d, J=7Hz); 8,24 (1H, d, J=7Hz).
- (6) 2-(4-bromometil-fenil)-4,5-dibromo-1-isopropil-pirrol-3-carbonitrilo.

(Este composto utilizou-se tal e qual na reacção seguinte).

PREPARAÇÃO 132

À temperatura de refluxo aqueceu-se durante 15 horas uma mistura de 4,67 g de 5-cloro-3-(4-metil-fenil)tiofeno-2-carbonitrilo, 12,3 g de azida de trimetil-estanho e 100 ml de xileno. Após descansar durante 3 dias à temperatura ambiente separou-se o precipitado por filtração no vácuo obtendo-se 14,7 g

de 5-cloro-3-(4-metil-fenil)-2-(1H-tetrazol-5-il)tiofeno sob a forma de um pó amarelado. Tratou-se este pó com 6,7 g de cloreto de tritilo e 2,4 ml de uma solução aquosa 10N de hidróxido de sódio em 59 ml de diclorometano e 10 ml de tetra-hidrofurano, à temperatura ambiente, durante 20 horas. Lavou-se a mistura reaccional com uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. Evaporaram-se os solventes no vácuo obtendo-se um resíduo que se purificou por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica. Obtiveram-se 10,3 g de 5-cloro-3-(4-metil-fenil)-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)tiofeno.

RMN (CDCl_3 , δ) : 2,35 (3H, s); 6,94-7,42 (20H).

PREPARAÇÃO 133

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na primeira parte da Preparação 132.

2-(4-metil-fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)imidazo[1,2-a]piridina.

RMN (CDCl_3 - CD_3OD , δ) : 1,97 (3H, s); 6,84 (2H, d, J=8Hz);
6,93 (1H, dt, J=1Hz e 7Hz); 7,12 (2H, d, J=8Hz);
7,35 (1H, dt, J=1Hz e 8Hz); 8,56 (1H, ddd, J=1Hz,
7Hz e 8Hz).

PREPARAÇÃO 134

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na última parte da Preparação 132.

2-(4-metil-fenil)-3-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)imidazo-
[1,2-a]piridina.

P.F.: 154^o-156^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 2,93 (3H, s); 6,84 (1H, dd, J=1Hz e
7Hz); 6,96-7,11 (8H, m); 7,14-7,40 (10H, m);
7,59-7,74 (3H, m); 8,95 (1H, br d, J=7Hz).

PREPARAÇÃO 135

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 9.

(1) 2-butil-3-[4-(2-ciano-3-benzo[b]fúril)benzil-3H-
-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 1,32-1,55
(2H, m); 1,74-1,95 (2H, m); 2,88 (2H, t, J=7,5Hz);
5,60 (2H, s); 7,21-7,80 (9H, m); 8,05 (1H, dd,
J=9,0Hz, e 0,5Hz); 8,37 (1H, dd, J=5,0Hz e 0,5Hz).

- (2) 2-butyl-3-[4-(3-ciano-2-benzo[b]tienil]-3H-imidazo-
[4,5-b]piridina.
P.F.: 134^o-135^oC
RMN (CDCl₃, δ) : 0,94 (3H, t, J=7Hz); 1,44 (2H, m);
1,86 (2H, m); 2,88 (2H, t, J=7Hz); 5,60 (2H, s);
7,22-7,60 (6H); 7,86 (2H, d, J=8Hz); 7,98 (1H, d,
J=8Hz); 8,07 (1H, d, J=8Hz); 8,38 (1H, d, J=5Hz).
- (3) 2-butyl-3-[4-(1-bromo-3-ciano-2-indolizininil)benzil]-
-3H-imidazo-[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl₃, δ) : 0,92 (3H, t, J=7Hz); 1,44 (2H, m);
1,86 (2H, m); 2,94 (2H, t, J=7Hz); 5,61 (2H, s);
6,90 (1H, dt, J=1Hz e 7Hz); 7,15 (1H, ddd, J=1Hz,
7Hz e 8Hz); 7,28 (2H, d, J=7Hz); 7,29 (1H, m);
7,57 (1H, d, J=8Hz); 7,67 (2H, d, J=8Hz); 8,13
(1H, d, J=8Hz); 8,25 (1H, d, J=7Hz); 8,43 (1H, dd,
J=1Hz e 6Hz).
- (4) 2-butyl-3-[4-(3-bromo-1-ciano-2-indolizininil)benzil]-3H-
-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl₃, δ) : 0,91 (3H, t, J=7Hz); 1,43 (2H, m);
1,86 (2H, m); 2,88 (2H, t, J=7Hz); 5,63 (2H, s);
6,98 (1H, dd, J=1Hz e 7Hz); 7,21 (1H, dd, J=1Hz
e 8Hz); 7,28 (1H, m); 7,31 (2H, d, J=7Hz); 7,68
(2H, d, J=7Hz); 7,70 (1H, m); 8,11 (1H, dd,
J=7Hz e 1Hz); 8,24 (1H, d, J=7Hz); 8,53 (1H, dd,
J=5Hz e 1Hz).

- (5) 3-[4-(4-ciano-1,2-dimetil-3-pirrolil)benzil]-7-metil-
-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 122^o-124^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=7,5Hz); 1,70-1,93
(2H, m); 2,20 (3H, s); 2,71 (3H, s); 2,86
(2H, t, J=7,5Hz); 3,58 (3H, s); 5,53 (2H, s);
7,05 (1H, d, J=5Hz); 7,10 (1H, s); 7,18 (2H, d,
J=9Hz); 7,32 (2H, d, J=9Hz); 8,23 (1H, d, J=5Hz).

- (6) 3-[4-(3-ciano-4,5-dibromo-1-isopropil-2-pirrolil)-
benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,02 (3H, t, J=8Hz); 1,48 (6H, d,
J=7Hz); 1,83 (2H, m); 2,72 (3H, s); 2,87 (2H, t,
J=8Hz); 4,49 (1H, m); 5,56 (2H, s); 7,07 (1H, d,
J=5Hz); 7,24 (2H, d, J=9Hz); 7,39 (2H, d, J=9Hz);
8,23 (1H, d, J=5Hz).

- (7) 3-[4-(2-cloro-4-ciano-1-metil-3-pirrolil)benzil]-5,7-
-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 150^o-152^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 0,99 (3H, t, J=7,5Hz); 1,66-1,90
(2H, m); 2,61 (3H, s); 2,65 (3H, s); 2,80 (2H, m);
3,67 (3H, s); 5,50 (2H, s); 6,92 (1H, s);
7,11-7,23 (3H, m); 7,50 (2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 136

O composto seguinte obteve-se utilizando técnicas similares às descritas nas Preparações 130 e 9, sucessivamente.

Uma mistura de 3-[4-(5-bromo-3-ciano-1-propil-2-pirrolil)benzil]-7-metil-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina e de 3-[4-(4-bromo-3-ciano-1-propil-2-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,67 (1,5H, t, J=8Hz); 0,70 (1,5H, t, J=8Hz); 0,99 (3H, t, J=8Hz); 1,57 (2H, m); 1,83 (2H, m); 2,74 (3H, br s); 2,91 (2H, m); 3,86 (2H, m); 5,57 (2H, s); 6,50 (0,5H, s); 7,10 (1H, d, J=5Hz); 7,19-7,41 (4,5H, m); 8,26 (0,5H, d, J=5Hz); 8,27 (0,5H, d, J=5Hz).

PREPARAÇÃO 137

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 28.

(1) 3-[4-(2-cloro-4-ciano-1-metil-3-pirrolil)benzil]-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 155^o-157^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 1,35 (3H, t, J=7,5Hz); 2,60 (3H, s);

2,67 (3H, s); 2,86 (2H, q); 3,67 (3H, s); 5,50 (2H, s); 6,92 (1H, s); 7,13-7,24 (3H, m); 7,50 (2H, d, J=9Hz).

- (2) Uma mistura de 3-[4-(4-bromo-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)-benzil]-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina e de 3-[4-(5-bromo-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,12-1,32 (6H, m); 2,60 (3H, s); 2,65 (3H, s); 2,82 (2H, t, J=8Hz); 3,82-4,05 (2H, m); 5,54 (2H, s); 6,50 (0,4H, s); 6,93 (0,6H, s); 7,18-7,42 (4H, m).

PREPARAÇÃO 138

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 105.

- (1) 3-[4-(3-ciano-1-propil-2-pirrolil)benzil-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,75 (3H, t, J=8Hz); 1,00 (3H, t, J=8Hz); 1,61 (2H, m); 1,81 (2H, m); 2,72 (3H, s); 2,88 (2H, t, J=8Hz); 3,78 (2H, t, J=8Hz); 5,55 (2H, s); 6,47 (1H, d, J=3Hz); 6,69 (1H, d, J=3Hz); 7,06 (1H, d, J=5Hz); 7,23 (2H, d, J=9Hz); 7,33 (2H, d, J=9Hz); 8,24 (1H, d, J=5Hz).

- (2) 3-[4-(3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 171^o-172^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 1,26 (3H, t, J=8Hz); 1,36 (3H, t, J=8Hz); 2,61 (3H, s); 2,66 (3H, s); 2,86 (2H, q, J=8Hz); 3,87 (2H, q, J=8Hz); 5,53 (2H, s); 6,49 (1H, d, J=3Hz); 6,70 (1H, d, J=3Hz); 6,95 (1H, s); 7,23 (2H, d, J=9Hz); 7,35 (2H, d, J=9Hz).

- (3) 3-[4-(3-ciano-1-isopropil-2-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,01 (3H, t, J=8Hz); 1,33 (6H, d, J=7Hz); 1,81 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,86 (2H, t, J=8Hz); 4,31 (1H, m); 5,55 (2H, s); 6,50 (1H, d, J=3Hz); 6,79 (1H, d, J=3Hz); 7,05 (1H, d, J=5Hz); 7,23 (2H, d, J=9Hz); 7,32 (2H, d, J=9Hz); 8,23 (1H, d, J=5Hz).

PREPARAÇÃO 139

O composto seguinte obteve-se utilizando técnicas similares às descritas nas Preparações 27 e 28, sucessivamente.

Uma mistura de 3-[4-(4-bromo-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina e de

3-[4-(5-bromo-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl_3 , δ) : 0,96 (3H, t, J=8Hz); 1,21 (3H, t, J=8Hz); 1,76 (2H, m); 2,59 (3H, s); 2,63 (3H, s); 2,76 (2H, t, J=8Hz); 3,85-4,05 (2H, m); 5,51 (2H, s); 6,91 (0,9H, s); 7,16-7,57 (4,1H, m).

PREPARAÇÃO 140

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 105.

3-[4-(3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl_3 , δ) : 0,97 (3H, t, J=8Hz); 1,26 (3H, t, J=8Hz); 1,76 (2H, m); 2,60 (3H, s); 2,64 (3H, s); 2,76 (2H, dd, J=7Hz e 8Hz); 3,88 (2H, q, J=8Hz); 5,52 (2H, s); 6,49 (1H, d, J=3Hz); 6,70 (1H, d, J=3Hz); 6,90 (1H, s); 7,23 (2H, d, J=9Hz); 7,84 (2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 141

Durante 15 horas aqueceu-se à temperatura de refluxo e sob atmosfera de azoto uma mistura de 80,0 g de (4-metoxicarbo-

nil-benzoil)acetonitrilo, 58,0 g de 2-aminopropanona-dietilacetal e 370 ml de tolueno. Evaporou-se a mistura no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica. Obtiveram-se 117,6 g de uma mistura de (E)-3-(2,2-dietoxi-1-metiletilamino)-3-(4-metoxicarbonil-fenil)acrilonitrilo e de (Z)-3-(2,2-dietoxi-1-metiletilamino)-3-(4-metoxicarbonil-fenil)-acrilonitrilo sob a forma de um óleo castanho.

RMN (CDCl_3 , δ) : 1,23 (6H, t, J=7,0Hz); 1,27 (3H, d, J=7,0Hz); 3,44-3,86 (4H, m); 3,91-4,01 (1H, m); 3,95 (3H, s); 4,03 (2/5H, s); 4,17 (3/5H, s); 4,36 (2/5H, d, J=3,5Hz); 4,46 (3/5H, d, J=3,5Hz); 4,69 (3/5H, d, J=8,0Hz); 5,07 (2/5H, d, J=10,0Hz); 7,50 (4/5H, d, J=8,0Hz); 7,61 (6/5H, d, J=8,0Hz); 8,08 (4/5H, d, J=8,0Hz); 8,11 (6/5H, d, J=8,0Hz).

PREPARAÇÃO 142

Uma mistura de 117,0 g de (E)-3-(2,2-dietoxi-1-metiletilamino)-3-(4-metoxicarbonil-fenil)acrilonitrilo e de (Z)-3-(2,2-dietoxi-1-metiletilamino)-3-(4-metoxicarbonil-fenil)acrilonitrilo tratou-se, durante 30 minutos à temperatura de 0°C, com 200 ml de ácido trifluoroacético e depois durante também 30 minutos à temperatura ambiente. À mistura resultante adicionaram-se 300 ml de acetato de etilo à temperatura de 0°C e agitou-se a mistura durante 15 minutos à temperatura de 0°C. Separaram-se

os precipitados resultantes por filtração no vácuo obtendo-se 54,8 g de 2-(4-metoxicarbonil-fenil)-5-metil-pirrol-3-carbonitrilo sob a forma de um pó côm-de-laranja.

P.F.: 201^o-205^oC.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,35 (3H, s); 3,96 (3H, s); 6,28 (1H, d, J=2,5Hz); 7,74 (2H, d, J=9,0Hz); 8,10 (2H, d, J=9,0Hz); 8,60 (1H, br s).

PREPARAÇÃO 143

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 96.

(1) 2-(4-metoxicarbonil-fenil)-1,5-dimetil-pirrol-3-carbonitrilo.

P.F.: 138^o-139^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 2,29 (3H, s); 3,51 (3H, s); 3,96 (3H, s); 6,27 (1H, s); 7,52 (2H, d, J=9,0Hz); 8,16 (2H, d, J=9,0Hz).

(2) 1-etil-2-(4-metoxicarbonil-fenil)-5-metil-pirrol-3-carbonitrilo.

P.F.: 84^o-85,5^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 1,21 (3H, t, J=7,0Hz); 2,31 (3H, s); 3,91 (2H, q, J=7,0Hz); 3,97 (3H, s); 6,26 (1H, s); 7,51 (2H, d, J=9,0Hz); 8,16 (2H, d, J=9,0Hz);

- (3) 5-cloro-1-metil-2-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 2,42 (3H, s); 3,54 (3H, s);
6,41 (1H, s); 7,32 (4H, s).
- (4) 5-cloro-1-etil-2-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo.
RMN (CDCl₃, δ) : 1,25 (3H, t, J=7Hz); 2,41 (3H, s);
3,92 (2H, q, J=7Hz); 6,49 (1H, s); 7,30 (4H, s).

PREPARAÇÃO 144

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 1.

5-cloro-2-(4-metil-fenil)pirrol-3-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 2,39 (3H, s); 6,37 (1H, d, J=3Hz);
7,27 (2H, d, J=9Hz); 7,54 (2H, d, J=9Hz); 8,64
(1H, br s).

PREPARAÇÃO 145

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 37.

- (1) 2-(4-hidroximetil-fenil)-1,5-dimetil-pirrol-3-carbonitrilo.

P.F.: 108°-111°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,96 (1H, bt, J=4,0Hz); 2,28 (3H, s);
3,49 (3H, s); 4,75 (2H, d, J=4,0Hz); 6,22 (1H, s);
7,41 (2H, d, J=9,0Hz); 7,49 (2H, d, J=9,0Hz).

(2) 1-etil-2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-pirrol-3-
-carbonitrilo.

P.F.: 91°-94,5°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,18 (3H, t, J=7,0Hz); 2,19 (1H, br
s); 2,29 (3H, s); 3,87 (2H, q, J=7,0Hz); 4,73
(2H, s); 6,20 (1H, s); 7,40 (2H, d, J=9,0Hz); 7,48
(2H, d, J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 146

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma
técnica similar à descrita na Preparação 60.

(1) 2-(4-metanossulfoniloximetil-fenil)-1,5-dimetil-pirrol-
-3-carbonitrilo.

P.F.: 89°-94°C

RMN (CDCl₃, δ) : 2,28 (3H, s); 3,01 (3H, s); 3,49
(3H, s); 5,29 (2H, s); 6,25 (1H, s); 7,47 (2H, d,
J=9,0Hz); 7,56 (2H, d, J=9,0Hz).

- (2) 1-etil-2-(4-metanossulfoniloximetil-fenil)-5-metil-
-pirrol-3-carbonitrilo.

P.F.: 104,5°-108°C

RMN (CDCl₃, δ) : 1,20 (3H, t, J=7,0Hz); 2,31 (3H, s);
3,01 (3H, s); 3,89 (2H, q, J=7,0Hz); 5,29 (2H, s);
6,24 (1H, s); 7,47 (2H, d, J=9,0Hz); 7,56 (2H, d,
J=9,0Hz).

PREPARAÇÃO 147

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma
técnica similar à descrita na Preparação 7.

- (1) 2-(4-bromometil-fenil)-5-cloro-1-metil-pirrol-3-
-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 4,54 (2H, s); 6,45 (1H, s); 7,41
(2H, d, J=9Hz); 7,53 (2H, d, J=9Hz).

- (2) 2-(4-bromometil-fenil)-5-cloro-1-etil-pirrol-3-
-carbonitrilo.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,28 (3H, t, J=7Hz); 3,97 (2H, q,
J=7Hz); 4,52 (2H, s); 6,42 (1H, s); 7,40 (2H, d,
J=9Hz); 7,52 (2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 148

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 9.

- (1) 3-[4-(3-ciano-5-cloro-1-etil-2-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl_3 , δ) : 1,00 (3H, t, J=7Hz); 1,20 (3H, t, J=7Hz); 1,81 (2H, m); 2,71 (3H, s); 2,82 (2H, t, J=7Hz); 3,91 (2H, q, J=7Hz); 5,54 (2H, s); 6,40 (1H, s); 7,04 (1H, d, J=5Hz); 7,19 (2H, d, J=9Hz); 7,33 (2H, d, J=9Hz); 8,23 (1H, d, J=5Hz).
- (2) 3-[4-(3-ciano-5-cloro-1-metil-2-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 132^o-134^oC
RMN (CDCl_3 , δ) : 1,01 (3H, t, J=7Hz); 1,82 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,83 (2H, t, J=7Hz); 3,50 (3H, s); 5,55 (2H, s); 6,41 (1H, s); 7,05 (1H, d, J=5Hz); 7,24 (2H, d, J=9Hz); 7,36 (2H, d, J=9Hz); 8,21 (1H, d, J=5Hz).
- (3) 3-[4-(5-cloro-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (CDCl_3 , δ) : 1,19 (3H, t, J=8Hz); 1,32 (3H, t, J=8Hz); 2,60 (3H, s); 2,65 (3H, s); 2,81 (2H, q,

J=8Hz); 3,90 (2H, q, J=8Hz); 5,50 (2H, s); 6,40 (1H, s); 6,90 (1H, s); 7,19 (2H, d, J=9Hz); 7,34 (2H, d, J=9Hz).

- (4) 3-[4-(5-cloro-3-ciano-1-metil-2-pirrolil)benzil]-2-
-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,36 (3H, t, J=7Hz); 2,60 (3H, s);
2,64 (3H, s); 2,82 (2H, q, J=7Hz); 3,50 (3H, s);
5,51 (2H, s); 6,41 (1H, s); 6,92 (1H, s); 7,24
(2H, d, J=9Hz); 7,36 (2H, d, J=9Hz).

- (5) 3-[4-(5-cloro-3-ciano-1-etil-2-pirrolil)benzil]-5,7-
-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 131^o-135^oC

RMN (CDCl₃, δ) : 0,96 (3H, t, J=7Hz); 1,21 (3H, t,
J=7Hz); 1,76 (2H, m); 2,60 (3H, s); 2,64 (3H, s);
2,77 (2H, t, J=7Hz); 3,91 (2H, q, J=7Hz); 5,52
(2H, s); 6,40 (1H, s); 6,92 (1H, s); 7,25 (2H, d,
J=9Hz); 7,34 (2H, d, J=9Hz).

- (6) 3-[4-(5-cloro-3-ciano-1-metil-2-pirrolil)benzil]-5,7-
-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,98 (3H, t, J=7Hz); 1,78 (2H, m);
2,60 (3H, s); 2,63 (3H, s); 2,76 (2H, t, J=7Hz);
3,50 (3H, s); 5,51 (2H, s); 6,40 (1H, s); 6,91
(1H, s); 7,22 (2H, d, J=9Hz); 7,34 (2H, d, J=9Hz).

- (7) 3-[4-(3-ciano-1,5-dimetil-2-pirrolil)benzil]-2-etil-
-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 156°-157°C
RMN (CDCl₃, δ) : 1,34 (3H, t, J=7,5Hz); 2,25 (3H, s);
2,60 (3H, s); 2,65 (3H, s); 2,82 (2H, q, J=7,5Hz);
3,42 (3H, s); 5,51 (2H, s); 6,21 (1H, s); 6,91
(1H, s); 7,22 (2H, d, J=9,0Hz); 7,35 (2H, d,
J=9,0Hz).
- (8) 3-[4-(3-ciano-1-etil-5-metil-2-pirrolil)benzil]-2-
-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 159°-162°C
RMN (CDCl₃, δ) : 1,15 (3H, t, J=7,0Hz); 1,32 (3H, t,
J=7,5Hz); 2,28 (3H, s); 2,61 (3H, s); 2,66 (3H, s);
2,84 (2H, q, J=7,5Hz); 3,81 (2H, q, J=7,0Hz);
5,51 (2H, s); 6,20 (1H, s); 6,91 (1H, s); 7,21
(2H, d, J=9,0Hz); 7,35 (2H, d, J=9,0Hz).
- (9) 3-[4-(3-ciano-1,5-dimetil-2-pirrolil)benzil]-7-metil-
-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 111°-113°C
RMN (CDCl₃, δ) : 1,01 (3H, t, J=7,5Hz); 1,71-1,92
(2H, m); 2,24 (3H, s); 2,70 (3H, s); 2,84 (2H, t,
J=7,5Hz); 3,42 (3H, s); 5,54 (2H, s); 6,21
(1H, s); 7,03 (1H, d, J=5,0Hz); 7,22 (2H, d,
J=9,0Hz); 7,37 (2H, d, J=9,0Hz); 8,21 (1H, d,
J=5,0Hz).

- (10) 3-[4-(3-ciano-1-etil-5-metil-2-pirrolil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 113^o-115^oC
RMN (CDCl₃, δ) : 1,00 (3H, t, J=7,5Hz); 1,15 (3H, t, J=7,0Hz); 1,70-1,91 (2H, m); 2,28 (3H, s); 2,70 (3H, s); 2,83 (2H, t, J=7,5Hz); 3,82 (2H, q, J=7,0Hz); 5,54 (2H, s); 6,20 (1H, s); 7,05 (1H, d, J=5,0Hz); 7,21 (2H, d, J=9,0Hz); 7,35 (2H, d, J=9,0Hz); 8,21 (1H, d, J=5,0Hz).
- (11) 3-[4-(3-ciano-1,5-dimetil-2-pirrolil)benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 118^o-120^oC
RMN (CDCl₃, δ) : 0,98 (3H, t, J=7,5Hz); 1,67-1,89 (2H, m); 2,25 (3H, s); 2,60 (3H, s); 2,63 (3H, s); 2,78 (2H, t, J=7,5Hz); 3,42 (3H, s); 5,51 (2H, s); 6,21 (1H, s); 6,91 (1H, s); 7,21 (2H, d, J=9Hz); 7,35 (2H, d, J=7,5Hz).
- (12) 3-[4-(3-ciano-1-etil-5-metil-2-pirrolil)benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 169^o-170^oC
RMN (CDCl₃, δ) : 0,98 (3H, t, J=7Hz); 1,14 (3H, t, J=7Hz); 1,77 (2H, m); 2,27 (3H, s); 2,61 (3H, s); 2,65 (3H, s); 2,78 (2H, t, J=7Hz); 3,81 (2H, q, J=7Hz); 5,52 (2H, s); 6,20 (1H, s); 6,91 (1H, s); 7,21 (2H, d, J=9Hz); 7,35 (2H, d, J=9Hz).

- (13) 3-[4-(2-bromo-4-ciano-1-metil-3-pirrolil)benzil]-2-
-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 151^o-152^oC
RMN (CDCl₃, δ) : 1,33 (3H, t, J=7,5Hz); 2,60 (3H, s);
2,64 (3H, s); 2,82 (2H, q, J=7,5Hz); 3,69 (3H, s);
5,50 (2H, s); 6,90 (1H, s); 7,19 (2H, d, J=9Hz);
7,30 (1H, s); 7,48 (2H, d, J=9Hz).
- (14) 3-[4-(2-bromo-4-ciano-1-metil-3-pirrolil)benzil]-5,7-
-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 142^o-143^oC
RMN (CDCl₃, δ) : 0,98 (3H, t, J=7,5Hz); 1,65-1,87
(2H, m); 2,60 (3H, s); 2,64 (3H, s); 2,78 (2H,
t, J=7,5Hz); 3,69 (3H, s); 5,50 (2H, s); 6,90
(1H, s); 7,17 (2H, d, J=9Hz); 7,30 (1H, s); 7,48
(2H, d, J=9Hz).

PREPARAÇÃO 149

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita na Preparação 9.

3-[4-(2-cloro-4-ciano-1-metil-3-pirrolil)benzil]-5,7-
-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 150^o-152^oC

RMN (CDCl_3 , δ) : 0,99 (3H, t, J=7,5Hz); 1,66-1,90
 (2H, m); 2,51 (3H, s); 2,65 (3H, s); 2,80
 (2H, m); 3,67 (3H, s); 5,50 (2H, s); 6,92
 (1H, s); 7,11-7,23 (3H, m); 7,50 (2H, d, J=9Hz).

EXEMPLO 1

Durante 22 horas agitou-se, à temperatura de 120°C, uma mistura de 490 mg de 2-butil-3-[4-(3-(3,4-dicloro-2-ciano-1-pirrolil)benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina e de 690 mg de azida de trimetil-estanho em 5 ml de xileno. Após arrefecimento até à temperatura ambiente tratou-se a mistura com 10 ml de uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio durante 4 horas. Filtrou-se a suspensão. Lavou-se o filtrado com éter diisopropílico, ajustou-se o pH até 4 com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica e utilizando como agente de eluição metanol/diclorometano (1:8). Obtiveram-se 516 mg de 2-butil-3-[4-[3,4-dicloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de um sólido amorfo.

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 0,83 (3H, t, J=7,5Hz); 1,22-1,44
 (2H, m); 1,57-1,74 (2H, m); 2,58 (3H, s); 2,85
 (2H, t, J=7,5Hz); 5,58 (2H, s); 6,81 (1H, s);
 7,10 (1H, d, J=4,5Hz); 7,20 (2H, d, J=8,5Hz);
 7,28 (2H, d, J=8,5Hz); 8,18 (1H, d, J=4,5Hz).

EXEMPLO 2

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1.

- (1) 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 188°-191°C
RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,88 (3H, t, J=7,5Hz); 1,37 (2H, m); 1,68 (2H, m); 2,57 (3H, s); 5,55 (2H, s); 6,87 (1H, d, J=2,3Hz); 7,09 (1H, d, J=5Hz); 7,19 (4H, m); 7,40 (1H, d, J=2,3Hz); 8,17 (1H, d, J=5Hz).
- (2) 2-butyl-3-[4-[2-cloro-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 147°C
RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,82 (3H, t, J=7,5Hz); 1,22-1,45 (2H, m); 1,58-1,77 (2H, m); 2,86 (2H, t, J=7,5Hz); 5,60 (2H, s); 6,41 (1H, d, J=4,5Hz); 6,74 (1H, d, J=4,5Hz); 7,21 (4H, s); 7,28 (1H, dd, J=8,0Hz e 5,0Hz); 8,03 (1H, dd, J=8,0Hz e 1,0Hz); 8,33 (1H, dd, J=5,0Hz e 1,0Hz).
- (3) 2-butyl-3-[4-[4-nitro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 0,88 (3H, t, J=7,5Hz); 1,27-1,49 (2H, m); 1,64-1,83 (2H, m); 2,89 (2H, t, J=7,5Hz); 5,56 (2H, s); 7,03 (1H, d, J=1,5Hz); 7,19 (2H, d, J=8,0Hz); 7,27 (1H, dd, J=7,5Hz e 5,0Hz); 7,29 (2H, d, J=8,0Hz); 8,01 (1H, dd, J=7,5Hz & 1,0Hz); 8,19 (1H, d, J=1,5Hz); 8,31 (1H, dd, J=5,0Hz e 1,0Hz).

(4) 2-butil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 98^o-101^oC

RMN (CD₃OD, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,44 (2H, m); 1,80 (2H, m); 2,90 (2H, dd, J=7Hz & 7Hz); 5,57 (2H, s); 6,42 (1H, dd, J=3,5Hz & 3Hz); 6,94 (1H, dd, J=3,5Hz & 2Hz); 7,04 (1H, dd, J=3Hz & 2Hz); 7,21 (4H, s); 7,32 (1H, dd, J=8Hz & 5Hz); 8,04 (1H, dd, J=8Hz & 1Hz); 8,35 (1H, dd, J=5Hz & 1Hz).

(5) 2-butil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

(6) 2-butil-3-[4-[2-cloro-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

EXEMPLO 3

A uma solução de 496 mg de 2-butil-3-[4-[3,4-dicloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina em 7,5 ml de etanol quente adicionou-se, de uma só vez, uma outra solução de 86,6 mg de hidrogenocarbonato de sódio em 4 ml de água. Agitou-se a mistura durante 5 minutos à temperatura de 80°C e concentrou-se no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 6 ml de etanol. Filtrou-se a solução etanólica através de um filtro millipor. Evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 5 ml de água e liofilizou-se obtendo-se 466 mg de sal sódico de 2-butil-3-[4-[3,4-dicloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de um sólido.

RMN (D₂O, δ) : 0,43 (3H, t, J=7,5Hz); 0,80-1,01 (2H, m); 1,14-1,34 (2H, m); 2,31 (3H, s); 2,61 (2H, t, J=7,5Hz); 5,31 (2H, s); 6,54 (1H, s); 6,69 (2H, d, J=8,5Hz); 6,79 (1H, d, J=5,0Hz); 6,90 (2H, d, J=8,5Hz); 7,90 (1H, d, J=5,0Hz).

EXEMPLO 4

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3.

- (1) Sal sódico de 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 154^o-168^oC
RMN (D₂O, δ) : 0,51 (3H, t, J=7,5Hz); 0,87-1,08 (2H, m); 1,15-1,36 (2H, m); 2,30 (3H, s); 2,55 (2H, t, J=7,5Hz); 5,18 (2H, s); 6,26 (1H, d, J=1,5Hz); 6,48 (1H, d, J=1,5Hz); 6,51 (2H, d, J=8,0Hz); 6,69 (2H, d, J=8,0Hz); 6,71 (1H, d, J=5,0Hz); 7,78 (1H, d, J=5,0Hz).
- (2) Sal sódico de 2-butil-3-[4-[2-cloro-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (D₂O, δ) : 0,60 (3H, t, J=7Hz); 1,08 (2H, m); 1,40 (2H, m); 2,70 (2H, t, J=7Hz); 5,42 (2H, s); 6,19 (1H, d, J=4Hz); 6,63 (1H, d, J=4Hz); 6,90 (2H, d, J=9Hz); 7,00 (2H, d, J=9Hz); 7,20 (1H, dd, J=9Hz & 6Hz); 7,90 (1H, dd, J=9Hz e 1Hz); 8,17 (1H, dd, J=6Hz & 1Hz).
- (3) Sal sódico de 2-butil-3-[4-[4-nitro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 166^o-179^oC
RMN (D₂O, δ) : 0,71 (3H, t, J=7,5Hz); 1,05-1,27 (2H, m); 1,41-1,61 (2H, m); 2,70 (2H, t, J=7,5Hz); 5,42 (2H, s); 6,83 (2H, d, J=9,0Hz); 6,94 (2H, d,

J=9,0Hz); 7,12 (1H, d, J=1,5Hz); 7,21 (1H, dd, J=8Hz & 5Hz); 7,64 (1H, d, J=1,5Hz); 7,92 (1H, dd, J=8,0Hz & 1,0Hz); 8,12 (1H, dd, J=5,0Hz & 1,0Hz).

- (4) Sal sódico de 2-butil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 187°-192°C (com decomposição)

RMN (D₂O + CD₃OD, δ) : 0,50 (3H, t, J=7,5Hz); 0,92 (2H, m); 1,28 (2H, m); 2,50 (2H, t, J=7,5Hz); 5,26 (2H, s); 6,50-6,82 (3H, m); 6,63 (2H, d, J=8Hz); 6,80 (2H, d, J=8Hz); 6,98 (1H, s); 7,12 (1H, dd, J=8Hz & 5Hz); 7,37 (1H, d, J=8Hz); 7,86 (1H, d, J=8Hz); 8,08 (1H, d, J=5Hz).

- (5) Sal sódico de 2-butil-3-[4-[2-cloro-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 154°-157°C

RMN (D₂O, δ) : 0,72 (3H, t, J=7,5Hz); 1,21 (2H, m); 1,49 (2H, m); 2,60 (3H, s); 2,87 (2H, t, J=6Hz); 5,54 (2H, s); 6,25 (1H, d, J=4Hz); 6,84 (1H, d, J=4Hz); 6,90 (2H, d, J=9Hz); 7,05 (1H, d, J=5Hz); 7,14 (2H, d, J=9Hz); 8,15 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 5

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1.

- (1) 3-[4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butiril-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl_3 , δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz); 1,40 (2H, m); 1,70 (2H, m); 3,41 (2H, m); 5,62 (2H, s); 6,47 (1H, d, J=4Hz); 6,90 (1H, d, J=4Hz); 7,15 (1H, d, J=5Hz); 7,23 (4H, s); 8,20 (1H, d, J=5Hz).

- (2) 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-2-fluorobenzil]-2-butiril-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 0,89 (3H, t, J=7,5Hz); 1,27-1,49 (2H, m); 1,62-1,82 (2H, m); 2,57 (3H, s); 2,86 (2H, t, J=7,5Hz); 5,57 (2H, s); 6,85 (1H, d, J=1,0Hz); 6,92 (1H, d, J=9Hz); 7,03 (1H, dd, J=9,0Hz & 1,5Hz); 7,09 (1H, d, J=5,0Hz); 7,33 (1H, dd, J=11,0Hz & 1,5Hz); 7,45 (1H, d, J=1,0Hz); 8,14 (1H, d, J=5,0Hz).

- (3) 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 179^o-186^oC

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 0,94 (3H, t, J=7,5Hz); 1,62-1,86 (2H, m); 2,58 (3H, s); 2,82 (2H, t, J=7,5Hz); 5,53 (2H, s); 6,81 (1H, d, J=1,0Hz); 7,09 (1H, d, J=5Hz); 7,16 (2H, d, J=9,0Hz); 7,22 (2H, d, J=9,0Hz); 7,39 (1H, d, J=1,0Hz); 8,16 (1H, d, J=5,0Hz).

(4) 2-butyl-7-metil-3-[2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-5-piridil-metil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 148^o-154^oC

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 0,89 (3H, t, J=7,5Hz); 1,28-1,49 (2H, m); 1,61-1,81 (2H, m); 2,56 (3H, s); 2,90 (2H, t, J=7,5Hz); 5,57 (2H, s); 6,46 (1H, t, J=4,0Hz); 6,86 (1H, dd, J=4,0Hz e 1,0Hz); 7,11 (1H, d, J=5,0Hz); 7,38 (1H, d, J=8,5Hz); 7,50 (1H, dd, J=4,0Hz & 1,0Hz); 7,69 (1H, dd, J=8,5Hz & 1,5Hz); 8,17 (1H, d, J=5,0Hz); 8,31 (1H, d, J=1,5Hz).

(5) 3-[2-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-5-piridil-metil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 98^o-114^oC

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 0,87 (3H, t, J=7,5Hz); 1,25-1,48 (2H, m); 1,59-1,78 (2H, m); 2,57 (3H, s); 2,90 (2H, t, J=7,5Hz); 5,69 (2H, s); 6,58 (1H, d,

J=4,5Hz); 6,96 (1H, d, J=4,5Hz); 7,11 (1H, d, J=5,0Hz); 7,48 (1H, d, J=7,5Hz); 7,73 (1H, dd, J=7,5Hz & 1,5Hz); 8,20 (1H, d, J=5,0Hz); 8,48 (1H, d, J=1,5Hz).

- (6) 3-[3-bromo-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,89 (3H, t, J=7,5Hz); 1,29-1,50 (2H, m); 1,62-1,80 (2H, m); 2,58 (3H, s); 2,89 (2H, t, J=7,5Hz); 5,61 (2H, s); 6,43 (1H, t, J=4,0Hz); 6,97 (1H, dd, J=4,0Hz & 1,0Hz); 7,05-7,15 (1H, m); 7,11 (1H, d, J=5,0Hz); 7,16 (1H, dd, J=8,5Hz & 1,0Hz); 7,43 (1H, d, J=8,5Hz); 7,64 (1H, d, J=1,0Hz); 8,20 (1H, d, J=5,0Hz).

- (7) 3-[3-bromo-4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,89 (3H, t, J=7,5Hz); 1,28-1,50 (2H, m); 1,62-1,80 (2H, m); 2,58 (3H, s); 2,88 (2H, t, J=7,5Hz); 5,61 (2H, s); 6,93 (1H, d, J=1,5Hz); 7,11 (1H, d, J=5,0Hz); 7,15 (1H, dd, J=8,5Hz & 1,0Hz); 7,31 (1H, d, J=1,5Hz); 7,45 (1H, d, J=8,5Hz); 7,63 (1H, d, J=1,0Hz); 8,19 (1H, d, J=5,0Hz).

- (8) 3-[4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-3-clorobenzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.

RMN (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,44 (2H, m); 1,74 (2H, m); 2,73 (3H, s); 3,05 (2H, dd, J=8Hz & 7Hz); 5,72 (2H, s); 6,53 (1H, d, J=4Hz); 6,98 (1H, d, J=4Hz); 7,32-7,34 (2H, m); 7,37-7,45 (2H, m); 8,37 (1H, d, J=5Hz).

- (9) 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-3-clorobenzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.

RMN (CDCl₃+CD₃OD, δ) : 0,95 (3H, t, J=7,5Hz); 1,45 (2H, m); 1,77 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,94 (2H, t, J=7,5Hz); 5,59 (2H, s); 6,93 (1H, d, J=1,9Hz); 6,95 (1H, d, J=1,9Hz); 7,13 (1H, d, J=5Hz); 7,15 (1H, d, J=8,1Hz, 1,9Hz); 7,29 (1H, d, J=1,9Hz); 7,38 (1H, d, J=8,1Hz); 8,20 (1H, d, J=5Hz).

- (10) 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-2-clorobenzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.

RMN (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 0,94 (3H, t, J=7,5Hz); 1,44 (2H, m); 1,75 (2H, m); 2,70 (3H, s); 2,88 (2H, t, J=8Hz); 5,65 (2H, s); 6,58 (1H, d,

J=8Hz); 6,92 (1H, d, J=2Hz); 7,02 (1H, dd, J=8Hz & 2Hz); 7,09 (1H, d, J=2Hz); 7,14 (1H, d, J=5Hz); 7,47 (1H, d, J=2Hz); 8,18 (1H, d, J=5Hz).

- (11) 3-[4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 0,96 (3H, t, J=7,5Hz); 1,74 (2H, m); 2,69 (3H, s); 2,86 (2H, t, J=8Hz); 5,60 (2H, s); 6,45 (1H, d, J=4Hz); 6,86 (1H, d, J=4Hz); 7,13 (1H, d, J=5Hz); 7,22 (4H, s); 8,20 (1H, d, J=5Hz);

- (12) 2-butil-7-metil-3-[3-nitro-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,88 (3H, t, J=7Hz); 1,39 (2H, m); 1,73 (2H, m); 2,92 (2H, t, J=7Hz); 5,72 (2H, s); 6,45 (1H, t, J=3Hz); 6,96 (1H, dd, J=3Hz & 1Hz); 7,12 (1H, d, J=4Hz); 7,19 (1H, d, J=1Hz); 7,48 (1H, dd, J=7Hz & 1Hz); 7,57 (1H, d, J=7Hz); 8,10 (1H, d, J=1Hz); 8,19 (1H, d, J=4Hz).

- (13) 2-butil-3-[3-cloro-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz); 1,40 (2H, m); 1,70 (2H, m); 2,64 (3H, s); 2,87

(2H, t, J=8Hz); 5,54 (2H, s); 6,40 (1H, dd, J=4Hz & 3Hz); 6,85 (1H, dd, J=3Hz & 1Hz); 6,90 (1H, dd, J=4Hz & 1Hz); 7,09 (1H, d, J=5Hz); 7,10 (1H, dd, J=8Hz & 2Hz); 7,23 (1H, d, J=2Hz); 7,32 (1H, d, J=8Hz); 8,14 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 6

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3.

(1) Sal sódico de 3-[4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,58 (3H, t, J=7,5Hz); 1,06 (2H, m); 1,31 (2H, m); 2,44 (3H, s); 2,71 (2H, t, J=6Hz); 5,38 (2H, s); 6,26 (1H, d, J=4Hz); 6,66 (1H, d, J=4Hz); 7,35 (2H, d, J=8Hz); 7,43 (1H, d, J=5Hz); 7,46 (2H, d, J=8Hz); 7,97 (1H, d, J=5Hz).

(2) Sal sódico de 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-2-fluorobenzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F. : 153^o-179^oC

RMN (D_2O , δ) : 0,58 (3H, t, J=7,5Hz); 0,95-1,17

(2H, m); 1,25-1,46 (2H, m); 2,35 (3H, s); 2,63 (2H, t, J=7,5Hz); 5,27 (2H, s); 6,29-6,43 (1H, m); 6,37 (1H, d, J=1,0Hz); 6,49-6,63 (2H, m); 6,53 (1H, d, J=1,0Hz); 6,73 (1H, d, J=5,0Hz); 7,83 (1H, d, J=5,0Hz).

- (3) Sal sódico de 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.

P.F.: 157^o-178^oC

RMN (D₂O, δ) : 0,78 (3H, t, J=7,5Hz); 1,40-1,62 (2H, m); 2,47 (3H, s); 2,70 (2H, t, J=7,5Hz); 5,35 (2H, s); 6,52 (1H, d, J=1,0Hz); 6,64 (2H, d, J=9,0Hz); 6,65 (1H, d, J=1,0Hz); 6,82 (2H, d, J=9,0Hz); 6,93 (1H, d, J=5,0Hz); 7,93 (1H, d, J=5,0Hz).

- (4) Sal sódico de 2-butil-7-metil-3-[2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-5-piridil-metil]-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.

P.F.: 123^o-148^oC

RMN (D₂O, δ) : 0,74 (3H, t, J=7,5Hz); 1,12-1,33 (2H, m); 1,39-1,59 (2H, m); 2,50 (3H, s); 2,82 (2H, t, J=7,5Hz); 5,42 (2H, s); 6,40 (1H, t, J=3,5Hz); 6,65 (1H, d, J=8,0Hz); 6,73 (1H, dd, J=3,5Hz & 1,0Hz); 6,98 (1H, d, J=5,0Hz); 7,10

(1H, dd, J=3,5Hz, 1,0Hz); 7,28 (1H, dd, J=8,0Hz & 1,5Hz); 7,97 (1H, d, J=5,0Hz); 8,17 (1H, d, J=1,5Hz).

(5) Sal sódico de 3-[2-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-5-piridil-metil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 132°-157°C

RMN (D₂O, δ) : 0,68 (3H, t, J=7,5Hz); 1,06-1,28 (2H, m); 1,33-1,52 (2H, m); 2,50 (3H, s); 2,84 (2H, t, J=7,5Hz); 5,56 (2H, s); 6,41 (1H, d, J=4,5Hz); 6,73 (1H, d, J=4,5Hz); 7,03 (1H, d, J=5,0Hz); 7,09 (1H, d, J=9Hz), 7,52 (1H, dd, J=9,0Hz & 1,5Hz); 8,04 (1H, d, J=5,0Hz); 8,31 (1H, d, J=1,5Hz).

(6) Sal sódico de 3-[3-bromo-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 128,5°-159,5°C

RMN (D₂O, δ) : 0,63 (3H, t, J=7,5Hz); 1,01-1,24 (2H, m); 1,31-1,53 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,74 (2H, t, J=7,5Hz); 5,38 (2H, s); 6,28 (1H, t, J=3,0Hz); 6,55 (1H, br s); 6,71-6,81 (1H, m); 6,90 (1H, d, J=5,0Hz); 7,00 (1H, d, J=8,0Hz); 7,09 (1H, d, J=8,0Hz); 7,21 (1H, s); 7,95 (1H, d, J=5,0Hz).

(7) Sal sódico de 3-[3-bromo-4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil-2-butyl-7-metil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina.

P.F.: 159,5^o-170,5^oC

RMN (D₂O, δ) : 0,52 (3H, t, J=7,5Hz); 0,92-1,18 (2H, m); 1,27-1,50 (2H, m); 2,36 (3H, s); 2,69 (2H, t, J=7,5Hz); 5,35 (2H, s); 6,30 (1H, d, J=1,0Hz); 6,66 (1H, d, J=1,0Hz); 6,79 (1H, d, J=5,0Hz); 6,98 (2H, s); 7,17 (1H, s); 7,89 (1H, d, J=5,0Hz).

(8) Sal sódico de 3-[4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-3-clorobenzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina.

P.F.: 165^o-175^oC

RMN (D₂O, δ) : 0,47 (3H, t, J=7Hz); 0,98 (2H, m); 1,27 (2H, m); 2,69 (2H, t, J=8Hz); 5,36 (2H, br s); 6,20 (1H, d, J=4Hz); 6,72 (1H, d, J=4Hz); 6,82 (1H, d, J=5Hz); 6,94 (1H, dd, J=8Hz & 1Hz); 6,99 (1H, d, J=8Hz); 7,10 (1H, s); 7,94 (1H, d, J=5Hz).

(9) Sal sódico de 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-3-clorobenzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina.

P.F.: 168^o-178^oC

RMN (D₂O, δ) : 0,61 (3H, t, J=7,5Hz); 1,13 (2H, m);

1,42 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,73 (2H, t, J=8Hz);
5,49 (2H, s); 6,43 (1H, d, J=1Hz); 6,68 (1H, d,
J=1Hz); 6,90 (1H, d, J=5Hz); 6,91-7,08 (3H, m);
7,94 (1H, d, J=5Hz).

(10) Sal sódico de 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-
-pirrolil]-2-clorobenzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo-
[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,60 (3H, t, J=7,5Hz); 1,07 (2H, m);
1,37 (2H, m); 2,39 (3H, s); 2,60 (2H, t, J=8Hz);
5,30 (2H, br s); 6,20 (1H, d, J=9Hz); 6,42 (1H,
dd, J=9Hz & 1Hz); 6,45 (1H, d, J=1Hz); 6,55
(1H, d, J=1Hz); 6,84 (1H, d, J=5Hz); 6,95 (1H, d,
J=1Hz); 7,86 (1H, d, J=5Hz).

(11) Sal sódico de 3-[4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-
-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-
piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,65 (3H, t, J=7,5Hz); 1,36 (2H, m);
2,41 (3H, s); 2,69 (2H, t, J=8Hz); 5,37 (2H, s);
6,27 (1H, d, J=4Hz); 6,66 (1H, d, J=4Hz); 6,81
(2H, d, J=8Hz); 6,90 (1H, d, J=5Hz); 6,94 (2H, d,
J=8Hz); 7,94 (1H, d, J=5Hz)

- (12) Sal sódico de 2-butiril-7-metil-3-[3-nitro-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.
- RMN (D_2O , δ) : 0,72 (3H, t, J=7Hz); 1,22 (2H, m);
 1,50 (2H, m); 2,83 (2H, t, J=7Hz); 5,52 (2H, s);
 6,39 (1H, t, J=3Hz), 6,76 (1H, dd, J=3Hz & 1Hz);
 6,83 (1H, d, J=1Hz); 7,00 (1H, d, J=5Hz);
 7,28-7,42 (2H, m); 7,62 (1H, s); 8,00 (1H, d, J=5Hz).
- (13) Sal sódico de 2-butiril-3-[3-cloro-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.
- P.F.: 49°-50°C
- RMN (D_2O , δ) : 0,62 (3H, t, J=7,5Hz); 1,10 (2H, m);
 1,40 (2H, m); 2,43 (3H, s); 2,71 (2H, t, J=8Hz);
 5,34 (2H, s); 6,27 (1H, t, J=3Hz); 6,52 (1H, br s);
 6,73 (1H, d, J=4Hz); 6,83 (1H, d, J=5Hz);
 6,90 (1H, d, J=8Hz); 7,00 (2H, m); 7,90 (1H, d, J=5Hz).
- (14) Sal sódico de 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.
- RMN (D_2O , δ) : 0,69 (3H, t, J=7,5Hz); 1,43 (2H, m);
 2,60 (2H, t, J=7,5Hz); 5,74 (2H, s); 6,26 (1H, d, J=1Hz);
 6,52 (2H, d, J=9Hz); 6,55 (1H, d, J=1Hz);

6,71 (1H, d, J=5Hz); 6,73 (1H, d, J=5Hz); 7,82 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 7

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando técnicas similares às descritas nos Exemplos 1 e 3, sucessivamente.

(1) Sal sódico de 3-[4-[4-bromo-3-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 160°-175°C

RMN (D₂O, δ) : 0,43 (3H, t, J=7Hz); 0,94 (2H, m); 1,27 (2H, m); 2,66 (2H, t, J=7Hz); 5,43 (2H, s); 6,63 (1H, s); 6,76 (2H, d, J=9Hz); 6,83 (1H, d, J=5Hz); 6,97 (2H, d, J=9Hz); 7,96 (1H, d, J=5Hz).

(2) Sal sódico de 3-[4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-2-metoxibenzil]-2-butyl-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,51 (3H, t, J=7Hz); 1,00 (2H, m); 1,28 (2H, m); 2,38 (3H, s); 2,57 (2H, t, J=7Hz); 3,52 (3H, s); 5,20 (2H, s); 6,15 (1H, d, J=2Hz); 6,28 (1H, d, J=8Hz); 6,41 (1H, d, J=8Hz); 6,59

(1H, d, J=2Hz); 6,66 (1H, s); 6,82 (1H, d, J=4Hz);
7,92 (1H, d, J=4Hz).

EXEMPLO 8

Durante 5 horas agitou-se, à temperatura ambiente e sob atmosfera de hidrogênio (4 atmosferas), uma mistura de 145 mg de 2-butil-7-metil-3-[3-nitro-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 30 mg de paládio a 10% sobre carvão e 5 ml de metanol. Após filtração no vácuo, Evaporou-se o filtrado também no vácuo obtendo-se 130 mg de um resíduo amarelo de 3-[3-amino-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina. Tratou-se este resíduo com 1 ml de anidrido acético e 2 ml de piridina à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporou-se a mistura reaccional no vácuo e purificou-se por cromatografia em camada fina utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/ácido acético (19:1). Obtiveram-se 65 ml de um óleo viscoso acastanhado. A uma solução do óleo em 2 ml de etanol adicionou-se uma solução de 12,8 mg de hidrogenocarbonato de sódio em 1 ml de água e evaporou-se a mistura no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 2 ml de água e liofilizou-se obtendo-se 65 mg do sal sódico de 3-[3-acetamino-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de um pó amorfo.

RMN (D_2O , δ) : 0,79 (3H, t, J=7Hz); 1,28 (2H, m);
 1,56 (2H, m); 1,74 (3H, s); 2,55 (3H, s); 2,87
 (2H, t, J=7Hz); 5,49 (2H, s); 6,41 (1H, br s);
 6,73 (1H, br s); 6,81 (1H, br s); 6,96 (1H, d,
 J=8Hz); 7,08 (1H, d, J=5Hz); 7,19 (1H, br s);
 7,21 (1H, d, J=8Hz); 8,08 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 9

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1.

(1) 2-butil-3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 186°-190,5°C

RMN ($CD_3OD-CDCl_3$, δ) : 0,91 (3H, t, J=7,5Hz);
 1,31-1,52 (2H, m); 1,64-1,83 (2H, m); 2,70 (3H, s);
 2,91 (2H, t, J=7,5Hz); 5,58 (2H, s); 6,85 (1H, d,
 J=1,5Hz); 6,98 (1H, d, J=1,5Hz); 7,14 (1H, d,
 J=5,0Hz); 7,19 (4H, s); 8,21 (1H, d, J=5,0Hz).

(2) 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 225°-227°C.

RMN ($DMSO-d_6$, δ) : 0,95 (3H, t, J=7,5Hz); 1,62-1,86
 (2H, m); 2,57 (3H, s); 2,84 (2H, t, J=7,5Hz);

5,58 (2H, s); 6,92 (1H, d, J=1Hz); 7,10 (1H, d, J=5Hz); 7,14-7,35 (4H, m); 7,49 (1H, d, J=1Hz); 8,18 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 10

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3.

- (1) Sal sódico de 2-butil-3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.

P.F.: 161°-170°C

RMN (D₂O, δ) : 0,68 (3H, t, J=7,5Hz); 1,02-1,23 (2H, m); 1,31-1,50 (2H, m); 2,44 (3H, s), 2,67 (2H, t, J=7,5Hz); 5,31 (2H, s); 6,51 (1H, d, J=1,0Hz); 6,57 (1H, d, J=1,0Hz); 6,65 (2H, d, J=8,5Hz); 6,82 (2H, d, J=8,5Hz); 6,90 (1H, d, J=5,0Hz); 7,92 (1H, d, J=5,0Hz).

- (2) Sal sódico de 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.

P.F.: 184°-187°C

RMN (D₂O, δ) : 0,74 (3H, t, J=7,5Hz); 1,35-1,59 (2H, m); 2,42 (3H, s); 2,65 (2H, t, J=7,5Hz);

5,30 (2H, s); 6,44 (1H, d, J=1Hz); 6,51-6,63
(3H, m); 6,77 (2H, d, J=8Hz); 6,86 (1H, d, J=5Hz);
7,39 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 11

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma
técnica similar à descrita no Exemplo 1.

(1) 2-butil-3-[3-fluoro-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-
benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 106,5°-108°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,89 (3H, t, J=7,5Hz); 1,27-1,50
(2H, m); 1,62-1,81 (2H, m); 2,57 (3H, s); 2,89
(2H, t, J=7,5Hz); 5,60 (2H, s); 6,46 (1H, t,
J=3,0Hz); 6,94-7,04 (2H, m); 7,11 (1H, d, J=5,0Hz);
7,17-7,29 (2H, m); 7,41 (1H, t, J=8,5Hz); 8,18
(1H, d, J=5,0Hz).

(2) 2-butil-3-[4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-
-2-fluorobenzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,85 (3H, t, J=7,5Hz); 1,25-1,47
(2H, m); 1,59-1,78 (2H, m); 2,57 (3H, s); 2,86
(2H, t, J=7,5Hz); 5,62 (2H, s); 6,58 (1H, d,
J=4,5Hz); 6,89-7,16 (2H, m); 6,93 (1H, d,

J=4,5Hz); 7,10 (1H, d, J=5,0Hz); 7,40 (1H, dd,
J=10,0Hz & 1,0Hz); 8,18 (1H, d, J=5,0Hz).

- (3) 3-[[2-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]piridin-
-5-il]metil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5,b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,88 (3H, t, J=7,5Hz); 1,27-1,49
(2H, m); 1,61-1,80 (2H, m); 2,55 (3H, s); 2,90
(2H, t, J=7,5Hz); 5,56 (2H, s); 6,72 (1H, d,
J=1,5Hz); 7,09 (1H, d, H=5,0Hz); 7,17 (1H, d,
J=8,5Hz); 7,58 (1H, d, J=1,5Hz); 7,60 (1H, dd,
J=8,5Hz & 1,0Hz); 8,15 (1H, d, J=5,0Hz); 8,31
(1H, d, J=1,0Hz).

- (4) 3-[3-bromo-4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-
benzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,83 (3H, t, J=7,5Hz); 1,25-1,45
(2H, m); 1,56-1,72 (2H, m); 2,58 (3H, s); 2,88
(2H, t, J=7,5Hz); 5,63 (2H, s); 6,62 (1H, d,
J=4,5Hz); 7,01 (1H, d, J=4,5Hz); 7,12 (1H, d,
J=5,0Hz); 7,18 (1H, dd, J=8,5Hz & 1,0Hz); 7,42
(1H, d, J=8,5Hz); 7,69 (1H, d, J=1,0Hz); 8,19
(1H, d, J=5,0Hz).

- (5) 2-butil-3-[4-[2-ciano-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-
benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,87 (3H, t, J=7,5Hz); 1,22-1,45

(2H, m); 1,57-1,76 (2H, m); 2,57 (3H, s); 2,83 (2H, t, J=7,5Hz); 5,58 (2H, s); 6,58 (1H, d, J=4Hz); 7,06-7,33 (6H, m); 8,18 (1H, d, J=5Hz).

(6) 7-metil-2-propil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-4-vinil-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 1,59-1,82 (2H, m); 2,60 (3H, s); 2,72 (2H, t, J=7,5Hz); 4,96 (1H, dd, J=11Hz & 1Hz); 5,32-5,50 (3H, m); 6,50 (1H, dd, J=11Hz, 17,5Hz); 6,83-6,90 (2H, m); 6,89-7,08 (5H, m); 8,05 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 12

Durante 4 horas agitou-se, à temperatura ambiente e sob atmosfera de hidrogênio à pressão de 3 atmosferas uma mistura de 40 mg de 7-metil-2-propil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-4-vinil-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 10 mg de paládio a 10% sobre carvão e 5 ml de metanol. Após filtração, evaporou-se o filtrado no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em camada fina utilizando como agente de eluição diclorometano/metanol (5:1). Obtiveram-se 20 ml de 3-[4-[4-etil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 0,99 (3H, t, J=7,5Hz); 1,21 (3H, t, J=7,5Hz); 1,64-1,87 (2H, m); 2,44-2,60

(2H, m); 2,64 (3H, s); 2,80 (2H, t, J=7,5Hz);
5,46 (2H, s); 6,67-6,76 (2H, m); 6,97-7,13
(5H, m); 8,13 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 13

Durante 2 dias agitou-se, à temperatura de 120°C e sob atmosfera de azoto uma mistura de 260 mg de 3-[4-(2-ciano-1-pirrolil)-3-metil-benzil-7-metil-3-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 183 mg de azida sódica, 484 mg de cloridrato de trietilamina e 5 ml de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona. Verteu-se a mistura em 25 ml de água e ajustou-se o pH até 4 com ácido clorídrico a 7%. Extraíu-se a mistura com acetato de etilo e lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em camada fina utilizando como agente de eluição diclorometano/metanol (6:1). Obtiveram-se 225 mg de 7-metil-3-[3-metil-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil)benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,96 (3H, t, J=7,5Hz); 1,67-2,00
(5H, m); 2,72 (3H, s); 2,98 (2H, t, J=7,5Hz);
5,54 (2H, s); 6,36-6,43 (1H, m); 6,77-6,84
(1H, m); 6,93-7,22 (5H, m); 8,29 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 14

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 13.

- (1) 1-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butyl-6-etoxicarbonil-1H-benzimidazol.
- RMN (CD_3OD , δ) : 0,91 (3H, t, J=7,5Hz); 1,23-1,53 (5H, m); 1,65-1,86 (2H, m); 2,92 (2H, t, J=7,5Hz); 4,35 (2H, q, J=7,5Hz); 5,59 (2H, s); 6,65 (1H, d, J=1Hz); 7,01-7,20 (5H, m); 7,69 (1H, d, J=8Hz); 7,95 (1H, dd, J=8Hz & 1Hz); 8,10 (1H, d, J=1Hz).
- (2) 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butyl-5-metoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
- P.F.: 235°-241°C
- RMN ($CDCl_3 + CD_3OD$, δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 1,38-1,51 (2H, m); 1,63-1,85 (2H, m); 2,75-2,90 (2H, tal como, J=7,5Hz); 3,98 (3H, s); 5,48 (2H, s); 6,72 (1H, d, J=9Hz); 6,91 (1H, d, J=1Hz); 7,01 (1H, d, J=1Hz); 7,15-7,32 (4H, m); 7,89 (1H, d, J=9Hz).
- (3) 2-butyl-3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina
- RMN ($CDCl_3$, δ) : 0,82 (3H, t, J=7,5Hz); 1,19-1,46 (2H, m); 1,59-1,81 (2H, m); 2,78 (2H, t, J=7,5Hz); 5,48 (2H, s); 6,83-7,0 (2H, m); 7,00-7,38 (5H, m); 7,98 (2H, d, J=8Hz); 8,37 (2H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 15

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3.

- (1) Sal sódico de 2-butil-3-[3-fluoro-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina
 P.F.: 93^o-131^oC
 RMN (D₂O, δ) : 0,66 (3H, t, J=7,5Hz); 1,03-1,25 (2H, m); 1,32-1,52 (2H, m); 2,45 (3H, s); 2,72 (2H, t, J=7,5Hz); 5,35 (2H, s); 6,32 (1H, t, J=3,5Hz); 6,63-6,80 (4H, m); 6,89 (1H, d, J=5,0Hz); 6,94 (1H, t, J=8,0Hz); 7,91 (1H, d, J=5,0Hz).
- (2) Sal sódico de 2-butil-3-[4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-2-fluorobenzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 129^o-151^oC
 RMN (D₂O, δ) : 0,52 (3H, t, J=7,5Hz); 0,90-1,12 (2H, m); 1,20-1,41 (2H, m); 2,32 (3H, s); 2,65 (2H, t, J=7,5Hz); 5,37 (2H, s); 6,11 (1H, d, J=4,0Hz); 6,50 (1H, d, J=8,0Hz); 6,61 (1H, d, J=4,0Hz); 6,68 (1H, d, J=8,0Hz); 6,75-6,87 (2H, m); 7,91 (1H, d, J=5,0Hz).
- (3) Sal sódico de 3-[[2-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]piridin-5-il]metil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 155^o-170,5^oC
 RMN (D₂O, δ) : 0,72 (3H, t, J=7,5Hz); 1,09-1,33

(2H, m); 1,40-1,58 (2H, m); 2,48 (3H, s); 2,81 (2H, t, J=7,5Hz); 5,43 (2H, s); 6,61 (1H, d, J=9,0Hz); 6,64 (1H, d, J=1,5Hz); 6,95 (1H, d, J=5,0Hz); 6,97 (1H, d, J=1,5Hz); 7,30 (1H, dd, J=9,0Hz & 1,0Hz); 7,93 (1H, d, J=5,0Hz); 8,13 (1H, d, J=1,0Hz).

- (4) Sal sódico de 3-[3-bromo-4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 142°-169°C

RMN (D₂O, δ) : 0,50 (3H, t, J=7,5Hz); 0,89-1,11 (2H, m); 1,21-1,42 (2H, m); 2,38 (3H, s); 2,70 (2H, t, J=7,5Hz); 5,39 (2H, s); 6,21 (1H, d, J=4,5Hz); 6,72 (1H, d, J=4,5Hz); 6,84 (1H, d, J=5,0Hz); 7,04 (2H, s); 7,29 (1H, s); 7,97 (1H, d, J=5,0Hz).

- (5) Sal sódico de 2-butil-3-[4-[2-ciano-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,60 (3H, t, J=7,5Hz); 0,97-1,20 (2H, m); 1,20-1,41 (2H, m); 2,44 (3H, s); 2,71 (2H, t, J=7,5Hz); 5,38 (2H, s); 6,72 (1H, d, J=4Hz); 6,88-7,08 (6H, m); 7,97 (1H, d, J=5Hz).

4.

- (6) Sal sódico de 7-metil-3-[3-metil-4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.
 P.F.: 125°-128°C
 RMN (D₂O, δ) : 0,80 (3H, t, J=7,5Hz); 1,40-1,70 (5H, m); 2,51 (3H, s); 2,77 (2H, t, J=7,5Hz); 5,38 (2H, s); 6,32-6,41 (1H, m); 6,59-6,68 (1H, m); 6,68-6,82 (2H, m); 6,82-6,96 (2H, m); 7,00 (1H, d, J=5Hz); 8,01 (1H, d, J=5Hz).
- (7) Sal sódico de 2-butil-3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 190°-193°C
 RMN (D₂O, δ) : 0,62 (3H, t, J=7,5Hz); 0,96-1,19 (2H, m); 1,32-1,56 (2H, m); 2,60 (2H, t, J=7,5Hz); 5,30 (2H, s); 6,41 (1H, d, J=2Hz); 6,52 (1H, d, J=2Hz); 6,62 (2H, d, J=8Hz); 6,81 (2H, d, J=8Hz); 7,10 (1H, dd, J=5Hz & 8Hz); 7,85 (1H, dd, J=8Hz & 1Hz); 8,06 (1H, dd, J=5Hz & 1Hz).
- (8) Sal sódico de 7-metil-2-propil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-4-vinil-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.
 RMN (D₂O, δ) : 0,79 (3H, t, J=7,5Hz); 1,40-1,64 (2H, m); 2,52 (3H, s); 2,63-2,85 (2H, m); 5,00-5,12 (1H, m); 5,32-5,60 (3H, m); 6,42-7,14 (8H, m); 7,92-8,05 (1H, m).

(9) Sal sódico de 3-[4-[4-etil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,84 (3H, t, $J=7,5Hz$); 1,17 (3H, t, $J=7,5Hz$); 1,50-1,70 (2H, m); 2,39-2,64 (5H, m); 2,70-2,87 (2H, m); 5,48 (2H, s); 6,58-6,70 (2H, m); 6,83 (2H, d, $J=8Hz$); 6,94 (2H, d, $J=8Hz$); 7,12 (1H, d, $J=5Hz$); 8,08 (1H, d, $J=5Hz$).

EXEMPLO 16

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando técnicas similares às descritas nos Exemplos 1 e 3, sucessivamente.

(1) Sal sódico de 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butil-3H-imidazo[4,5-d]pirimidina.

RMN (D_2O , δ) : 0,60 (3H, t, $J=7,5Hz$); 0,93-1,21 (2H, m); 1,32-1,58 (2H, m); 2,65 (2H, t, $J=7,5Hz$); 5,31 (2H, s); 6,39 (1H, d, $J=1Hz$); 6,48 (1H, d, $J=1Hz$); 6,70 (2H, d, $J=8Hz$); 6,91 (2H, d, $J=8Hz$); 8,69 (1H, s); 8,82 (1H, s).

(2) Sal sódico de 1-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butil-tieno[3,4-d]imidazol.

RMN (D_2O , δ) : 0,72 (3H, t, J=7Hz); 1,19 (2H, m);
 1,50 (2H, m); 2,60 (2H, t, J=7Hz); 4,95 (2H, s);
 6,00 (1H, s); 6,44 (1H, s); 6,64 (2H, d, J=9Hz);
 6,80 (2H, d, J=9Hz).

- (3) Sal sódico de 1-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butil-4-cloro-5-hidróximetilimidazol.

RMN (D_2O , δ) : 6,69 (3H, t, J=7Hz); 1,11 (2H, m);
 1,40 (2H, m); 2,47 (2H, t, J=7Hz); 4,43 (2H, s);
 5,20 (2H, s); 6,69 (1H, d, J=2Hz); 6,77 (1H, d,
 J=2Hz); 6,86 (4H, s).

EXEMPLO 17

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando técnicas similares às descritas nos Exemplos 13 e 3, sucessivamente.

- (1) Sal sódico de 3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butil-5-cloro-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,63 (3H, t, J=7,5Hz); 0,94-1,19
 (2H, m); 1,33-1,55 (2H, m); 2,61 (2H, t, J=7,5Hz);
 5,20 (2H, s); 6,38 (1H, d, J=1Hz); 6,57 (1H, d,
 J=1Hz); 6,68 (2H, d, J=8Hz); 6,84 (2H, d, J=8Hz);
 6,93 (1H, d, J=8Hz); 7,69 (1H, d, J=8Hz).

- (2) Sal sódico de 2-butil-3-[4-[4-t-butil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 188°-195°C

RMN (D₂O, δ) : 0,61 (3H, t, J=7,5Hz); 0,85-1,18 (11H, m); 1,30-1,50 (2H, m); 2,44 (3H, s); 2,63 (2H, t); 5,31 (2H, s); 6,38 (1H, d); 6,57 (1H, d); 6,68 (2H, d, J=8Hz); 6,84 (2H, d, J=8Hz); 6,92 (1H, d, J=5Hz); 7,93 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 18

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1.

- (1) Uma mistura de 3-[4-[2-bromo-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina e de 3-[4-[2-bromo-1-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,61-1,86 (2H, m); 2,57 (3H, s); 2,83 (2H, t, J=7,5Hz); 3,70 (3H, s); 5,51 (2H, s); 7,05-7,26 (5H, m); 7,51 (1H, s); 8,16 (1H, d, J=5Hz).

- (2) 3-[4-[1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 1,02 (3H, t, J=7,5Hz);
1,71-1,93 (2H, m); 2,91 (2H, t, J=7,5Hz); 2,65
(3H, s); 2,91 (2H, t, J=7,5Hz); 3,75 (3H, s);
5,51 (2H, s); 6,72 (1H, d, J=2Hz); 7,03 (2H, d,
J=9Hz); 7,11 (1H, d, J=5Hz); 7,20 (2H, d, J=9Hz);
7,33 (1H, d, J=2Hz); 8,19 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 19

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3.

- (1) Uma mistura de sal sódico de 3-[4-[2-bromo-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina e de sal sódico de 3-[4-[2-bromo-1-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 83°-85°C

RMN (D₂O, δ) : 0,63 (3H, t, J=7,5Hz); 1,27-1,52
(2H, m); 2,31 (3H, s); 2,59 (2H, t, J=7,5Hz);
3,23 (3H, s); 5,24 (2H, s); 6,67-6,90 (5H, m);
7,18 (1H, s); 7,88 (1H, d, J=5Hz).

(2) Sal sódico de 3-[4-[1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 140^o-143^oC

RMN (D₂O, δ) : 0,78 (3H, t, J=7,5Hz); 1,40-1,65 (2H, m); 2,48 (3H, s); 2,64 (2H, t, J=7,5Hz); 3,58 (3H, s); 5,28 (2H, s); 6,52 (1H, d, J=2Hz); 6,73 (2H, d, J=9Hz); 6,88 (2H, d, J=9Hz); 6,99 (1H, d, J=5Hz); 7,05 (1H, d, J=2Hz); 7,97 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 20

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1.

(1) 7-metil-3-[4-[4-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 9,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,62-1,84 (2H, m); 2,09 (3H, s); 2,56 (3H, s); 2,83 (2H, t, J=7,5Hz); 5,52 (2H, s); 6,67 (1H, d, J=1,0Hz); 6,99 (1H, d, J=1,0Hz); 7,09 (1H, d, J=5,0Hz); 7,18 (4H, s); 8,18 (1H, d, J=5,0Hz).

(2) 7-metil-3-[4-[5-metil-tio-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 181^o-183^oC

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,91 (3H, t, J=7,5Hz); 1,57-1,78 (2H, m); 2,18 (3H, s); 2,57 (3H, s); 2,81 (2H, t, J=7,5Hz); 5,60 (2H, s); 6,51 (1H, d, J=5Hz); 6,91 (1H, d, J=5Hz); 7,22 (4H, tal como s); 8,19 (1H, d, J=5Hz).

(3) 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 1,31 (3H, t, J=7,5Hz); 2,60 (3H, s); 2,62 (3H, s); 2,81 (2H, q, J=7,5Hz); 5,50 (2H, s); 6,83 (1H, d, J=1Hz); 6,90-6,98 (2H, m); 7,03-7,20 (4H, m).

EXEMPLO 21

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 13.

(1) 7-metil-3-[4-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 184^o-186^oC

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz); 1,57-1,79 (2H, m); 1,99 (3H, s); 2,57 (3H, s); 2,82 (2H, t, J=7,5Hz); 5,60 (2H, s); 6,18 (1H, d, J=4,5Hz);

6,80 (1H, d, J=4,5Hz); 7,10 (1H, d, J=5,0Hz);
7,22 (4H, s); 8,19 (1H, d, J=5,0Hz).

(2) 3-[4-[3-cloro-2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 190,5°-192,5°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz); 1,56-1,79
(2H, m); 1,98 (3H, s); 2,57 (3H, s); 2,82 (2H, t,
J=7,5Hz); 5,60 (2H, s); 6,90 (1H, s); 7,11 (1H,
d, J=5,0Hz); 7,24 (4H, s); 8,18 (1H, d, J=5,0Hz).

EXEMPLO 22

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3.

(1) Sal sódico de 7-metil-3-[4-[4-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D₂O, δ) : 0,74 (3H, t, J=7,5Hz); 1,35-1,58
(2H, m); 1,97 (3H, s); 2,43 (3H, s); 2,63 (2H, t,
J=7,5Hz); 5,26 (2H, s); 6,25 (1H, d, J=1,0Hz);
6,51 (1H, d, J=1,0Hz); 6,58 (2H, d, J=9,0Hz);
6,73 (2H, d, J=9,0Hz); 6,87 (1H, d, J=5,0Hz);
7,89 (1H, d, J=5,0Hz).

- (2) Sal sódico de 7-metil-3-[4-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
- RMN (D_2O , δ) : 0,66 (3H, t, J=7,5Hz); 1,23-1,48 (2H, m); 1,62 (3H, s); 2,35 (3H, s); 2,65 (2H, t, J=7,5Hz); 5,27 (2H, s); 5,97 (1H, d, J=4,5Hz), 6,59 (1H, d, J=4,5Hz); 6,71 (2H, d, J=9,0Hz); 6,76 (1H, d, J=5,0Hz); 6,89 (2H, d, J=9,0Hz); 7,85 (1H, d, J=5,0Hz).
- (3) Sal sódico de 3-[4-[3-cloro-2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
- RMN (D_2O , δ) : 0,57 (3H, t, J=7,5Hz); 1,22-1,48 (2H, m); 1,36 (3H, s); 2,29 (3H, s); 2,61 (2H, t, J=7,5Hz); 5,27 (2H, s); 6,48 (1H, s); 6,58 (2H, d, J=9,0Hz); 6,71 (1H, t, J=5,0Hz); 6,87 (2H, d, J=9,0Hz); 7,82 (1H, d, J=5,0Hz).
- (4) Sal sódico de 7-metil-3-[4-[5-metil-tio-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
- RMN (D_2O , δ) : 0,68 (3H, t, J=7,5Hz); 1,25-1,55 (2H, m); 1,79 (3H, s); 2,40 (3H, s); 2,69 (3H, t, J=7,5Hz); 5,38 (2H, s); 6,35 (1H, d, J=5Hz); 6,68 (1H, d, J=5Hz); 6,85 (2H, d, J=8Hz); 6,95 (2H, d, J=8Hz); 7,93 (1H, d, J=5Hz).

(5) Sal sódico de 3-[4-[-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.

RMN (D_2O , δ) : 1,13 (3H, t, J=7,5Hz); 2,39 (3H, s);
2,42 (3H, s); 2,72 (2H, q, J=7,5Hz); 5,38 (2H, s);
6,59-6,67 (2H, m); 6,70 (2H, d, J=8Hz); 6,81-6,93
(3H, m).

EXEMPLO 23

O composto seguinte obteve-se utilizando técnicas similares às descritas nos Exemplos 1 e 3, sucessivamente.

Sal sódico de 2-butil-7-metil-3-[4-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,69 (3H, t, J=7Hz); 1,16 (2H, m);
1,40 (2H, m); 1,88 (3H, s); 2,50 (3H, s); 2,78
(2H, t, J=7Hz); 5,43 (2H, s); 6,11 (1H, d, J=4Hz);
6,60 (1H, d, J=4Hz); 6,90 (2H, d, J=8Hz); 7,00
(2H, d, J=8Hz); 7,03 (1H, d, J=5Hz); 8,03 (1H, d,
J=5Hz).

EXEMPLO 24

Durante 16 horas agitou-se, à temperatura de 125°C, uma mistura de 315 mg de azida de trimetilestanho e 155,3 mg de 3-[4-[2-ciano-4-difluorometil-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina em 3 ml de xileno e concentrou-se no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 2 ml de metanol e tratou-se a solução metanólica com 0,3 ml de uma solução aquosa de ácido clorídrico 8,9N. Ajustou-se o pH da solução até 5 com uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio e concentrou-se depois no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em camada fina obtendo-se 60 mg de 3-[4-[4-formil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de um sólido amorfo.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,63-1,87 (2H, m); 2,57 (3H, s); 2,82 (2H, t, J=7,5Hz); 5,54 (2H, s); 6,90 (1H, d, J=1Hz); 7,09 (1H, d, J=5Hz); 7,17 (2H, d, J=8Hz); 7,25 (2H, d, J=8Hz); 7,93 (1H, d, J=1Hz); 8,16 (1H, d, J=5Hz); 9,78 (1H, s).

EXEMPLO 25

O composto seguinte obteve-se utilizando técnicas similares às descritas na Preparação 55 e no Exemplo 3, sucessivamente.

Sal sódico de 3-[4-[4-hidroximetil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,81 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,44-1,68 (2H, m); 2,56 (3H, s); 2,76 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 4,56 (2H, s); 5,44 (2H, s); 6,72 (1H, d, $J=1\text{Hz}$); 6,76-6,94 (5H, m); 7,09 (1H, d, $J=5\text{Hz}$); 8,03 (1H, d, $J=5\text{Hz}$).

EXEMPLO 26

A uma suspensão de 10,33 g de 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina em 100 ml de etanol adicionaram-se 10 ml de ácido clorídrico concentrado e 200 ml de metanol. Utilizando um banho quente de água, aqueceu-se a mistura até uma temperatura compreendida entre 40° e 50°C . Concentrou-se a solução resultante até metade do volume sobre pressão reduzida. Recolheu-se o precipitado resultante por filtração, lavou-se com 50 ml de etanol e secou-se sobre pentóxido de fósforo obtendo-se 7,70 g de cloridrato de 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de um pó cor de creme.

P.F.: $140^\circ-143^\circ\text{C}$

RMN ($DMSO-d_6$, δ) : 0,98 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,76 (2H, m); 2,71 (3H, s); 3,19 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$);

5,78 (2H, s); 7,02 (1H, d, J=1Hz); 7,29 e 7,40 (4H, ABq, J=8,5Hz); 7,42-7,48 (3H, m); 8,48 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 27

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1.

(1) 7-metil-2-propil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-4-trifluoro metil-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,96 (3H, t, J=7Hz); 1,76 (2H, dt, J=7Hz, 7Hz); 2,57 (3H, s); 2,85 (2H, t, J=7Hz); 5,57 (2H, s); 7,08 (1H, s); 7,21 (2H, d, J=8Hz); 7,31 (2H, d, J=8Hz); 7,85 (1H, s); 8,18 (1H, d, J=5Hz).

(2) 5,7-dimetil-3-[4-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 242^o-243^oC

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,88 (3H, t, J=7Hz); 1,65 (2H, dt, J=7Hz, 7Hz); 2,00 (3H, s); 2,52 (3H, s); 2,53 (3H, s); 2,76 (2H, t, J=7Hz); 5,56 (2H, s); 6,18 (1H, d, J=4Hz); 6,80 (1H, d, J=4Hz); 6,97 (1H, s); 7,21 (4H, s).

- (3) 3-[4-[2,3-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 212°-215°C
RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz); 1,58-1,80 (2H, m); 1,91 (3H, s); 2,06 (3H, s); 2,57 (3H, s); 2,82 (2H, t, J=7,5Hz); 5,60 (2H, s); 6,70 (1H, s); 7,10 (1H, d, J=5,0Hz); 7,18 (2H, d, J=9,0Hz); 7,24 (2H, d, J=9,0Hz); 8,20 (1H, d, J=5,0Hz).
- (4) 3-[4-[2-cloro-3-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 213°-215°C
RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz); 1,59-1,81 (2H, m); 2,10 (3H, s); 2,57 (3H, s); 2,82 (2H, t, J=7,5Hz); 5,60 (2H, s); 6,85 (1H, s); 7,10 (1H, d, J=5,0Hz); 7,23 (4H, s); 8,18 (1H, d, J=5,0Hz).
- (5) 3-[4-[2-bromo-3-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 214°-216°C
RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz); 1,58-1,80 (2H, m); 2,08 (3H, s); 2,57 (3H, s); 2,81 (2H, t, J=7,5Hz); 5,60 (2H, s); 6,85 (1H, s); 7,11 (1H, d, J=5Hz); 7,16-7,30 (4H, m); 8,19 (1H, d, J=5Hz).

- (6) 2-etil-5,7-dimetil-3-[4-[5-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 261^o-263^oC

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,20 (3H, t, J=7Hz); 2,00 (3H, s);
2,52 (3H x 2, s); 2,79 (2H, q, J=7Hz); 5,55
(2H, s); 6,18 (1H, d, J=4Hz); 6,81 (1H, d, J=4Hz);
6,96 (1H, s); 7,20 (4H, s).

- (7) 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-etil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 210^o-213^oC

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,29 (3H, t, J=8Hz); 2,57 (3H, s);
2,87 (2H, t, J=8Hz); 5,53 (2H, s); 6,89 (1H, d,
J=2Hz); 7,09 (1H, d, J=4Hz); 7,20 (2H, d, J=7Hz);
7,24 (2H, d, J=7Hz); 7,46 (1H, d, J=2Hz); 8,18
(1H, d, J=4Hz).

- (8) 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 188^o-193^oC

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,96 (3H, t, J=7,5Hz); 1,65-1,88
(2H, m); 2,85 (2H, t, J=7,5Hz); 5,59 (2H, s);
6,89 (1H, d, J=1Hz); 7,15-7,32 (5H, m); 7,45
(1H, d, J=1Hz); 8,03 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz); 8,32
(1H, dd, J=5Hz, 1Hz).

- (9) 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 217^o-219^oC
RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,60-1,82 (2H, m); 2,5 (6H); 2,76 (2H, t, J=7,5Hz); 5,51 (2H, s); 6,90 (1H, d, J=1Hz); 6,96 (1H, s); 7,15 (2H, d, J=9Hz); 7,25 (2H, d, J=9Hz); 7,45 (1H, d, J=1Hz).
- (10) 3-[4-[2-cloro-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,94 (3H, t, J=7,5Hz); 1,63-1,85 (2H, m); 2,56 (3H, s); 2,81 (2H, t, J=7,5Hz); 3,69 (3H, s); 5,51 (2H, s); 7,04-7,28 (5H, m); 7,50 (1H, s); 8,17 (1H, d, J=5Hz).
- (11) 3-[4-[5-bromo-1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,89 (3H, t, J=8Hz); 1,04 (3H, t, J=8Hz); 1,66 (2H, m); 2,56 (3H, s); 2,81 (2H, t, J=8Hz); 3,78 (2H, t, J=8Hz); 5,59 (2H, s); 6,76 (1H, s); 7,08 (1H, d, J=4Hz); 7,21 (2H, d, J=7Hz); 7,32 (2H, d, J=7Hz); 8,18 (1H, d, J=4Hz).
- (12) 3-[4-[1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl_3 - CD_3OD , δ) : 0,96 (3H, t, J=7Hz); 1,20 (3H, t, J=7Hz); 1,75 (2H, m); 2,64 (3H, s); 2,88 (2H, t, J=7Hz); 3,78 (2H, t, J=7Hz); 5,58 (2H, s); 6,62 (1H, d, J=2Hz); 6,86 (1H, d, J=2Hz); 7,11 (1H, d, J=5Hz); 7,17 (2H, d, J=7Hz); 7,26 (2H, d, J=7Hz); 8,18 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 28

A uma solução agitada de 48 mg de 2-butil-7-metilimidazo[4,5-b]piridina em 5,0 ml de dimetil-sulfóxido adicionaram-se 10 mg de hidreto de sódio em dispersão oleosa a 60% e agitou-se a mistura durante 30 minutos à temperatura ambiente. À mistura resultante adicionou-se uma solução de 139 mg de 4-etoxicarbonil-1-(4-metanossulfoniloximetil-fenil)-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)pirrol em 2 ml de dimetil-sulfóxido. Agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente e verteu-se sobre uma solução saturada de cloreto de sódio. Extraíu-se a mistura com acetato de etilo, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em camada fina preparativa obtendo-se 123 mg de 2-butil-3-[4-[4-etoxicarbonil-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de um óleo viscoso incolor.

RMN (CDCl_3 , δ) : 0,88 (3H, t, J=8Hz); 1,36 (3H, t, J=8Hz); 1,24-1,41 (2H, m), 1,71 (2H, m); 2,70

(3H, s); 2,74 (2H, t, J=8Hz); 4,30 (2H, q, J=8Hz);
5,44 (2H, s); 6,86-7,35 (20H, m); 7,40 (1H, d,
J=1,5Hz); 7,48 (1H, d, J=1,5Hz); 8,20 (1H, d,
J=8Hz).

EXEMPLO 29

Uma mistura de 115 mg de 2-butil-3-[4-[4-etoxicarbonil-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 0,25 ml de ácido clorídrico concentrado e 20 ml de metanol agitou-se durante 2 horas e concentrou-se sobre pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em camada fina obtendo-se 53 mg de 2-butil-3-[4-[4-etoxicarbonil-2-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de um óleo viscoso incolor.

RMN (CDCl_3 - CD_3OD , δ) : 0,93 (3H, t, J=8Hz); 1,36
(3H, t, J=8Hz); 1,42 (2H, m); 1,73 (2H, m); 2,69
(3H, s); 2,90 (2H, t, J=8Hz); 4,31 (2H, t, J=8Hz);
5,60 (2H, s); 7,14 (1H, d, J=8Hz); 7,17-7,31
(6H, m); 8,18 (1H, d, J=8Hz).

EXEMPLO 30

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3.

(1) Sal sódico de 7-metil-2-propil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-4-trifluorometil-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,56 (3H, t, J=7Hz); 1,39 (2H, dt, J=7,7Hz); 2,35 (3H, s); 2,56 (2H, t, J=7Hz); 5,21 (2H, s); 6,57 (2H, d, J=8Hz); 6,67-6,83 (5H); 7,79 (1H, d, J=8Hz).

(2) Sal sódico de 5,7-dimetil-3-[4-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,69 (3H, t, J=7Hz); 1,37 (2H, m); 1,80 (3H, s); 2,37 (6H, s); 2,67 (2H, t, J=7Hz); 5,34 (2H, s); 6,07 (1H, d, J=4Hz); 6,60 (1H, d, J=4Hz); 6,71 (1H, s); 6,84 (2H, d, J=8Hz); 6,96 (2H, d, J=8Hz).

(3) Sal sódico de 3-[4-[2,3-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 123°-129,5°C

RMN (D_2O , δ) : 0,63 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,22-1,52
(2H, m); 1,45 (3H, s); 1,82 (3H, s); 2,35 (3H, s);
2,65 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 5,30 (2H, s); 6,48 (1H, s);
6,65 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 6,77 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$);
6,88 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 7,87 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$).

- (4) Sal sódico de 3-[4-[2-cloro-3-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,48 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,12-1,39
(2H, m); 1,60 (3H, s); 2,26 (3H, s); 2,51 (2H, t,
 $J=7,5\text{Hz}$); 5,21 (2H, s); 6,46 (1H, s); 6,58-6,71
(3H, m); 6,83 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 7,81 (1H, d,
 $J=5,0\text{Hz}$).

- (5) Sal sódico de 3-[4-[2-bromo-3-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,50 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,10-1,49
(2H, m); 1,62 (3H, s); 2,26 (3H, s); 2,50 (2H, t,
 $J=7,5\text{Hz}$); 5,22 (2H, s); 6,50 (1H, s); 6,57-6,72
(3H, m); 6,83 (2H, d, $J=9\text{Hz}$); 7,83 (1H, d, $J=5\text{Hz}$).

- (6) Sal sódico de 3-etil-5,7-dimetil-3-[4-metil-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 177^o-181^oC

RMN (D₂O, δ) : 1,00 (3H, t, J=7Hz); 1,63 (3H, s);
2,26 (3H, x 2, s); 2,65 (2H, q, J=7Hz); 5,76
(2H, s); 5,96 (1H, d, J=3Hz); 6,46 (1H, s); 6,59
(1H, d, J=3Hz); 6,72 (2H, d, J=8Hz); 6,90 (2H, d,
J=8Hz).

- (7) Sal sódico de 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-etil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D₂O, δ) : 1,11 (3H, t, J=7,5Hz); 2,43 (3H, s);
2,70 (2H, q, J=7,5Hz); 5,30 (2H, s); 6,44 (1H, d,
J=2Hz); 6,51-6,63 (3H, m); 6,78 (2H, d, J=9Hz);
6,89 (1H, d, J=5Hz); 7,88 (1H, d, J=5Hz).

- (8) Sal sódico de 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D₂O, δ) : 0,80 (3H, t, J=7,5Hz); 1,45-1,71
(2H, m); 2,70 (2H, t, J=7,5Hz); 5,40 (2H, s);
6,56-6,76 (4H, m); 6,86 (2H, d, J=9Hz); 7,22
(1H, dd, J=8Hz, 5Hz); 7,95 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz);
8,14 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz).

- (9) Sal sódico de 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,73 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,34-1,59 (2H, m); 2,33 (3H, s); 2,37 (3H, s); 2,64 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 5,30 (2H, s); 6,43 (1H, d, $J=1\text{Hz}$); 6,50-6,72 (4H, m); 6,80 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

(10) Sal sódico de 2-butil-3-[4-[4-etoxicarbonil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,68 (3H, t, $J=8\text{Hz}$); 1,17 (2H, t, $J=8\text{Hz}$); 1,15 (2H, m); 1,43 (2H, m); 2,44 (3H, s); 2,64 (2H, t, $J=8\text{Hz}$); 4,11 (2H, q, $J=8\text{Hz}$); 5,31 (2H, s); 6,71 (2H, d, $J=8\text{Hz}$); 6,88 (2H, d, $J=8\text{Hz}$); 6,90 (1H, d, $J=5\text{Hz}$); 6,96 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$); 6,98 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$); 7,90 (1H, d, $J=5\text{Hz}$).

(11) Sal sódico de 3-[4-[2-cloro-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,70 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,33-1,58 (2H, m); 2,37 (3H, s); 2,62 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 3,33 (3H, s); 6,74-6,93 (5H, m); 7,07 (1H, s); 7,93 (1H, d, $J=5\text{Hz}$).

(12) Sal sódico de 3-[4-[5-bromo-1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,45 (3H, t, J=7Hz); 0,58 (3H, t, J=7Hz); 1,35 (2H, m); 2,30 (3H, s); 2,63 (2H, t, J=7Hz); 3,20 (2H, m); 5,30 (2H, s); 6,56 (1H, s); 6,71 (1H, d, J=4Hz); 6,79 (2H, d, J=7Hz); 6,95 (2H, d, J=7Hz); 7,83 (1H, d, J=4Hz).

(13) Sal sódico de 3-[4-[1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,65 (3H, t, J=7Hz); 0,73 (3H, t, J=7Hz); 1,35 (2H, m); 2,32 (3H, s); 2,65 (2H, t, J=7Hz); 3,34 (2H, q, J=7Hz); 5,28 (2H, s); 6,57 (1H, d, J=1Hz); 6,75 (1H, d, J=1Hz); 6,76 (1H, d, J=5Hz); 6,82 (2H, d, J=8Hz); 6,89 (2H, d, J=8Hz); 7,83 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 31

Dissolveram-se 13,1 g de 7-metil-3-[4-[5-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina em 70 ml de etanol quente e adicionaram-se depois 3,2 ml de ácido clorídrico concentrado. Agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente e separou-se depois o precipitado por filtração no vácuo obtendo-se 11,7 g de um pó branco. Recristalizou-se este pó na mistura metanol/ácido clorídrico 1N obten-

do-se 9,13 g de cloridrato de 7-metil-3-[4-[5-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de cristais puros incolores.

P.F.: 241^o-243^oC

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,90 (3H, t, J=7Hz); 1,69 (2H, m); 2,00 (3H, s); 2,70 (3H, s); 3,18 (2H, t, J=7Hz); 5,82 (2H, s); 6,20 (1H, d, J=4Hz); 6,88 (1H, d, J=4Hz); 7,27 (2H, d, J=8Hz); 7,40 (2H, d, J=8Hz); 7,46 (1H, d, J=4Hz); 8,50 (1H, d, J=4Hz).

EXEMPLO 32

Durante 24 horas agitou-se, à temperatura de 125^oC, uma mistura de 540 mg de 3-[4-(2-ciano-3-furil)benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina e de 1,095 g de azida trimetil-estanho em 10 ml de xileno. Concentrou-se a mistura no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 15 ml de metanol e tratou-se a solução metanólica com 1 ml de uma solução metanólica 8,9N de ácido clorídrico durante 1 hora à temperatura ambiente. Ajustou-se o pH da mistura até 5 com uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida utilizando gel de sílica e como agente de eluição uma mistura de diclorometano/metanol (15:1 - 8:1). Obtiveram-se 525 mg de 7-metil-2-propil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-3-furil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina sob a forma de um sólido amorfo.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,95 (3H, t, J=7,5Hz); 1,64-1,87 (2H, m); 2,58 (3H, s); 2,83 (2H, t, J=7,5Hz); 5,55 (2H, s); 7,00 (1H, d, J=1Hz); 7,05 (1H, d, J=5Hz); 7,20 (2H, d, J=9Hz); 7,75 (2H, d, J=9Hz); 8,02 (1H, d, J=1Hz); 8,17 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 33

Em 1,3 ml de uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio dissolveram-se 520 mg de 7-metil-2-propil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-3-furil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina. Filtrou-se a solução e liofilizou-se o filtrado obtendo-se 505 mg do sal sódico de 7-metil-2-propil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-3-furil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D₂O, δ) : 0,75 (3H, t, J=7,5Hz); 1,36-1,60 (2H, m); 2,40 (3H, s); 2,60 (2H, t, J=7,5Hz); 5,21 (2H, s); 6,36 (1H, d, J=1Hz); 6,74 (2H, d, J=9Hz); 6,87 (1H, d, J=5Hz); 6,98 (2H, d, J=9Hz); 7,54 (1H, d, J=1Hz); 7,90 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 34

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1.

- (1) 2-butil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-3-benzo[b]furil]-benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 244°-248°C
 RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,88 (3H, t, J=7,5Hz); 1,28-1,49 (2H, m); 1,63-1,82 (2H, m); 2,91 (2H, t, J=7,5Hz); 5,59 (2H, s); 7,18-7,40 (5H, m); 7,58 (1H, d, J=7,5Hz); 7,62-7,75 (1H, m); 7,69 (2H, d, J=8,0Hz); 8,02 (1H, dd, J=9,0Hz e 0,5Hz); 8,33 (1H, dd, J=5,0Hz, 0,5Hz).
- (2) 2-butil-3-[4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-2-benzo[b]tienil]-benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 75°-77°C
 RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,87 (3H, t, J=7Hz); 1,36 (2H, m); 1,71 (2H, m); 2,86 (2H, t, J=7Hz); 5,54 (2H, s); 7,14 (2H, d, J=8Hz); 7,20-7,50 (5H); 7,72 (1H, m); 7,98-8,10 (2H); 8,30 (1H, d, J=5Hz).
- (3) 2-butil-3-[4-[1-bromo-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-indolizininil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 RMN (CDCl₃ - CD₃OD, δ) : 0,93 (3H, t, J=7Hz); 1,43 (2H, m); 1,79 (2H, m); 2,93 (2H, t, J=7Hz); 5,64 (2H, s); 6,86 (1H, dd, J=7Hz e 1Hz); 7,11 (1H, dd, J=7Hz e 8Hz); 7,21 (2H, d, J=8Hz); 7,32 (1H, m); 7,35 (2H, d, J=8Hz); 7,57 (1H, d, J=8Hz); 8,05 (1H, dd, J=8Hz e 1Hz); 8,36 (1H, dd, J=7Hz e 1Hz); 9,10 (1H, d, J=7Hz).

- (4) 2-butil-3-[4-[1-bromo-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-indolizininil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 RMN (CDCl_3 - CD_3OD , δ) : 0,92 (3H, t, J=7Hz); 1,44 (2H, m); 1,86 (2H, m); 3,02 (2H, t, J=7Hz); 5,62 (2H, s); 6,93 (1H, dd, J=7Hz); 7,17 (1H, ddd, J=1Hz, 7Hz e 8Hz); 7,24-7,45 (5H, m); 8,15 (2H, dt, J=1Hz e 7Hz); 8,43 (1H, dd, J=1Hz e 5Hz); 8,52 (1H, d, J=8Hz).
- (5) 3-[4-[2-cloro-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 224^o-226^oC
 RMN (DMSO-d_6 , δ) : 1,26 (3H, t, J=7,5Hz); 2,52 (6H, s); 2,81 (2H, q, J=7,5Hz); 3,69 (3H, s); 5,48 (2H, s); 6,96 (1H, s); 7,10 (2H, d, J=9Hz); 7,21 (2H, d); J=9Hz); 7,51 (1H, s).
- (6) 3-[4-[1,2-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 124^o-130^oC
 RMN (DMSO-d_6 , δ) : 0,92 (3H, t, J=7,5Hz); 1,61-1,83 (2H, m); 2,12 (3H, s); 2,56 (3H, s); 2,83 (2H, t, J=7,5Hz); 3,62 (3H, s); 5,50 (2H, s); 7,03-7,18 (5H, m); 7,30 (1H, s); 8,17 (1H, d, J=5Hz).
- (7) 7-metil-2-propil-3-[4-[1-propil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,63 (3H, t, J=8Hz); 0,88 (3H, t, J=8Hz); 1,45 (2H, m); 1,66 (2H, m); 2,56 (3H, s); 2,83 (2H, t, J=8Hz); 3,72 (2H, t, J=8Hz); 5,58 (2H, s); 6,58 (1H, d, J=4Hz); 7,07 (1H, d, J=4Hz); 7,09 (1H, d, J=5Hz); 7,10 (2H, d, J=9Hz); 7,20 (2H, d, J=9Hz); 8,17 (1H, d, J=5Hz).

- (8) 5,7-dimetil-2-etil-3-[4-[1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 252^o-254^oC

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,11 (3H, t, J=8Hz); 1,23 (3H, t, J=8Hz); 2,44 (3H, s); 2,47 (3H, s); 2,81 (2H, t, J=8Hz); 3,77 (2H, q, J=8Hz); 5,51 (2H, s); 6,58 (1H, d, J=3Hz); 6,95 (1H, s); 7,10 (1H, d, J=3Hz); 7,19 (2H, d, J=9Hz); 7,31 (2H, d, J=9Hz).

- (9) 3-[4-[1-izopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,90 (3H, t, J=8Hz); 1,28 (6H, d, J=8Hz); 1,70 (2H, m); 2,56 (3H, s); 2,88 (2H, t, J=8Hz); 4,07 (1H, m); 5,57 (2H, s); 6,61 (1H, d, J=3Hz); 7,09 (1H, d, J=5Hz); 7,19 (1H, d, J=3Hz); 7,22 (2H, d, J=9Hz); 7,29 (2H, d, J=9Hz); 8,17 (1H, d, J=5Hz).

- (10) 3-[4-[2-cloro-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]-benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 147°-150°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,91 (3H, t, J=7,5Hz); 1,60-1,81 (2H, m); 2,51 (6H, s); 2,77 (2H, t, J=7,5Hz); 3,70 (3H, s); 5,48 (2H, s); 6,96 (1H, s); 7,10 (2H, d, J=9Hz); 7,21 (2H, d, J=9Hz); 7,51 (1H, s).

(11) 5,7-dimetil-3-[4-[1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 209°-212°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,86 (3H, t, J=8Hz); 1,11 (3H, t, J=8Hz); 1,68 (2H, m); 2,50 (3H, s); 2,53 (3H, s); 2,75 (2H, t, J=8Hz); 3,78 (2H, q, J=8Hz); 5,55 (2H, s); 6,60 (1H, d, J=3Hz); 6,98 (1H, s); 7,10 (1H, d, J=3Hz); 7,17 (2H, d, J=9Hz); 7,31 (2H, d, J=9Hz).

EXEMPLO 35

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 28.

(1) 2-butil-3-[4-[5-cloro-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-3-tienil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CDCl₃, δ) : 0,88 (3H, t, J=6Hz); 1,38 (2H, m); 1,79 (2H, m); 2,85 (2H, t, J=6Hz); 5,52 (2H, s);

6,90-7,40 (21H); 8,14 (1H, d, J=8Hz); 8,43 (1H, dd, J=5Hz e 1Hz).

(2) 2-butyl-3-[4-[3-(1-trityl-1H-tetrazol-5-il)-2-imidazo[1,2-a]piridina]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 75°-77°C

RMN (CDCl₃, δ) : 0,88 (1,5H, t, J=7Hz); 0,97 (1,5H, t, J=7Hz); 1,18-1,60 (2H, m); 1,68-2,03 (2H, m); 2,76 (1H, t, J=7Hz); 3,05 (1H, t, J=7Hz); 5,52 (2H, s); 6,91 (1H, dd, J=1Hz e 7Hz); 7,06-7,63 (18H, m); 7,73 (1H, t, J=7Hz); 7,83 (2H, d, J=8Hz); 8,07 (2H, d, J=8Hz); 8,88 (1H, dd, J=1Hz e 8Hz); 9,09 (1H, d, J=8Hz).

EXEMPLO 36

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 29.

2-butyl-3-[4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-2-imidazo[1,2-a]piridil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (CD₃OD, δ) : 0,80 (3H, t, J=7Hz); 1,30 (2H, m); 1,66 (2H, m); 2,74 (2H, t, J=7Hz); 5,45 (2H, s); 6,86 (1H, t, J=7Hz); 7,04 (2H, d, J=8Hz); 7,18 (1H, d, J=5Hz); 7,23 (1H, d, J=5Hz); 7,31 (1H, br t, J=8Hz); 7,62 (2H, d, J=8Hz); 7,93 (1H, dd,

J=1Hz e 8Hz); 8,24 (1H, dd, J=1Hz e 7Hz); 8,40 (1H, d, J=8Hz).

EXEMPLO 37

Em 10 ml de 1,4-dioxano dissolveram-se 1,02 g de 2-butil-3-[4-[5-cloro-2-(1-tritil-1H-tetrazol-5-il)-3-tienil]-benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina e trataram-se com ácido clorídrico 1N durante 10 horas à temperatura ambiente. Neutralizou-se a mistura reaccional com uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio e concentrou-se no vácuo. Extraíu-se o resíduo com uma mistura de diclorometano/metanol (4:1) e evaporou-se o extracto no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida sobre gel de sílica. Obtiveram-se 640 mg de 2-butil-3-[4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-3-tienil]benzil]-3H-imidazo[,4,5-b]piridina.

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,87 (3H, t, J=6Hz); 1,37 (2H, m); 1,72 (2H, m); 2,86 (2H, t, J=6Hz); 5,54 (2H, s); 7,16 (2H, d, J=8Hz); 7,27 (1H, dd, J=8Hz e 5Hz); 7,40 (2H, d, J=8Hz); 8,02 (1H, dd, J=8Hz e 1Hz); 8,30 (1H, dd, J=5Hz e 1Hz).

EXEMPLO 38

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3.

- (1) Sal sódico de 3-[4-[2-cloro-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 107°-112°C
RMN (D₂O, δ) : 1,00 (3H, t, J=7,5Hz); 2,19 (3H, s);
2,23 (3H, s); 2,55 (2H, q, J=7,5Hz); 3,20 (3H, s);
5,19 (2H, s); 6,48 (1H, s); 6,66-6,84 (4H, m);
7,00 (1H, s).
- (2) Sal sódico de 3-[4-[1,2-dimetil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (D₂O, δ) : 0,78 (3H, t, J=7,5Hz); 1,40-1,62
(2H, m); 1,78 (3H, s); 2,46 (3H, s); 2,71 (2H, t,
J=7,5Hz); 3,45 (3H, s); 5,35 (2H, s); 6,73 (2H, d,
J=9Hz); 6,85 (2H, d, J=9Hz); 6,97 (1H, d, J=5Hz);
7,07 (1H, s); 7,98 (1H, d, J=5Hz).
- (3) Sal sódico de 7-metil-2-propil-3-[4-[1-propil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,28 (3H, t, J=8Hz); 0,62 (3H, t, J=8Hz); 1,07 (2H, m); 1,34 (2H, m); 2,37 (3H, s); 2,65 (2H, t, J=8Hz); 3,28 (2H, t, J=8Hz); 5,33 (2H, s); 6,53 (1H, d, J=3Hz); 6,68 (1H, d, J=3Hz); 6,78 (1H, d, J=5Hz); 6,89 (2H, d, J=9Hz); 6,94 (2H, d, J=9Hz); 7,90 (1H, d, J=5Hz).

- (4) Sal sódico de 5,7-dimetil-2-etil-3-[4-[1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,78 (3H, t, J=8Hz); 1,05 (3H, t, J=8Hz); 2,29 (6H, s); 2,67 (2H, q, J=8Hz); 3,40 (2H, q, J=8Hz); 5,79 (2H, s); 6,55 (1H, d, J=3Hz); 6,56 (1H, s); 6,78 (1H, d, J=3Hz); 6,86 (2H, d, J=9Hz); 6,91 (2H, d, J=9Hz).

- (5) Sal sódico de 3-[4-[1-izopropil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,68 (3H, t, J=8Hz); 0,92 (6H, d, J=7Hz); 1,40 (2H, m); 2,39 (3H, s); 2,69 (2H, t, J=7Hz); 3,82 (1H, m); 5,34 (2H, s); 6,56 (1H, d, J=3Hz); 6,84 (1H, d, J=5Hz); 6,85 (1H, d, J=3Hz); 6,91 (2H, d, J=9Hz); 6,98 (2H, d, J=9Hz); 7,90 (1H, d, J=5Hz).

- (6) Sal sódico de 5,7-dimetil-3-[4-[1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,64 (3H, t, J=8Hz); 0,80 (3H, t, J=8Hz); 1,35 (2H, m); 2,27 (3H, s); 2,31 (3H, s); 2,63 (2H, t, J=8Hz); 3,45 (2H, q, J=8Hz); 5,82 (2H, s); 6,56 (1H, d, J=3Hz); 6,61 (1H, s); 6,79 (1H, d, J=3Hz); 6,89 (2H, d, J=9Hz); 6,94 (2H, d, J=9Hz).

EXEMPLO 39

À temperatura ambiente agitou-se durante 3 horas sob atmosfera de hidrogénio à pressão de uma atmosfera uma mistura de 330 mg de 2-butil-3-[4-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-3-tienil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina, 103 mg de paládio a 10% sobre carvão, 261 mg de hidróxido de potássio e 15 ml de metanol. Filtrou-se a mistura reaccional através de celulose em pó e evaporou-se o filtrado no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em água e neutralizou-se com ácido clorídrico 1N. Separou-se o precipitado por filtração no vácuo obtendo-se 279 mg de 2-butil-3-[4-[2-(1H-tetrazol-5-il)-3-tienil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN ($DMSO-d_6$, δ) : 0,88 (3H, t, J=6Hz); 1,37 (2H, m); 1,71 (2H, m); 2,88 (2H, t, J=6Hz); 5,56 (2H, s); 7,19 (2H, d, J=8Hz); 7,24-7,40 (4H); 7,94 (1H, d,

J=5Hz); 8,03 (1H, dd, J=8Hz e 1Hz); 8,32 (1H, dd, J=5Hz e 1Hz).

EXEMPLO 40

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 39.

- (1) 2-butyl-3-[4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-2-indolizini]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 152^o-154^oC
 RMN (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 0,96 (3H, t, J=7Hz); 1,45 (2H, m); 1,80 (2H, m); 2,92 (2H, t, J=7Hz); 5,60 (2H, s); 6,66 (1H, s); 6,78 (1H, dt, J=1Hz e 7Hz); 6,98 (1H, ddd, J=1Hz, 7Hz e 8Hz); 7,18 (2H, d, J=7Hz); 7,34 (2H, d, J=7Hz); 7,35 (1H, m); 8,05 (1H, dd, J=8Hz e 1Hz); 8,35 (1H, dd, J=1Hz e 7Hz); 8,93 (1H, d, J=8Hz).
- (2) 2-butyl-3-[4-[1-(1H-tetrazol-5-il)-2-indolizini]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 183^o-185^oC
 RMN (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 0,93 (3H, t, J=7Hz); 1,43 (2H, m); 1,79 (2H, m); 2,97 (2H, t, J=7Hz); 5,63 (2H, s); 6,74 (1H, t, J=7Hz); 7,03 (1H, dd, J=7Hz

e 8Hz); 7,18 (2H, d, J=7Hz); 7,29 (1H, s); 7,40 (1H, m); 7,50 (2H, d, J=7Hz); 7,91 (1H, d, J=8Hz); 8,10 (2H, d, J=7Hz); 8,43 (1H, d, J=5Hz).

EXEMPLO 41

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1.

(1) 3-[4-[5-cloro-1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 213^o-214^oC

RMN (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1,01 (3H, t, J=7Hz); 1,18 (3H, t, J=7Hz); 1,80 (2H, m); 2,71 (3H, s); 2,95 (2H, t, J=7Hz); 3,89 (2H, q, J=7Hz); 5,63 (2H, s); 6,60 (1H, s); 7,15 (1H, d, J=5Hz); 7,22 (2H, d, (J=9Hz); 7,30 (2H, d, J=9Hz); 7,49 (1H, s); 8,23 (1H, d, J=5Hz).

(2) 3-[4-[5-cloro-1-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 190^o-191^oC

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,93 (3H, t, J=7Hz); 1,72 (2H, m); 2,57 (3H, s); 2,84 (2H, d, J=7Hz); 3,37 (3H, s); 5,58 (2H, s); 6,67 (1H, s); 7,10 (1H, d, J=5Hz);

7,22 (2H, d, J=9Hz); 7,37 (2H, d, J=9Hz); 8,18
(1H, d, J=5Hz).

- (3) 3-[4-[5-cloro-1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 254^o-261^oC (com decomposição)
RMN (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 1,17 (3H, t, J=7,5Hz); 1,34
(3H, t, J=7,5Hz); 2,61 (3H, s); 2,63 (3H, s);
2,89 (2H, q, J=7,5Hz); 3,88 (2H, q, J=7,5Hz);
5,58 (2H, s); 6,60 (2H, s); 7,00 (1H, s); 7,20
(2H, d, J=9Hz); 7,30 (2H, d, J=9Hz).
- (4) 3-[4-[5-cloro-1-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 244^o-245^oC (com decomposição)
RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,25 (3H, t, J=7Hz); 2,51 (6H, s);
2,82 (2H, q, J=7Hz); 5,53 (2H, s); 6,68 (1H, s);
6,97 (1H, s); 7,20 (2H, d, J=9Hz); 7,37 (2H, d,
J=9Hz).
- (5) 3-[4-[5-cloro-1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 211^o-213^oC
RMN (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 0,96 (3H, t, J=7Hz); 1,18
(3H, t, J=7Hz); 1,75 (2H, m); 2,60 (3H, s); 2,65
(3H, s); 2,83 (2H, t, J=7Hz); 3,39 (2H, q, J=7Hz);

5,59 (2H, s); 6,60 (1H, s); 6,99 (1H, s); 7,20
(2H, d, J=9Hz); 7,30 (2H, d, J=9Hz).

- (6) 3-[4-[5-cloro-1-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 191°-193°C

RMN (CDCl₃-CD₃OD, δ) : 0,99 (3H, t, J=7Hz); 1,77
(2H, m); 2,60 (3H, s), 2,62 (3H, s); 2,84 (2H, t,
J=7Hz); 3,46 (3H, s); 5,57 (2H, s); 6,60 (1H, s);
6,99 (1H, s); 7,19 (2H, d, J=9Hz); 7,29 (2H, d,
J=9Hz).

- (7) 3-[4-[1,5-dimetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 238°-241°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,26 (3H, t, J=7,5Hz); 2,27
(3H, s); 2,50 (6H, s); 2,83 (2H, q, J=7,5Hz); 3,31
(3H, s); 5,52 (2H, s); 6,36 (1H, s); 6,97 (1H, s);
7,18 (2H, d, J=9,0Hz); 7,31 (2H, d, J=9,0Hz).

- (8) 3-[4-[1-etil-5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 261,5°-262,5°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,02 (3H, t, J=7,0Hz); 1,22 (3H, t,
J=7,5Hz); 2,29 (3H, s); 2,51 (6H, s); 2,82 (2H, q,
J=7,5Hz); 3,73 (2H, q, J=7,0Hz); 5,53 (2H, s);

6,34 (1H, s); 6,97 (1H, s); 7,19 (2H, d, J=9,0Hz);
7,30 (2H, d, J=9,0Hz).

- (9) 3-[4-[1,5-dimetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 202^o-204,5^oC
RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,62-1,83 (2H, m); 2,27 (3H, s); 2,57 (3H, s); 2,86 (2H, t, J=7,5Hz); 3,32 (3H, s); 5,58 (2H, s); 6,34 (1H, s); 7,09 (1H, d, J=5,0Hz), 7,21 (2H, d, J=9,0Hz); 7,32 (2H, d, J=9,0Hz); 8,17 (1H, d, J=5,0Hz).
- (10) 3-[4-[1-etil-5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 176^o-178^oC
RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz); 1,00 (3H, t, J=7,0Hz); 1,58-1,80 (2H, m); 2,29 (3H, s); 2,58 (3H, s); 2,82 (2H, t, J=7,5Hz); 3,71 (2H, q, J=7,0Hz); 5,58 (2H, s); 6,34 (1H, s); 7,10 (1H, d, J=5,0Hz); 7,21 (2H, d, J=9,0Hz); 7,30 (2H, d, J=9,0Hz); 8,20 (1H, d, J=5,0Hz).
- (11) 3-[4-[1,5-dimetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 148^o-153^oC
RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,91 (3H, t, J=7,5Hz); 1,59-1,82

(2H, m); 2,27 (3H, s); 2,80 (2H, t, J=7,5Hz);
 3,32 (3H, s); 5,53 (2H, s); 6,35 (1H, s); 6,97
 (1H, s); 7,17 (2H, d, J=9Hz); 7,31 (2H, d, J=9Hz).

(12) 3-[4-[1-etil-5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 208°-209°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,88 (3H, t, J=7Hz); 1,00 (3H, t, J=7Hz); 1,66 (2H, m); 2,30 (3H, s); 2,50 (6H, s); 2,77 (2H, q, J=7Hz); 3,73 (2H, q, J=7Hz); 5,54 (2H, s); 6,34 (1H, s); 6,97 (1H, s); 7,18 (2H, d, J=9Hz); 7,30 (2H, d, J=9Hz).

(13) 3-[4-[2-bromo-1-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]-benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 229°-231°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,25 (3H, t, J=7,5Hz); 2,81 (2H, q, J=7,5Hz); 3,71 (3H, s); 5,48 (2H, s); 6,95 (1H, s); 7,10 (2H, d, J=9Hz); 7,20 (2H, d, J=9Hz); 7,63 (1H, s).

(14) 3-[4-[2-bromo-1-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]-benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
 P.F.: 151°-153°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,91 (3H, t, J=7,5Hz); 1,59-1,82 (2H, m); 2,76 (2H, t, J=7,5Hz); 3,71 (3H, s);

5,48 (2H, s); 6,95 (1H, s); 7,10 (2H, d, J=9Hz);
7,20 (2H, d, J=9Hz); 7,63 (1H, s).

EXEMPLO 42

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3.

- (1) Sal sódico de 3-[4-[5-cloro-1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,57 (3H, t, J=7Hz); 0,64 (3H, t, J=7Hz); 1,38 (2H, m); 2,35 (3H, s); 2,68 (2H, t, J=7Hz); 3,29 (2H, br q, J=7Hz); 5,36 (2H, s); 6,44 (1H, s); 6,80 (1H, d, J=5Hz); 6,83 (2H, d, J=9Hz); 6,95 (2H, d, J=9Hz); 7,88 (1H, d, J=5Hz).

- (2) Sal sódico de 3-[4-[5-cloro-1-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,77 (3H, t, J=7Hz); 1,50 (2H, s); 2,40 (3H, s); 2,71 (2H, t, J=7Hz); 2,89 (3H, s); 5,35 (2H, s); 6,47 (1H, s); 6,73 (2H, d, J=5Hz); 6,82-6,92 (3H); 7,91 (1H, d, J=5Hz).

- (3) Sal sódico de 3-[4-[5-cloro-1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina.
RMN (D_2O , δ) : 0,53 (3H, t, J=7Hz); 1,02 (3H, t, J=7Hz); 2,24 (6H, s); 2,66 (2H, q, J=7Hz); 3,24 (2H, br q, J=7Hz); 5,80 (2H, br s); 6,43 (1H, s); 6,50 (1H, s); 6,80 (2H, d, J=9Hz); 6,93 (2H, d, J=9Hz).
- (4) Sal sódico de 3-[4-[5-cloro-1-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina.
RMN (D_2O , δ) : 1,11 (3H, t, J=7Hz); 2,29 (6H, s); 2,70 (2H, q, J=7Hz); 2,82 (3H, s); 5,30 (2H, s); 6,43 (1H, s); 6,64 (1H, s); 6,72 (2H, d, J=9Hz); 6,88 (2H, d, J=9Hz).
- (5) Sal sódico de 3-[4-[5-cloro-1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo-[4,5-b]piridina.
P.F.: 172^o-176^oC
RMN ($DMSO-d_6$; δ) : 0,89 (3H, t, J=7Hz); 1,02 (3H, t, J=7Hz); 1,68 (2H, m); 2,49 (3H, s); 2,51 (3H, s); 2,76 (2H, t, J=7,5Hz); 3,75 (2H, q, J=7Hz); 5,50 (2H, s); 6,36 (1H, s); 6,95 (1H, s); 7,10 (2H, d, J=9Hz); 7,35 (2H, d, J=9Hz).

- (6) Sal sódico de 3-[4-[5-cloro-1-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (D_2O , δ) : 0,68 (3H, t, J=7,5Hz); 1,40 (2H, m); 2,26 (6H, s); 2,60 (2H, t, J=8Hz); 2,71 (3H, s); 5,78 (2H, s); 6,44 (1H, s); 6,58 (1H, s); 6,73 (2H, d, J=9Hz); 6,87 (2H, d, J=9Hz).
- (7) Sal sódico de 3-[4-[1,5-dimetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
RMN (D_2O , δ) : 1,08 (3H, t, J=7,5Hz); 2,07 (3H, s); 2,30 (6H, s); 2,68 (2H, q, J=7,5Hz); 2,85 (3H, s); 5,28 (2H, s); 6,28 (1H, s); 6,65 (1H, s); 6,80 (2H, d, J=9,0Hz); 6,88 (2H, d, J=9,0Hz).
- (8) Sal sódico de 3-[4-[1-bromo-5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.
P.F.: 138,5^o-148^oC
RMN ($DMSO-d_6$, δ) : 0,97 (3H, t, J=7,5Hz); 1,23 (3H, t, J=7,5Hz); 2,24 (3H, s); 2,80 (2H, q, J=7,5Hz); 3,69 (2H, q, J=7,5Hz); 5,48 (2H, s); 6,10 (1H, s); 6,95 (1H, s); 7,07 (2H, d, J=9Hz); 7,31 (2H, d, J=9Hz).

(9) Sal sódico 3-[4-[1,5-dimetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,75 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,48 (2H, m);
2,11 (3H, s); 2,42 (3H, s); 2,69 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$);
2,90 (3H, s); 5,33 (2H, s); 6,30 (1H, s); 6,80
(2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 6,87 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 6,89
(1H, d, $J=5,0\text{Hz}$); 7,90 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$).

(10) Sal sódico de 3-[4-[1-etil-5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,60 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 0,64 (3H, t,
 $J=7,0\text{Hz}$); 1,26-1,49 (2H, m); 2,10 (3H, s); 2,38
3H, s); 2,68 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 3,28 (2H, q,
 $J=7,0\text{Hz}$); 5,32 (2H, s); 6,30 (1H, s); 6,81 (1H, d,
 $J=5,0\text{Hz}$); 6,85 (2H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 6,94 (2H, d,
 $J=9,0\text{Hz}$); 7,90 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$).

(11) Sal sódico de 3-[4-[1,5-dimetil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 112^o-113^oC

RMN ($DMSO-d_6$, δ) : 0,93 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,60-1,84
(2H, m); 2,23 (3H, s); 2,79 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$);
3,28 (3H, s); 5,46 (2H, s); 6,11 (1H, s); 6,95

(1H, s); 7,06 (2H, d, J=9Hz); 7,48 (2H, d, J=9Hz).

(12) Sal sódico de 3-[4-[1-etil-5-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 165°-173°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,90 (3H, t, J=7Hz); 0,98 (3H, t, J=7Hz); 1,68 (2H, m); 2,25 (3H, s); 2,52 (6H, s); 2,77 (2H, t, J=7Hz); 3,69 (2H, q, J=7Hz); 5,49 (2H, s); 6,11 (1H, s); 6,95 (1H, s); 7,07 (2H, d, J=9Hz); 7,31 (2H, d, J=9Hz).

(13) Sal sódico de 3-[4-[2-bromo-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 188°-190°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,27 (3H, t, J=7,5Hz); 2,82 (2H, q, J=7,5Hz); 3,63 (3H, s); 5,43 (2H, s); 6,94 (1H, s); 7,00 (2H, d, J=9Hz); 7,20 (1H, s); 7,31 (2H, d, J=9Hz).

(14) Sal sódico de 3-[4-[2-bromo-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 171°-173°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,93 (3H, t, J=7,5Hz); 1,62-1,84

(2H, m); 2,78 (2H, t, J=7,5Hz); 3,63 (3H, s); 5,43
 (2H, s); 6,94 (1H, s); 6,99 (2H, d, J=9Hz); 7,19
 (1H, s); 7,30 (2H, d, J=9Hz).

EXEMPLO 43

Os compostos seguintes obtiveram-se utilizando técnicas similares às descritas nos Exemplos 28 e 29, sucessivamente.

(1) 3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 225°-227°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,95 (3H, t, J=7,5Hz); 1,62-1,86
 (2H, m); 2,57 (3H, s); 2,84 (2H, t, J=7,5Hz);
 5,58 (2H, s); 6,92 (1H, d, J=1Hz); 7,10 (1H, d,
 J=5Hz); 7,14-7,35 (4H, m); 7,49 (1H, d, J=1Hz);
 8,18 (1H, d, J=5Hz).

(2) 7-metil-3-[4-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

P.F.: 184°-186°C

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,90 (3H, t, J=7,5Hz), 1,57-1,79
 (2H, m); 1,99 (3H, s); 2,57 (3H, s); 2,82 (2H, t,
 J=7,5Hz); 5,60 (2H, s); 6,18 (1H, d, J=4,5Hz);

6,80 (1H, d, J=4,5Hz); 7,10 (1H, d, J=5,0Hz);
7,22 (4H, s); 8,19 (1H, d, J=5,0Hz).

EXEMPLO 44

O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1.

3-[4-[2-cloro-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]-benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]-piridina.

P.F.: 147^o-150^oC

RMN (DMSO-d₆, δ) : 0,91 (3H, t, J=7,5Hz); 1,60-1,81 (2H, m); 2,51 (6H, s); 2,77 (2H, t, J=7,5Hz); 3,70 (3H, s); 5,48 (2H, s); 6,96 (1H, s); 7,10 (2H, d, J=9Hz); 7,21 (2H, d, J=9Hz); 7,51 (1H, s).

EXEMPLO 45

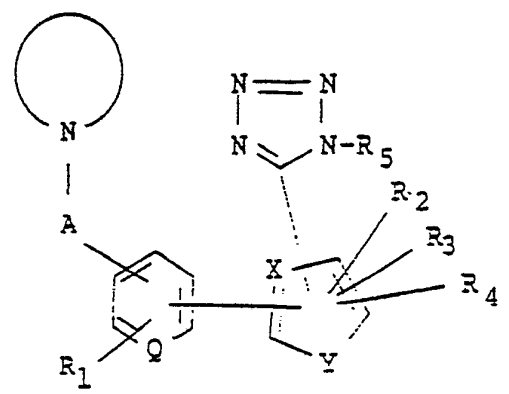
O composto seguinte obteve-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 3.

Sal sódico de 3-[4-[2-cloro-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina.

RMN (D_2O , δ) : 0,68 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,32-1,55
(2H, m); 2,29 (3H, s); 2,35 (3H, s); 2,58
(2H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 3,31 (3H, s); 5,28 (2H, s);
6,63 (1H, s); 6,77-6,90 (4H, m); 7,04 (1H, s).

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



(I)

na qual

R₁ representa um átomo de hidrogénio ou de halo-

gêneo ou um grupo nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino ou acilamino;

R_2 , R_3 e R_4 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo nitro, ciano, alquilo inferior, alcenilo inferior, alquil(inferior)-tio, mono- ou di- ou tri-halogeno-alquilo inferior, oxo-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior ou carboxilo eventualmente esterificado; ou

R_2 e R_3 , considerados conjuntamente, formam um grupo 1,3-butadienileno;

R_5 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo protector do radical imino;

A representa um grupo alquileno inferior;

Q representa um átomo de azoto ou um grupo CH;

X representa um átomo de azoto ou um grupo CH;

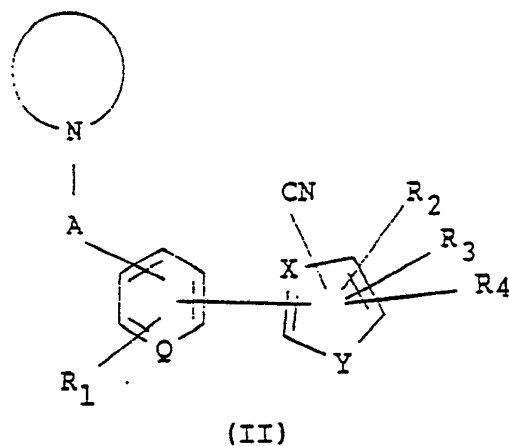
Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre ou um grupo NH; e



representa um grupo imidazolilo eventualmente condensado comportando, eventualmente, um ou mais substituinte(s) apropriados,

e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de:

(a) se submeter um composto de fórmula geral



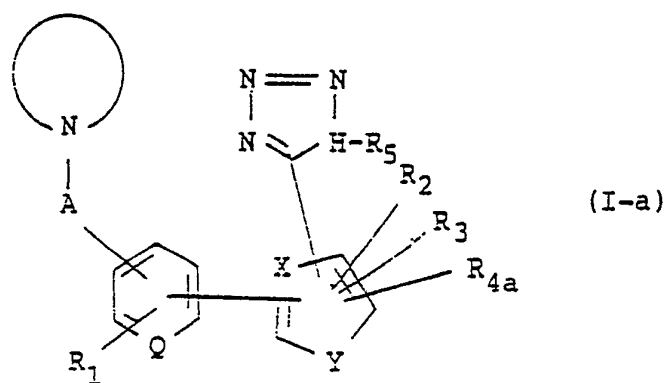
na qual

$R_1, R_2, R_3, R_4, A, Q, X, Y$ e $\textcircled{\text{N}}$ têm os signi-

ficados definidos antes,

a uma reacção de formação de um grupo tetrazol; ou

(b) se submeter um composto de fórmula geral



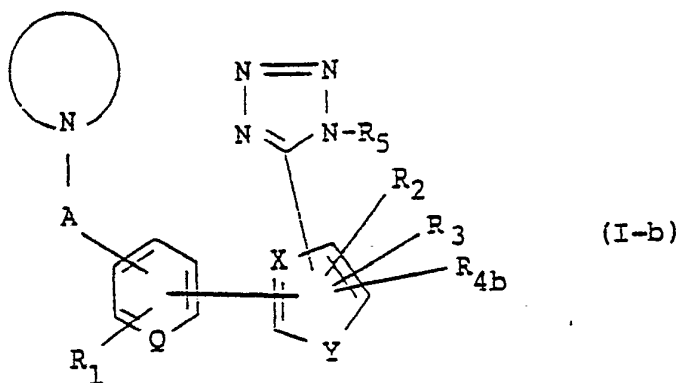
na qual

$R_1, R_2, R_3, R_5, A, Q, X, Y$ e $\textcircled{\text{N}}$ têm os signi-

ficados definidos antes; e

R_{4a} representa um átomo de halogéneo ou um gru-

po oxo-alquilo inferior,
 ou um seu sal, a uma reacção de redução, para se obter um compos-
 to de fórmula geral



na qual

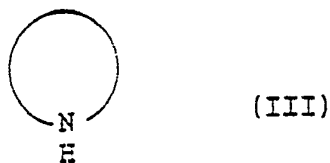
$R_1, R_2, R_3, R_5, A, Q, X, Y$ e N têm os signi-

ficados definidos antes; e

R_{4b} representa um átomo de hidrogênio ou um gru-
 po hidroxi-alquilo inferior,

ou um seu sal; ou

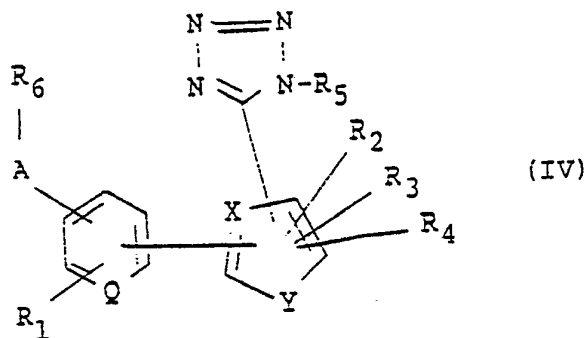
(c) se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

N tem o significado definido antes,

ou um seu sal, com um composto de fórmula geral

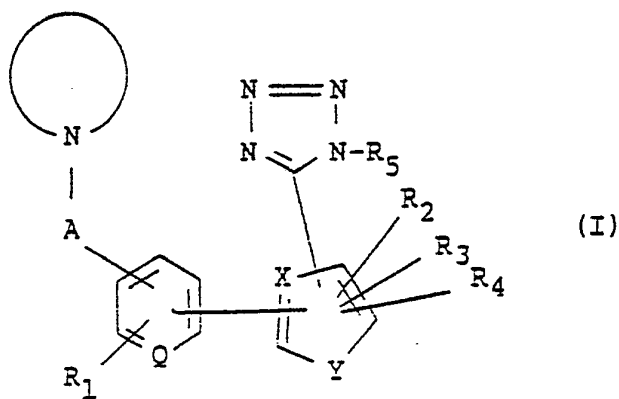


na qual

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, Q, X, Y$ e N têm os significados definidos antes; e

R_6 representa o resto de um ácido,

ou um seu sal, para se obter um composto de fórmula geral

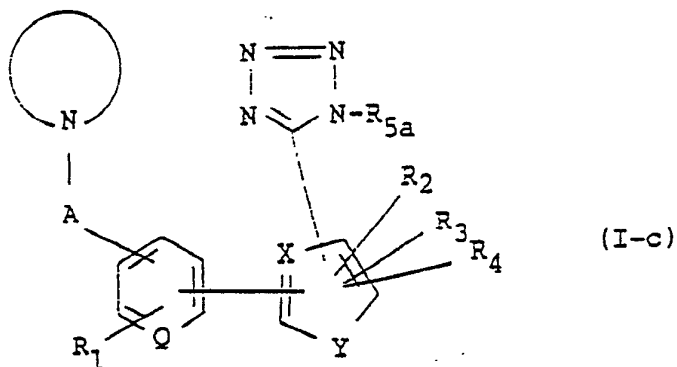


na qual

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, Q, X, Y$ e N têm os significados definidos antes,

ou um seu sal; ou

(d) se submeter um composto de fórmula geral



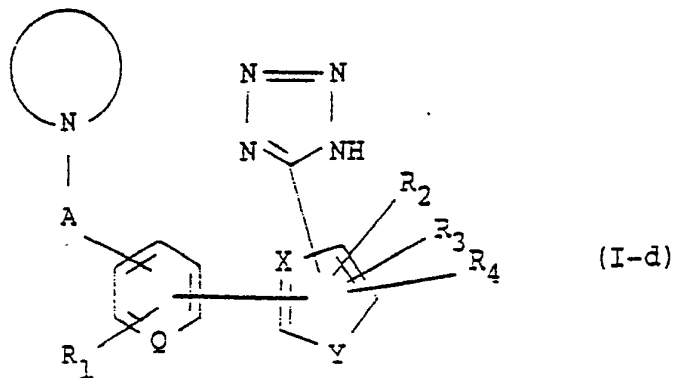
na qual

$R_1, R_2, R_3, R_4, A, Q, X, Y$ e N têm os signi-

ficados definidos antes; e

R_{5a} representa um grupo protector do radical imino,

ou um seu sal, a uma reacção de remoção do grupo protector do radical imino, para se obter um composto de fórmula geral




na qual


$R_1, R_2, R_3, R_4, A, Q, X, Y$ e N têm os signi-

ficados definidos antes,
ou um seu sal.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual

 representa um grupo 1H-imidazol-1-ilo eventualmente condensado com um núcleo aromático ou heterocíclico comportando, eventualmente, um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí-alquilo inferior ou carboxilo eventualmente esterificado, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual

 representa um grupo 1H-imidazol-1-ilo eventualmente condensado com um grupo benzeno, naftaleno, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirimidina, furano ou tiofeno comportando, eventualmente um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí-alquilo inferior, carboxilo ou alcoxi(inferior)-carbonilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

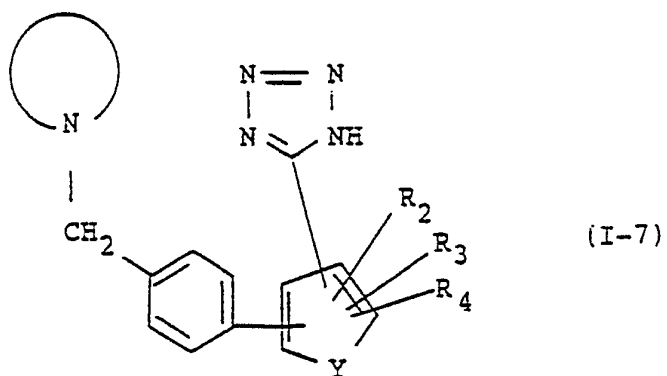
4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, para

a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino ou alcanoil(inferior)-amino; R_2 , R_3 e R_4 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo nitro, ciano, alquilo inferior, alcenilo inferior, alquil(inferior)-tio, mono- ou di- ou tri-halogeno-alquilo inferior, oxo-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, carboxilo ou alcoxi(inferior)-carbonilo; R_5 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo mono- ou di- ou trifenil-alquilo inferior; e N representa um grupo 3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 1H-benzimidazol-1-ilo, 3H-imidazo[4,5-d]pirimidin-3-ilo, 1H-tieno[3,4-d]imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, comportando cada um destes grupos um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxialquilo inferior ou alcoxi(inferior)-carbonilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_4 representam, cada um, um átomo de hidrogénio e Q e X representam, cada um, um grupo CH, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 5, para

a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

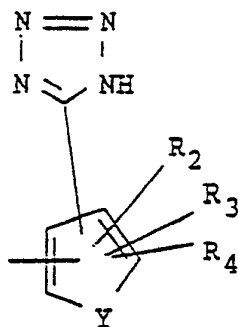
R_2 , R_3 , R_4 , Y e N têm os significados definidos antes,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

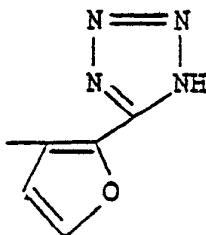
7.- Processo de acordo com a reivindicação 6, para a preparação de compostos de fórmula geral I-7 na qual

N representa um grupo 2-alkuil(inferior)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 2,7-di-alkuil(inferior)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 2,5,7-tri-alkuil(inferior)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 5-halogeno-2-alkuil(inferior)-3H-imidazo[4,5,b]piridin-3-ilo, 5-alcoxi(inferior)-2-alkuil(inferior)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo, 6-alcoxi(inferior)-carbonil-2-alkuil(inferior)-1H-benziimidazol-1-ilo, 2-alkuil(inferior)-3H-imidazo[4,5-d]pirimidin-3-ilo, 2-alkuil(inferior)-1H-tieno-[3,4-d]imidazol-1-ilo,

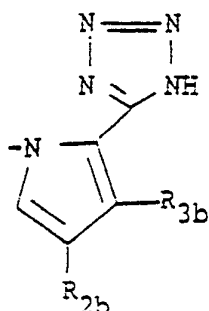
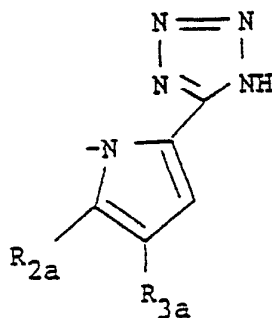
2-alkil (inferior) -4-halogeno-5-hidroxi-alkil (inferior) -1H-imidazol-1-ilo; e

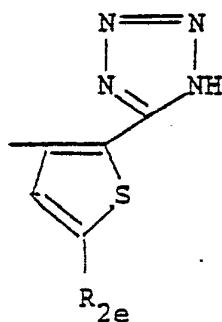
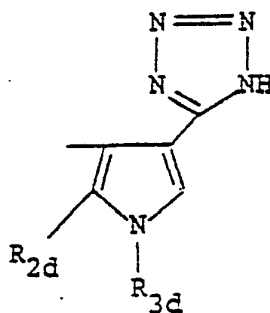
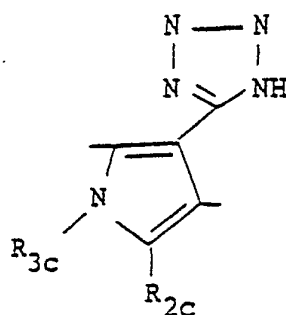


representa um grupo



ou um grupo de fórmulas gerais





em que R_{2a} representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo ciano, alquilo inferior ou alquil(inferior)-tio, R_{3a} representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo nitro, alquilo inferior, alcenilo inferior, tri-halogeno-alqui-

lo inferior, oxo-alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior ou alcoxi(inferior)-carbonilo; R_{2b} e R_{3b} representam, cada um, um átomo de halogéneo; R_{2c} representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo inferior; R_{3c} representa um grupo alquilo inferior; R_{4c} representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo; R_{2d} representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo inferior; R_{3d} representa um grupo alquilo inferior; e R_{2e} representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 7, para a preparação de

3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-butil-3-[4-[3,4-di-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[2-bromo-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-2-butil-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[4-bromo-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-butil-3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]-benzil]-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-metil-3-[4-[4-metil-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-
-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

7-metil-3-[4-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-
-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[3-cloro-2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-
-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-etil-
-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

5,7-dimetil-3-[4-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]ben-
zil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[2,3-dimetil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-7-me-
til-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[2-cloro-3-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-
-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

2-etil-5,7-dimetil-3-[4-[2-metil-5-(1H-tetrazol-5-il)-1-pir-
rolil]benzil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-2-etil-
-7-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[4-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-1-pirrolil]benzil]-5,7-dime-
til-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[2-cloro-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-
-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[5-bromo-1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]-benzil]-
-7-metil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;

3-[4-[1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]benzil]-7-metil-

-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
3-[4-[2-cloro-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-
-5,7-dimetil-2-etil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
5,7-dimetil-2-etil-3-[4-[1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pir-
rolil]benzil]imidazo[4,5-b]piridina;
5,7-dimetil-3-[4-[1-etil-3-(1H-tetrazol-5-il)-2-pirrolil]ben-
zil]-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina; e
3-[4-[2-cloro-1-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-3-pirrolil]benzil]-
-5,7-dimetil-2-propil-3H-imidazo[4,5-b]piridina;
ou dos seus sais de sódio ou cloridratos, caracterizado pelo
facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente
substituídos.

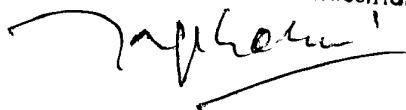
9.- Processo para a preparação de composições farma-
cêuticas apropriadas para o tratamento no homem ou em outros
animais de várias doenças mediadas pela angiotensina II como,
por exemplo, hipertensão ou insuficiência cardíaca, caracterizada
do pelo facto de se misturar uma quantidade eficaz sob o ponto
de vista terapêutico de um composto de fórmula geral I prepara-
do pelo processo de acordo com a reivindicação 1 e com acção an
tagonista da angiotensina II, ou de um seu sal aceitável sob o
ponto de vista farmacêutico, com um excipiente ou veículo não
tóxico aceitável em farmácia.

10.- Método para o tratamento de várias doenças me-

diadas pela angiotensina II como, por exemplo, hipertensão ou insuficiência cardíaca, caracterizado pelo facto de se administrar diariamente a um doente uma quantidade compreendida entre 0,01 e aproximadamente 500 mg de um composto de fórmula geral I preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1 e com acção antagonista da angiotensina II ou de um seu sal aceitável em farmácia.

Lisboa, 24 de Setembro de 1991

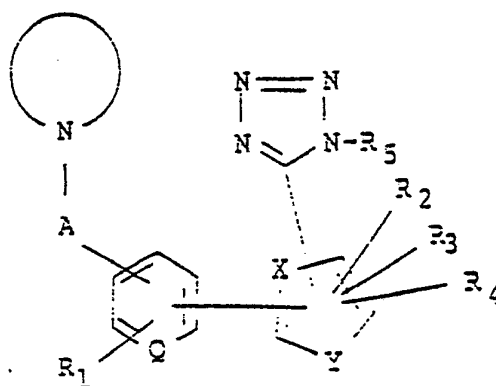
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS HETEROCÍCLICOS DO
IMIDAZOL E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS
CONTÊM"

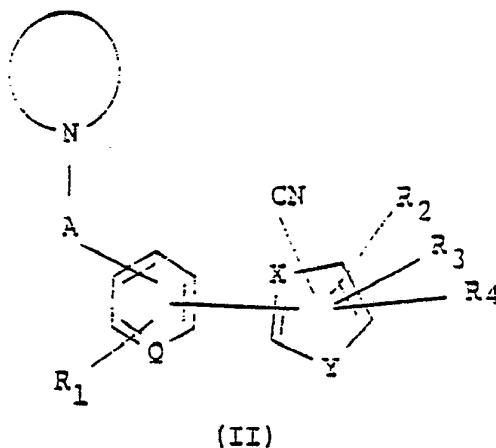
Descreve-se um processo para a preparação de compos-
tos de fórmula geral



(I)

e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico
que consiste, por exemplo, em submeter um composto de fórmula
geral

...



a uma reacção de formação de um grupo tetrazol.

Estes compostos, que inibem a angiotensina II, são utilizáveis no tratamento de várias doenças mediadas pela angiotensina II como, por exemplo, hipertensão e insuficiência cardíaca.

Lisboa, 24 de Setembro de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial