



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 505893 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
C07D471/04 A A61K031/435 B
C07D471/04 C C07D235:00 C
C07D221:00 C

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1992.03.17

(30) Prioridade: 1991.03.27 DE 4110019

(43) Data de publicação do pedido:
1992.09.30

(45) Data e BPI da concessão:
2000.06.21

(73) Titular(es):
MERCK PATENT GMBH
POSTFACH, FRANKFURTER STRASSE 250 D-64271 DARMSTADT
DE

(72) Inventor(es):
JOHANNES SOMBROEK DE
WERNER MEDERSKI DE
PIERRE SCHELLING, DR. DE
NORBERT BEIER, DR. DE
INGE LUES, DR. DE

(74) Mandatário(s):
MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO 201, 3º AND./ESQ. 1070 LISBOA PT

(54) Epígrafe: IMIDAZOPIRIDINA

(57) Resumo:



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA
Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3
Linha azul: 01 888 10 78
Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. <input checked="" type="checkbox"/>					MOD. UTI. <input type="checkbox"/>	MOD. IND. <input type="checkbox"/>	DES. IND. <input type="checkbox"/>	TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º <u>505893</u> (11)					DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22)				
REQUERENTE (71) (NOME E MORADA) MERCK PATENT GmbH, alemã, industrial e comercial, com sede em Postfach, Frankfurter Strasse 250, D-64271 Darmstadt, ALEMANHA CÓDIGO POSTAL [][][][][][]									
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) Dr. Werner Mederski, Dr. Johannes Sombroek, Dr. Pierre Schelling, Dr. Norbert Beier, Dr. Inge Lues, Dr. Klaus-Otto Minck									
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)					FIGURA (para interpretação do resumo)				
DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO							
ALEMANHA	27-03-91	4110019							
EPÍGRAFE (54) "IMIDAZOPIRIDINA"					COLAR FIGURA				
RESUMO (max. 150 palavras) (57)									

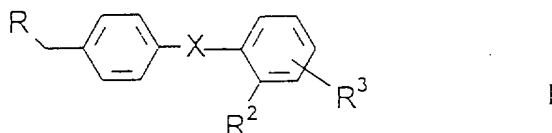
NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
LISBOA

DESCRIBÃO

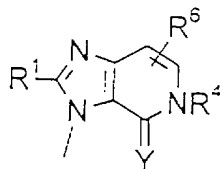
"IMIDAZOPIRIDINA"

A invenção refere-se a novos derivados de imidazopiridina da fórmula I



em que os símbolos significam:

R

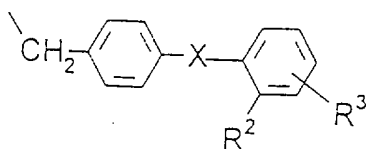


R¹ A com até 6 átomos de C.

R² COOH, COOA, CN ou 5-tetrazolilo,

R³ H,

R⁴ H, 5-tetrazolil-alquilo com 1-6 átomos de C na parte "alquilo", aralquilo com 7-11 átomos de C não substituído ou substituído de forma simples por Hal, COOH, COOA, CN, NO₂ ou substituído por 5-tetrazolilo ou



R⁶ H,

X é inexistente,

Y O,

A alquilo com 1-6 átomos de C e

Hal F, Cl, Br ou I

assim como os seus sais.

A partir da EO 0 415 886 são conhecidos compostos de azabenzimidazol com propriedades antagonizantes de angiotensina-II. Outros heterociclos de hexagonais acoplados com imidazol podem ser conhecidos a partir da EP 0 400 974. Os benzimidazóis bloqueadores de receptor de angiotensina-II são descritos na patente US 4 880 804. Outros heterociclos acoplados a imidazol para tratamento de elevada pressão sanguínea e doenças cardíacas são conhecidos a partir da EP 0 434 038. Na EP 0 399 731 são os azaindenos, na EP 0 407 342 e EP 0 424 317 são referidos derivados de pirimidina e na EP 0 411 766 são mencionados antagonistas de angiotensina-II. Eventualmente são descritos J. Med. Chem 34, 2919 (1991) outros antagonistas de angiotensina-II heterocíclicos.

A invenção possui o objectivo de determinar novos compostos com propriedades valiosas, especialmente que possam ser utilizadas para preparação de produtos farmacêuticos.

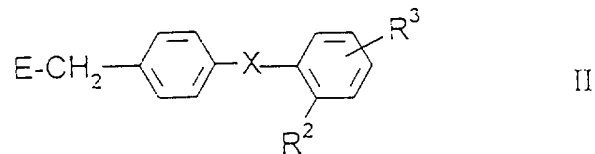
Determinou-se que os compostos da fórmula I e os seus sais possuam propriedades farmacológicas bastante valiosas com uma boa assimilação. Mostram especialmente propriedades antagonísticas de angiotensinas-II e podem, por conseguinte, ser utilizadas para tratamento da hipertensão dependente de angiotensinas II, aldosterismo e insuficiência cardíaca. Estas acções podem ser ensaiadas segundo métodos correntes in vitro ou in vivo tal como são descritas por exemplo na US-PS 4 880 804, eventualmente em T. Chiu et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867-874 (1989), e em P. C. Wong et al., ibid 252, 719-725 (1990; in vivo, em ratazanas).

Os compostos da fórmula I podem ser utilizados como substâncias de produtos farmacêuticos nas medicinas humana e veterinária, especialmente para a profilaxia e/ou

a terapia de doenças cardíacas, de circulação e de vasos sanguíneos, sobretudo, por hipertonia, insuficiência cardíaca e hiperaldoesteronismo.

São objectos da invenção os compostos da fórmula I e seus sais assim como um processo para preparação deste compostos bem como os seus sais, caracterizado por

(a) um composto da fórmula II



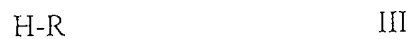
em que

E significa Cl, Br, I ou um grupo OH livre ou modificado funcional reagente e

R², R³,

e X que possuem os significados mencionados na reivindicação 1.

com um compostos da fórmula III

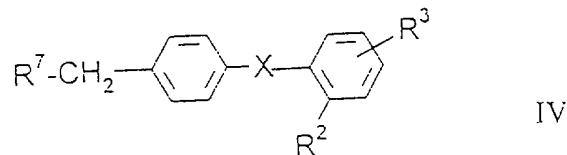


em que

R possui o significado referido na reivindicação 1,

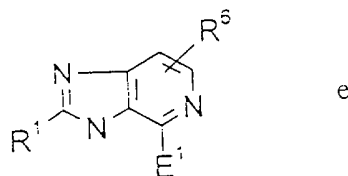
ou

(b) para a preparação de um composto da fórmula I, em que R⁴ significa H e Y significa O, um composto da fórmula IV



em que

R⁷



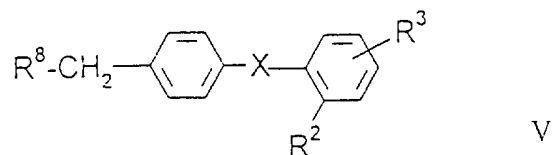
E¹ Cl, Br, I ou um grupo OH livre ou modificado funcional reagente e

R¹, R², R³, R⁶ e X possuem os significados mencionados na reivindicação 1,

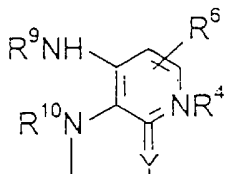
tratados com um agente solvolisante,

ou

(c) um composto da fórmula V



em que



R⁸

R⁹ R¹-CO ou H e

R¹⁰ H (caso R⁹ seja R¹-CO) ou R¹-CO (caso R⁹ seja H)

e

R¹, R², R³, R⁶ e X possuem os significados referidos na reivindicação 1,

tratados com um agente ciclizante,

ou

(d) um composto da fórmula I libertado a partir de um dos seus derivados funcionais

por meio de tratamento com um agente solvolisante ou hidrogenolisante,

e/ou que seja convertido num composto da fórmula I um ou mais radicais R e/ou R² em

um ou mais radicais R e/ou R² e/ou converter uma base ou ácido da fórmula I num dos seus sais.

Anterior e posteriormente, os radicais ou parâmetros R, R¹ a R⁴, R⁶, R¹⁰, X, Y, A, Hal, E,

E¹ possuem os significados fornecidos nas fórmulas I a V caso não sejam expressamente indicados outros.

Nas fórmulas precedentes A possuía 1-6, preferencialmente, 1, 2, 3 ou 4 átomos de C. a significa preferencialmente metilo, ainda etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-

butilo, ou t-butilo, eventualmente ainda pentilo, 1-, 2- ou 3-metilbutilo, 1,1-, ou 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3-, ou 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutilo, 1- ou 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropil, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropil. O alcenilo representa preferencialmente vinilo, 1- ou 2-propenilo, 1-butenilo, eventualmente 1-pentenilo ou 1-hexenilo. O alcinilo representa, de preferência, etinilo, 1- ou 2-propinilo, eventualmente etinilo, 1- ou 2-propinilo, ainda 1-butinilo, 1-pentinilo ou 1-hexinilo.

Hal significa preferencialmente F, Cl ou Br mas também I.

R é um radical resultante de 3H-imidazo[4,5]piridina, mais precisamente:

2-R¹-oxo-5-R⁴-6(ou 7)-R⁶-4,5-di-hidro-3H-imidazo[4,5]piridina-3-ilo.

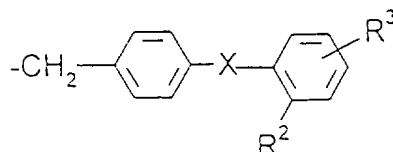
O radical R¹ é preferencialmente de cadeia linear e representa preferencialmente A ou alcenilo cada um com 3-6 átomos de C, especialmente butilo, eventualmente propilo, pentilo, hexilo, alilo ou 1-propenilo, ainda 1-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo ou 1-hexinilo.

O radical R² é preferencialmente CN, eventualmente preferido 5-tetrazolilo, COOH, COOCH₃ ou COOC₂H₅.

O radical R³ é preferencialmente H.

O radical R⁴ é preferencialmente H, ainda preferido 5-tetrazolil-alquilo [especialmente 5-tetrazolil-metilo, 2-(5-tetrazolil)-etilo, 3-(5-tetrazolil)-propilo], em que todos estes radicais podem conter respectivamente um total de até 6 átomos de C. Para além disso, o radical R⁴ é preferencialmente não substituído ou monossubstituído (preferencialmente numa posição-o) ou simplesmente vezes (preferencialmente numa posição 2,6) aralquilo substituído com 7-11 átomos de C, especialmente benzilo, 1- ou 2-feniletilo, 1-, 2- ou 3-fenilpropilo, 1-, 2-, 3- ou 4-fenilbutilo, o-, m- ou p-fluorobenzilo, (preferido) o-, m-, ou p-clorobenzilo, o-, m- ou p-metil-benzilo, o-, m- ou p-trifluormetilbenzilo, o-, m- ou p-metoxicarbonilbenzilo, o-, m- ou p-

etoxicarbonilbenzilo, (preferido) o-, m-, ou p-cianobenzilo, o-, m- ou p-carboxibenzilo, o-, m- ou p-nitrobenzilo. Adicionalmente, o radical R^4 pode significar de preferência



O radical R^6 é, preferencialmente, H.

O radical X é, de preferência, inexistente, .

O radical Y é, preferencialmente, O.

Os compostos da fórmula I podem possuir um ou mais centros quirais e, por conseguinte, apresentar-se em diferentes formas opticamente activas ou opticamente inactivas. A fórmula I compreende todas estas formas.

Correspondentemente, são objectos da invenção especialmente os respectivos compostos da fórmula I, nos quais pelo menos um dos referidos radicais possui um dos preferidos significados fornecidos anteriormente.

Sobretudo, são preferidos composto da fórmula I, em que R^3 , R^4 e/ou R^6 , H e/ou Y significam ainda O.

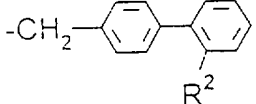
Nestes são ainda preferidos os respectivos compostos em que R_2 significa CN, COOH, COOCH₃, COOC₂H₅ ou 5-tetrazolilo.

Um grupo de compostos muito especialmente preferido corresponde à fórmula I, em que

R significa 2-A-4,5-di-hidro-4-oxo-5- R^4 -3H-imidazo[4,5]piridina-3-ilo,

R^2 COOH, COOCH₃, CN ou 5-tetrazolilo,

R^3 H,

R^4 H ou  e

X falta.

Um pequeno grupo seleccionado de compostos preferidos corresponde à fórmula I, em que os símbolos significam

R um radical 2-butilo-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5]piridin-3-ilo,

R² COOH, COOCH₃, CN ou 5-tetrazolilo

R³ H e

Y O e

X falta.

Um outro grupo seleccionado de compostos preferidos corresponde à fórmula I, em que R⁴ significa 5-tetrazolilo respectivamente com 1-6 átomos de C na parte de alquilo, não substituído ou substituído de forma simples através de Hal, COOH, COOA, CN, NO₂ ou aralquilo substituído por 5-tetrazolilo com 7-11 átomos de C.

Os compostos da fórmula I assim como as substâncias de partida para a sua preparação são preparados correntemente de acordo com métodos conhecidos, tal como são descritas na literatura (por exemplo, nas obras base como Houben-Weyl, Methoden der Organischem Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) especialmente na US-PS 4 880 804 e, na realidade, sob condições de reacção que são conhecidas e adequadas para as conversões referidas. Assim, podem também ter utilizações conhecidas, de variações não explicadas no presente caso.

As substâncias de partida podem, caso desejado, também ser formadas in situ, de forma a que se faça reagir a partir da mistura de reacção não isoladamente, mas sim a partir dos compostos da fórmula I.

Os compostos da fórmula I podem, preferencialmente, ser obtidos, nos quais se fazem reagir compostos da fórmula II com compostos da fórmula III. Os derivados de bifenilo da fórmula I (em que X é incompatível) são especialmente bem obtíveis desta forma.

Nos compostos da fórmula II, E significa preferencialmente Cl, Br, I ou um grupo OH modificado funcionalmente reagente como o alquilsulfoniloxi com 1-6 átomos de C (preferido metilsulfoniloxi) ou arilsulfoniloxi com 6-10 átomos de C (preferido fenil- ou p-tolilsulfoniloxi).

A reacção de II com III efectua-se convenientemente convertendo em primeiro lugar III num sal por tratamento com uma base, por exemplo, com um alcoolato de metal alcalino como CH_3ONa num álcool como CH_3OH ou com um hidreto de metal alcalino como NaH em dimetilformamida (DMF) e fazendo reagir este com II num dissolvente inerte, por exemplo, uma amida como DMF ou dimetilacetamida ou um sulfóxido como dimetilsulfóxido (DMSO), convenientemente a temperaturas entre -20 e 100° , preferivelmente, entre 10 e 30° . Como bases adequam-se também carbonatos de metal alcalino como Na_2CO_3 ou K_2CO_3 ou hidrogenocarbonatos de metal alcalino como NaHCO_3 ou KHCO_3 .

Na reacção de II com III podem obter-se dois, no caso de $\text{III R}^4 = \text{H}$ três produtos de monossustituição regioisoméricos, nomeadamente as correspondentes 1H- e 3H-imidazo[4,5]piridinas, nas quais o novo substituinte inserido está na posição 1-, 3- ou 5. Para além disso, são obtíveis produtos de dissustituição com substituição na posição 1- e 3- ou na posição 1- e 5- e na posição 3- e 5. A técnica e a proporção de quantidade dos produtos da fórmula I são preponderantemente dependentes da proporção de quantidade dos reagentes II e III assim como das condições de reacção. Assim, na conversão de quantidades equimolares de 4'-bromometil-bifenil-2-carboxilato de metilo ("IIa") e 2-butil-4-oxo-4,5-di-hidro-1 (ou 3)H-imidazo[4,5]piridina ("IIIa") na presença de CH_3ONa em metanol que se isolam na posição 1- e 5- assim como 3- e 5- de produtos dissustituídos; na reacção de 4'-bromometilo-2-cianobifenilo ("IIb") com IIIa na presença de K_2CO_3 em DMF obteve-se preponderantemente por oposição ao produto monossustituído na posição 3.

9

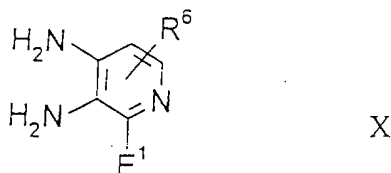
Os compostos da fórmula I são ainda obteníveis eventualmente por solvólise, especialmente hidrólise ácida ou alcalina, obteníveis a partir de compostos da fórmula IV. Em IV o radical E¹, significa preferivelmente, Cl. Uma solvólise de IV ocorre de forma especialmente vantajosa mas também com acetato de prata em ácido acético a temperaturas entre 20° e à temperatura ambiente.

Os compostos da fórmula I são obteníveis adicionalmente por ciclização de compostos da fórmula V. Esta ciclização ocorre convenientemente por aquecimento com ácido polifosfórico, ácido acético ou diglima a temperaturas entre cerca de 80 e 180°, preferivelmente entre 120 e 160°.

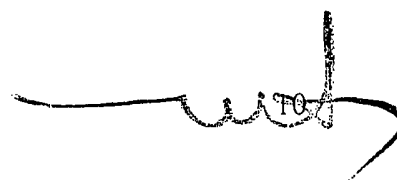
Pode eventualmente libertar-se ainda um composto da fórmula I a partir de um dos seus derivados funcionais através de tratamento com um agente solvolisante (por exemplo, hidrolisate) ou agente hidrogenolisante.

Desta forma, é possível segundo um dos métodos indicados preparar um composto que corresponda à fórmula I, mas em vez de um grupo 5-tetrazolilo contenha um grupo 5-tetrazolilo modificado (protegido por um grupo de protecção) funcional na posição 1- ou 2. Como grupos de protecção adequam-se por exemplo: trifenilmetilo, eliminável com HCl ou ácido fórmico num dissolvente inerte ou mistura de dissolventes, por exemplo, éter/diclorometano/metanol; 2-cianoetilo, eliminável com NaOH em água/THF; p-nitrobenzilo, elimináveis com H₂/níquel Raney em etanol.

As substâncias de partida, especialmente as da fórmula II são parcialmente conhecidas. Caso não sejam conhecidas, podem ser preparadas segundo métodos conhecidos em analogia a substâncias conhecidas. Os compostos da fórmula III são novos. Os da fórmula III (R₄ = H, Y = O) são, por exemplo, obteníveis por reacção com ácidos carboxílicos da fórmula R¹-COOH com compostos da fórmula X



em presença de ácido polifosfórico; assim o grupo E¹ (preferencialmente Cl) é hidrolisado.



Os compostos da fórmula IV são por exemplo obteníveis por reacção de compostos da fórmula H-R⁷ com compostos da fórmula II sob as condições acima indicadas para a reacção de II com III.

É ainda possível converter um composto da fórmula I num outro composto da fórmula I, no qual um ou mais radicais R e/ou R² se converterem em outros radicais R e/ou R², por exemplo, no qual os átomos de halogéneo (por exemplo, por reacção com cianeto de cobre(I) são substituídos por grupos CN e/ou se hidrolisam grupos nitrilo para grupos COOH ou se faz reagir com derivados do ácido azotídrico, por exemplo, azida de sódio em N-metilpirrolidona ou azida de trimetilestanho em tolueno, com obtenção de grupos tetrazolilo.

Desta forma, podem acilar-se grupos amino livres de forma conhecida com um cloreto ou anidrido de ácido ou alquilar-se com um halogeneto de alquilo, alcenilo, alcinilo ou aralquilo não substituído ou substituído, convenientemente num dissolvente inerte como diclorometano ou THF e/ou em presença de uma base como trietilamina ou piridina a temperaturas entre -60 e +30°. A correspondente conversão de um radical R, em que R⁴ = H, num outro radical R em que R⁴ é diferente de H, é especialmente significativa. No presente caso, trabalha-se de preferência com uma amida de ácido como DMF, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-oxo-hexa-hidropiridina ou ácido hexametil-triamida do ácido fosfórico, um álcool como metanol ou t-butanol, um éter como THF ou um hidrocarboneto halogenado como diclorometano ou misturas dos mesmos como dissolvente e/ou na presença de um alcoolato de metal alcalino como metilato de sódio ou butilato de t-potássio, um hidreto de metal alcalino como hidreto de sódio ou hidreto de potássio, um carbonato de metal alcalino como carbonato de sódio ou de potássio, um bicarbonato de metal alcalino como carbonato de sódio ou de potássio ou uma amina terciária como trietilamina ou etildi-isopropilamina a temperaturas entre -30 e 200, preferencialmente entre 20 e 60°.

A reacção de nitrilos da fórmula I (R² = CN) com derivados do ácido de azotídrico conduz a tetrazóis da fórmula I (R² = 5-tetrazolilo). De preferência, utilizam-se azidas de trialquilestanho como azidas de trimetilestanho num dissolvente inerte, por exemplo, um hidrocarboneto aromático como tolueno a temperaturas entre 20 e 150°.

preferivelmente entre 80 e 140°, ou azidas de sódio em N-metilpirrolidona a temperaturas entre cerca de 100 e 200°.

Uma base da fórmula I pode ser convertida com um ácido no respectivo sal de adição do ácido. Para esta conversão são especialmente importantes ácidos que fornecem os sais fisiologicamente aceitáveis podendo desta forma ser utilizados ácidos inorgânicos, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, halogenetos de hidrogénio como ácido clorídrico ou ácido bromídrico, eventualmente ácidos orgânicos, especialmente ácidos carboxílicos, sulfónicos ou sulfúricos de uma ou mais bases alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanossulfónico ou etanossulfónico, ácido etanodissulfónico, ácido 2-hidroxietanossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácidos naftalona-mono- e -dissulfónico, ácido laurilsulfúrico. Podem ser utilizados sais com ácidos fisiológicos não aceitáveis, por exemplo, picratos para o isolamento e/ou purificação dos compostos da fórmula I.

Por outro lado, compostos da fórmula I que contêm grupos -COOH ou tetrazolilo, são convertidos com bases (por exemplo, hidróxido ou carbonato de sódio ou potássio) nos correspondentes sais metálicos, especialmente, de metais alcalinos ou metais alcalinoterrosos ou nos correspondentes sais de amónio. Os sais de potássio dos derivados de tetrazolilo são especialmente preferidos.

Os novos compostos da fórmula I e os seus sais fisiologicamente aceitáveis podem ser utilizados para a preparação de preparados farmacêuticos, nos quais se reúnem com, pelo menos, uma substância veicular ou auxiliar e, caso desejado, se apliquem numa forma de dosagem adequada com uma ou mais outra(s) substância(s) activa(s). Os preparados assim obtidos podem ser utilizados como produtos farmacêuticos na medicina humana ou veterinária. Como substância veicular são relevantes substâncias orgânicas ou inorgânicas que se adequam para aplicações entéricas (por exemplo, orais ou rectais) ou parentéricas ou para uma aplicação sob a forma de um spray de inalação e não reagem com os novos compostos, por exemplo, água, óleos vegetais, álcool

12

benzílico, polietilenoglicóis, acetato de glicerina e outros glicéridos de ácido gordo, gelatinas, lecitina de soja, hidratos de carbono como lactose ou amido, estearato de magnésio, talco, celulose. Para aplicação oral servem especialmente comprimidos, drageias, xaropes, sumos ou gotas; de interesse são especialmente os comprimidos e cápsulas revestidos com revestimentos ou invólucros de cápsulas resistentes ao suco gástrico. Para utilização rectal servem supositórios, para aplicação parentérica soluções, preferivelmente soluções oleosas ou aquosas, eventualmente suspensões, emulsões ou implantes. Para a aplicação como spray de inalação podem ser utilizados sprays que contêm a substância activa ou dissolvida ou suspensa numa mistura de gás propulsor (por exemplo, fluorocloro-hidrocarbonetos). Convenientemente, utiliza-se a substância activa sob forma micronizada, em que podem ser adicionados um ou mais solventes suplementares compatíveis fisiologicamente, por exemplo, etanol. As soluções de inalação podem ser administradas com a ajuda de inaladores correntes. Os novos compostos podem também ser liofilizados e os liofilizados obtidos, por exemplo, ser utilizados para a preparação de preparados de injeção. Os preparados fornecidos podem ser esterilizados e/ou conter substâncias auxiliares como agentes conservantes, estabilizantes e/ou agentes molhantes, emulsificadores, sais para influência da pressão osmótica, substâncias tampão, corantes e/ou aromatizantes. Eles podem, caso seja desejado também conter uma ou mais substâncias activas, por exemplo, uma ou mais vitaminas, diuréticos, antiflogísticos.

As substâncias de acordo com a invenção são normalmente administradas em analogia com outros, preparados disponíveis comercialmente, especialmente processados em analogia com os compostos descritos na US-PS 4 880 804, preferivelmente, em dosagens entre cerca de 1 mg e 1 g, especialmente entre 50 e 500 mg por unidade de dosagem. A dosagem diária situa-se preferivelmente entre cerca de 0,1 e 500 mg/kg, especialmente 1 e 100 mg/kg de peso corporal. A dose especial para cada determinado paciente depende, contudo, de diferentes factores, por exemplo, da eficácia do composto especial utilizado, da idade, peso do corpo, estado geral de saúde, sexo, alimentação, momento e via de administração, velocidade de combinação de produtos farmacêuticos e complicações da respectiva doença, para a qual a terapia se aplica. A aplicação oral é preferida.

13

Todas as temperaturas anterior e posteriormente mencionadas são expressas em °C. Nos exemplos que se seguem "processamento comum" significa: caso seja necessário, adiciona-se água, ajusta-se, caso necessário, de acordo com a constituição do produto final o valor do pH entre 2 e 10, extrai-se com acetato de etilo ou diclorometano, separa-se, seca-se a fase orgânica em sulfato de sódio, evapora-se e purifica-se por meio de cromatografia em gel de sílica e/ou cristalização.

Rf = valor de Rf, determinado cromatograficamente pelo processo de camada fina em gel de sílica;

eluente: acetato de etilo quando não seja outro.

Exemplo 1

Uma solução de 0,4 g de Na em 20 ml de metanol é adicionada pelo processo de gotejamento durante 15 minutos a uma solução de 3,2 g de 2-butil-4-oxo-di-hidro-1(ou 3)H-imidazo[4,5-c]piridina ("IIIa") em 75 ml de metanol. Agita-se durante mais 30 minutos a 20°, evapora-se, dissolve-se o resíduo em 20 ml de DMF e adiciona-se por processo de gotas a 0° sob agitação uma solução de 5,2 g de 4'-bromometil-bifenil-2-carboxilato de metilo (IIa) a 10 ml de DMF. Agita-se durante 16 horas. Evapora-se a 20°C, processa-se como de costume, cromatografa-se em gel de sílica e obtém-se sucessivamente com éter-metil-t- butílico/metanol (9,5 : 0,5 até 9:1):

2-butil-3,5-bis-(2'-metoxicarbonil-bufenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina, óleo;

2-butil-1-(2'-metoxicarbonil-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 224°;

2-butil-5-(2'-metoxicarbonil-bifenil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1(ou 3)H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 151°;

2-butil-3-(2'-metoxicarbonil-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 186°;

2-butil-1,5-bis-(2'-metoxicarbonil-bifenil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 68°.

Preparação do material de partida IIIa:

Uma mistura de 16,2 g de 3,4-diamino-2-cloropiridina, 14 ml de ácido valeriano e 300 g de ácido polifosfórico são aquecidos sob agitação durante 8 horas a 100-140° e depois 5 horas a 170-180°. Deixa-se arrefecer, despeja-se sobre gelo e adiciona-se lixívia de soda cáustica até atingir um pH de 9. Após concentração e processamento comum obtém-se IIIa, F. 285-290°.

De forma análoga obtém-se IIa e 2-butil-6-cloro-4-oxo-4,5-di-hidro-1(ou 3)H-imidazo[4,5-c]piridina (F. 235-240°; obténível a partir de 3,4-diamino-2,6-dicloropiridina e ácido valeriano):

2-butil-6-cloro-3,5-bis-(2' metoxicarbonil-bifenil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina

2-butil-6-cloro-1-(2' metoxicarbonil-bifenil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1(ou 3)H-imidazo[4,5-c]piridina

2-butil-6-cloro-5-(2' metoxicarbonil-bifenil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1(ou 3)H-imidazo[4,5-c]piridina

2-butil-6-cloro-3-(2' metoxicarbonil-bifenil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina

2-butil-6-cloro-1,5-bis-(2' metoxicarbonil-bifenil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridina.

Exemplo 2

Uma mistura de 0,7 g de IIIa, 0,5 g de K₂CO₃ e 40 ml de DMF é agitada a 20° durante 10 min. Adiciona-se gota a gota sob agitação durante 45 minutos uma solução de 1 g de 4'-bromometil-2-ciano-bifenilo em 5 ml de DMF, agita-se ainda durante 5 horas a 20°, evapora-se e processa-se como normalmente. Obtém-se depois de cromatografia em gel de sílica (diclorometano/mentanol 98:2 até 9:1):

2-butil-1-(2'-ciano-bifenil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridina,

2-butil-3-(2'-ciano-bifenil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F 179° (produto principal),

2-butil-5-(2'-ciano-bifenil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1 (ou 3) H-imidazo[4,5-c]piridina,

3.15

2-butil-1,5-bis-(2'-ciano-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridina,

2-butil-3,5-bis-(2'-ciano-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 83°.

Analogamento obtém-se com brometo de 2'-nitro-bifenilil-4-metilo:

2-butil-1-(2'-nitro-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridina,

2-butil-3-(2'-nitro-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina,

2-butil-5-(2'-nitro-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1(ou 3)H-imidazo[4,5-c]piridina,

2-butil-1,5-(2'-nitro-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridina,

2-butil-3,5-(2'-nitro-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina.

Exemplo 3

Uma mistura de 4 g de 2-butil-3-(2'-ciano-bifenilil-4-metil)-4-cloro-3H-imidazo[4,5-c]piridina [obtenível por meio de condensação de 3,4-diamino-2-cloropiridina com ácido valérico analogamento ao exemplo 4 a 2-butil-4-cloro-1(ou 3)H-imidazo[4,5-c]piridina (F. 65°) e reacção com IIIa analogamento ao exemplo 2], 2 g de CH₃COOAg e 40 ml de ácido acético é aquecido à ebulição a 16 horas. Filtra-se, evapora-se e processa-se o resíduo de forma comum e obtém-se 2-butil-3-(2'-ciano-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 179°.

Exemplo 4

Uma mistura de 1,02 g de ácido valérico, 3,59 g de 4-amino-2-oxo-3-[2'-(5-tetrazolilo)-bifenilil-4-metil-amino]-1,2-di-hidropiridina [obtenível por meio de reacção de 3-amino-4-benzilamino-1,2-di-hidro-2-oxo-piridina com 4-bromometil-2'-ciano-bifenil com a 4-benzilamino-3-(2'-ciano-bifenilil-4-metil-amino)-1,2-di-hidro-2-oxo-piridina, reacção com azida de trimetilestanho de acordo com o exemplo 13 a 4-benzilamino-3-[2'-(5-tetrazolil)-bifenilil-4-metil-amino]-1,2-di-hidro-2-oxo-piridina e remoção hidrogenolítica do grupo benzilo] e 50 g de ácido polifosfórico é aquecida durante 5 horas a 140°. Como produtos intermédios obtém-se "in situ" 4-amino-2-oxo-3-[N-2'-(5-

tetrazolil)-bifenilil-4-metil-N-valerilamino]-1,2-di-hidro-piridina e 2-oxo-3-[2'-(5-tetrazolil)-bifenilil-4-metil-amino]-4-valerilamino-1,2-di-hidro-piridina. Deixa-se arrefecer, despeja-se para gelo, torna-se alcalino com lixívia de soda cáustica, processa-se da forma comum e obtém-se 2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-3-[2'-(5-tetrazolil)-bifenilil-4-metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 167°.

Exemplo 5

Uma mistura de 1 g de 2-butil-1-(2'-metoxicarbonil-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridina, 12 ml de solução 2 n de NaOH aquosa e 43 ml de etanol é aquecida à ebulição durante 2 horas e depois evaporada. Depois de acidulado com HCl até um pH de 3 obtém-se 2-butil-1-(2'-carboxi-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridina, que é filtrada, lavada com água e seca, F. 286°.

Analogamente, obtém-se por saponificação do éster metílico correspondente:

2-butil-3-(2'-carboxi-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 275°

2-butil-5-(2'-carboxi-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1(ou 3)H-imidazo[4,5-c]piridina

2-butil-1,5-bis-(2'-carboxi-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-1H-imidazo[4,5-c]piridina, di-hidratado, F. 137°

2-butil-3,5-bis-(2'-carboxi-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 165°.

Exemplo 6

Uma solução de 3,82 g de 2-butil-3-(2'-ciano-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina e 1,17 g de t-butilato de K em 20 ml de DMF é misturada sob agitação a 20° gota a gota a uma solução de 0,79 g de cloroacetnitrilo em 5 ml de DMF. Agita-se ainda durante 30 minutos a 20°, vaza-se sob gelo, adiciona-se ácido clorídrico até um pH de 6 e processa-se da forma comum. Obtém-se 2-butil-3-(2'-ciano-bifenilil-4-metil)-5-cianometil-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 64°.

De forma análoga obtêm-se as seguintes 2-butil-3-(2'-ciano-bifenilil-4-metil)-4,5-dihidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridinas:

com iodeto metílico:	5-metil-, F. 107°
com iodeto etílico:	5-etil-
com iodeto isopropílico:	5-isopropil-
com brometo butílico:	5-butil-
com brometo t-butílico:	5-t-butil-
com iodeto 2,2,2-trifluoretilico:	5-(2,2,2-trifluoretil)-, óleo Rf 0,3 (acetato de etilo/hexano 9:1)
com iodeto pentafluoretilico:	5-pentafluoretil-
com iodeto 3,3,3-trifluorpropílico:	5-(3,3,3-trifluorpropilo)-
com 3-bromopropionitrilo:	5-(2-cianoetilo)-
com 4-bromobutironitrilo:	5-(3-cianopropil)-
com éster de metilo de ácido bromoacético:	5-metoxicarbonilmetilo mono-hidratado, F. 82°
com ácido de éster etílico 3-bromopropiónico:	5-(2-etoxicarbonil-etil)-,
com brometo alílico:	5-alilo-
com brometo propargílico:	5-propargil-
com brometo benzílico:	5-benzil-, F. 119°
com brometo o-fluorbenzílico:	5-(o-fluorbenzil)-, oleoso, Rf 0,56 (acetato de etilo/hexano 1:1)
com brometo o-fluorbenzílico:	5-(m-fluorbenzil)-oleoso, Rf 0,54 (acetato de etilo/hexano 1:1)
com brometo p-fluorbenzílico:	5-(fluorbenzilo)-F. 156°
com brometo o-clorobenzílico:	5-(o-fluorbenzilo)-F. 130°
com brometo m-clorobenzílico:	5-(m-clorobenzilo)-, F. 127°
com brometo p-clorobenzílico:	5-(p-clorobenzilo)-, F. 124°
com brometo de o-bromobenzilo:	5-(o-bromobenzilo)-, F. 142°
com brometo de m-bromobenzilo:	5-(m-bromobenzilo)-
com brometo de p-bromobenzilo:	5-p-(bromobenzilo)-, F. 98°
com brometo de p-metilbenzilo:	5-(p-metilbenzilo)-
com brometo de o-metilbenzilo:	5-(p-metilbenzilo)-

com brometo de o-trifluormetilbenzilo:	5-(o-trifluormetilbenzilo)-, F. 105°
com brometo de m-trifluormetilbenzilo:	5-(m-trifluormetilbenzilo)-
com brometo de p-trifluormetilbenzilo:	5-(p-trifluormetilbenzilo)-
com brometo de o-metoxicarbonilbenzilo:	5-(o-metoxicarbonilbenzilo)-, F. 59°
com brometo de m-metoxicarbonilbenzilo:	5-(o-metoxicarbonilbenzilo)-
com brometo de p-metoxicarbonilbenzilo:	5-(p-metoxicarbonilbenzilo)-, F. 120°
com brometo de o-etoxicarbonilbenzilo:	5-(o-etoxicarbonilbenzilo)-
com brometo de m-etoxicarbonilbenzilo:	5-(m-etoxicarbonilbenzilo)-
com brometo de p-etoxicarbonilbenzilo:	5-(p-etoxicarbonilbenzilo)-
com brometo de o-cianobenzilo:	5-(o-cianobenzilo)-, F. 65°
com brometo de m-cianobenzilo:	5-(m-cianobenzilo)-, F. 140°
com brometo de p-cianobenzilo:	5-(p-cianobenzilo)-
com cloreto de o-nitrobenzilo:	5-(o-nitrobenzilo)-, F. 149°
com cloreto de m-nitrobenzilo:	5-(m-nitrobenzilo)-
com cloreto de p-nitrobenzilo:	5-(p-nitrobenzilo)-, F. 142°
com brometo de o-trifluoracetamidobenzilo:	5-(o-trifluoracetamidobenzilo)-
com brometo de m-trifluoracetamidobenzilo:	5-(m-trifluoracetamidobenzilo)-
com brometo de p-trifluoracetamidobenzilo:	5-(p-trifluoracetamidobenzilo)-
com brometo de 2,6-diclorobenzilo:	5-(2,6-diclorobenzilo)-, F. 178°
com brometo de 2-fluor-6-nitro-benzilo:	5-(2-fluor-6-nitro-benzilo)-, F. 193°
com brometo de 2-cloro-6-nitro-benzilo:	5-(2-cloro-6-nitro-benzilo)-, F. 206.

Exemplo 7

Uma mistura de 800 mg de 2-butilo-3-(2'-ciano-bifenilil-4-metil)-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 515 mg de azida de trimetilestanho e 20 ml de tolueno é aquecida à ebulição durante 96 horas e evaporada. A cromatografia do residuo (gel de sílica; diclorometano/metanol 9:1, depois 85:15 e 80:20) origina 2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-3-[2'-(5-tetrazolilo)-bifenilil-4-metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 167°. De maneira conhecida é preparado o correspondente sal de K.

De maneira análoga, obtêm-se os correspondentes compostos de ciano:

19

2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-1-[2'-(5-tetrazolilo)-bifenilil-4-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina

2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-5-[2'-(5-tetrazolilo)-bifenilil-4-metil]-1(ou 3)H-imidazo[4,5-c]piridina

2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-1,5-bis-[2'-(5-tetrazolilo)-bifenilil-4-metil]-1H-imidazo[4,5-c]piridina

2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-3,5-bis-[2'-(5-tetrazolilo)-bifenilil-4-metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina, tetradeca-hidratado; F. > 300°

2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-3-[4-o-(5-tetrazolilo)-fenoxi-metil-benzil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina

2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-3-[4-o-(5-tetrazolilo)-benziloxi-benzil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina.

A partir dos compostos descritos no exemplo 6, obtêm-se de forma análoga as seguintes

2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-3-[2'-(5-tetrazolilo)-bifenilil-4-metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridinas:

5-(5-tetrazolilo)-metil-, F. > 300°; Rf 0,07 (acetato de etilo/metanol 1:1)

5-metil-

5-etil-

5-isopropil-

5-butil-

5-t-butil-

5-pentafluoretil-

5-(3,3,3-trifluorpropil)-

5-[2-(5-tetrazolil)-etil]-

5[3-(5-tetrazolil)-propil]-

5-metoxicarbonilmetil-

5-(2-etoxicarbonil-etil)-

5-alil-

5-propargil-

5-benzil-, hepta-hidrato, F. 130°; sal de K, di-hidrato, F. 250°

5-(o-fluorbenzil)-, F. 118°; sal de K, tetra-hidrato, F. > 300

- 5-(m-fluorbenzil)-, F. 182° (decomp.)
5-(p-fluorbenzil)-, di-hidrato, F. 135°
5-(o-clorobenzil)-, F. 123°; sal de K, di-hidrato, F. 190°
5-(m-clorobenzil)-, F. 126°
5-(p-clorobenzil)-, mono-hidrato, F. 145°
5-(o-bromobenzil)-, mono-hidrato, F. 145°
5-(o-bromobenzil)-, F. 173°
5-(m-bromobenzil)-
5-(p-bromobenzil)-
5-(p-metilbenzil)-
5-(o-trifluormetil-benzil)-
5-(m-trifluormetil-benzil)-
5-(p-trifluormetil-benzil)-
5-(o-metoxicarbonil-benzil)-, F. 124°; sal de K, semi-hidrato, F. 152°
5-(m-metoxicarbonil-benzil)-
5-(p-metoxicarbonil-benzil)-, F. 188°
5-(o-etoxicarbonil-benzil)-, sal de K, di-hidrato, F. > 300°
5-(m-etoxicarbonil-benzil)-
5-(p-etoxicarbonil-benzil)-
5-[o-(5-tetrazolilo)-benzil]-, F. 243°
5-[m-(5-tetrazolilo)-benzil]-, F. > 300°
5-[p-(5-tetrazolilo)-benzil]-
5-(o-nitrobenzil)-, F. 189°
5-(m-nitrobenzilo)-
5-(p-nitrobenzilo)-, F. > 300°
5-(o-trifluoracetamido-benzil)-
5-(m-trifluoracetamido-benzil)-
5-(p-trifluoracetamido-benzil)-
5-(2-fluor-6-nitro-benzil)-, F. 198°
5-(2-cloro-6-nitro-benzil)-, F. 144°; sal de K, di-hidrato, F. 249°

Exemplo 8

- a) De maneira análoga ao exemplo 2, obtém-se a partir de IIIa e de 4-bromometil-2'-(1(ou 2)-trifenilmetil-5-tetrazolilo)-bifenilo, a 2-butil-3-[2'-(1(ou 2)-trifenilmetil-5-tetrazolilo-bifenililo-4-metil]-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 127°.
- b) De maneira análoga ao exemplo 6, obtém-se com brometo de benzilo a 5-benzil-2-butil-3-[2'-(1(ou 2)-trifenilmetil-5-tetrazolilo-bifenililo-4-metil]-4,5-di-hidro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F. 81°.
- c) Uma solução de 1 g do produto obtido segundo b) em 4 ml de diclorometano e 4 ml de metanol são misturados em solução de HCl etérea e agitada durante 3 horas a 20°. Evapora-se, processa-se e obtém-se, depois da separação cromatográfica do trifenilcarbinol formado 5-benzil-2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-3-[2'-(5-tetrazolil)-bifenilil-4-metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina, hepta-hidratado, F. 130°. Sal de K, di-hidratado, F. 250°.

Exemplo 9

Uma solução de 573 mg de 2-butil-4,5-di-hidro-5-p-metoxicarbonilbenzil-4-oxo-3-[2'-(5-tetrazolil)-bifenilil-4-metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina em 17 ml de THF e 6 ml de metanol é misturada com 3 ml de solução aquosa NaOH 1 n e agitada durante 5 horas a 20°. Acidula-se com HCl, processa-se da forma comum e obtém-se 2-butil-5-p-carboxibenzil-4,5-di-hidro-4-oxo-3-[2'-(5-tetrazolil)-bifenilil-4-metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridina, F. > 300°; Rf 0,26 (acetato de etilo/metanol 1:1).

De maneira análoga obtém-se por meio de saponificação do correspondente éster de metilo as subsequentes 2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-[2'-(5-tetrazolil)-bifenilil-4-metil]-3H-imidazo[4,5-c]piridinas:

5-o-carboxibenzil-, F. 211°; sal de mono K, F. > 300°, sal de di-K, mono-hidrato, F. 283°

5-m-carboxibenzil-.

Os exemplos subsequentes referem-se a preparados farmacêuticos que contêm substâncias activas da fórmula I ou os seus sais.

Exemplo A: Comprimidos e drageias

De maneira comum são formados por prensagem comprimidos da seguinte composição, que são revestidos em caso de necessidade com um revestimento de drageias comum à base de sacarose:

2-Butil-3-(2'-ciano-bifenilil-4-metil]-4,5-di-hidro-	
-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridina	100 mg
celulose microcristalina	278,8 mg
lactose	110 mg
amido de milho	11 mg
estearato de magnésio	5 mg
dióxido de silício finamente dividido	0,2 mg

Exemplo B: Cápsulas de gelatina dura

As cápsulas correntes de gelatina dura de duas partes são respectivamente cheias com

substância activa da fórmula I	100 mg
lactose	150 mg
celulose	50 mg
estearato de magnésio	6 mg

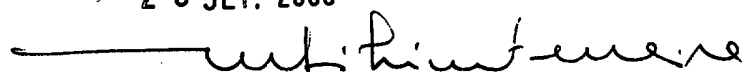
Exemplo C: Cápsulas de gelatina macia

As cápsulas correntes de gelatina macia são cheias com uma mistura respectivamente 40 mg de substância activa e 250 mg de azeite.

Exemplo D: Ampolas

Uma solução de 200 g de substância activa em 2 kg de 1,2-propanodiol é diluída com água para 10 l e cheia em ampolas, de forma que cada ampola contenha 20 mg de substância activa.

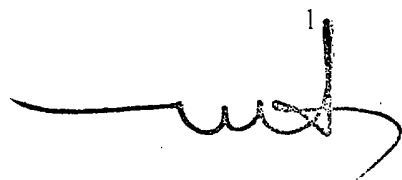
Lisboa, 20 SET. 2000



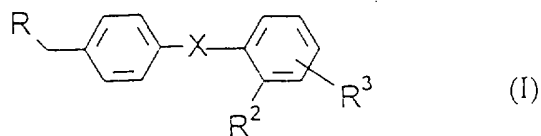
Dra. Maria Silvana Ferreira
Agente Geral de Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-3.º E - 1070-061 LISBOA
Telefs. 215 851 939 - 213 854 613

REIVINDICAÇÕES

1

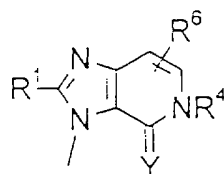


1. Derivado de imidazopiridina da fórmula I



em que os símbolos significam:

R

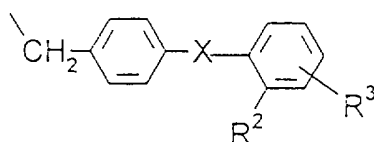


R¹ A com até 6 átomos de C,

R² COOH, COOA, CN ou 5-tetrazolilo,

R³ H,

R⁴ H, 5-tetrazolil-alquilo com o agrupamento "alquilo" com 1-6 átomos de C, aralquilo com 7-11 átomos de C não substituída ou monossubstituída por Hal, COOH, COOA, CN, NO₂ ou 5-tetrazolilo ou



R⁶ H,

X falta

Y O,

A alquilo com 1-6 átomos de C e

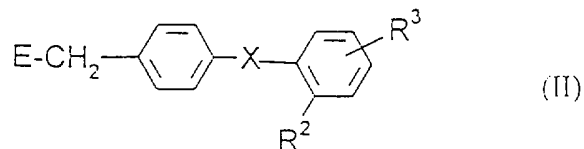
Hal F, Cl, Br ou I

assim como os seus sais.

2. 5-Benzil-2-butil-4,5-di-hidro-4-oxo-3-[2'-(5-tetrazolil-bifenililo-4-metil)-3H-imidazo[4,5-c]-piridina e respectivos sais de potássio.

3. Processo para a preparação de derivados de imidazopiridina da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 assim como os seus sais, caracterizado pelo facto de

(a) se tratar um composto da fórmula (II)

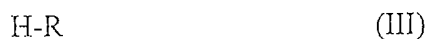


em que

E significa Cl, Br, I ou um grupo OH livre ou funcionalmente modificado de maneira reactiva e

R^2, R^3

e X possuem a significação mencionada na reivindicação 1, com um composto da fórmula (III)

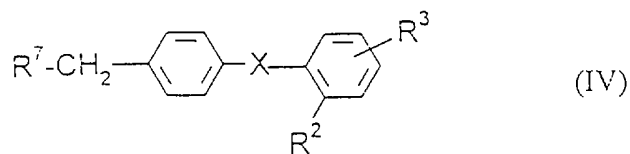


em que

R possui a significação referida na reivindicação 1,

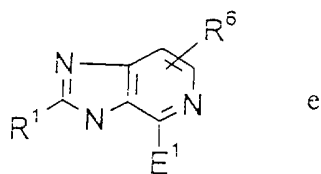
ou

(b) para a preparação de um composto da fórmula I, em que R^4 significa H e Y significa O se tratar um composto da fórmula (IV)



em que

R^7 significa

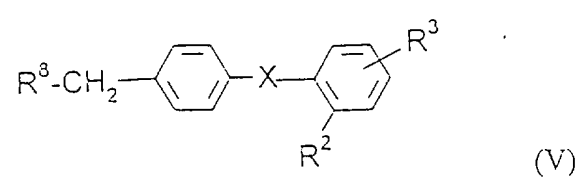


3

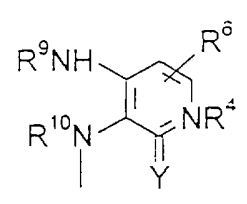
E^1 Cl, Br, I ou um grupo OH modificado funcional livre ou reagente
e
 R^1, R^2, R^3, R^6 e X possuem os significados citados na reivindicação 1,

com um agente solvolisante,
ou

(c) se tratar um composto da fórmula (V)



em que
 R^8 significa



R^9 R^1-CO ou H e
 R^{10} significa H (caso R^9 seja R^1-CO) ou R^1-CO (caso R^9 seja H)
e

R^1, R^2, R^3, R^6 e X possuem os significados referidos na reivindicação 1,
tratados com um agente ciclizante,
ou

(d) um composto da fórmula I ser libertado a partir de um seu derivado funcional por meio de tratamento com um agente solvolisante ou hidrogenolizante, e/ou, num composto da fórmula I, se converter um ou mais radicais R e/ou R^2 noutro ou noutros radicais R e/ou R^2 e/ou se converter uma base ou um ácido da fórmula I num dos seus sais.

4. Processo para a produção de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de, a um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 e/ou a um

4
sal de adição de ácido fisiologicamente aceitável, com, pelo menos, um agente veicular ou auxiliar sólido, líquido ou semilíquido se conferir uma forma de dosagem adequada.

5. Composição farmacêutica, caracterizada pelo facto de possuir um teor de, pelo menos, um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 e/ou um dos seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis.
6. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 e os seus sais de adição de ácidos fisiologicamente aceitáveis para o combate a doenças.
7. Utilização de compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 e/ou os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis para a preparação de um medicamento.
8. Utilização de compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 e/ou os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitável para a preparação de um produto farmacêutico para combate a doenças.
9. Compostos da fórmula (III)

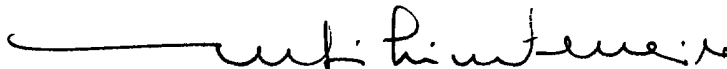
H-R

(III)

em que

R possui o significado indicado na reivindicação 1.

Lisboa, 20 SET. 2000



Dra. Maria Silvana Ferreira
Agente Oficial de Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-3.º E - 1670-001 LISBOA
Telefs. 213 851 339 - 213 854 613