

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
PAT. No. 100.987			
Requerente (71): AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, norte-americana, industrial, com sede em 685 Third Avenue New York, New York 10017, Estados Unidos da América do Norte			
Inventores (72): DIMITRIOS SARANTAKIS, JAMES JACOB BICKSLER, JOHN WATSON ELLINGBOE E MADELENE NIKAIDO, residentes nos Estados Unidos da América do Norte			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
24.10.91 18.06.92	E.U.A. E.U.A.	782.026 900.639	
Epígrafe: (54) "AMINOPIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57)			
O presente invento diz respeito a compostos que apresentam a fórmula:			
$\begin{array}{c} R^4 - N - (CH_2)_n - Ar^1 - Ar^2 \\   \\ R^3 \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \\    \\ R^2 \text{---} \text{N} \text{---} R^1 \end{array}$			
em que $R^1$ representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fluoro, cloro, ou bromo; $R^2$ representa, por exemplo, hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ou perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono; $R^3$ representa, por exemplo, hidrogénio, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono ou trifluorometilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono; $m$ representa 1 a 4; $n$ representa 0 a 3;			



# DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

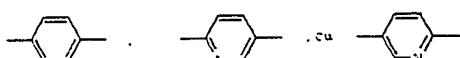
CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA  
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI  
TELEFAX: 875306

## FOLHA DO RESUMO (Continuação)

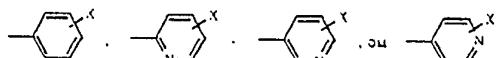
Modalidade e n.º <sup>(11)</sup>	TD	Data do pedido <sup>(22)</sup>	Classificação Internacional <sup>(51)</sup>
PAT. No. 100.987			

Resumo (continuação) <sup>(57)</sup>

$R^4$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono substituído com halogénio, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, piridilo, ou pirimidinilo;  $R^5$  e  $R^6$  representam hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  $Ar^1$  representa



$Ar^2$  representa



em que X representa, por exemplo,  $CO_2H$ ; e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis; compostos estes que em virtude da sua capacidade para antagonizarem a angiotensina II são úteis para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca congestiva. Os compostos são também úteis para reduzir os níveis de lípidos no plasma sanguíneo sendo assim úteis para o tratamento da hiperlipidémia e da hipercolesterolémia. São também apresentados processos para a produção dos referidos compostos e composições farmacêuticas contendo os referidos compostos.

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

### Antecedentes do Invenção

Este invenção diz respeito a aminopirimidinas substituídas as quais são úteis para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca congestiva. Estes compostos são também úteis como agentes para fazer descer a taxa dos lípidos.

Os compostos deste invenção atingem os seus efeitos hemodinâmicos devido ao facto de antagonizarem os efeitos da angiotensina II; o componente activo do sistema renina-angiotensina. O angiotensinogénio é convertido em angiotensina I pelo enzima renina. A angiotensina II (A II) é formada pela enzima conversora da angiotensina (ACE) actuando sobre a angiotensina I. A A II é um poderoso vasoconstritor e é responsabilizada pela pressão sanguínea elevada num certo número de espécies incluindo a espécie humana. A AII provoca estas respostas vasopressoras por actuação nos sítios receptores específicos. Os compostos deste invenção competem com A II relativamente a estes sítios receptores, antagonizando deste modo os efeitos vasopressores de A II.

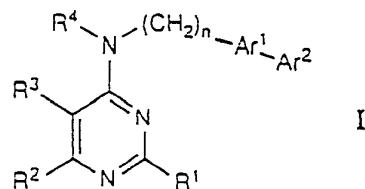
E. E. Allen *et al.* revelam oxopirimidinas N-substituídas em EP 0419048 A. E. E. Allen *et al.* descrevem 4-oxo-quinazolinas em EP 0411766 A. D. A. Roberts *et al.* descrevem éteres quinolínicos em EP 0412848 A. D. J. Carini *et al.* descrevem benzimidaloles N-substituídos em Patente dos E.U.A. 4 880 804. P. Chakravarty *et al.* revelam estruturas imidazole semelhantes em EP 0401030 A onde o anel aromático fenilo é substituído por um heterociclo com sete membros. Azabenzimidazoles são descritos por P. Herold *et al.* em EP 0415886 A. D. J. Carini *et al.* revelam imidazoles N-substituídos em EP 0253310, EP 0324377, e Patente dos E.U.A. 4 916 129. D. J. Carini *et al.* revelam pirazoles, pirroles e triazoles N-substituídos em EP 0323841. São revelados derivados de pirazole semelhantes por T. Naka *et al.* em EP

0411507 A e são descritos triazoles adicionais por L. L. Chang et al. em EP 0412594 A. Todos os compostos anteriormente referidos são reivindicados como sendo antagonistas de A II.

Os compostos do presente invento diferem da técnica anterior anteriormente mencionada pelo facto de conterem um anel de 4-aminopirimidina substituída.

#### Descrição do Invenção

O presente invenção diz respeito a aminopirimidinas substituídas da fórmula geral I:



em que

$R^1$  representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fluoro, cloro, ou bromo;

$R^2$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi, fluoro, cloro, bromo, ou ciano;

$R^3$  representa hidrogénio, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 5 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono substituído com flúor, cloro ou bromo, aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono substituído com flúor, cloro ou bromo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, piridilmetilo, tienilmetilo, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $(CH_2)_mCO_2R^5$ ,  $(CH_2)_mCONR^5R^6$ ; ou tomado conjuntamente com  $R^2$  representa uma cadeia metíleno de 2 ou 3 átomos de carbono;

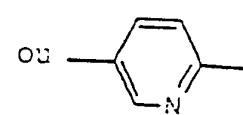
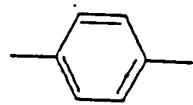
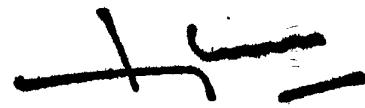
$m$  representa 1 a 4;

$n$  representa 0 a 3;

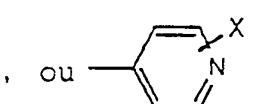
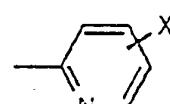
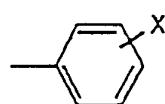
$R^4$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono substituído com halogénio, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, piridilo, ou pirimidinilo;

$R^5$  e  $R^6$  representam hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$Ar^1$  representa

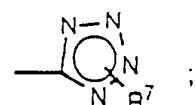


$\text{Ar}^2$  representa



em que

$\text{X}$  representa  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ , ou

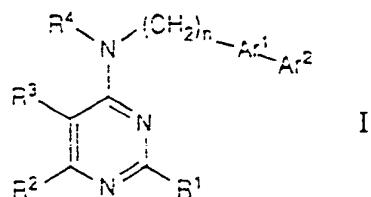


em que

$\text{R}^7$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, benzilo, trifenilmetilo, ou  $\text{Sn}(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_3$ ;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Um aspecto preferido do presente invento é representado pela fórmula geral I:



em que

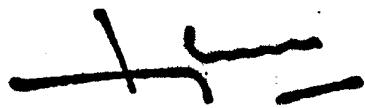
$R^1$  representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ou cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

$R^2$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, metoxi, hidroxi, cloro, ou ciano;

$R^3$  representa hidrogénio, trifluorometilo, trifluorometilmetilo, trifluorometiletílico, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alilo, alquinilo de 3 a 5 átomos de carbono, fenilo, clorofenilo, naftilo, benzilo, benzilo substituído com cloro ou metilo, naftilmelilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, piridilmelilo, tienilmelilo, cloro, fluoro, ciano, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $(CH_2)_m CO_2 R^5$ ,  $(CH_2)_m CONR^5 R^6$ ; ou tomado conjuntamente com  $R^2$  representa uma cadeia metíleno de 3 átomos de carbono;

$m$  representa 1 a 4;

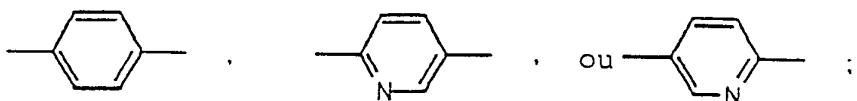
$n$  representa 0 a 3;



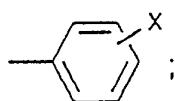
$R^4$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, clorofenilo, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, piridilo;

$R^5$  e  $R^6$  representam hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$Ar^1$  representa

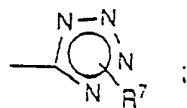


$Ar^2$  representa

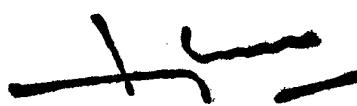


em que

$X$  representa  $CO_2H$ ,  $CO_2R^7$ ,  $NHSO_2CF_3$ , ou



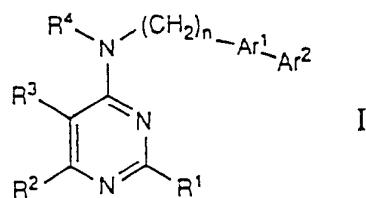
em que



$R^7$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, benzilo, trifenilmetilo, ou  $\text{Sn}(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_3$ ;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Um aspecto mais preferido do presente invento é representado pela fórmula geral I:



em que

$R^1$  metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, ciclopropilo;

$R^2$  representa hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, ciclopropilo;

$R^3$  representa hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-hexilo, alilo, propargilo, p-clorofenilo, benzilo, o-clorobenzilo, 3-metilbenzilo, 2-naftilmetilo, ciclopropilo, 2-tienilmetilo, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2 \text{R}^5$ ; ou tomado conjuntamente com  $R^2$



representa uma cadeia metíleno de 3 átomos de carbono;

m representa 2;

n representa 1;

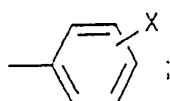
$R^4$  representa hidrogénio, acetilo ou propionilo;

$R^5$  representa H;

$Ar^1$  representa

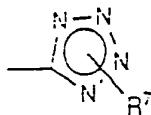


$Ar^2$  representa



em que

X representa



em que

$R^7$  representa hidrogénio, t-butilo;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São compostos especificamente preferidos devido à sua actividade anti-hipertensiva:

2,6-dimetil-5-(2-propenil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

6-metil-5-(2-propenil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

2,6-dimetil-5-(2-tienil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

ácido [2,6-dimetil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamin-5-i]acético, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

2,6-dimetil-5-(2-propinil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

6-metil-5-propil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

6-metil-5-(1-metiletil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

6-etil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

2-ciclopropil-6-(pentafluoroetil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

6-etil-2-metil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

5-propil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

6-etil-5-(1-metiletil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

5-butil-6-metil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

2-metil-5-[(3-metilfenil)metil]-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-6-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

4'-[[[6-metil-2-(trifluorometil)-4-pirimidinil]amino]-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

hidrato do sal de sódio da 5-etil-2-metil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-6-(pentafluoroetil)-4-pirimidinamina;

sal de sódio da 2,5-dimetil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-6-(trifluorometil)-4-pirimidinamina;

hidrato do sal de sódio da 6-metil-5-(fenilmetil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina;

hidrato do sal de sódio da 6-etil-5-propil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina;

hidrato do sal de sódio da 2-metil-6-(pentafluoroetil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina;

hidrato da 2-metil-N-[(2'-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-6-(trifluorometil)-4-pirimidinamina;

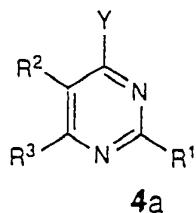
hemi-hidrato do ácido 4'-[[[2-metil-6-(pentafluoro-  
etil)-4-pirimidinil]amino]metil][1,1'-bifenil]-2-car-  
boxílico;

sesqui-hidrato do ácido 4'-[[[2-metil-6-(trifluorome-  
til)-4-pirimidinil]amino]metil][1,1'-bifenil]-2-car-  
boxílico.

#### Processo

Os compostos do presente invento podem ser preparados por meio de um processo no qual:

a) se faz reagir uma amina ou amida tendo a fórmula  $R^4NH-(CH_2)_2-Ar^1-Ar^2$ , na qual  $R^4$ , n,  $Ar^1$  e  $Ar^2$  são como anteriormente definidos, ou um seu sal, com um derivado de pirimidina tendo a fórmula 4a



onde Y representa um grupo separável e  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são como anteriormente definidos; ou

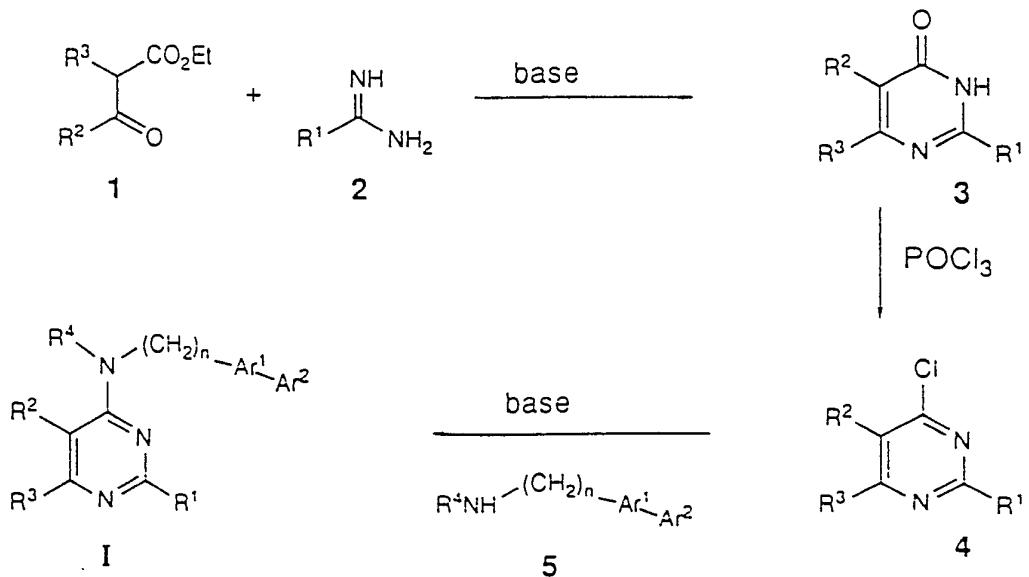
b) se hidrolisa um composto tendo a fórmula I, ou um seu sal, onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , n,  $Ar^1$  e  $Ar^2$  são como anteriormente

definidos, sujeito à condição de que X e/ou R<sup>3</sup> representa um grupo éster, de modo a formar um ácido carboxílico ou um seu sal; ou

c) se acila um composto tendo a fórmula I, ou um seu sal, onde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, n, Ar<sup>1</sup> e Ar<sup>2</sup> são como anteriormente definidos, e R<sup>4</sup> representa hidrogénio, com um ácido carboxílico ou com um seu derivado reactivo, de modo a obter-se um composto de fórmula I onde R<sup>4</sup> representa alcoxcarbonilo; ou

d) se converte a forma salina de um composto tendo a fórmula I, onde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, Ar<sup>1</sup> e Ar<sup>2</sup> são como anteriormente definidos, num composto tendo a fórmula I, por meio da adição de um ácido ou de uma base ou se converte um composto tendo a fórmula I, onde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, Ar<sup>1</sup> e Ar<sup>2</sup> são como anteriormente definidos, num seu sal farmaceuticamente aceitável, por meio da adição de um ácido ou de uma base.

Os compostos do presente invento podem ser preparados de acordo com a sequência geral de reacções a seguir apresentada:



onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $n$ ,  $Ar^1$  e  $Ar^2$  são como anteriormente definidos.

Deste modo um  $\beta$ -cetoéster é condensado com uma amidina 2 na presença de uma base tal como etóxido de sódio num solvente alcoólico tal como etanol a temperaturas variando desde a temperatura ambiente até à de refluxo de modo a produzir a pirimidina 3. O tratamento da pirimidona 3 com oxicloreto de fósforo sob refluxo dá origem à cloropirimidina 4. Outros derivados pirimidina 4a úteis no passo (a) do processo podem ser preparados a partir da pirimidona 3 de uma maneira conhecida. A reacção do derivado pirimidina 4a com uma amina (5, onde  $R^4$  não representa alquilcarbonilo) pode ser levada a cabo como descrito em "Advances in Amination of Nitrogen Heterocycles" por Helmut Vorbrueggen em Advances in Heterocyclic Chemistry, 49, 117, (1990). Se desejado, a pirimidona 3 pode ser utilizada directamente num processo de um único recipiente (ver Vorbrueggen anteriormente referido, na página 149). Nós preferimos levar a cabo o passo (a) por meio de reacção da cloropirimidina 4 com a amina 5 na presença de uma base. A reacção pode ser levada a cabo na presença de uma base orgânica tal como trietilamina ou de uma base inorgânica tal como carbonato de potássio num solvente polar tal como etanol, butanol, ou dimetilsulfóxido a temperaturas variando desde a temperatura ambiente até à de refluxo de modo a produzir as pirimidinas I desejadas. O reagente de partida 5 é uma amida no caso em que  $R^4$  representa alquilcarbonilo. Neste caso, o passo (a) pode ser levado a cabo de uma maneira conhecida para a amidação de heterociclos com azoto. Em particular a amida 5 é geralmente utilizada na forma salina, por exemplo na forma de um sal de sódio.

Os compostos de fórmula I na qual  $R^4$  representa alquilcarbonilo podem também ser produzidos por meio de acilação dos

compostos em que  $R^4$  representa hidrogénio através de métodos de acilação padrão. Quando o produto do passo (a) é um éster, ele pode ser hidrolisado de maneira conhecida de modo a produzir um ácido carboxílico ou um seu sal.

Os compostos deste invento podem também formar sais com bases inorgânicas ou orgânicas. Quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos situam-se no âmbito deste invento. Estes sais podem ser, mas não se limitam a, sais de amónio, sais de metais alcalinos tais como sódio e potássio, sais de metais alcalino-terrosos tal como cálcio, sais de diciclo-hexilamina, sais TRIS, e sais de amino ácidos. Estes compostos podem também ser convertidos em N-óxidos por tratamento com peróxido de hidrogénio por meios convencionais.

O presente invento também proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto deste invento e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em particular, o presente invento proporciona uma composição farmacêutica anti-hipertensiva que compreende uma quantidade anti-hipertensiva eficaz de um composto deste invento e um veículo farmaceuticamente aceitável.

As composições são de preferência adaptados para administração oral. Contudo, podem ser adaptadas para outros modos de administração, por exemplo administração parentérica para pacientes sofrendo de insuficiência cardíaca.

A fim de se obter uma administração consistente, é preferível que uma composição do invento se apresente sob a forma de unidade de dosagem. Formas de unidade de dosagem apropriada incluem comprimidos, cápsulas e pós em saquinhos ou frascos. Essas formas de unidade de dosagem podem conter de 0,1 a 100 mg de um composto do invento e de preferência de 1 a 50 mg. Os

compostos do presente invento podem ser administrados por via oral numa taxa de dosagem de cerca de 0,01 a 100 mg/kg ou de preferência numa taxa de dosagem de 0,1 a 10 mg/kg. Essas composições podem ser administradas de 1 a 6 vezes por dia, mais usualmente de 1 a 4 vezes por dia. Os compostos podem também ser administrados numa forma de dosagem parentérica.

As composições do invento podem ser formuladas com excipientes convencionais, tais como agente de enchimento, agente de desintegração, um agente de ligação, um lubrificante, um agente de aromatização, etc. São formuladas de um modo convencional, por exemplo, de um modo semelhante ao utilizado para agentes anti-ipertensores conhecidos, diuréticos, agentes  $\beta$ -bloqueadores ou inibidores de ACE.

O presente invento porporeciona ainda um composto do invento para utilização como uma substancia terapêutica activa. Os compostos descritos neste invento são particularmente utilizados no tratamento da hipertensão. Podem também ser utilizados para o tratamento da insuficiêcia cardíaca congestiva. Além disso, os compostos deste invento também apresentam utilidade terapêutica no tratamento da hiperlipidémia, e/ou hipercolesterolemia.

O presente invento proporciona ainda um método para o tratamento da hipertensão em mamíferos incluindo o ser humano, o qual compreende a administração ao mamífero atingido de uma quantidade anti-hipertensiva eficaz de um composto ou de uma composição farmacêutica do invento.

A elevada afinidade dos compostos em relação ao receptor da angiotensina II foi estabelecida usando um ensaio de ligação ao receptor adrenal de ratazanas, medindo o deslocamento

da angiotensina II radiomarcada do receptor, descrito como se segue: Anestesiar ratazanas Sprague-Dawley machos (peso corporal 300-400 g) com  $\text{CO}_2$  e sacrificar por luxação cervical. Dissecar as glândulas suprarrenais e mantê-las em tampão sacarose arrefecido com gelo (sucrose 0,2 M, EDTA 1 mM, base Trizma 10 mM, pH = 7,2). Remover a medula por compressão. Picar o córtex, lavar e homogeneizar numa moedora de tecido de vidro moido arrefecida com 15 ml tampão sacarose. Centrifugar a 3 000 x g durante 10 minutos. (Centrífuga Sorvall RCSC, rotor SS34, 6 200 rpm). Decantar o sobrenadante através de gaze. Centrifugar os sobrenadantes combinados a 12 000 x g durante 13 minutos. (Ultracentrifuga Beckman, rotor 80Ti, 13 000 rpm). Centrifugar o produto flutuante a partir do passo anterior a 102 000 x g durante 60 minutos. (Ultracentrifuga Beckman, rotor 80Ti, 38 200 rpm). Todos os passos são realizados a 4°C. Ressuspender a pílula em 0,5 ml de tampão de ensaio (Tris HCl 50 mM,  $\text{MgCl}_2$  5 mM, BSA 0,2% (sem protease), pH = 7,4, 25°C). Armazenar sobre gelo. Determinar a proteína da membrana por ensaio de Lowry ou Bradford com BSA como padrão. O ensaio de ligação é realizado em triplicado, em tubos de teste de plástico de 12 x 75 mm ou em placas com 96 cavidades (volume final de 0,25 ml). Adicionar 140  $\mu\text{l}$  tampão de ensaio. Adicionar 10  $\mu\text{l}$  de A II fria (para dar origem a concentrações finais de  $10^{-10}$ - $10^{-7}$  M para curva padrão e de  $10^{-4}$  M para ligação não específica), compostos (por exemplo, para concentrações finais de 25 e 100  $\mu\text{M}$  ou 1  $\mu\text{M}$ , 10 nM e 100 nM) em 50% DMSO, ou 50% DMSO como um controlo. Adicionar 50  $\mu\text{l}$  de suspensão de membrana (por exemplo, 10  $\mu\text{g}$  de proteína). Pré-incubar durante 30 minutos a 25°C. Adicionar 50  $\mu\text{l}$   $^{125}\text{I}$ -A II que foi preparada tal como é indicado mais adiante (concentração final = 1 nM). Incubar durante 35 minutos a 25°C. Interromper a incubação adicionando 1 ml de tampão arrefecido no gelo (tampão de ensaio sem BSA). Filtrar com filtros GF/C em dispositivos para recolher células (os filtros são pré-embebidos no tampão de ensaio contendo 1% de

polietilenoimina). Lavar tubos de ensaio 3X com 5 ml de tampão frio (tampão de ensaio sem BSA). Cortar e depositar os discos de filtração nos tubos de ensaio e contar no contador gama durante 1 minuto. Ajustar a actividade específica de  $^{125}\text{I}$ -A II fornecida por New England Nuclear para 500  $\mu\text{Ci}/\text{nmole}$  adicionando A II fria em água. Calcular as quantidades de A II quente e de A II fria necessárias e fazer a diluição. Formar porções aliquotas, selar hermeticamente, e armazenar com congelação até serem necessárias. Calcular a concentração da A II total (quente + fria) após diluição. No dia do ensaio, descongelar a porção aliquota congelada e ajustar o volume a fim de dar origem a uma concentração de 5 pmole/ml (ou 0,25 pmole/50  $\mu\text{l}$ ) com tampão de ensaio (+ BSA sem protease). Para concentração final de  $^{125}\text{I}$ -A II 1 nM no ensaio, adicionar 50  $\mu\text{l}$  (ou 0,25 pmole) por tubo de ensaio até um volume final de 250  $\mu\text{l}$ . Os resultados destes ensaios de ligação são referidos como a concentração inibidora do composto do teste necessário para conseguir cinquenta por cento de deslocamento da angiotensina radiomarcada do seu receptor ( $\text{CI}_{50}$ ), ou a percentagem de deslocamento de ligação de A II no seu receptor a uma concentração de  $10^{-8}\text{M}$  de composto do teste (% I). Os compostos deste invento apresentaram uma inibição significativa da ligação de A II neste ensaio. Tipicamente estes compostos apresentaram uma  $\text{CI}_{50}$  neste ensaio inferior a ou igual a 50  $\mu\text{M}$ .

De acordo com a sua capacidade para antagonizar angiotensina II, os compostos deste invento apresentam ação anti-hipertensiva no modelo que se segue de ratazana com infusão de A II. Ratazanas são anestesiados com Dial-Urethane (0,60 ml/kg, i.p.) e a traqueia é canulada com PE 240. Quer uma arteria femoral e ambas as veias femorais quer a artéria carótida e a correspondente veia jugular são canuladas com PE 50. Se a veia jugular for canulada, são colocadas duas cânulas nessa veia. A porção inicial do duodeno (imediatamente distal ao estômago) é

canulada com PE 50 via uma pequena incisão na linha mediana. A pressão arterial e a frequência cardíaca são medidas a partir da cânula arterial. São deixados passar dez a quinze minutos a seguir à cirurgia para estabilização da pressão arterial. O bloqueio dos gânglios é então produzido por administração intravenosa de mecamilamina a 3 mg/kg (1 ml/kg de uma solução a 3 mg/ml). O bloqueio ganglionar leva a uma descida da pressão arterial de cerca de 50 mmHg. Mecamilamina é administrada de 90 em 90 minutos ao longo do restante tempo da experimentação. É então iniciada uma infusão de A II na outra canula venosa a 0,25 µg/kg/min (a 9,6 µl/min). A infusão de A II leva de novo a pressão arterial até ou mesmo ligeiramente acima do nível de controlo. Uma vez a pressão arterial estabilizada com a infusão de A II, são registados os valores de base para a pressão arterial média (MAP) e a frequência cardíaca. O composto do teste, suspenso em metilcelulose, é então administrado via a cânula duodenal a 0,1, 3 ou 30 mg/kg num volume de 1 ml/kg. Os valores da pressão arterial média e da frequência cardíaca são registados aos 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, e 240 minutos após a administração do composto do teste. Por exemplo, o composto do Exemplo 47 administrado a 3 mg/kg id fez descer a pressão arterial dependente de A II numa média de 57% meia hora depois da administração.

Tal como foi atrás ilustrado os compostos deste invento são antagonistas eficazes da A II sendo assim úteis para o tratamento da hipertensão. São também importantes no controlo da insuficiência cardíaca congestiva aguda e crónica, do hiperaldo-teronismo secundário, da hipertensão pulmonar primária e secundária, da hipertensão associada à utilização de contraceptivo oral, de perturbações vasculares tais como a enxaqueca, doença de Raynaud, hiperplasia luminal e processo aterosclerótico, doenças renais ou complicações renais de outras doenças ou terapias tais como proteinuria, glomerulonefrite, esclerose glomerular,

escleroderma, nefropatia diabética, doença renal num estádio final, terapia de transplante renal e outras. Estes compostos serão também úteis no tratamento da disfunção ventricular esquerda, retinopatia diabética, doença de Alzheimer, na melhoria das funções cognitivas, no tratamento da pressão intraocular elevada, e na melhoria do fluxo retiniano. Estes compostos são também úteis como anti-depressivos e ansiolíticos e na prevenção ou tratamento da re-estenose que se segue a angioplastia. A aplicação dos compostos deste invento para estas perturbações e outras semelhantes tornar-se-á evidente para os especialistas nesta técnica.

A utilidade destes compostos como agentes que fazem descer a taxa dos lípidos foi avaliada usando absorção de colesterol num modelo de ratazana alimentada com colesterol/ácido cólico que é descrito como se segue. Ratazanas chegadas recentemente são alojadas durante 5 dias num compartimento com ciclo luz/escuridão invertido e são alimentados com ração para ratazanas em pílulas (Purina 5001). O alimento é removido, e os ratos são submetidos a um esquema de alimentação diária 4 horas/dia (começando às 9:00 da manhã) com ração normal durante 7 dias. Após aclimatação (total de 12 dias) e distribuição aleatória tendo como base o peso, é iniciada a administração com drogas e a alimentação com colesterol/ácido cólico. Droga solubilizada em veículo (0,1 ml; azeite, óleo de milho, 2% Tween 80, ou carboximetilcelulose) é administrada por via oral através de uma agulha para doseamento antes de (9:00 da manhã) e imediatamente após o período de alimentação de 4 horas. A administração de drogas e a alimentação com a dieta colesterol/ácido cólico são repetidas durante 4 dias. Na manhã do 5º dia, os ratazanas são sacrificadas (decapitação), o sangue é recolhido e os fígados são removidos, pesados e armazenados congelados (-80°C). Os animais são analisados quanto ao colesterol plasmático total (TPC), colesterol

lipoproteína de elevada densidade (HDL, estojo Sigma) e triglicerídos (TG) num Autoanalizador Abbott. O colesterol VLDL + LDL é calculado pela diferença entre o colesterol total e HDL. É também calculada a relação colesterol HDL/colesterol total. Tipicamente os compostos deste invento revelam uma queda de 50% no colesterol total em doses que variam de 100-200 mg/kg.

Tal como foi atrás ilustrado os compostos deste invento são agentes eficazes para fazer descer os lípidos sendo assim úteis para o tratamento da hiperlipidémia e/ou hipercolesterolemia.

Processos específicos são descritos nos exemplos experimentais que se seguem. Estes exemplos são apresentados a fim de ilustrar o invento e não devem ser elaborados de modo a limitar o invento apresentado nas reivindicações apensas.

Farmacologia

Tabela: Inibição da ligação a  $^{125}\text{I}$ -Angiotensina II

Exemplo	$\text{CI}_{50}$ , nM
34	25,0
35	3,0
36	5,6
37	39,0
38	7,8
39	49,0
40	6,5
41	101,0
42	41,0
43	11,0
44	20,0
45	48,0
46	2,5
47	38,0
48	61,0
50	330,0
51	850,0
52	500,0
53	7,5
54	16,0
55	58,0
56	200,0
57	39,0

## EXEMPLOS

### Exemplo 1

#### **Hidrocloreto de 5-[(4'-Aminometil)[1,1-bifen-2-il]]-1H-tetrazole**

A amina em epígrafe foi preparada a partir de 5-[(4'-bromometil)[1,1'-bifen-2-il]]-1-trifenilmetiltetrazole (Patentes dos E.U.A. 4 870 186 e 4 874 867 e por J.Duncia *et al.*, J. Org. Chem. (1991) 56 2395-2400) pelo método "Gabriel amine Synthesis", viaG reacção com ftalimida potássica em DMF a 50°C durante 18 h. A amina protegida foi tratada com hidrazina em EtOH ao refluxo, seguido por tratamento com solução de HCl 2N de modo a obter-se o hidrocloreto de amina sob a forma de um sólido branco.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 7:3:2) R<sub>f</sub> 0,20, mancha positiva a nin-hidrina.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 4,00 (d, 2H), 7,10 e 7,40 (q, 4H), 7,45-7,75 (m, 4H).

### Exemplo 2

#### **6-Metil-5-propil-2-trifluorometil-4H-pirimidin-4-ona**

O 2-acetilpentanoato de etilo (17,2 g, 0,1 mol) em EtOH absoluto foi tratado com sódio (2,3 g, 0,1 mol) até o metal se dissolver. Foi adicionada trifluoroacetamidina (11,5 g, 0,1 mol) e a mistura foi submetida a refluxo durante 3 h, em seguida evaporada até à secura. O resíduo foi retomado em H<sub>2</sub>O, acidificado com HCl 2N, e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água (duas vezes), seca, e evaporada de modo a obter-se um óleo. A purificação por meio de cromatografia "flash" (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc a 5%) deu origem a 7,5 g (34%) do composto desejado sob a forma de cristais.

CCF gel de sílica ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH, 25:1)  $R_f$  0,50.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,00 (t, 3H), 1,55 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,42 (s, 3H).

Exemplo 3

**6-Metil-5-(2-propil)-2-trifluorometil-4H-pirimidin-4-ona**

O 2-isopropilacetato de etilo (35,8 ml, 0,2 mol) foi misturado co trifluoroacetamidina (23 g, 0,2 mol) em MeOH e em seguida adicionou-se  $\text{NaOCH}_3$  (21,6 g, 0,4 mol). A mistura foi submetida a refluxo durante 18 h, em seguida evaporada até à secura. O resíduo foi retomado em  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) e extraído com éter. A solução aquosa foi reduzida em volume e acidificada com ácido acético até pH 5, em seguida extraída com EtOAc. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com uma pequena quantidade de água, secos sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , em seguida evaporados de modo a obterem-se 28 g de um óleo. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" ( $\text{CHCl}_3$ ) de modo a proporcionar 16 g (36% de rendimento) do composto puro.

CCF gel de sílica ( $\text{CHCl}_3$ )  $R_f$  0,45.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,32 (d, 6H), 2,43 (s, 3H), 3,11 (m, 1H).

Anál. calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : C, 49,09; H, 5,04; N, 12,72.  
Encontrado: C, 49,33; H, 5,08; N, 12,46.

Exemplo 4

**2-Metil-6-trifluorometil-4H-pirimidin-4-ona**

Uma solução de Na (2,3 g, 0,1 mol) em EtOH (500 ml) foi misturada com 4,4,4-trifluoroacetato de etilo (18,4 g, 0,1 mol) e agitada durante 15 min. A esta solução foi adicionada uma mistura de hidrocloreto de acetamidina (9,45 g, 0,1 mol) em EtOH contendo  $\text{NaOCH}_3$  (5,4 g, 0,1 mol) e a mistura reaccional foi submetida a refluxo durante 25 h. O solvente foi evaporado de modo a obterem-se 18 g de um óleo amarelo. Este óleo foi retomado em  $\text{H}_2\text{O}$ , acidificado até pH 2 com HCl 2N, e extraído em EtOAc, seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e evaporado de modo a obterem-se 8,2 g (46%) de um sólido.

CCF gel de sílica ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH, 9:1)  $R_f$  0,4 uma mancha UV+,  $I_2^-$ .

Exemplo 5

**2-Metil-6-pentafluoroetil-4H-pirimidin-4-ona**

Uma solução de Na (2,3 g, 0,1 mol) em EtOH (125 ml) foi misturada com hidrocloreto de acetamidina (4,72 g, 50 mmol) e a mistura reaccional foi agitada durante 15 min. Foi adicionado pentafluoropropionilacetato de etilo (11,7 g, 50 mmol) e a mistura reaccional foi submetida a refluxo durante 6 h. O solvente foi removido in vacuo, e o resíduo foi retomado em  $\text{H}_2\text{O}$  e acidificado com HCl diluído até pH 2. A solução aquosa foi extraída com EtOAc e a camada orgânica foi seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , em seguida evaporada de modo a dar origem a 6 g de um óleo amarelado. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" ( $\text{CHCl}_3$  contendo MeOH de 0% a 4%) de modo a proporcionar 2 g (17,5% de rendimento) de um sólido.

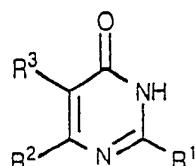
CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 95:5) R<sub>f</sub> 0,25 uma mancha.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,58 (s, 3H), 6,78 (s, 1H).

Anál. cal. para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O: C, 36,86; H, 2,21; N, 12,28.  
Encontrado: C, 36,97; H, 2,16; N, 12,31.

Exemplo 6-17

As pirimidonas que se seguem foram preparadas por meio de um procedimento semelhante ao descrito nos Exemplo 2-5.



<u>Exemplo Nº</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>
6	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
7	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
8	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
9	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
10	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
11	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -
12	CF <sub>3</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
13	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
14	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
15	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
16	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -
17	ciclopropilo	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H

Exemplo 18

**4-Cloro-6-metil-5-(1-butil)-2-(trifluorometil)pirimidina**

**Método A**

A 6-metil-5-butil-2-trifluorometil-4H-pirimidin-4-ona do Exemplo 7 (5,00 g, 23 mmol) foi misturada com  $\text{NaOCH}_3$  (1,24 g, 23 mmol) em metanol e evaporada até à secura. O resíduo foi seco por meio de evaporação com benzeno, suspenso em benzeno e foi adicionado oxicloreto de fósforo em excesso (50 ml). A mistura foi submetida a refluxo durante 2 h, em seguida avaporada até um volume pequeno. O resíduo foi vertido dentro de gelo esmagado contendo  $\text{NaHCO}_3$  sólido e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água (duas vezes), seca, e evaporada de modo a obter-se um óleo. A purificação por meio de cromatografia "flash" ( $\text{CHCl}_3$ ) deu origem a 3,2 g (55%) de um óleo.

CCF gel de sílica (ciclo-hexano-EtOAc, 9:1)  $R_f$  0,50.

Exemplo 19

**4-Cloro-6-metil-5-propil-2-(trifluorometil)pirimidina**

**Método B**

A 6-metil-5-propil-2-trifluorometil-4H-pirimidin-4-ona do Exemplo 2 (7,0 g, 0,032 mol) foi misturada com dimetilanilina (7 ml) e oxicloreto de fósforo (35 ml), e a solução foi submetida a refluxo durante 3 h. A solução escura foi vertida dentro de gelo esmagado contendo  $\text{NaHCO}_3$  sólido. A mistura foi extraída com EtOAc e a fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (duas vezes), seca, e evaporada de modo a obter-se um óleo escuro. A purificação por

meio de cromatografia "flash" ( $\text{CHCl}_3$ ) deu origem a 4,6 g (60%) do cloreto anteriormente referido.

CCF gel de sílica ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 25:1)  $R_f$  0,90.

Exemplo 20

**4-Cloro-6-metil-5-(2-propil)-2-(trifluorometil)pirimidina**

A 6-metil-5-(2-propil)-2-trifluorometil-4H-pirimidin-4-ona do Exemplo 3 (1,66 g, 7,5 mol) foi convertida num sal de Na com  $\text{NaOCH}_3$ , em seguida submetida a refluxo durante 3 h com oxicloreto de fósforo (6 ml). A mistura reaccional foi concentrada até um volume pequeno, vertida dentro de gelo esmagado, e extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$ . A camada orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (duas vezes), seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e evaporada de modo a obterem-se 1,05 g (58%) de um óleo amarelo claro.

CCF gel de sílica (hexano-EtOAc, 9:1)  $R_f$  0,58.

Exemplo 21

**4-Cloro-2-metil-6-(trifluorometil)pirimidina**

A 6-metil-6-trifluorometil-4H-pirimidin-4-ona do Exemplo 4 (2,00 g, 11,2 mol) foi misturada com oxicloreto de fósforo (10 ml) e *N,N*-dimetilanilina (2 ml), e submetida a refluxo durante 3 h. A mistura escura foi vertida dentro de gelo esmagado, e extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$ . A camada orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (duas vezes), seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , em seguida evaporada até à secura de modo a obterem-se 2,00 g (91%) de um óleo.

TLC gel sílica (hexano-EtOAc, 9:1)  $R_f$  0,57.

Exemplo 22

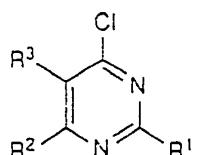
**4-Cloro-2-metil-6-(pentafluoroetil)pirimidina**

A 2-metil-6-pentafluoroetil-4H-pirimidin-4-ona do Exemplo 5 (1,00 g, 4,4 mol) foi misturada com oxicloreto de fósforo (5 ml) e N,N-dimetilanilina (1 ml), e submetida a refluxo durante 3 h. A solução foi arrefecida e vertida dentro de gelo esmagado. A mistura foi extraída com  $\text{Et}_2\text{O}$  e a camada orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (duas vezes), seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , em seguida evaporada até à secura de modo a obterem-se 1,05 g (97%) de um óleo amrelo-esverdeado.

CCF gel de sílica (hexano-EtOAc, 9:1)  $R_f$  0,47 UV+,  $\text{I}_2^-$ .

Exemplo 23-33

As cloropirimidinas que se seguem foram preparadas de acordo com o Exemplo 18 (Método A) ou Exemplo 19 (Método B) consoante indicado.



<u>Exemplo Nº</u>	<u>Método</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>
23	B	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
24	A	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
25	A	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
26	A	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
27	A	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
28	B	CF <sub>3</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
29	A	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
30	A	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
31	A	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
32	A	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	m-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -
33	A	ciclopropilo	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H

Exemplo 34

Hemi-hidrato do sal de sódio da 6-metil-5-propil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina

A 4-cloro-6-metil-5-propil-2-(trifluorometil)pirimidina do Exemplo 19 (1,2 g, 5,0 mmol) em n-butanol foi misturada com 5-[(4'-aminometil)[1,1'-bifen-2-il]]-1H-tetrazole do Exemplo 1 (2,0 g, 7,0 mmol) e acetato de sódio (1,0 g, 12,2 mmol) e submetida a refluxo durante 48 h. A mistura foi evaporada até à secura, e o resíduo foi triturado com EtOAc e filtrado. O filtrado foi evaporado de modo a obterem-se 3,0 g de um óleo espesso. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" (CHCl<sub>3</sub> e CHCl<sub>3</sub>-MeOH a 2,5%) de modo a obterem-se 460 mg do composto desejado, o qual foi convertido no sal de Na com NaOMe em MeOH.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 7:3:2) R<sub>f</sub> 0,80.

Anál. calc. para  $C_{23}H_{21}N_7F_3Na \cdot 0,5 H_2O$ :

C, 57,02; H, 4,54; N, 20,24.

Encontrado:

C, 57,05; H, 5,23; N, 18,15.

Exemplo 35

Sesqui-hidrato do sal de sódio da 6-metil-5-(1-metiletil)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina

A 4-Cloro-6-metil-5-(2-propil)-2-(trifluorometil)pirimidina do Exemplo 20 (0,44 g, 2,00 mmol) em n-butanol foi misturada com o aminotetrazole do Exemplo 1 (0,7 g, 2,2 mmol) e acetato de sódio (1,0 g, 12,2 mmol) e submetida a refluxo de um dia para o outro. O solvente foi evaporado até à secura, e o resíduo foi retomado em EtOAc (100 ml) e filtrado. O filtrado foi lavado com  $H_2O$ , solução salina, seco sobre  $Na_2SO_4$ , e evaporado de modo a obterem-se 790 mg de um material gomoso. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" ( $CHCl_3$  contendo MeOH a 5%) de modo a obterem-se 155 mg de um sólido. Este material foi convertido no sal de sódio com NaOMe em de modo a proporcionar 153 mg (17%) de um sólido.

CCF gel de sílica ( $CHCl_3$ -MeOH-1%  $NH_4OH$ , 4:1:1)  $R_f$  0,40.

$^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,28 (d, 6H), 2,40 (s, 3H), 4,60 (d, 2H), 7-7,20 (q, 4H), 7,25-7,40 (m, 3H), 7,50-7,60 (m, 2H).

Anál. calc. para  $C_{23}H_{21}F_3N_7Na \cdot 1,5 H_2O$ :

C, 54,97; H, 4,82; N, 19,51.

Encontrado:

C, 55,34; H, 4,72; N, 18,45.

Exemplo 36

Sesqui-hidrato do sal de sódio da 6-etil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina

O composto em epígrafe foi preparado a partir da cloropirimidina do Exemplo 24 e da amina do Exemplo 1 de uma maneira semelhante à descrita no Exemplo 34.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 7:3:2) R<sub>f</sub> 0,50.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,15 (t, 3H), 2,55 (q, 2H), 4,50 (d, 2H), 6,52 (s, 1H), 7-7,20 (q, 4H), 7,25-7,40 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 8,32 (m, 1H).

Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>F<sub>3</sub>Na·1,5 H<sub>2</sub>O:

C, 53,16; H, 4,22; N, 20,25.

Encontrado: C, 53,78; H, 4,06; N, 20,35.

Exemplo 37

Hidrato do sal de sódio da 2-ciclopropil-6-(pentafluoroetil)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-pirimidinamina

O composto em epígrafe foi preparado a partir da cloropirimidina do Exemplo 33 e da amina do Exemplo 1 de uma maneira semelhante à do Exemplo 34.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 7:3:2) R<sub>f</sub> 0,80.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,90 (d, 4H), 1,98 (m, 1H), 4,50 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 7-7,60 (m, 8H), 8,35 (1H).

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>7</sub>F<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 54,65; H, 3,96.  
Encontrado: C, 53,90; H, 4,06.

A análise elementar foi realizada tendo como base o tetrazole livre antes da formação do sal.

Exemplo 38

Tri-hidrato do acetato de 6-etil-2-metil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-pirimidinamina

O composto em epígrafe foi preparado a partir da cloropirimidina do Exemplo 29 e da amina do Exemplo 1 de uma maneira semelhante à do Exemplo 34.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 3:1:1) R<sub>f</sub> 0,36.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,10 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,45 (q, 2H), 4,55 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 7-8 (m, 9H).

Exemplo 39

Hidrato do sal de sódio da 5-propil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina

O composto em epígrafe foi preparado a partir da cloropirimidina do Exemplo 28 e da amina do Exemplo 1 de uma maneira semelhante à do Exemplo 34.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 7:3:2) R<sub>f</sub> 0,55.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  0,95 (t, 3H), 1,55 (q, 2H), 2,45 (t, 2H), 4,61 (d, 2H), 7-7,60 (m, 8H), 8,00 (s, 2H).

Anál. calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{F}_3\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C, 55,11; H, 4,38.  
Encontrado: C, 55,25; H, 4,84.

Exemplo 40

Hidrato do sal de sódio da 6-etil-5-(1-metiletíl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina

O composto em epígrafe foi preparado a partir da cloropirimidina do Exemplo 26 e da amina do Exemplo 1 de uma maneira semelhante à descrita no Exemplo 34.

CCF gel de sílica ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ , 4:1:1)  $R_f$  0,26.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  1,13 (t, 3H), 1,29 (d, 6H), 2,65 (q, 2H), 3,30 (m, 1H), 4,60 (d, 2H), 6,95-7,60 (m, 8H).

Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_7\text{Na}$ : C, 58,89; H, 4,74; N, 20,03.  
Encontrado: C, 58,35; H, 5,06; N, 19,00.

Exemplo 41

Hidrato do sal de sódio da 5-butil-6-metil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina

O composto em epígrafe foi preparado a partir da cloropirimidina do Exemplo 18 e da amina do Exemplo 1 de uma maneira semelhante à descrita no Exemplo 34.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 4:1:1) R<sub>f</sub> 0,25.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90 (m, 3H), 1,40 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 4,56 (d, 2H), 7,00-8,00 (m, 8H).

Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>Na·H<sub>2</sub>O: C, 56,91; H, 4,74; N, 19,36.  
Encontrado: C, 57,39; H, 5,01; N, 18,75.

Exemplo 42

Hidrato do sal de sódio da 2-metil-5-[(3-metilfenil)metil]-N-  
-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-6-(trifluoro-  
metil)-4-pirimidinamina

O composto em epígrafe foi preparado a partir da cloropirimidina do Exemplo 32 e da amina do Exemplo 1 de uma maneira semelhante à descrita no Exemplo 34.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 7:3:2) R<sub>f</sub> 0,60.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,21 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 4,60 (d, 2H), 6,80-7,75 (m, 12H).

Anál. calc. para C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>F<sub>3</sub>Na: C, 62,57; H, 4,31.  
Encontrado: C, 62,38; H, 4,99.

Exemplo 43

Hidrato do sal de sódio da 5-etil-2-metil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-6-(pentafluoroetil)-4-pirimidinamina

A cloropirimidina do Exemplo 30 (2,0 g, 7,3 mmol) foi misturada com a amina do Exemplo 1 (2,8 g, 9,7 mmol) e acetato de sódio (1,0 g, 12,2 mmol) em n-butanol, e a mistura foi submetida a refluxo durante 6 h. A mistura foi evaporada até à secura, e o resíduo foi suspenso em  $\text{CHCl}_3$ , e filtrado. A purificação por meio de cromatografia "flash" ( $\text{CHCl}_3$  e  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$  a 5%) deu origem a 0,75 g do composto desejado.

CCF gel de sílica 254F ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ , 4:1:1)  $R_f$  0,75 uma mancha.

440 mg do composto anterior foram convertidos no sal de Na com 48,6 mg de NaOMe em MeOH.

Sistema CCF como anteriormente referido  $R_f$  0,74.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,1 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,65 (q, 2H), 4,65 (d, 2H), 7-7,72 (q, 4H), 7,25-7,40 (m, 2H).

Anál. calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_7\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C, 52,17; H, 3,96; N, 18,52.  
Encontrado: C, 51,90; H, 4,26; N, 17,25.

Exemplo 44

**Sal de sódio da 2,5-dimetil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-6-(trifluorometil)-4-pirimidinamina**

A cloropirimidina do Exemplo 31 (630 mg, 3,0 mmol) foi misturada com a amina do Exemplo 1 (1,1 g, 3,8 mmol) e acetato de sódio (1,5 g, 18,3 mmol) em n-butanol e submetida a refluxo de um dia para o outro. A mistura foi evaporada até à secura, e o resíduo foi suspenso em  $\text{CHCl}_3$ . O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" ( $\text{CHCl}_3$  e  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$  a 5%) de modo a obterem-se 610 mg (50%) de um sólido. 300 mg do sólido anterior foram misturados com 36 mg de NaOMe em MeOH e evaporou-se até à secura. A trituração com  $\text{Et}_2\text{O}$  e filtração proporcionou o composto em epígrafe.

CCF gel de sílica 254F ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ , 7:3:2)  $R_f$  0,75.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,15 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,65 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,55-7,70 (m, 4H), 7,85 (t, 1H).

Anál. calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_7\text{F}_3 \cdot 0,5\text{ H}_2\text{O}$ :

C, 58,06; H, 4,37; N, 22,58.

Encontrado: C, 58,11; H, 4,47; N, 22,26.

A análise elementar foi realizada tendo como base o tetrazole livre antes da formação do sal.

Exemplo 45

Hidrato do sal de sódio da 6-metil-5-(fenilmetil)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina

A cloropirimidina do Exemplo 27 (0,57 g, 2,00 mmol) foi misturada com a amina do Exemplo 1 (0,75 g, 2,20 mmol) e acetato de sódio (1,0 g, 12,2 mmol) em n-butanol e submetida a refluxo de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo, e o resíduo foi retomado em EtOAc e filtrado. O filtrado foi lavado com água e solução salina, seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , e evaporado de modo a obterem-se 0,97 g do produto bruto. A purificação por meio de cromatografia "flash" ( $\text{CHCl}_3$  e  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$  a 3% e 6%) deu origem a 272 mg do composto puro. O material anterior foi convertido no sal de sódio em epígrafe com NaOMe em MeOH de a proporcionar 150 mg de um sólido.

CCF gel de sílica ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$ , 4:1:1)  $R_f$  0,45.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2,27 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,15 (d, 2H), 6,95-7,50 (m, 13H), 7,95 (t, 1H).

Exemplo 46

Hidrato do sal de sódio da 6-etil-5-propil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina

A cloropirimidina do Exemplo 25 (0,76 g, 3 mmol) foi misturada com a amina do Exemplo 1 (1,0 g, 3,1 mmol) e acetato de sódio (1,1 g, 13,3 mmol) em n-butanol e submetida a refluxo de um dia para o outro. A mistura reaccional foi evaporada até à secura

e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia "flash" ( $\text{CHCl}_3$  e  $\text{CHCl}_3$  contendo MeOH a 5% e 7,5%) de modo a dar origem a 290 mg de um sólido o qual foi convertido no composto em epígrafe com NaOMe.

CCF gel de sílica ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$ , 7:3:2)  $R_f$  0,75.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,0 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,42 (q, 2H), 2,61 (q, 2H), 4,98 (d, 2H), 7-7,2 (q, 4H), 7,25-7,40 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,84 (t, 1H).

Anál. calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_7\text{Na}$ : C, 58,89; H, 4,74.  
Encontrado: C, 58,56; H, 5,17.

#### Exemplo 47

Hidrato do sal de sódio da 2-metil-6-(pentafluoroetil)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-4-pirimidinamina

A cloropirimidina do Exemplo 22 (1,0 g, 4,0 mmol) foi misturada com a amina do Exemplo 1 (1,4 g, 4,0 mmol) e acetato de sódio (1,6 g, 20 mmol) em n-butanol e submetida a refluxo durante 18 h. O solvente foi evaporado até à secura, e o resíduo foi extraído com acetato de etilo. O extracto orgânico foi evaporado de modo a obterem-se 1,7 g de um óleo amarelo. Este óleo foi purificado por meio de cromatografia "flash" ( $\text{CHCl}_3$  e  $\text{CHCl}_3$  com concentração crescente de MeOH até 5%) de modo a obterem-se 650 mg (35%) de um sólido.

CCF gel de sílica ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$ , 4:1:1)  $R_f$  0,25 uma mancha, UV+.

350 mg do composto anterior foram misturados com 39,2 mg de NaOMe em MeOH e evaporados até à secura. O resíduo foi triturado com Et<sub>2</sub>O de modo a proporcionar 300 mg do sal de sódio.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,40 (s, 3H), 4,55 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,07-7,17 (m, 4H), 7,33-7,52 (m, 4H), 8,35 (largo, 1H).

Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>7</sub>Na·H<sub>2</sub>O: C, 50,30; H, 3,42; N, 19,55.  
Encontrado: C, 50,07; H, 3,40; N, 18,84.

Exemplo 48

**Hidrato de 2-metil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-6-(trifluorometil)-4-pirimidinamina**

A cloropirimidina do Exemplo 21 (0,5 g, 2,5 mmol) foi misturada com a amina do Exemplo 1 (0,8 g, 2,5 mmol), acetato de sódio (1,02 g, 12,5 mmol) e n-butanol e em seguida submetida a refluxo de um dia para o outro. A mistura reaccional foi filtrada e o solvente foi removido in vacuo, de modo a obter-se um sólido amarelo, o qual foi retomado em EtOAc. A solução foi lavada com H<sub>2</sub>O, solução salina, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e evaporada de modo a obterem-se 1,05 g do produto bruto. Este material foi purificado por meio de cromatografia "flash" (CHCl<sub>3</sub> e CHCl<sub>3</sub> contendo MeOH a 3% e 6%) de modo a dar origem a 78 mg do composto em epígrafe sob a forma de um sólido.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH, 4:1:1) R<sub>f</sub> 0,20 uma mancha.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,40 (s, 3H), 4,60 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 7-7,70 (m, 8H), 8,35 (l, 1H).

Anál. calc. para  $C_{20}H_{16}F_3N_7 \cdot H_2O$ : C, 55,93; H, 4,23; N, 22,83.  
Encontrado: C, 56,32; H, 3,85; N, 22,68.

Exemplo 49

**Éster metílico do ácido 4'-aminometil-1,1'-bifenil]-2-carboxílico**

O composto em epígrafe foi preparado a partir do éster metílico do ácido 4'-bromometil-1,1'-bifenil-2-carboxílico (descrito na patente dos E.U.A. 4 916 129 e EP 0323841) por meio de reacções padrão que envolvem o deslocamento do bromo com azeto de sódio seguido por redução catalítica.

Exemplo 50

**Hemi-hidrato do ácido 4'-[[[2-metil-6-(pentafluoroetil)-4-pirimidinil]amino]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico**

A cloropirimidina do Exemplo 22 (0,46 g, 1,90 mmol) e a amina do Exemplo 49 (0,52 g, 1,90 mmol) em metanol (25 ml) foram misturadas com  $Et_3N$  (0,25 ml) e submetidas a refluxo durante 18 h. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi retomado em EtOAc. A solução foi lavada com  $H_2O$ , solução salina, seca sobre  $Na_2SO_4$ , e evaporada de modo a obterem-se 0,55 g do produto bruto. A purificação por meio de cromatografia "flash" ( $CH_2Cl_2$  contendo EtOAc a 2% a 4%) deu origem a 225 mg (26%) do produto.

CCF gel de sílica (hexano-EtOAc, 1:1)  $R_f$  0,65.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2,58 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,61 (l, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,3-7,9 (m, 9H).

O éster metílico foi submetido a refluxo durante 18 h em MeOH (10 ml) contendo NaOH 1N (5 ml). A mistura foi neutralizada com HCl 1N (5 ml) e o solvente foi evaporado até à secura de modo a obter-se um sólido castanho claro. A cristalização a partir de Et<sub>2</sub>O-hexano deu origem a 100 mg de produto.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 9:1) R<sub>f</sub> 0,2 uma mancha.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,40 (s, 3H), 4,63 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,3-7,8 (m, 9H).

Anál. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0,5 H<sub>2</sub>O:

C, 56,50; H, 3,85; N, 9,41.

Encontrado: C, 56,37; H, 3,85; N, 9,30.

#### Exemplo 51

**Sesqui-hidrato do ácido 4'-[[[2-metil-6-(trifluorometil)-4-pirimidinil]amino]meti][1,1'-bifenil]-2-carboxílico**

O éster metílico do ácido 4'-[[[2-metil-6-(trifluorometil)-4-pirimidinil]amino]meti][1,1'-bifenil]-2-carboxílico foi preparado a partir da cloropirimidina do Exemplo 21 e do éster metílico da amina do Exemplo 49 seguindo o procedimento descrito no Exemplo 50.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 95:5) R<sub>f</sub> 0,48.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,60 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,65 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,25-7,90 (m, 9H).

O éster metílico foi hidrolisado com solução de NaOH como no Exemplo 49 de modo a obter-se o composto em epígrafe.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 95:5) R<sub>f</sub> 0,25.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,40 (s, 3H), 4,65 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,35-7,5 (m, 8H), 8,50 (t, 1H).

Anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·1,5 H<sub>2</sub>O:

C, 57,97; H, 4,59; N, 10,14.

Encontrado: C, 58,71; H, 4,15; N, 9,36.

Exemplo 52

**Ácido 4'-[[[6-metil-2-(trifluorometil)-4-pirimidinil]amino]metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico**

A cloropirimidina do Exemplo 23 (290 mg, 15 mmol) foi misturada com o éster metílico da amina do Exemplo 49 (355 mg, 15 mmol) em MeOH e a mistura foi submetida a refluxo de um dia para o outro. A solução foi evaporada até à secura de modo a proporcionar um óleo, o qual foi misturado em EtOAc. A solução foi filtrada e o filtrado foi lavado com H<sub>2</sub>O e solução salina, seco, e evaporado de modo a obter um óleo. A purificação por meio de cromatografia "flash" (CHCl<sub>3</sub>) deu origem ao éster metílico desejado.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 95:5) R<sub>f</sub> 0,57.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,40 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,60 (l, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,25-7,90 (m, 8H).

O éster metílico (150 mg) em MeOH contendo NaOH 1N (2,25 ml) foi submetido a refluxo durante 5 h. A solução foi neutralizada com HCl 1N (2,25 ml) e evaporada até à secura. O

resíduo foi triturado com água de modo a obterem-se 85 mg de um sólido branco.

CCF gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 9:1) R<sub>f</sub> 0,25.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,29 (s, 3H), 4,60 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 7,25-7,80 (m, 8H).

Exemplo 53

2,6-Dimetil-5-(2-propenil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1-bifénil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina

Passo 1) 2,6-Dimetil-5-(2-propenil)-4H-pirimidin-4-ona

Uma mistura de NaOEt (0,118 mol) em EtOH (preparada a partir de 2,7 g de Na em 125 ml de EtOH), hidrocloreto de acetamidina (5,6 g, 0,059 mol), e 2-(2-propenil)acetoacetato de etilo (10,0 g, 0,059 mol) foi aquecida, sob refluxo, durante 22 h. A mistura foi concentrada, retomada em água (50 ml), arrefecida (0°C), e acidificada até pH 4 com HCl concentrado. A mistura foi extraída com EtOAc, e os extractos foram lavados com solução salina, secos (MgSO<sub>4</sub>), e concentrados de modo a obter-se um sólido branco oleoso. A trituração com éter/hexano deu origem a 2,1 g (22%) de produto sob a forma de um sólido branco. Uma amostra analítica foi recristalizada a partir de éter/hexano, p.f. 146-148°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,28 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,27 (d, J = 6,0Hz, 2H), 5,00 (m, 2H), 5,83 (m, 1H).

Anál. calc. para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: C, 65,83; H, 7,37; N, 17,06.  
Encontrado: C, 65,81; H, 7,28; N, 17,12.

Passo 2) 4-Cloro-2,6-dimetil-5-(2-propenil)pirimidina

Uma mistura de 2,6-dimetil-5-(2-propenil)-4H-pirimidin-4-ona (1,00 g, 6,10 mmol), oxicloreto de fósforo (5 ml), e N,N-dimetilanilina (1 ml) foi aquecida sob refluxo durante 3 h. A mistura foi concentrada, arrefecida (0°C), e foi adicionada água gelada. A mistura aquosa foi neutralizada com NaOH 2,5N, extraída com EtOAc, e os extractos foram secos ( $MgSO_4$ ) e concentrados de modo a obter-se um óleo castanho. A purificação por meio de cromatografia "flash" (EtOAc a 10%/hexano) deu origem a 0,55 g (50%) de produto sob a forma de um óleo amarelo.

$^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,49 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,29 (s, 3H), 6,85 (m, 2H), 7,35 (m, 1H).

Passo 3) 2,6-Dimetil-5-(2-propenil)-N-[ (2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina

Uma mistura de 4-cloro-2,6-dimetil-5-(2-propenil)pirimidina (1,1 g, 6,02 mmol), hidrocloreto de 5-[(4'-aminometil)-[1,1'-bifen-2-il]]-1H-tetrazole (1,73 g, 6,02 mmol), NaOAc (1,48 g, 18,06 mmol), Et<sub>3</sub>N (1,83 g, 18,06 mmol), e n-BuOH (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 dias. A mistura foi concentrada, retomada em água, e extraída com EtOAc. Os extractos foram secos ( $MgSO_4$ ), concentrados, e triturados com EtOAc/éter de modo a obter-se um sólido amarelo. A trituração com EtOH deu origem 0,70 g (29%) do produto sob a forma de um sólido amarelo, p.f. 259-260°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  2,20 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,25 (d,  $J$  = 5,5Hz, 2H), 4,60 (d,  $J$  = 5,8Hz, 2H), 4,95 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 7,01 (d,  $J$  = 8,2Hz, 2H), 7,15 (d,  $J$  = 8,2Hz, 2H), 7,45 (d,  $J$  = 8,7Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J$  = 8,7, 1,3Hz, 1H), 7,58 (dd,  $J$  = 8,7, 1,3Hz, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 8,7Hz, 2H), 7,64 (t,  $J$  = 5,5Hz, 1H).

Anál. calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_7$ : C, 69,50; H, 5,83; N, 24,67.  
Encontrado: C, 69,49; H, 5,83; N, 24,49.

Exemplo 54

6-Metil-5-(2-propenil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina

Passo 1) 6-Metil-5-(2-propenil)-2-(trifluorometil)-4H-pirimidin-4-ona

Uma mistura de NaOEt (0,032 mol) em EtOH (preparada a partir de 0,73 g de Na em 35 ml de EtOH), trifluoroacetamidina (5,0 g, 0,045 mol), e 2-(2-propenil)acetoacetato de etilo (5,4 g, 0,032 mol) foi aquecida, sob refluxo, durante 22 h. A mistura foi concentrada, retomada em água (25 ml), arrefecida (0°C), e acidificada até pH 4 com HCl concentrado. Foram recolhidos 2,2 g (32%) de produto, sob a forma de precipitado esbranquiçado, p.f. 148-150°C. Uma amostra analítica foi recristalizada a partir de éter/hexano, p.f. 151-153°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,44 (s, 3H), 3,35 (d,  $J$  = 6,0Hz, 2H), 5,02 (m, 2H), 5,83 (m, 1H).

Passo 2) 4-Cloro-6-metil-5-(2-propenil)-2-(trifluorometil)pirimidina

Uma mistura de 6-metil-5-(2-propenil)-2-(trifluorometil)-4H-pirimidin-4-ona (1,00 g, 4,58 mmol) e oxicloreto de fósforo (13 ml) foi aquecida sob refluxo durante 4,5 h. A mistura foi concentrada, arrefecida (0°C), e foi adicionada água gelada. A mistura foi tornada básica com NaOH e extraída com éter. Os extractos foram lavados com solução salina, secos ( $MgSO_4$ ) e concentrados de modo a obterem-se 0,51 g (48%) de produto sob a forma de um óleo castanho.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2,63 (s, 3H), 3,59 (d,  $J = 6,0\text{Hz}$ , 2H), 5,00 (d,  $J = 17,1\text{Hz}$ , 1H), 5,16 (d,  $J = 10,1\text{Hz}$ , 1H), 5,85 (m, 1H).

Passo 3) 6-Metil-5-(2-propenil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina

Uma mistura de 4-cloro-6-metil-5-(2-propenil)-2-(trifluorometil)pirimidina (510 mg, 2,16 mmol), hidrocloreto de 5-[(4'-aminometil)[1,1'-bifen-2-il]]-1H-tetrazole (620 mg, 2,16 mmol), NaOAc (530 mg, 6,46 mmol),  $Et_3N$  (654 mg, 6,46 mmol), e EtOH (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 dias. A mistura foi concentrada, retomada em água, acidificada até pH 4 com HCl 2N, e extraída com EtOAc. Os extractos foram secos ( $MgSO_4$ ), concentrados, e purificados por meio de cromatografia "flash" (MeOH a 5-25%/ $CH_2Cl_2$ ) de modo a obter-se um sólido oleoso. A trituração com EtOH deu origem 360 mg (38%) de produto sob a forma de um sólido amarelo, p.f. 187-189°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,31 (s, 3H), 3,33 (d, J = 5,3Hz, 2H), 4,58 (d, J = 5,9Hz, 2H), 5,01 (m, 2H), 5,83 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,0Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,88 (t, J = 5,9Hz, 1H).

Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>: C, 61,19; H, 4,47; N, 21,72.  
Encontrado: C, 61,38; H, 4,53; N, 21,45.

Exemplo 55

2,6-Dimetil-5-(2-tienilmetil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina

Passo 1) 2,6-Dimetil-5-(2-tienilmetil)-4H-pirimidin-4-ona

Uma mistura de NaOEt (0,023 mol) em EtOH (preparada a partir de 0,54 g de Na em 15 ml de EtOH), hidrocloreto de acetamida (2,2 g, 0,023 mol), e 2-acetil-3-(2-tienil)propionato de etilo (3,5 g, 0,059 mol) foi aquecida, sob refluxo, durante 18 h. A mistura foi concentrada, retomada em água (50 ml) e filtrada. O filtrado foi arrefecido (0°C), acidificado até pH 4 com HCl concentrado, e foram recolhidos, por meio de filtração, 1,2 g (35%) de produto, p.f. 181-183°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,20 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,83 (dd, J = 5,3, 1,3Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 5,1, 5,3Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 5,1, 1,3Hz, 1H), 12,50 (s, 1H).

Anál. calc. para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS: C, 59,97; H, 5,49; N, 12,72.  
Encontrado: C, 59,66; H, 5,39; N, 12,72.

Passo 2) 4-Cloro-2,6-dimetil-5-(2-tienilmetil)pirimidina

Uma mistura de 2,6-dimetil-5-(2-tienilmetil)-4H-pirimidin-4-ona (1,20 g, 5,45 mmol), oxicloreto de fósforo (5 ml), e N,N-dimetilanilina (1 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2,5 h. A mistura foi concentrada, arrefecida (0°C), e foi adicionada água gelada. A mistura aquosa foi neutralizada com NaOH 2,5N, extraída com EtOAc, e os extractos foram secos ( $MgSO_4$ ) e concentrados de modo a obter-se um óleo verde. A purificação por meio de cromatografia "flash" (EtOAc a 10%/hexano) deu origem a 1,29 g (100%) de produto sob a forma de um óleo castanho.

$^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2,49 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 6,85 (dd,  $J = 5,1, 0,9Hz$ , 1H), 6,94 (dd,  $J = 5,1, 5,1Hz$ , 1H), 7,36 (dd,  $J = 5,1, 0,9Hz$ , 1H).

Passo 3) 2,6-Dimetil-5-(2-tienilmetil)-N-[ (2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina

Uma mistura de 4-cloro-2,6-dimetil-5-(2-tienilmetil)pirimidina (1,19 g, 5,45 mmol), hidrocloreto de 5-[(4'-aminometil)-[1,1'-bifen-2-il]]-1H-tetrazole (1,56 g, 5,45 mmol), i.Pr<sub>2</sub>NET (1,41 g, 10,90 mmol), e n-BuOH (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 dias. A mistura foi concentrada, retomada em água, filtrada, e o filtrado extraído com EtOAc. Os extractos foram secos ( $MgSO_4$ ), concentrados, e purificados por meio de cromatografia "flash" (MeOH a 10%/ $CH_2Cl_2$ ). A trituração com EtOH deu origem 20 mg (8%) do produto sob a forma de um sólido branco, p.f. 226-263°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 4,60 (d, J = 5,8Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 5,1, 1,3Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,1Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 5,1, 5,1Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 5,1, 1,3Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 1,2Hz, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,64 (t, J = 5,8Hz, 1H).

Anál. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>S: C, 66,20; H, 5,11; N, 21,62.  
Encontrado: C, 65,87; H, 5,05; N, 21,38.

### Exemplo 56

**Ácido [2,6-Dimetil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1-bifenil]-4-il)-metil]-4-pirimidinamin-5-il]acético**

Passo 1) (2,6-Dimetil-3H-pirimidin-4-on-5-il)acetato de etilo

Uma mistura de NaOEt (0,069 mol) em EtOH (preparada a partir de 1,6 g de Na em 100 ml de EtOH), hidrocloreto de acetamida (6,5 g, 0,069 mol), e 2-acetil-succinato de dietilo (15,0 g, 0,069 mol) foi aquecida, sob refluxo, durante 16 h. A mistura foi concentrada, retomada em água (50 ml), e acidificada com HCl 2N (12 ML). A mistura foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e os extractos foram secos (MgSO<sub>4</sub>), e concentrados. A trituração com éter deu origem a 3,9 g (27%) de produto sob a forma de um sólido branco, p.f. 175-177°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,10 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 4,05 (q, 2H), 12,20 (s1, 1H).

Anál. calc. para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 57,13; H, 6,71; N, 13,32.  
Encontrado: C, 57,10; H, 6,63; N, 13,25.

Passo 2) (4-Cloro-2,6-dimetilpirimidin-5-il)acetato de Etilo

Uma mistura de (2,6-dimetil-3H-pirimidin-4-on-5-il)acetato de etilo (1,13 g, 5,4 mmol), oxicloreto de fósforo (10 ml), e N,N-dimetilanilina (1,3 ml, 10,3 mmol) foi aquecida sob refluxo durante 3,5 h. A mistura reaccional foi concentrada, vertida sobre gelo, e a mistura resultante foi extraída com éter. Os extractos combinados foram lavados com água, secos ( $MgSO_4$ ) e concentrados de modo a obterem-se 1,2 g (98%) de produto sob a forma de um óleo amarelo.

$^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,20 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,10 (q, 2H).

Passo 3) Ácido 2,6-dimetil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamin-5-il]acético

Uma mistura de (4-cloro-2,6-dimetilpirimidin-5-il)acetato de etilo (1,0 g, 4,3 mmol), hidrocloreto de 5-[(4'-aminometil)[1,1'-bifen-2-il]]-1H-tetrazole (1,2 g, 4,3 mmol), trietilamina (1,3 ml, 12,9 mmol), acetato de sódio (1,1 g, 12,9 mmol) e n-BuOH (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 dias. A mistura foi concentrada, retomada em NaOH 1N (20 ml). Depois de 1 h, a mistura foi acidificada e o óleo resultante foi agitado em MeOH a 25%/acetona de modo a obter-se um sólido castanho-amarelado. A recristalização a partir de EtOH deu origem 75 mg (5%) do produto, p.f. 230-231°C.

$^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,18 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 4,60 (d, J = 5,8Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,74 (s, 1H).

Anál. calc. para  $C_{22}H_{21}N_7O_2 \cdot 0,25 H_2O$ :

C, 62,92; H, 5,16; N, 23,35.

Encontrado:

C, 62,88; H, 5,13; N, 22,98.

Exemplo 57

**2,6-Dimetil-5-(2-propinil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina**

Passo 1) 2,6-Dimetil-5-(2-propinil)-4H-pirimidin-4-ona

Uma mistura de NaOEt (0,117 mol) em EtOH (preparada a partir de 2,7 g de Na em 100 ml de EtOH), hidrocloreto de acetamida (5,5 g, 0,058 mol), e 2-(2-propinil)acetoacetato de etilo (8,2 g, 0,049 mol) foi aquecida, sob refluxo, durante 16 h. A mistura foi concentrada, retomada em água (40 ml), arrefecida (0°C), e acidificada até pH 4 com HCl concentrado. O precipitado branco (2,24 g, 28%) foi recolhido por meio de filtração. Uma amostra analítica foi recristalizada a partir de éter/metanol, p.f. 229-231°C.

$^1H$  RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,20 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,73 (t, J = 2,6Hz, 1H), 3,29 (d, J = 2,6Hz, 2H), 12,4 (s1, 1H).

Anál. calc. para  $C_9H_{10}N_2O$ : C, 66,65; H, 6,21; N, 17,27.

Encontrado: C, 66,36; H, 6,10; N, 17,02.

Passo 2) 4-Cloro-2,6-dimetil-5-(2-propinil)pirimidina

Uma mistura de 2,6-dimetil-5-(2-propinil)-4H-pirimidin-4-ona (2,10 g, 13,0 mmol) e oxicloreto de fósforo (50 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2,5 h. A mistura foi concentrada, arrefecida (0°C), e foi adicionada água gelada. A mistura aquosa

foi neutralizada com KOH sólido e foram recolhidos 2,1 g (91%) de produto por meio de filtração. Uma amostra analítica foi recristalizada a partir de éter/hexano, p.f. 95-96°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  2,52 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,00 (t,  $J$  = 2,8Hz, 1H), 3,66 (d,  $J$  = 2,8Hz, 2H).

Anál. calc. para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2$ : C, 59,84; H, 5,02; N, 15,51.  
Encontrado: C, 59,48; H, 4,97; N, 15,20.

Passo 3) 2,6-Dimetil-5-(2-propinil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina

Uma mistura de 4-cloro-2,6-dimetil-5-(2-propinil)pirimidina (0,91 g, 5,04 mmol), hidrocloreto de 5-[(4'-aminometil)-[1,1'-bifen-2-il]]-1H-tetrazole (1,45 g, 5,04 mmol), NaOAc (1,24 g, 15,11 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,53 g, 15,11 mmol), e EtOH (20 ml) foi aquecida sob refluxo durante 20 horas. A mistura foi arrefecida, acidificada até pH 4, com HCl metanólico 1N, e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por meio de cromatografia "flash" (MeOH a 5-10%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) de modo a obter-se um sólido amarelo. O material foi retomado em NaOH 1N, filtrado de modo a remover uma pequena quantidade de material insolúvel, e o filtrado foi extraído com EtOAc (deitado fora). O filtrado foi acidificado até pH 4 e o sólido esbranquiçado foi recolhido por meio de filtração. A trituração com EtOH deu origem 32 mg (2%) de produto, p.f. 205-206°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  2,27 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,86 (t,  $J$  = 2,4Hz, 1H), 3,45 (d,  $J$  = 2,4Hz, 2H), 7,01 (d,  $J$  = 8,1Hz, 2H), 7,22 (d,  $J$  = 8,1Hz, 2H), 7,49 (d,  $J$  = 7,6Hz, 1H), 7,53 (d,  $J$  = 6,5Hz, 1H), 7,62 (m, 2H).

Anál. calc. para  $C_{23}H_{21}N_7$ : C, 69,85; H, 5,35; N, 24,79.  
Encontrado: C, 69,46; H, 5,79; N, 24,53.

Exemplo 58

**Éster etílico do ácido 3-(3-metilfenil)-2-(trifluorometilcarbonyl)propiónico**

Hidreto de sódio (60% em óleo; 8 g, 0,2 mol) em xilenos foi arrefecido num banho de gelo e adicionou-se 4,4,4-trifluoroacetato de etilo, gota a gota, seguido pelo  $\alpha$ -bromo-m-xileno (27 ml). A mistura foi submetida a refluxo durante 48 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi processado de modo a obterem-se 56 g de um óleo.

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,10 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,95-7,25 (m, 4H).

Lisboa, 20 de Outubro de 1992



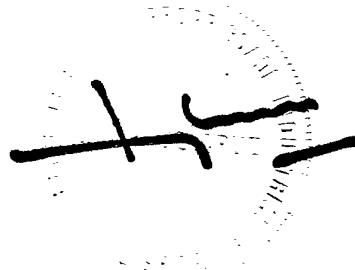
J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VICTOR CORDON, 10-A 3<sup>a</sup>

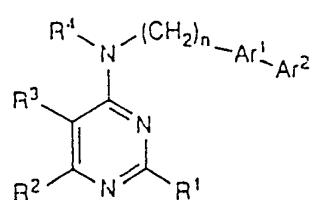
1200 LISBOA

100 907



### REIVINDICAÇÕES

1ª. - Composto caracterizado por apresentar a fórmula:



em que

$R^1$  representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fluoro, cloro, ou bromo;

$R^2$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi, fluoro, cloro, bromo, ou ciano;

$R^3$  representa hidrogénio, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 3 a 5 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 5 átomos de carbono, arilo de 6 a

10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono substituído com flúor, cloro ou bromo, aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono substituído com flúor, cloro ou bromo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, piridilmetilo, tienilmelito, fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2 \text{R}^5$ ,  $(\text{CH}_2)_m \text{CONR}^5 \text{R}^6$ ; ou tomado conjuntamente com  $\text{R}^2$  representa uma cadeia metíleno de 2 ou 3 átomos de carbono;

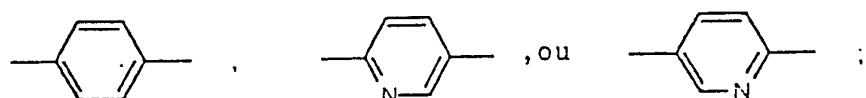
m representa 1 a 4;

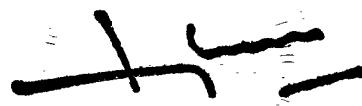
n representa 0 a 3;

$\text{R}^4$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono substituído com halogénio, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, piridilo, ou pirimidinilo;

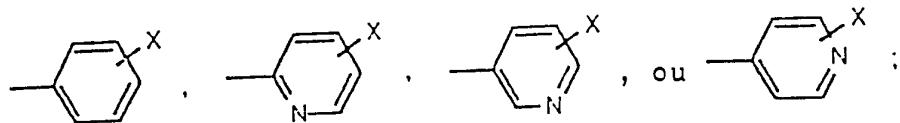
$\text{R}^5$  e  $\text{R}^6$  representam hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$\text{Ar}^1$  representa



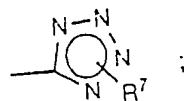


Ar<sup>2</sup> representa



em que

X representa CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, NHSO<sub>2</sub>CF<sup>3</sup>, ou

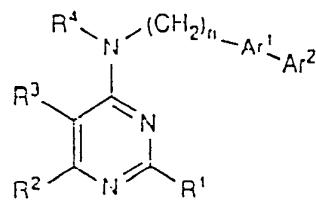


em que

R<sup>7</sup> representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, benzilo, trifenilmetilo, ou Sn(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)<sub>3</sub>;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

2<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por apresentar a fórmula:



em que

$R^1$  representa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ou cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

$R^2$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, metoxi, hidroxi, cloro, ou ciano;

$R^3$  representa hidrogénio, trifluorometilo, trifluorometilmetilo, trifluorometiletilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alilo, alquinilo de 3 a 5 átomos de carbono, fenilo, clorofenilo, naftilo, benzilo, benzilo substituído com cloro ou metilo, naftilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, piridilmetilo, tienilmelito, cloro, fluoro, ciano, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $(CH_2)_m CO_2 R^5$ ,  $(CH_2)_m CONR^5 R^6$ ; ou tomado conjuntamente com  $R^2$  representa uma cadeia metíleno de 3 átomos de carbono;

$m$  representa 1 a 4;

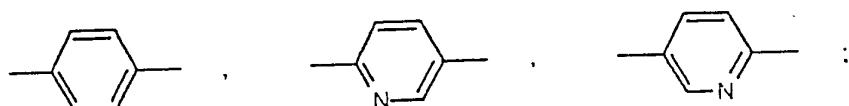
$n$  representa 0 a 3;



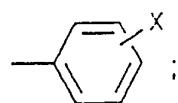
$R^4$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, clorofenilo, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, piridilo;

$R^5$  e  $R^6$  representam hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$Ar^1$  representa

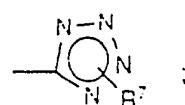


$Ar^2$  representa



em que

$X$  representa  $CO_2H$ ,  $CO_2R^7$ ,  $NHSO_2CF^3$ , ou

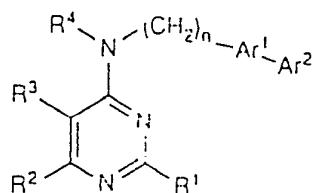


em que

$R^7$  representa hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, benzilo, trifenilmetilo, ou  $\text{Sn}(\text{alquilo de 1 a 6 átomos de carbono})_3$ ;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

3ª. - Composto de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por apresentar a fórmula:

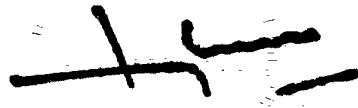


em que

$R^1$  metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, ciclopropilo;

$R^2$  representa hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, ciclopropilo;

$R^3$  representa hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-hexilo, alilo, propargilo, p-clorofenilo, benzilo, o-clorobenzilo, 3- metilbenzilo, 2-naftilmetilo, ciclopropilo, 2-tienilmetilo, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $(\text{CH}_2)_m \text{CO}_2 \text{R}^5$ ; ou tomado conjuntamente com  $R^2$



representa uma cadeia metíleno de 3 átomos de carbono;

m representa 2;

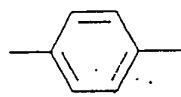
n representa 1;

$R^4$  representa hidrogénio, acetilo ou propionilo;

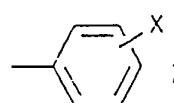
$R^5$  representa H;

$Ar^1$  representa

;

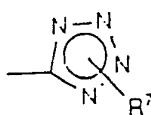


$Ar^2$  representa



em que

X representa



em que

$R^7$  representa hidrogénio, t-butilo;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

4<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 2,6-dimetil-5-(2-propenil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

5<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 6-metil-5-(2-propenil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

6<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 2,6-dimetil-5-(2-tienilmetil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

7<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de ácido [2,6-dimetil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamin-5-i]acético, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

8<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 2,6-dimetil-5-(2-propinil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

9<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 6-metil-5-propil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

10<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 6-metil-5-(1-metiletil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

11<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 6-etil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

12<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 2-ciclopropil-6-(pentafluorometil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

13<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 6-etil-2-metil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

14<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 5-propil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

15<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 6-etil-5-(1-metiletíl)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

16<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 5-butil-6-metil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

17<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 2-metil-5-[(3-metilfenil)metil]-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-6-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

18<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de ácido 4'-[[[6-metil-2-(trifluorometil)-4-pirimidinil]amino]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

19<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 5-etil-2-metil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-6-(pentafluoroetil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

20<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 5,5-dimetil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-6-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

21<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 6-metil-5-(fenilmetil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

22<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 6-etil-5-propil-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-2-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

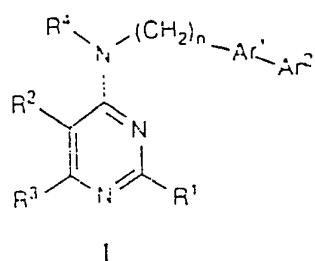
23<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 2-metil-6-(pentafluoroetil)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

24<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de 2-metil-N-[(2'-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il)metil]-6-(trifluorometil)-4-pirimidinamina, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

25<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de ácido 4'--[[[2-metil-6-(pentafluoroetil)-4-pirimidinil]amino]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

26<sup>a</sup>. - Composto de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por ter o nome de ácido 4'-[[[2-metil-6-(trifluorometil)-4-pirimidinil]amino]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, e seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

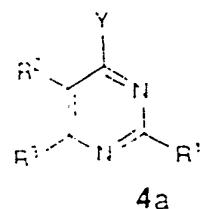
27<sup>a</sup>. - Processo para a preparação de um composto que apresenta a fórmula I



em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, n, Ar<sup>1</sup> e Ar<sup>2</sup> são como definidos na Reivindicação 1, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável;

caracterizado por:

a) se fazer reagir uma amina ou amida tendo a fórmula R<sup>4</sup>NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>, na qual R<sup>4</sup>, n, Ar<sup>1</sup> e Ar<sup>2</sup> são como anteriormente definidos, ou um seu sal, com um derivado de pirimidina tendo a fórmula 4a



onde Y representa um grupo separável e  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são como anteriormente definidos; ou

b) se hidrolisar um composto tendo a fórmula I, ou um seu sal, onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , n,  $Ar^1$  e  $Ar^2$  são como definidos na Reivindicação 1, sujeito à condição de que X e/ou  $R^3$  representa um grupo éster, de modo a formar um ácido carboxílico ou um seu sal; ou

c) se acilar um composto tendo a fórmula I, ou um seu sal, onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , n,  $Ar^1$  e  $Ar^2$  são como definidos na Reivindicação 1, e  $R^4$  representa hidrogénio, com um ácido carboxílico ou com um seu derivado reactivo, de modo a obter-se um composto de fórmula I onde  $R^4$  representa alcoxicarbonilo; ou

d) se converter a forma salina de um composto tendo a fórmula I, onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , n,  $Ar^1$  e  $Ar^2$  são como definidos na Reivindicação 1, num composto tendo a fórmula I, por meio da adição de um ácido ou de uma base ou se converter um composto tendo a fórmula I, onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , n,  $Ar^1$  e  $Ar^2$  são como definidos na Reivindicação 1, num seu sal farmaceuticamente aceitável, por meio da adição de um ácido ou de uma base.

28<sup>a</sup>. - Composição farmacêutica, caracterizada por compreender um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 26, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

29<sup>a</sup>. - Composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 26, caracterizado por ser utilizado como produto farmacêutico.

30<sup>a</sup>. - Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 26, caracterizada por o referido

composto ser empregado para preparar um medicamento para o tratamento da hipertensão.

31<sup>a</sup>. - Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 26, caracterizada por o referido composto ser empregado para preparar um medicamento para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva.

32<sup>a</sup>. - Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 26, caracterizada por o referido composto ser empregado para preparar um medicamento para o tratamento da hiperlipidémia e/ou hipercolesterolemia.

33<sup>a</sup>. - Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 a 26, caracterizada por o referido composto ser empregado para preparar um medicamento para o tratamento da restenose que se segue a angioplastia.

Lisboa, 20 de Outubro de 1992



J. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3<sup>o</sup>  
1200 LISBOA