DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.626

REQUERENTE: CIBA-GEIGY AG., suiça, industrial, com sede em Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, Suiça

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRIMIDINAS"

INVENTORES: Peter Herold e Peter Buhlmayer

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.
Suiça, 19 de Outubro 1989, No.3799/89-2

CIBA-GEIGY AG

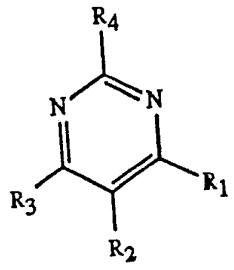
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRIMIDINAS"

==========

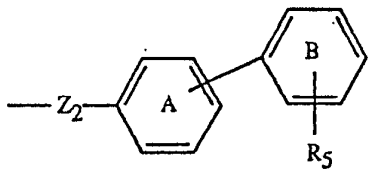
MEMÓRIA DESCRITIVA

RESUMO

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos de pirimidina de fórmula

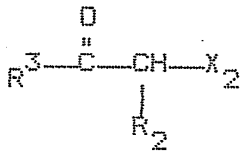


na qual um dos radicais R_1, R_2 e R_3 é por exemplo um radical hidrocarboneto alifático não substituído ou substituído por halogénio ou hidroxilo, o segundo dos radicais R_1, R_2 e R_3 e o radical R_4 em cada caso independentemente um do outro são por exemplo halogénio, e o terceiro dos radicais R_1, R_2 e R_3 é o grupo da fórmula



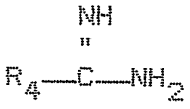
em que Z_2 é por exemplo alquileno, R_5 é por exemplo carboxilo,

Estes compostos podem ser preparados pela de reacção de um composto de fórmula



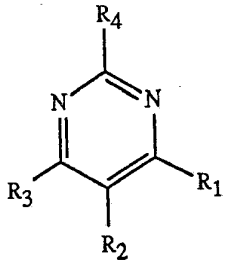
(IIIa)

na qual X_2 é carboxilo não modificado ou funcionalmente modificado, com um composto de fórmula



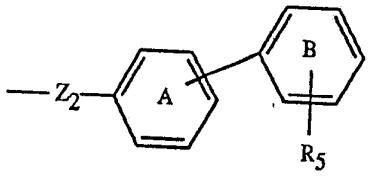
(IIIb)

O invento diz respeito a compostos de pirimidina de fórmula



(I),

em que um dos radicais R_1, R_2 e R_3 é um radical hidrocarboneto alifático insubstituído ou substituído por halogénio ou hidroxilo, ou um radical hidrocarboneto cicloalifático ou aralifático, o segundo dos radicais R_1, R_2 e R_3 e o radical R_4 em cada caso independentemente un do outro são halogénio, acilo, um radical hidrocarboneto aromático, carboxilo livre, esterificado ou amidado, ciano, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2, 5-tetrazolilo, sulfamoilo insubstituído ou substituído, acilamino ou $-Z_1-R'$, em que Z_1 é uma ligação ou é O, $S(O)_m$ ou N(R), R' é hidrogénio ou um radical hidrocarboneto alifático, não interrompido ou interrompido por O ou $(SO)_m$ e insubstituído ou substituído por halogénio, hidroxilo, amino insubstituído ou substituído ou carboxilo livre, esterificado ou amidado, R é hidrogénio ou um radical hidrocarboneto alifático e m em cada caso é 0, 1 ou 2, e o terceiro dos radicais R_1, R_2 e R_3 é o grupo da fórmula



(Ia)

na qual Z_2 é alquileno, O, $S(O)_m$ ou N(R), R_5 é carboxilo, halogenoalcanossulfonilamino, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou 5-tetrazolilo, R é hidrogénio ou um radical hidrocarboneto alifático, m é 0, 1 ou 2 e os anéis A e B independentemente um do outro são insubstituídos ou substituídos por halogénio, um radical hidrocarboneto alifático, que é não interrompido ou é interrompido por O e insubstituído ou substituído por hidroxilo ou halogénio, hidroxilo que é livre ou eterificado por um álcool alifático, carboxilo que é livre, esterificado ou amidado ou 5-tetrazolilo, ou onde for apropriado um seu tautómero, em cada caso na forma livre ou na forma de sal, um processo para a preparação destes compostos e tautómeros, a utilização destes compostos e tautómeros e preparações farmacêuticas contendo um tal composto I ou um tal tautómero, em cada caso na forma livre ou na foram de um sal farmaceuticamente aceitável.

Alguns dos compostos I podem estar presentes como tautómeros protónicos. Por exemplo, se um dos radicais R_1, R_2 ou R_3 é hidroxilo, compostos correspondentes pode estar em equilíbrio com derivados oxo tautoméricos, isto é, o correspondente pirimid-4-onas, 5-onas ou -6-onas. Os compostos I anteriores e posteriores, onde for apropriado, são também entendidos com o significado dos tautómeros correspondentes.

Os compostos de fórmula I e onde apropriado os seus tautómeros podem estar na forma de sais, em particular sais farmaceuticamente aceitáveis. Os compostos I contém, por exemplo, pelo menos um centro básico, podem formar sais de adição de ácidos. Estes são formados, por exemplo, com fortes ácidos inorgânicos, tais como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou haleto ácido de hidrogénio, com ácidos fortes carboxílicos orgânicos, tais como ácidos C_1-C_4 alcanocarboxílicos os quais são insubstituídos ou substituídos, por exemplo, por halogénio, por exemplo ácido acético, tais como ácidos dicarboxílicos os quais são não saturados ou saturados, por exemplo ácido oxálico, malónico, siccínico, maleico, fumárico, ftálico ou tereftálico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por exemplo ácidos ascorbico, glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tal como ácidos amino, por exemplo ácido aspártico ou glutâmico, ou tal como ácido benzóico, ou com ácidos orgânicos sulfónicos, tal como ácidos C_1-C_4 alcano- ou arilsulfonicos os quais são insubstituídos ou substituídos, por exemplo por halogénio, por exemplo ácido metano- ou p-toluenossulfónico. Correspondentes sais de adição de ácidos podem também ser formados com um centro básico que pode estar adicionalmente presente. Os compostos I tendo pelo menos um grupo ácido (por exemplo COOH ou 5-tetrazolilo) pode mais adicionalmente formar sais com bases. Exemplos adequados de sais com bases são sais de metal, tal como sais de metal alcalino, ou sais de metal alcalino terrosos, por exemplo sais de sódio, sais de potássio ou sais de magnésio, ou sais de amónio ou amina orgânica, tal como a morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma mono-, di- ou tri-alquilo inferior amina, por exemplo, etilo, tert-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou dimetil-propil-amina, ou uma mono-, di- ou trihidroxi-alquilo inferior amina, por exemplo mono-, di- ou trietanolamina. Sais interiores correspondentes podem além disso ser formados. Também são incluídos sais que não

são adequados para utilizações farmaceuticas, e os que são empregues, por exemplo, para isolação ou purificação de compostos I livres ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Um radical hidrocarboneto aromático é, em particular, fenilo.

Acilo é, em particular, alcanoilo inferior.

Carboxilo esterificado é, por exemplo, carboxilo que é esterificado por um álcool que é derivado de um radical hidrocarboneto alifático, tal como a partir de um alquilo inferior, alquenilo inferior ou, secundáriamente, alquinilo inferior, que é não interrompido ou interrompido por O, tal como a partir de alcoxi inferior-alquilo inferior, -alquenilo inferior ou -alquinilo inferior.

Carboxilo amidado é, por exemplo, carbamoilo no qual o grupo amino é insubstituído ou mono- ou dissubstituído por independentemente um do outro, um radical hidrocarboneto alifático ou aralifático, tal como alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, ou fenilo-alquilo inferior, -alquenilo inferior ou -alquinilo inferior, ou dissubstituído por um radical hidrocarboneto alifático divalente o qual é não interrompido ou interrompido por O, tal como alquileno inferior ou alquilenoxi inferior-alquileno inferior.

Amino substituído é, por exemplo, amino que é mono- ou dissubstituído por, independentemente um do outro, um radical hidrocarboneto alifático ou aralifático, tal como alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior ou fenilo-alquilo inferior, -alquenilo inferior, ou -alquinilo inferior, ou dissubstituído por um radical hidrocarboneto alifático divalente o

qual é não interrompido por O, tal como alquileno inferior ou alquelinoxi inferior-alquileno inferior. São exemplos alquilo inferior-, alquenilo inferior-, alquinilo inferior-, fenilo--alquilo inferior, fenilo-alquenilo inferior, fenilo-alquinilo inferior-, di-alquilo inferior-, N-alquilo inferior-N-fenilo--alquilo inferior- e di(fenilo-alquilo inferior)-amino.

Um radical hidrocarboneto alifático é, por exemplo, alquilo inferior, alquenilo inferior ou, secundáriamente, alquinilo inferior.

Um radical hidrocarboneto alifático que é interrompido por O é, em particular, alcoxi inferior-alquilo inferior, -alquenilo inferior ou -alquinilo inferior ou alqueniloxi inferior-alquilo inferior, -alquenilo inferior ou -alquinilo inferior, enquanto que um radical hidrocarboneto alifático o qual é interrompido por $S(O)_m$ é, em particular, alquilo inferior-tio-alquilo inferior, -alquenilo inferior ou -alquinilo inferior, alcano inferior-sulfinil-alquilo inferior ou -sulfonil-alquilo inferior, alquenilo inferior-tio-alquilo inferior, -sulfinil-alquilo inferior ou -sulfonil-alquilo inferior, ou alquinil-tio-alquilo inferior, -sulfinil-alquilo inferior ou -sulfonil-alquilo inferior.

Um radical hidrocarboneto alifático substituído por halogénio ou hidroxilo é por exemplo, halogeno-alquilo inferior, -alquenilo inferior ou -alquinilo inferior ou hidroxi-alquilo inferior, -alquenilo inferior ou alquinilo inferior.

Um radical hidrocarboneto alifático substituído por halogénio ou hidroxilo e é interrompido por O ou $S(O)_m$ é um radical correspondente como anteriormente definido que é substituído por halogénio ou hidroxilo.

Um radical hidrocarboneto alifático que é substituído por amino insubstituído ou substituído ou, carboxilo livre, esterificado ou amidado ou o qual é não interrompido ou interrompido por O ou $S(O)_m$ é um radical correspondente como anteriormente definido o qual é substituído por amino, amino que é substituído como anteriormente definido, carboxilo, carboxilo que é esterificado como anteriormente definido ou carboxilo que é amidado como anteriormente definido.

Um radical hidrocarboneto cicloalifático é, por exemplo, cicloalquilo ou, secundáriamente, cicloalquenilo.

Radicais hidrocarbonetos alifáticos adequados são, em particular, fenil-alquilo inferior, e mais adiante fenil-alquenil inferior e -alquinil-inferior.

Hidroxilo eterificado por um álcool alifático é, em particular, alcoxi inferior ou alqueniloxi inferior.

Alquileno é metileno ou alquileno inferior.

Sulfamoilo substituído é -alquilo inferior ou di-alquilo inferior-sulfamoilo.

Acilo em acilamino é derivado de um ácido carboxílico orgânico. Exemplos de acilo correspondente são alcanoilo inferior, benzoilo insubstituído ou substituído, alcano inferior sulfonilo, halogeno-alcano inferior sulfonilo ou benzenossulfonilo substituído.

Radicais alifáticos não saturados, substituintes cicloalifáticos e aralifáticos anteriores e seguintes são, em

particular, não ligados a um radical aromático via um àtomo de carbono a partir do qual começa uma ligação múltipla.

Fenilo é em cada caso fenilo que é insubstituído ou substituído por um ou mais, por exemplo dois ou três susbtituintes, por exemplo por (um) substituinte(s) seleccionado a partir do grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio, trifluorometilo e hidroxilo. Isto aplica-se a radicais fenilo per se assim como a fenilo em grupos contendo fenilo, tais como benzoilo ou benzenossulfonilo.

Os anéis A e B a partir de um radical bifenililo, sendo preferido o correspondente 4-bifenililo.

Os termos gerais utilizados anteriormente e seguidamente, a não ser que sejam definidos de outra maneira, têm os seguintes significados:

O termo "inferior" significa que grupos correspondentes em cada caso, em particular, contêm não mais de 7, de preferência não mais de 4, átomos de carbono.

Alcano inferior sulfonilo é, em particular, C_1-C_7 alcanossulfonilo e é, por exemplo, metanoetano-, n-propano- ou isopropano-sulfonilo. é preferido C_1-C_4 alcanossulfonilo. Halogeno-alcano inferior sulfonilo é halogeno-C_1-C_7-alcanossulfonilo, tal como trifluorometanossulfonilo.

Alcano inferior sulfamoilo é C_1-C_7 alcanossulfamoilo, tal como metano-, etano-, n-propano-, isopropano-, n-butano-, sec-butano- ou tert-butanossulfamoilo. é preferido C_1-C_4-alcanossulfamoilo. Di-alcanossulfamoilo inferior é di-C_1-C_7

alcanossulfamoilo, tal como dimetano-, metano-etano- ou di-(n--propano)-sulfamoilo. é preferido di-C_1-C_4 alcanossulfamoilo.

Halogénio é em particular, halogénio tendo um número atómico imferior a 35, isto é, fluor, cloro ou bromo, e mais adiante inclui iodo.

Halogenoalcanossulfonilamino é, em particular, halogeno--C_1-C_7 alcanossulfonilamino e é, por exemplo, difluorometano-, trifluorometano-, 2-cloroetano-, 1,1,2-trifluoroetano-, 1,1,2--tricloroetano-, pentafluoroetano- ou heptafluoropropano-sulfonilamino. é preferido halogeno-C_1-C_4-alcanossulfonilamino.

Alcanoilo inferior é, em particular, C_1-C_7 alcanoilo e é, por exemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo ou pivaloilo. é preferido C_2-C_5 alcanoilo.

Alquilo inferior é, em particular, C_1-C_7, isto é, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo ou um correspondente radical pentilo, hexilo ou heptilo. é preferido C_1-C_4 alquilo.

Alquenilo inferior é, em particular, C_3-C_7 alquenilo e é, por exemplo, propen-2-ilo, alilo ou but-1-en-3-ilo, 1-en-4--ilo, -2-en-1-ilo ou -2-en-2-ilo-. é preferido C_3-C_5 alquenilo.

Alquinilo inferior é, em particular, C_3-C_7 alquinilo e é, de preferência, propargilo.

Alcoxi inferior é, em particular, C_1-C_7 alcoxi, isto é metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi ou o correspondente pentiloxi, hexiloxi ou haptiloxi. é preferido C_1-C_4 alcoxi.

Alcoxi inferior-alquilo inferior é, em particular, C_1-C_4 alcoxi-C_1-C_4 alquilo, tal como 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-(n-propoxi)etilo ou etoximetilo.

Alcoxi inferior-alquenilo inferior ou -alquinilo inferior é, em particular, C_1-C_4 alcoxi-C_3-C_5 alquenilo ou -alquinilo.

Alqueniloxi inferior é, em particular, C_3-C_{7R} alquenil-oxi e é, por exemplo, aliloxi, but-2-en-1-iloxi ou but-3-en-1-il-oxi. É preferido C_3-C_5 alqueniloxi.

Halogeno-alquilo inferior é, em particular, halogeno-C_1-C_4 alquilo, tal como trifluorometilo, 1,1,2-trifluoro-2-cloro-etilo, clorometilo, n-heptofluoropropilo.

Halogeno-alquenilo inferior é, em particular, halogeno-C_3-C_5 alquenilo, tal como 2-cloroalilo.

Halogeno-alquinilo inferiro é, em particular, halogeno-C_3-C_5 alquinilo, tal como 3-cloropropargilo.

Hidroxi-alquilo inferior é, em particular, hidroxi-C_1-C_4 alquilo, tal como hidroximetilo, 2-hidroxietilo ou 3-hidroxipropilo.

Hidroxi-alquenilo inferior é, em particular, hidroxi-C_3-C_5 alquenilo, tal como 3-hidroxialilo.

Hidroxi-alquinilo inferior é, em particular, hidroxi-C_3-C_5 alquinilo, tal como 3-hidroxipropargilo.

Fenil-alquilo inferior é, em particular, fenil-C_1-C_4 alquilo, e é de preferência benzilo ou 1- ou 2-fenetilo, enquanto que, fenil-alquenilo inferior ou fenil-alquinilo inferior é, em particular, fenil-C_3-C_5 alquenilo, em particular 3-fenialilo ou 3-fenilpropargilo.

Alquileno inferior é, em particular, C_2-C_7 alquileno, é uma cadeia em linha ou ramificada e é, em particular, etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,2-propileno, 2-metil-1,3-propileno ou 2,2-dimetil-1,3-propileno. é preferido C_2-C_5 alquileno

Alquilenoxi inferior-alquileno inferior é, em particular, C_2-C_4 alquelinoxi-C_2-C_4 alquileno, de preferência etilenoxi-etileno.

Alquilo inferior amino é, em particular, C_1-C_7 alquil-amino e é, por exemplo, metil-, etil-, n-propil- ou isopropil--amino. é preferido C_1-C_4 alquilamino.

Alquenilo inferior amino é, de preferência, C_3-C_5 alquenilamino, tal como alil- ou metalil-amino.

Alquinilo inferior amino é, de preferência, C_3-C_5 alquinilamino, tal como propargilamino.

Fenil-alquilo inferior amino é, de preferência, fenil--C_1-C_4 alquilamino, em particular benzil- ou 1- ou 2-feniletil--amino.

Fenil-alquenilo inferior amino é de preferência fenil--C_3-C_5 alquenilamino, em particular fenilalilamino ou 3-fenil-metalilamino.

Fenil-alquinilo inferior amino é de preferência fenil-$-C_3-C_5$ alquinilamino, em particular fenilpropargilamino.

Di-alquilo inferior amino é, em particular, di-C_1-C_4 alquilamino, tal como dimetil-, dietil-, di(n-propil)-, metil-propil-, metil-etil-, metil-butil ou dibutil-amino.

N-alquilo inferior-N-fenil-alquilo inferior-amino é, em particular, N-C_1-C_4 alquil-N-fenil-C_1-C_4 alquil-amino, de preferência metil-benzil-amino ou etil-benzil-amino.

Di(fenil-alquilo inferior)-amino é, em particular, di(fenil-C_1-C_4 alquilo)amino, de prefrência dibenzilamino.

Alqueniloxi inferior-alquilo inferior é, em particular, C_3-C_5 alqueniloxi-C_1-C_4 alquilo, tal como 2-aliloxietilo, e alqueniloxi inferior-alquenilo inferior ou -alquinilo inferior é, em particular, C_3-C_5 alqueniloxi-C_3-C_5 alquenil ou -alquinilo.

Alquiltio inferior-alquenilo inferior ou -alquinilo inferior é, em particular, C_1-C_4 alquiltio-C_3-C_5 alquenilo ou -alquinilo.

Alquiltio inferior-alquilo inferior é, em particular, C_1-C_4 alquiltio-C_1 alquilo, tal como etiltiometilo, 2-etiltio-etilo, 2-metiltioetilo ou 2-isopropiltioetilo, enquanto que é particularmente adequado alcano inferior-sulfinil-alquilo inferior ou -sulfonil-alquilo inferior são correspondentes os radicais C_1-C_4 alcano-sulfinil-C_1-C_4 alquilo ou radicais -sulfonil-$-C_1-C_4$ alquilo.

Alqueniltio inferior-alquilo inferior é, em particular, C_3-C_5-alqueniltio-C_1-C_4 alquilo, tal como 1-aliltioetilo ou

3-aliltiopropilo, enquanto que alquenilo inferior-sulfinil-alquilo inferior ou -sulfonil-alquilo inferior é, em particular, C_3-C_5-alquenilo-sulfinil-C_1-C_4 alquilo ou -sulfonil-C_1-C_4 alquilo.

Alquiniltio inferior-alquilo inferior é, em particular, C_3-C_5-alqueniltio-C_1-C_4 alquilo, tal como 2-propargiltioetilo ou 3-propargiltiopropilo, enquanto que alquinilo inferior-sulfinil--alquilo inferior ou -sulfonil-alquilo inferior em particular é C_3-C_5 alquinilo-sulfinil-C_1-C_4 alquilo ou -sulfonil-C_1-C_4 alquilo.

Alquiltio inferior-alquilo inferior é, em particular, C_1-C_4 alquiltio-C_1-C_4 alquilo, tal como etiltiometilo, 2-etiltioetilo, 2-matiltioetilo ou 2-isopropiltioetilo, enquanto que particularmente adequados alcano inferior-sulfinil-alquilo inferior ou -sulfinil-alquilo inferior são correspondentes radicais a C_1-C_4 alcano-sulfinil-C_1-C_4 alquilo ou radicais -sulfonil-C_1-C_4 alquilo.

Alqueniltio inferior-alquilo inferior é, em particular, C_3-C_5-alqueniltio-C_1-C_4 alquilo, tal como 1-aliltioetilo ou 3-aliltiopropilo, enquanto que alquenilo inferior-sulfinil-alquilo inferior ou -sufonil-alquilo inferior è, em particular, C_3-C_5 alquenilo-sulfinil-C_1-C_4 alquilo ou -sulfonil-C_1-C_4 alquilo.

Alquiniltio inferior-alquilo inferior é, em particular, C_3-C_5 alquiniltio-C_1-C_4 alquilo, tal como 2-propargiltioetilo ou 3-propargiltiopropilo, enquanto que alquinilo inferior-sulfinil--alquilo inferior ou -sulfonil-alquilo inferior é em particular C_3-C_5 alquinil-sulfinil-C_1-C_4 alquilo ou -sulfonil-C_1-C_4 alquilo.

Cicloalquilo é, em particular, C_3-C_7 cicloalquilo, isto é, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou cicloheptilo. São preferidos ciclopentilo e ciclohexilo.

Cicloalquenilo é, em particular, C_3-C_7 cicloalquenilo e é de preferência ciclopent-2-enilo ou -3-enilo ou ciclohex-2-enilo ou -3-enilo.

Investigações farmacológicas extensivas mostraram que os compostos I e seus tautómeros e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis têm, por exemplo, pronunciadas propriedades como antagonistas da angiotensina II.

Como é sabido, angitensina II tem fortes propriedades vasocontritoras e além disso estimula a secreção aldosterona e assim causa um significativa retenção sódio/água. A consequência da actividade da angiotensina II manifesta-se, inter alia, num aumento da pressão arterial. A importância dos antagonistas da angitensina II reside no facto de eles suprimem a vasoconstricção e os efeitos estimulantes da secreção aldosterona causados pelo angiotensina II por inibição concorrente da ligação da angiotensina II aos receptores.

As propriedades como antagonistas da angitensina II dos compostos de fórmula I e seus tautómeros e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser detectadas no teste de ligação de angitensina II. Neste teste são utilizadas células de músculo liso da aorta homogenizada de rato. A centrifugação sólida é suspensa no tampão tris 50 mM (pH 7,4) utilizando inibidores de peptidase. As amostras são incubadas com ^{125}I-angitensina II (0,175nM) e uma concentração variável de angiotensina II ou substância em teste a 25°C durante 60 minutos. A incubação é então finalizada pela adição de cloreto de sódio tamponado com

fosfato gelado e a mistura é filtrada através de um filtro Whatman GF/F. Os filtros são contados com um contador gamma. Os valores IC_{50} são determinados a partir da curva dose-efeito. Os valores IC_{50} de cerca de 10 nM são determinados para os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Estudos sobre o anel isolado da aorta de coelho pode ser utilizada para determinar a vasoconstricção induzida por angiotensina II. Para isso, os aneis da aorta são preparados a partir de cada peito e são fixos entre duas braçadeiras com uma tensão inicial de 2 g. Os aneis são então imersos em 20 ml de um banho de tecido a 37°C e arejados com uma mistura de 95% de O_2 e 5% de CO_2. São medidas as reacções isoméricas. Os anéis são estimulados alternativamente com 10 nM de angiotensina II (Hipertensina-CIBA) e 5 nM de cloreto de cloreto de noradrenalina com intervalos de 20 minutos. Os aneis são depois incubados com concentrações seleccionadas das substâncias em teste antes do tratamento com os agonistas. Os dados são analisados com computador digital Buxco. As concentrações que causam 50% de inibição dos valores do controlo inicial são cotadas como os valores IC_{50}. Os valores IC_{50} de cerca de 5 nM são determinados para os compostos de fórmula I e seus tautómeros e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

O facto de os compostos de fórmula I e seus tautómeros e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis poderem reduzir a pressão arterial elevada induzida pelo angiotensina II, pode ser verificado no modelo em teste do rato anestesiado normotensivo. Depois da graduação das preparações com em cada caso 0,9% de NaCl (1 ml/Kg i.v.), noradrenalina (1µg/Kgi.v.) ou angiotensina II (0,3µg/Kg i.v.), doses aumentadas (3-6) da substância em teste são injectadas intravenosamente por injecção do bolus, sendo administradas angiotensina II ou noradrenalina depois de cada

dose com intervalos de 5 minutos. A pressão arterial é medida directamente na artéria carótida e registada com um sistema de aquisição de dados "on line" (Buxco). A especificidade do antagonismo da angiotensina II é indicada pela inibição selectiva do efeito de pressão causado pela angiotensina II mas não pelo da noradrenalina. Neste modelo teste, os compostos de fórmula I e seus tautómeros e/ou seus sais farmaceuticamente utilizáveis mostram um efeito inibidor a partir de uma dose de cerca de 0,3 mg/Kg i.v..

A actividade antihipertensiva dos compostos de fórmula I e seus tautómeros e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem também manifestar-se no modelo teste do rato hipertensivo renal. Pressão arterial elevada é gerada em ratos machos por constrição da artéria renal de acordo com o método Goldblatt. Doses da substância em teste são administradas aos ratos por meio de um tubo no estômago. Aos animais de controlo é dado um volume equivalente de solvente. A pressão arterial e a velocidade cardíaca são medidas indirectamente em animais conscientes pelo método de apertar a cauda com uma braçadeira de Gerol et al.[Helv. Physiol. Acta 24 (1966), 58] antes da administração da substância em teste ou solvente e a intervalos no decorrer da experiência. O pronunciado efeito antihipertensivo pode ser demonstrado a partir de uma dose de cerca de 30 mg/Kg p.o.

Os compostos de fórmula I e seus tautómeros e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser utilizados de acordo, por exemplo, como ingredientes activos antihipertensivos que são utilizados, por exemplo, para o tratamento de pressão arterial elevada e insuficiência cardíaca. Deste modo o invento diz respeito à utilização de compostos de fórmula I e seus tautómeros e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis para a preparação de medicamentos correspondentes e para o tratamento correspondente

da pressão arterial alta e insuficiência cardíaca. A preparação de medicamentos inclui também a preparação comercial das substâncias activas.

O invento diz respeito particularmente a compostos de fórmula I em que um dos radicais R_1, R_2 e R_3 é alquilo inferior, alquenilo inferior ou alquinilo inferior, em cada caso insubstituído ou susbtituído por halogénio ou hidroxilo, em cada caso com 3- a 7-membros cicloalquilo ou cicloalquenilo, fenilo-alquilo inferior, fenilo-alquenilo inferior ou fenilo-alquinilo inferior, o segundo dos radicais R_1, R_2 e R_3 e o radical R_4 em cada caso independentemente um do outro é halogénio, alcanoilo inferior, fenilo insubstituído ou substituído, carboxilo, livre ou esterificado por um álcool derivado de alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquenilo inferior ou alcoxi inferior-alquinilo inferior, carbamoilo em que o grupo amino é insubstituído , mono- ou dissubstituído por, independentemente um do outro, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo-alquilo inferior, fenilo-alquenilo inferior ou fenilo-alquinilo inferior ou é dissubstituído por alquileno inferior ou alquilenoxi inferior-alquileno inferior, ciano, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2, 5-tetrazolilo, sulfamoilo, alcano inferior sulfamoilo, di-alcano inferior sulfamoilo, alcanoilo inferior amino, benzoilamino insubstituído ou substituído, alcano inferior sulfonilamino, halogeno-alcano inferior sulfonilo amino, benzenossulfonilamino insubstituído ou substituído ou $-Z_1-R'$, em que Z_1 é uma ligação ou O, $S(O)_m$ ou N(R), R' é hidrogénio ou alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquenilo inferior, alcoxi inferior-alquinilo inferior, alqueniloxi inferior-alquilo inferior, alqueniloxi inferior-alquenilo inferior, alqueniloxi inferior-alquinilo inferior, alquilo inferior-tio-alquilo inferior, -alquenilo inferior ou

-alquinilo inferior, alcano inferior-sulfinil-alquilo inferior ou -sulfonil-alquilo inferior, alquenilo inferior-tio-alquilo inferior, -sulfinil-alquilo inferior ou -sulfonil-alquilo inferior, ou alquinil inferior-tio-alquilo inferior, -sulfinil-alquilo inferior ou-sulfonil-alquilo inferior, em cada caso insubstituido ou substituido por hidroxilo, halogénio, amino, alquileno inferior amino, alquilenoxi inferior-alquileno inferior amino, alquilo inferior amino, alquenilo inferior amino, alquinilo inferior amino, fenil-alquilo inferior amino, fenil-alquenilo inferior amino, fenil- alquinilo inferior amino, di-alquilo inferior amino, N-alquilo inferior-fenil-alquilo inferior-amino, di(fenil-alquilo inferior)-amino, carboxilo livre ou esterificado por um álcool, que é derivado de alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquenilo inferior ou alcoxi inferior-alquinilo inferior, ou carbamoilo em que o grupo amino é insubstituido ou mono- ou dissubstituido por, independentemente um do outro, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo--alquilo inferior, fenilo-alquenilo inferior ou fenilo-alquinilo inferior ou dissubstituido por alquileno inferior ou alquilenoxi inferior-alquileno inferior, R é hidrogénio, alquilo inferior, alquenilo inferior ou alquinilo inferior e m é 0, 1 ou 2, e o terceiro dos radicais R_1, R_2 e R_3 é o grupo de fórmula Ia, em que Z_2 é metileno, alquileno inferior, O, $S(O)_m$ ou N(R), R_5 é carboxilo, halogenoalcanossulfonilamino, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou 5-tetrazoilo, R é hidrogénio, alquilo inferior, alquenilo inferior ou alquinilo inferior, m é 0, 1 ou 2 e os anéis A e B independentemente um do outro são insubstituidos ou substituidos por halogénio, por alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquenilo inferior, alcoxi inferior-alquinilo inferior, alqueniloxi inferior-alquilo inferior, alqueniloxi inferior-alquenilo inferior ou alqueniloxi inferior-alquinilo inferior, que é

insubstituído ou substituído por hidroxilo, ou halogénio, por hidroxilo, por alcoxi inferior, por alqueniloxi inferior, por carboxilo livre ou esterificado por um álcool derivado de alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquenilo inferior ou alcoxi inferior-alquinilo inferior, por carbamoilo em que o grupo amino é insubstituído ou mono- ou dissubstituído por, independentemente um do outro, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo-alquilo inferior, fenilo-alquenilo inferior ou fenilo-alquinilo inferior ou dissubstituído por alquileno inferior ou alquilenoxi inferior-alquileno inferior, ou por 5-tetrazolilo, sendo os substituintes aromáticos em cada caso insubstituídos ou substituídos por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio, trifluorometilo e/ou hidroxilo, e onde apropriado os seus tautómeros, em cada caso em forma livre ou em forma de sal.

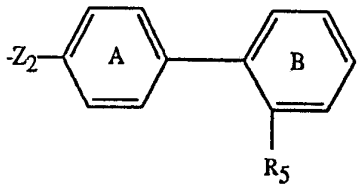
O invento diz respeito particularmente a compostos de fórmula I em que R_1 é halogéniuo, carboxilo, que é livre ou esterificado por álcool que é derivado de alquilo inferior ou alcoxi inferior-alquilo inferior, carbamoilo, ciano, PO_3H_2, 5-tetrazolilo, alcano inferior sulfamoilo, alcanoilo inferior amino, alcano inferior sulfonilamino ou $-Z_1-R'$, em que Z_1 é uma ligação ou é O, $S(O=_m$ ou N(R), R' é hidrogénio ou alquilo inferior ou alcoxi inferior-alquilo inferior, em cada caso insubstituído ou substituído por carboxilo, alcoxi inferior carbonilo, alcoxi inferior-alcoxi inferior carbonilo ou hidroxilo, R é hidrogénio ou alquilo inferior e m é 0, 1 ou 2, R_2 é o grupo de fórmula Ia, em que Z_2 é metileno, alquileno inferior, O, $S(O)_m$ ou N(R), R é hidrogénio ou alquilo inferior, m é 0, 1 ou 2, R_5 é carboxilo ou 5-tetrazolilo e os anéis A e B, independentemente um do outro, são insubstituídos ou substituídos por halogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior,

carboxilo, alcoxi inferior carbonilo ou 5-tetrazolilo, R_3 é alquilo inferior ou alquenilo inferior, insubstituído ou substituído por hidroxilo ou halogénio, e R_4 é alquilo inferior, e onde apropriado os seus tautómeros, em cada caso em forma livre ou em forma de sal.

O invento diz respeito particularmente a compostos de fórmula I em que R_1 é halogénio, em particular tendo um número atómico inferior a 35, tal como o cloro, carboxilo, alcoxi inferior carbonilo, tal como metoxi- ou etoxicarbonilo, PO_3H_2, 5-tetrazolilo, alcanoilo inferior amino, tal como acetilamino, alcano inferior sulfonilo amino, tal como metanossulfonilamino, hidrogénio, alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior--alquilo inferior, tal como 2-metoxietilo, carboxi-alquilo inferior, tal como carboximetilo, alcoxi inferior carbonilo-alquilo inferior, tal como etoxicarbonilmetilo, hidroxi-alquilo inferior, tal como hidroximetilo, hidroxi-alcoxi inferior-alquilo inferior, tal como hidroxietoximetilo, hidroxilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, alcoxi inferior-alcoxi inferior, tal como 2-metoxietoxi, carboxi-alcoxi inferior, tal como carboximetoxi, alcoxi inferior carbonilo-alcoxi inferior,tal como etoxicarbonilmetoxi, hidroxi-alcoxi inferior, tal como 2-hidroxietoxi, mercapto, alquiltio inferior, tal como metiltio, alcano inferior sulfinilo, tal como metanossulfinilo, alcano inferior sulfonilo, tal como metanossulfonilo amino, alquilo inferior amino, tal como metilamino, ou di-alquilo inferior amino, tal como dimetilamino, R_2 é um grupo de fórmula Ia, em que Z_2 é metileno ou alquileno inferior, tal como etileno, O ou $S(O)_m$, m é 0, 1 ou 2, R_5 é carboxilo ou 5-tetrazolilo e os anéis A e B, independentemente um do outro são insubstituídos ou substituídos por alquilo inferior, tal como metilo, halogénio, em particular tendo um número atómico inferior a 35, tal como o cloro, ou alcoxi inferior, tal como o metoxi, R_3 é C_1-C_7 alquilo, tal como n-propilo ou n-butilo, e R_4

é alquilo inferior, tal como metilo ou n-butilo, as partes estruturais designadas por "inferior" em cada caso em particular contendo não mais de 7, de preferência não mais que 4, átomos de carbono, e onde for apropriado seus tautómeros, em cada caso em forma livre ou em forma de sal.

O invento, em particular, diz respeito a compostos de fórmula I em que R_2 é o grupo de fórmula



(Ib)

e onde for apropriado seus tautómeros, em cada caso em forma livre ou em forma de sal.

O invento, em particular, diz respeito a compostos de fórmula I em que R_1 é halogénio tendo um número atómico inferior a 35, tal como cloro, hidroxilo, alcoxi inferior tendo não mais de 4 átomos de carbono, tal como o metóxi, alcoxi inferior-alcoxi inferior tendo não mais de 4 átomos de carbono em cada porção alcoxi, tal como 2-metoxietoxi, hidroxi-alcoxi inferior tendo não mais de 4 átomos de carbono, tal como 2-hidroxietoxi, alquilo inferior amino tendo não mais de 4 átomos de carbono, tal como metilamino, ou di-alquilo inferior amino tendo não mais de 4 átomos de carbono em cada porção alquilo inferior, tal como dimetilamino, R_2 é o grupo de fórmula Ib, em que Z_2 é metileno, R_5 é carboxilo ou, em particular, 5-tetrazolilo e os anéis A e B são insubstituídos, R_3 é C_1-C_7-alquilo, em particular C_1-C_5 alquilo, tal como n-propilo ou n-butilo, e R_4 é alquilo inferior

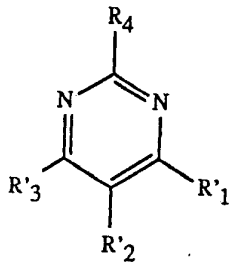
tendo não mais de 4 átomos de carbono, tal como metilo ou n-butilo, e onde for apropriado seus tautómeros, em cada caso em forma livre ou em forma de sal.

O invento, em particular, diz respeito a compostos de fórmula I em que R_1 é hidroxilo, R_2 é um grupo de fórmula Ib, em que Z_2 é metileno, R_5 é 5-tetrazolilo e os anéis A e B são insubstituídos, R_3 é C_1-C_5 alquilo, tal como n-propilo ou n-butilo, e R_4 é alquilo inferior tendo não mais de 4 átomos de carbono, tal como metilo ou n-butilo, e onde for apropriado seus tautómeros, em cada caso em forma livre ou em forma de sal.

O invento de facto diz respeito aos novos compostos de fórmula I mencionados nos exemplos e onde for apropriado seus tautómeros, em cada caso em forma livre ou em forma de sal.

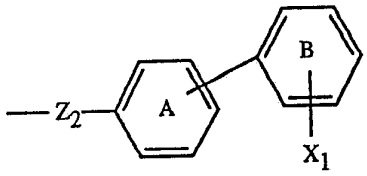
O invento além disso diz respeito a processos de preparação de compostos de fórmual I e onde for apropriado seus tautómeros, em cada caso em forma livre ou em formà de sal, por exemplo que compreende

a) num composto de fórmula



(IIa)

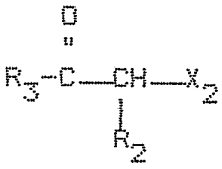
ou um seu tautrómero e/ou sal em que um dos radicais R'_1, R'_2 e R'_3 é um grupo da fórmula



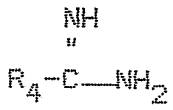
(IIb)

em que X_1 é um radical e pode ser convertido em R_5, e os outros dois radicais têm significados de R_1, R_2 ou R_3 diferentes do grupo de fórmula Ia, convertendo X_1 em R_5, ou

b) fazendo reagir um composto de fórmula



em que X_2 é carboxilo não modificado ou funcionalmente modificado, com um composto de fórmula



ou um seu sal, e em cada caso, se desejado, convertendo um composto de fórmula I que se obtém de acordo com o processo ou de outra maneira ou um seu tautómero, em cada caso em forma livre ou em forma de sal, num outro composto de fórmula I, ou um seu tautómero, separando a mistura dos isómeros obtidos de acordo com o processo e isolando o isómero desejado e/ou convertendo um composto livre de fórmula I obtido de acordo com o processo ou um seu tautómero num sal, ou convertendo um sal de um composto de fórmula I obtido de acordo com o processo ou um seu tautómero num composto livre de fórmula I ou um seu tautómero ou num outro sal.

O que foi verificado anteriormente no que diz respeito a tautómeros e sais, respectivamente, de compostos I aplica-se análogamente também a tautómeros e sais, respectivamente, dos materiais de partida.

Radicais X_1 que podem ser convertidos no R_5 variável são, por exemplo, ciano, mercapto, halogénio, o grupo $-N_2^+A^-$ em que A^- é um anião derivado de um ácido, derivados funcionais amino de COOH, SO_3H, PO_3H_2 e PO_2H_2 e 5-tetrazolilo N-protegido.

Carboxilo modificado funcionalmente é, por exemplo, ciano ou carboxilo esterificado ou amidado.

As reacções descritas anteriormente e seguidamente nas variantes são efectuadas de uma maneira que é conhecida per se, por exemplo na ausência ou usualmente na presença de um solvente adequado ou diluente ou de uma sua mistua, sendo efectuada a reacção, como requerido, com arrefecimento, à temperatura ambiente ou com aquecimento, por exemplo a uma temperatura de na gama de desde cerca de -80°C até ao ponto de ebulição do meio de reacção, de preferência de desde cerca de -10°C até cerca de +200°C, e se necessário, num recipiente fechado, sob pressão, numa atmosfera de gás inerte e/ou condições anidro.

Variante a):

Os radicais X_1 que podem ser convertidos em 5-tetrazolilo R_5 são, por exemplo, ciano e 5-tetrazolilo N-protegido.

Para se prepararem compostos de fórmula I, em que R_5 é 5-tetrazolilo, o processo começa, por exemplo, a partir de material de partida de fórmula IIa, em que X_1 é ciano, e é feito reagir com uma azida, por exemplo com HN_3 ou, em particular, um

sal, tal como um sal metal alcalino, ou com uma azida organo-estanho, tal como azida de tri-alquilo inferior- ou tri-aril--estanho. As azidas preferidas são, por exemplo, azida de sódio e azida de potássio e azida de tri-C_1-C_4 alquilo-, por exemplo trietil- ou tributil-estanho, e azida de trifenilestanho.

Grupos protectores apropriados para 5-tetrazolilo N-protegido são os grupos protectores habitualmente utilizados na química tetrazole, em particular trifenilmetilo, benzilo insubstituído ou substituído, por exemplo por nitro, tal como 4-nitrobenzilo, alcoxi inferior metilo, tal como metoxi- ou etoxi-metilo, alquilo infreior tiometilo, tal como metiltiometilo, assim como 2-cianoetilo, e adicionalmente alcoxi inferior-alcoxi inferior metilo, tal como 2-metoxietoximetilo, benziloximetilo e fenacilo. Os grupos protectores são removidos seguindo os métodos conhecidos. Deste modo, por exemplo, o trifenilmetilo é normalmente removido por hidrólise, em particular na presença de um ácido, ou hidrogenolise na presença de um catalisador de hidrogenação, 4-nitrobenzilo é removido, por exemplo, por hidrogenólise na presença de um catalisador de hidrogenação, metoxi- ou etoxi--metilo é removido, por exemplo, por tratamento com um tri-brometo alquilo inferior estanho, tal como brometo de trietil- ou tributil-estanho, metiltiometilo é removido, por exemplo, pelo tratamento com ácido trifluoroacético, 2-cianoetilo é removido, por exemplo, por hidrólise, por exemplo com uma solução de hidroxido de sódio, 2-metoxietoximetilo é removido, por exemplo, por hidrólise, por exemplo, com ácido cloridrico, e benziloximetilo e fenacilo são removidos, por exemplo, por hidrogenolise na presença de um catalisador de hidrogenação.

Um radical X_1 que pode ser convertido em SO_3HR_5 é, por exemplo, um grupo mercapto. Compostos de partida de fórmula IIa contendo um grupo deste tipo são, por exemplo, oxidados por

processos de oxidação conhecidos per se dos compostos de fórmula I em que R_5 é SO_3H. Agentes de oxidação adequados são, por exemplo, perácidos inorgânicos, tais como perácidos de ácidos minerais, por exemplo ácido periódico ou ácido persulfúrico, perácidos orgânicos, tais como ácidos percarboxílico ou persulfónico, por exemplo perfórmico, paracético, trifluoroperacético, perbenzóico ou ácido p-toluenopersulfónico, ou misturas de peróxido de hidrogénio e ácidos, por exemplo misturas de peróxido hidrogénio e ácido acético. A oxidação é geralmente efectuada na presença de catalisadores adequados, ácidos adequados tais como ácidos carboxílicos substituídos ou insubstituídos, por exemplo ácido acético ou ácido trifluoroacético, ou óxidos de metal de transição, tais como óxidos de elementos do sub-grupo VI, por exemplo óxido de molibdénio ou óxido de tungsténio, sendo mencionados como catalisadores. A oxidação é efectuada sob condições suaves, por exemplo a temperaturas de desde -50°C até cerca de +100°C.

Um grupo X_1 que pode ser convertido em $PO_3H_2R_5$ deve ser entendido como significando, por exemplo, um grupo $-N_2^+A^-$, em que A^- é um anião de um ácido, tal como um ácido mineral. Compostos diazónio correspondentes deste tipo são, por exemplo, feitos reagir de uma maneira conhecida per se com um haleto P(III), tal como PCl_3 ou PBr_3, e trabalhados por hidrólise, sendo obtidos esses compostos de fórmula I em que R_5 é PO_3H_2.

Compostos de fórmula I, em que R_5 é PO_2H_2, são obtidos, por exemplo, por conversão, efectuados da maneira habitual, de X_1 num composto IIa, em que X_1 é um derivado funcional de PO_2H_2, em PO_2H_2.

Um radical adequado X_1 que pode ser convertido em R_5 haloalcanossulfonilamino é, por exemplo, amino. De maneira a

prepararem-se compostos de fórmula I em que R_5 é haloalcanossulfonilamino, anilinas correspondentes, por exemplo, são feitas reagir com ácido halocanossulfónico reactivamente esterificado usualmente, sendo a reacção efectuada, se desejado, na presença de uma base. O ácido haloalcanossulfónico reactivamente esterificado preferido é o haleto correpondente, tal como cloreto e brometo.

Um radical X_1 que pode ser convertido em COOH R_5 é, por exemplo, um carboxilo funcionalmente modificado, tal como ciano, carboxilo esterificado ou amidado, hidroximetilo ou formilo.

Carboxilo esterificado é, por exemplo, carboxilo esterificado com um álcool alifático, cicloalifático ou aromático substituído ou insusbtituído. Um álcool alifático é por exemplo, um alcanol inferior, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol ou terc-butanol, enquanto que um álcool cicloalifático adequado é, por exemplo, um cicloalcanol de 3 a 8 membros, tal como ciclo-pentanol, -hexanol ou -heptanol. Um álcool aromático é, por exemplo, um fenol ou um álcool heterocíclico, que pode ser em cada caso substituído ou insubstituído, em particular a hidroxipiridina, por exemplo 2-, 3- ou 4-hidroxipiridina.

Carboxilo amidado é, por exemplo, carbamoilo, carbamoilo que é monosubstituído por hidroxilo, amino ou fenilo substituído ou insubstituído, carbamoilo que é mono- ou dissubstituido por alquilo inferior ou carbamoilo que é dissubstituído por alquileno de 4 a 7 membros ou 3-aza, 3-alquilo inferior aza, 3-oxa ou 3-thialquileno. Exemplos que podem ser mencionados são carbamoilo, N-mono ou N,N-di-(alquilo inferior)carbamoilo, tal como N-metil-, N-etil-, N,N-dimetil-, N,N-dietil- e N,N-dipropil--carbamoilo, pirrolidino- e piperidino-carbanilo, morfolino-,

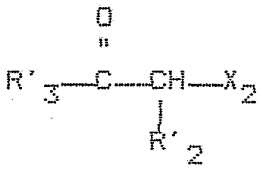
piperazino-, 4-metilpiperazino- e tiomorfolino-carbonilo, anilinocarbonilo e anilinocarbonilo substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior e/ou halogénio.

O carboxilo funcionalmente modificado preferido é, por exemplo, alcoxi inferior carbonilo, tal como metoxi- ou etoxi-carbonilo, e ciano.

Compostos de fórmula I em que R_5 é carboxilo podem ser preparados, por exemplo, a partir de compostos de fórmula IIa em que X_1 é ciano ou carboxilo amidado ou esterificado, por hidrólise, em particular na presença de uma base, ou, a partir de compostos de fórmula IIa em que X_1 é hidroximetilo ou formilo, por oxidação. A oxidação é efectuada, por exemplo, num solvente inerte, tal como um ácido alcano inferior carboxílico, por exemplo ácido acético, numa cetona, por exemplo acetona, num éter, por exemplo tetrahidrofurano, num heterocíclico aromático, por exemplo piridina, ou em água, ou numa sua mistura, se necessário com arrefecimento ou aquecimento, por exemplo numa gama de temperatura de desde cerca de 0° até cerca de +150°C. Agentes oxidantes adequados são, por exemplo, compostos de metal de transição oxidantes, em particular os que têm elementos de sub-grupos I, VI ou VII. Exemplos que podem ser mencionados são: compostos de prata, tal como nitrato de prata, óxido de prata e picolinato de prata, compostos de crómio, tal como trióxido de crómio e dicromato de potássio, e compostos de manganésio, tal como permanganato de potássio, permanganato de tetrabutilamónio e permanganato de benziltri(etil)amónio. Outros agentes oxidantes são, por exemplo, compostos adequados com elementos do grupo principal IV, tal como dióxido de chumbo, ou compostos halogénio-oxigénio, tal como iodato de sódio ou periodato de potássio.

A variante a) é de preferência adequada para a preparação dos compostos de fórmula I em que as variáveis têm significados que são diferentes dos radicais não saturados.

O material de partida de fórmula IIa é acessível, por exemplo, uitlizando como substância de partida, de maneira análoga para a variante b), um composto de fórmula



(IIc)

a preparação da qual novamente é efectuada de uma maneira que é conhecida per se, e reagindo este com um composto de fórmula IIIb. é possível efectuar nos materiais de partida IIa assim obtidos antes da conversão de X_1 em R_5 transformações adicionais, por exemplo transformações de um átomo de halogénio R_1, especialmente um átomo de cloro R_1, como descrito seguidamente.

Variante b)

Se requerido , a reacção é efectuada na presença de uma base.

Bases adequadas são, por exemplo, hidroxidos alcali, hidretos, amidas, alcanolatos, carbonatos, trifenilmetiletos, di-alquilo inferior amidas, aminoalquilaminas ou alquilo inferior sililamidas, naftalenoaminas, alquilo inferior aminas, compostos heterocíclicos básicos, hidroxidos de amónio e aminas carboxílicas. São exemplos hidroxido de sódio, hidreto e amida, terc-butilato de potássio e carbonato, trifenilmetileto de lítio e diisopropilamida, 3-(aminopropilo)-amida de potássio e bis-(trimetilsilil)amida de potássio, dimetilaminonaftaleno, di- ou

trietilamina ou etil-diisopropilamina, N-metil-piperidina, piridina, benziltrimetil-hidroxido de amónio, 1,5-diazabiciclo-[4,3,0]non-5-eno (DBN) e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

Compostos de fórmula IIIa podem ser preparados, por exemplo, por um processo análogo ao descrito anteriormente para compostos de fórmula IIc. Compostos de fórmula IIIb são conhecidos ou podem ser preparados utilizando métodos que são conhecidos per se.

Um composto de fórmula I obtido de acordo com o processo ou de outra maneira ou um seu tautómero pode ser convertido num outro composto de fórmula I de uma maneira que é conhecida per se.

Um composto de fórmula I contendo hidroxilo pode ser eterificado, por exemplo, por métodos que são conhecidos per se. A eterificação pode ser efectuada, por exemplo, com um álcool, tal como um alcanol inferior substituído opcionalmente, ou um seu éster reactivo. Ésteres reactivos adequados do álcool desejado são, por exemplo, aqueles com ácidos fortes orgânicos ou inorgânicos, tal como haletos correspondentes, sulfatos, alcano inferior sulfonatos, ou benzenossulfonatos insubstituídos ou substituídos, por exemplo cloretos, brometos, iodetos ou metano-, benzeno- ou p-tolueno-sulfonatos. A eterificação pode ser efectuada, por exemplo, na presença de uma base, por exemplo um hidreto de metal alcalino, hidroxido ou carbonato, ou uma amina básica. Recíprocamente, éteres correspondentes, tal como compostos de alcoxi inferior, podem ser separados, por exemplo, por meio de ácidos fortes, tais como ácidos minerais, por exemplo ácido bromídrico ou ácido iodídrico, que pode vantajosamente ser em forma de haletos de piridinio, ou por meio de ácidos Lewis,

por exemplo haletos de elementos do grupo principal III ou dos correspondentes sub-grupos. Se necessário, estas reacções podem ser efectuadas com arrefecimento ou aquecimento, por exemplo numa gama de temperaturas de desde -20°C até cerca de +100°C, na presença ou ausência de um solvente ou diluente, sob um gás inerte e/ou sob pressão e se for apropriado num recipiente fechado.

Se um constituinte estrutural aromático é substituído por alquiltio inferior, este pode ser oxidado no correspondente alcano-inferior-sulfinilo ou -sulfonilo da maneira habitual. Agentes oxidantes adequados para oxidação para o nível sulfóxido são, por exemplo, perácidos inorgânicos, tal como perácidos de ácidos minerais, por exemplo ácido periódico ou ácido persulfúrico, perácidos orgânicos, tais como ácidos percarboxílicos ou persulfónicos, por exemplo perfórmico, peracéticos, trifluoroperacéticos, perbenzóicos ou ácido p-toluenopersulfónico, ou misturas de peróxido de hidrogénio e ácidos, por exemplo misturas de peróxido de hidrogénio e ácido acético. A oxidação é frequentemente efectuada na presença de catalisadores adequados, sendo os catalisadores ácidos adequados, tais como ácidos carboxílicos insubstituídos ou substituídos, por exemplo ácido acético ou ácido trifluoroacético, ou óxidos de metal de transição, tais como óxidos de elementos do sub-grupo VI, por exemplo óxido de molibdenio ou óxido de tungesténio. A oxidação é efectuada sob condições suaves, por exemplo a temperaturas de desde -50°C até +100°C. Posterior oxidação para o nível sulfona pode ser efectuada correspondentemente com tetróxido dinitrogénio como o catalisador na presença de oxigénio a temperaturas baixas, tal como oxidação directa de alquiltio inferior para alcano inferior sulfonilo. No entanto, o agente oxidante é usualmente aqui empregue em excesso.

Se uma das variáveis contém amino, compostos I correspondentes podem ser N-(ar)alquilados de uma maneira que é conhecida per se; carbamoilo ou radicais contendo carbamoilo podem da mesma maneira ser N(ar)alquilados. A (ar)alquilação é efectuada, por exemplo, com um haleto de (aril) C_1-C_7 alquilo, por exemplo brometo ou iodeto, (aril) C_1-C_7 alcanossulfonato, por exemplo metanossulfonato ou p-toluenossulfonato, ou um sulfato di-C_1-C_7 alquilo, por exemplo sulfato de dimetilo, de preferência sob condições básicas, tal como na presença de uma solução de hidróxido de sódio ou de potássio, e vantajosamente na presença de um catalisador de transferência de fase, tal como brometo de tetrabutilamónio ou cloreto de benziltrimetilamónio, caso em que fortes agentes condensadores básicos, tal como amidas de metal alcalino, hidretos ou alcoolatos, por exemplo amida de sódio, hidreto de sódio ou etanolato de sódio, podem ser necessários.

Em compostos de fórmula I que contém um grupo carboxilo esterificado ou amidado como substituinte, um tal grupo pode ser convertido num grupo carboxilo livre, por exemplo por meio de hidrólise, por exemplo na presença de um agente básico ou de um agente ácido, tal como um ácido mineral.

Além disso, em compostos de fórmula I que contém um grupo carboxilo como substituinte (especialmente se R_5 não é carboxilo), este pode ser convertido num grupo carboxilo esterificado, por exemplo por tratamento com um álcool, tal como um alcanol inferior na presença de um agente esterificante adequado, tal como um reagente ácido, por exemplo um ácido inorgânico ou orgânico ou um ácido Lewis, por exemplo cloreto de zinco, ou agente de condensação ligação-água, por exemplo uma carbodiimida, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, ou por tratamento com um reagente diazo, assim como com um alcano inferior-diazo, por exemplo diazometano. Este grupo carboxilo esterificado pode

também ser obtido se compostos de fórmula I nos quais o grupo carboxilo está presente em forma livre ou em forma de sal, tal como amónio ou metal, por exemplo metal alcalino, tal como sódio ou potássio, em forma de sal, são tratados com haleto de C_1-C_7 alquilo, por exemplo brometo ou iodeto de metilo ou etilo, ou um éster de ácido sulfónico orgânico, tal como um éster C_1-C_7 alquilo correspondente, por exemplo metanossulfonato metilo p-toluenossulfonato de metilo ou etilo.

Compostos de fórmula I que comtém um grupo carboxilo esterificado como substituinte podem ser convertidos em outros compostos de éster de fórmula I por transesterificação, por exemplo por tratamento com um álcool, normalmente com um álcool que seja superior ao correspondente para o grupo carboxilo esterificado no material de partida, na presença de um adequado agente de transesterificação, tal como um agente básico, por exemplo um metal alcalino C_1-C_7 alcanoato, C_1-C_7 alcanoato ou cianeto, tal como acetato de sódio, metanolato, etanolato, terc-butanolato ou cianeto, ou um meio ácido adequado, sendo removido o álcool formado se for apropriado, por exemplo por distilação. Os assim chamados ésteres activados de fórmula I correspondentes que contém um grupo carboxilo esterificado activado como substituinte (ver seguidamente) pode também ser utilizado como substâncias de partida, e estas podem ser convertidas em outro éster por tratamento com C_1-C_7 alcanol.

Em compostos de fórmula I que contém o grupo carboxilo como substituinte, este pode também ser primeiro convertido num derivado reactivo, tal como um anidrido (incluindo um anidrido misturado), um haleto ácido, por exemplo cloreto (por exemplo por tratamento com um haleto de tionilo, por exemplo cloreto), um anidrido com um éster de ácido fórmico, por exemplo éster C_1-C_7 aquilo (por exemplo por tratamento de um sal, tal como um amónio

ou sal metal alcalino, com um halogeno-, tal como éster de ácido cloro-fórmico, tal como éster C_1-C_7 alquilo), ou um éster activado, tal como cianometilo, nitrofenilo, por exemplo 4-nitro-fenilo, ou polihalogenofenilo, por exemplo pentaclorofenilo, éster (por exemplo por tratamento com um composto hidróxilo correspondente na presença de um agente de condensação adequado, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida), e um tal derivado reactivo pode então ser feito reagir com uma amina para dar desta maneira compostos de amida de fórmula I a qual contém um grupo carboxilo amidado como substituinte. Neste caso, estes compostos podem ser obtidos directamente ou por via de compostos intermediários; deste modo, por exemplo, um éster activado, tal como um éster 4-nitrofenilo, de um composto de fórmula I tendo um grupo carboxilo pode primeiro ser feito reagir com um 1-imidazole insubstituído e o composto 1-imidazolilcarbonilo assim formado pode ser feito reagir com uma amina. No entanto, é também possível para outros ésteres não-activados, tal como ésteres C_1-C_7, de compostos de fórmula I reagirem com aminas.

Se um anel aromático contém um átomo de hidrogénio como substituinte, este pode ser substituido por um átomo de halogénio com a ajuda de um agente de halogenação da maneira habitual, por exemplo com bromo utilizando bromo, ácido hipobrómico, um hipobrometo acilo ou outro composto bromo orgânico, por exemplo N-bromosuccinimida, N-bromoacetamida, N-bromoftalimida, perbrometo de piridinio, dibrometo de dioxano, 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoin ou 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-ciclohexanodien-1-ona, ou por cloro utilizando cloro elemental, por exemplo num hidrocarboneto halogenado, tal como clorofórmio, e enquanto se arrefece, por exemplo abaixo de cerca de -10°C.

Se um anel aromático contém um grupo amino, este pode ser diazotizado da maneira habitual, por exemplo tratando com um

nitrito, por exemplo nitrite de sódio, na presença de um ácido protónico adequado, por exemplo um ácido mineral, sendo a temperatura de reacção vantajosamente mantida abaixo de cerca de 5°C. O grupo diazonium deste modo obtido, que está presente em forma de sal, pode ser substituído por processos habituais, por exemplo como seguidamente: pelo grupo hidroxilo analogamente ao fenol em ebuliçaõ na presença de água; por um grupo alcoxi por tratamento com um álcool correspondente, neste caso a energia deve ser fornecida; pelo átomo de flúor analogamente à reacção Schiemann no caso de termólise do correspondente tetrafluoborato diazonio; ou por cloro, bromo, iodo ou o grupo ciano analogamente à reacção Sandemeyer por reacção com os sais CU(I) correspondentes, inicialmente por arrefecimento, por exemplo abaixo de cerca de 5°C, com subsequente aquecimento, por exemplo de cerca de 60° até cerca de 150°C.

Se os compostos de fórmula I contêm radicais não saturados, tal como grupos alquenilo inferior ou alquinilo inferior, estes podem ser convertidos em radicais saturados de uma maneira que é conhecida per se. Deste modo, por exemplo, a hidrogenação das ligaçSes múltiplas é efectuada por hidrogenação catalítica na presença de catalisadores de hidrogenação, para os quais, por exemplo, níquel, tal como níquel de Raney, e metais nobres ou seus derivados, por exemplo óxidos, tal como paladio ou óxido de platina, que podem ser absorvidos em materiais de suporte se for apropriado, por exemplo em carvão ou carbonato de cálcio, são adequados. A hidrogenação pode ser efectuada de preferência sob pressões entre cerca de 1 e cerca de 100 atmosferas a temperaturas entre cerca de -80° e cerca de +200°C, em particular entre a temperatura ambiente e cerca de 100°C. A reacção é vantajosamente efectuada num solvente, tal como a água, um alcanol inferior, por exemplo etanol, isopropanol ou

n-butanol, um éter, por exemplo dioxano, ou um ácido alcano inferior carboxílico, por exemplo ácido acético.

Em compostos I nos quais, por exemplo, um dos radicais R_1, R_2, R_3 e R_4 é halogénio, tal como cloro, halogénio pode além disso ser substituído por reacção com uma amina não susbtituída ou substituida ou um álcool ou mercaptano. é também possível, para substituir um átomo de halogénio R_1, especialmente um átomo de cloro R_1, por reacção com um reagente de fórmula Alq_3SnR_6 (Alq=alquilo inferior; R_6=alq-inferior-1-en-ilo opcionalmente substituído ou alq-inferior-1-in-1-ilo) opcionalmente susbtituído, por exemplo na presença de um catalisador metálico, tal como na presença de $(P(C_6H_5)_3)_2PdCl_2$, pelos correspondentes radicais alq-inferior-1-en-1-ilo ou alq-inferior-1-yn-1-ilo, os quais podem ser ainda transformados, por exemplo ser sujeito a ozonólise ou redução, que conduz à formação de uma função aldehido, que pode ser transformada por exempo em carboxi, ou para a formação do grupo alquilo inferior. Além disso, é possível substituir um correspondente átomo de cloro R_1, por exemplo por reacção com CsF, por um átomo de flúor, que pode facilmente ser sujeito a uma substituição nucleofílica adicional, por exemplo por ciano.

O invento diz respeito mais particularmente ao processo descrito nos exemplos.

Sais de compostos de fórmula I podem ser preparados de uma maneira que é conhecida per se. Deste modo, por exemplo, sais ácidos de adição de compostos de fórmula I são obtidos por tratamento com um ácido adequado ou um reagente permutador de iões adequado. Sais de compostos I podem ser convertidos nos compostos I livres da maneira habitual, sais ácidos de adição

podem ser convertidos por exemplo, pelo tratamento com um adequado agente básico ou um adequado reagente permutador de iões

Sais de compostos I podem ser convertidos em outros sais de compostos I de uma maneira que é conhecida per se.

Os compostos I com propriedades de formação de sal, em particular propriedades básicas, podem ser obtidas em forma livre ou em forma de sais, dependendo do processo e condições de reacção.

Como resultado do relacionamento próximo entre o composto I em forma livre e em forma de seus sais, o composto I livre ou os seus sais anteriores e seguintes devem ser também entendidos como significando, no sentido geral e apropriadamente, onde relevante, os sais correspondentes e o composto I livre.

Os compostos I, incluindo os seus sais e compostos formadores de sais, podem também ser obtidos na forma de seus hidratos e/ou imcluem outros solventes, por exemplo aqueles utilizados para cristalização.

Os compostos I e seus sais podem estar na forma de um dos possíveis isómeros ou como uma sua mistura, dependendo da escolha de susbtâncias de partida e processos, por exemplo como puros isómeros, tal como antipodas e/ou diastereómeros, ou como misturas de isómeros , tal como misturas de enantiómeros, por exemplo racematos, misturas de diastereómeros ou misturas de racematos, dependendo do número e da configuração absoluta e relativa dos átomos de carbono assimétricos.

Misturas de diastereómeros e misturas de racematos obtidas podem ser resolvidas em diastereomeros puros ou

racematos nas bases das diferenças físico-químicas dos constituintes de uma maneira conhecida, por exemplo por cristalização fraccionada. Misturas de enanteómeros obtidas, tais como racematos, podem ser resolvidas em antípodas ópticos por métodos conhecidos, por exemplo por recristalização de um solvente opticalmente activo ou cromatografia de adsorventes quirais, com a ajuda de microorganismos adequados, por divisão com enzimas imobilizadas específicas, via formação de inclusão de compostos, por exemplo utilizando éteres em coroa quirais, sendo complexado um único enantæómero, ou por conversão em sais diastereoméricos, por exemplo por reacção de um racemato terminal básico com um ácido opticamente activo, tal como ácido carboxílico, por exemplo tartárico ou ácido málico, ou ácido sulfónico, por exemplo ácido camforsulfónico, e resolução da mistura diastereómero obtida desta maneira dentro dos diastereómeros, por exemplo na base das suas solubilidades diferentes, das quais os enanteómeros desejados podem ser libertos pela acção de agentes adequados. O enanteómero mais activo é vantajosamente isolado.

O invento também diz respeito às execuções de processos em que um composto obtido como um intermediario é em qualquer fase do processo utilizado como substância de partida e as fases que faltam são efectuadas, ou é utilizada uma substância de partida, ou em particular formada sob condições de reacção, em forma de derivados ou sal e/ou seus racematos ou antípodas.

Essas substâncias de partida e intermediários que conduzem aos compostos I descritos anteriormente como particularmente úteis são de preferência utilizados no processo de acordo com o presente invento. O invento igualmente diz respeito a novas substâncias e intermediários para a preparação de compostos I, sua utilização e um processo para a sua preparação, sendo as variáveis R_1, R_2, R_3 e R_4 como definidas para os compostos I.

Os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser utilizados de preferência em forma de formulações farmaceuticamente aceitáveis num método para a profilaxia e/ou tratamento terapêutico do animal ou do corpo humano, em particular como antihipertensivos.

O invento deste modo igualmente diz respeito a preparações farmacêuticas contendo um composto de fórmula I como ingrediente activo em forma livre ou em forma de um sal farmaceuticamente aceitável, e a um processo para a sua preparação. Estas preparações farmacêuticas são aquelas para a administração enteral, tal como oral, e adicionalmente rectal ou parenteral a animais de sangue quente, contendo a preparação um ingrediente activo farmacológico sózinho ou em conjunto com auxiliares farmacêuticos habituais. As preparações farmacêuticas contêm, por exemplo, cerca de 0,1% até 100%, de preferência cerca de 1% até cerca de 60%, do ingrediente activo. Preparações farmaceuticas para administração enteral ou parenteral são, por exemplo, aquelas em forma de dose unitária, tal como comprimidos revestidos de açúcar, comprimidos, cápsulas ou supositórios, e adicionalmente ampolas. Estas são preparadas de uma maneira que é conhecida per se, por exemplo por meio de processos convencionais de mistura, granulação, revestimento com açúcar, dissolução ou liofilização. Preparações farmacêuticas que são adequadas para administração oral podem deste mode ser obtidas por combinação do ingrediente activo com veículos sólidos, se for apropriado granulando a mistura resultante, e processando a mistura ou grânulos, se se desejar ou for necessário depois da adição de adjuvantes adequados, em comprimidos ou comprimidos coloridos revestidos de açúcar.

Veículos adequados são em particular agentes de enchimento, tal como o açúcar, por exemplo a lactose, sucrose, manitol

ou sorbitol, preparações de celulose e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo fosfato de tricálcio ou hidrogéno fosfato de cálcio, e também agentes de ligação, tal como pastas de amido, utilizando, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz ou amido de batata, gelatina, tragacanto, metilcelulose e/ou polivinilpirrolidona, e, se desejar, agentes desintegradores tal como os amidos acima referidos, e também amido-carboximetilo, polivinilpirrolidona de ligação cruzada, agar ou ácido algínico ou um seu sal, tal como alginato de sódio. Adjuvantes são principalmente reguladores do fluxo e lubrificantes, por exemplo ácido silícico, talco, ácido estereático ou seus sais, tal como estearato de magnésio ou estereato de cálcio, e/ou polietileno glicol. Núcleos de comprimidos revestidos de açúcar são fornecidos com revestimentos adequadas que podem ser resistentes aos sucos gástricos, utilizando, inter alia, soluções de açúcar concentrado que podem conter goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietileno glicol e/ou dióxido de titanio, soluções soluções de laca em solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes ou, para a preparação dos revestimentos resistentes aos sucos gástricos, soluções de preparações de celulose adequadas, tal como ftalato de aceticelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou aos revestimentos de açúcar, por exemplo para identificar ou indicar diferentes doses do ingrediente activo.

Preparações farmacêuticas adicionais para administração oral cápsulas de gelatinas secas cheias com o produto e também moles, cápsulas seladas feitas de gelatina e um plastificador, tal como o glicerol ou sorbitol. As cápsulas de gelatina cheias secas podem conter o ingrediente activo em forma de grânulos, por exemplo em mistura com agentes de enchimento, tal como a lactose, agentes de ligação, tal como amidos, e/ou lubrificantes, tal como o talco ou estereato de magnésio, e se for apropriado

estabilizadores. Em cápsulas moles, o ingrediente activo é de preferência dissolvido ou suspenso em líquidos adequados, tais como óleos gordos, óleo de parafina ou polietileno glicóis líquidos, aos quais também podem ser adicionados estabilizadores.

Preparações farmacêuticas adequadas para administração rectal são, por exemplo, supositórios, que consistem de uma combinação do ingrediente activo com uma base de supositório. Exemplos de bases de supositório adequadas são triglicerídeos naturais ou sintéticos, hidrocarbonetos de parafina, polietileno glicóis e alcanóis superiores. Cápsulas rectais de gelatina, que contêm uma combinação do ingrediente activo com um material base, podem adicionalmente também serem utilizadas. Materiais de base adequados são, por exemplo, triglicerídios líquidos, polietileno glicóis e hidrocarbonetos de parafina.

Formas adequadas de administração parenteral são, em particular, soluções aquosas de um ingrediente activo em forma solúvel na água, por exemplo um sal solúvel na água, e adicionalmente suspensões do ingrediente activo, tal como suspensões para injecção oleosas correspondentes, caso em que solventes lipofílicos adequados ou veículos, tais como óleos gordos, por exemplo óleo de sésamo, ou ésteres de ácido gordo sintético, por exemplo oleato de etilo ou triglicerídos, são utilizados, ou suspensões para injecção aquosas que contém substâncias que aumentam a viscosidade, por exemplo carboximetilcelulose de sódio, sorbitol e/ou dextrano, e se for apropriado também estabilizadores.

A dosagem do ingrediente activo pode depender de vários factores, tal como o modo de administração, das espécies de sangue quente, da idade e/ou do estado do indivíduo. No caso normal, uma dose diária aproximada de cerca de 10 mg a cerca de

250 mg deve ser calculada para administração oral a um paciente que pese cerca de 75 Kg.

Os exemplos seguintes ilustram o invento descrito anteriormente; no entanto, não se destinam a limita-lo no seu âmbito de maneira nenhuma. As temperatura são registadas em graus Celsius."THF" significa "tetrahidrofurano".

Exemplo 1:

6-(n-Butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-pirimidina (910 mg, 2,54 mmol) e azida de tributilestanho (1,68g, 5,08 mmol) em o-xileno (30 ml) são agitados sob refluxo durante 24 horas. A mistura de reacção é evaporada no vácuo, o resíduo é tratado com $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$ (5:3:1,50 ml) e a mistura é agitada durante 30 minutos. Depois de renovada evaporação no vácuo o resíduo é separado por meio de cromatografia flash (gel de silica 60,40-63 µm, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$=160:10:1). 6-(n-Butil)-4-hidroxi-2-metil-5--[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina é obtido como um sólido amorfo, que cristaliza a partir do acetato de etilo. Ponto se fusão: 236°C (decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, como se segue:

a) NaH (80% de óleo branco, 2,4g, 55,1 mmol) é adicionado em porções a uma solução de 3-oxoheptanoato de etilo (9,5 g, 55,1 mmol) em THF absoluto (100mg) à temperatura ambiente. Quando a adição termina, a mistura é agitada durante 30 minutos e uma solução de 4-bromometil-2'-ciano-bifenil (15,0g, 55,1 mmol) em tetrahidrofurano absoluto (150 ml) é então adicionado gota a gota. A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 12 horas e depois evaporada no vácuo. O resíduo é

dividido entre o acetato de etilo e H_2O e a fase orgânica é lavada com H_2O e a solução NaCl saturada, seca (Na_2SO_4) e evaporada no vácuo. Uma cromatografia flash (gel de silica 60,40-63µm, hexano/aceato de etilo=9:1) fornece etilo 2-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo-heptanoato como um óleo, que é depois processado directamente.

b) Acetamidina.HCl (3,64g, 38,5 mmol) é adicionada a uma solução de metanolato de sódio (3,22 g, 57,8 mmol) em metanol absoluto (45 ml) à temperatura ambiente. Depois de 10 minutos, uma solução de etilo 2-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo-heptanoato (7,0g, 19,26 mmol) em metanol absoluto (30 ml) é adicionado gota a gota. A suspensão amarela é agitada a 50°C durante 24 horas e depois evaporada no vácuo. O resíduo é suspenso em H_2O e a suspensão é acidificada para pH 5 com ácido cloridrico 1N e depois extraída com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com uma solução NaCl saturada, seca (Na_2SO_4) e evaporada. Uma cromatografia flash (gel de silica 60, 40-63 µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=98:2) dá 6(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-metil-pirimidina, que é cristalizado a partir do éter de etilo que é depois processado directamente.

Exemplo 2:

Partindo de 5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-metil-6(n-propil)-pirimidina e azida de tributilestanho, é obtida 4-hidroxi-2-metil-6-(n-propil)-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Cristais brancos do acetato de etilo. Ponto de fusão: 206°C (decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, como se segue:

a) A alquilação de 3-oxohexanoato de etilo com 4-bromometil-2'-ciano-bifenilo da maneira descrita no exemplo 1a) dá 2-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo-hexanoato, que é purificado por cromatografia flash (gel de silica 60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=4:1), como um óleo. Este é depois processado directamente.

b) Reacção de 2-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo-hexanoato com acetamida.HCl e metanolato de sódio em emtanol da maneira descrita no Exemplo 1b) dá 5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)--4-hidroxi-2-metil-6(n-propil)-pirimidina. Este é depois processado directamente.

Exemplo 3:

Partindo de 6(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2--(n-propil)-pirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(n-butil)-4-hidroxi-2-(n-propil)-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Cristais brancos de isopropanol/éter de dietilo. Ponto de fusão: 208°C-210°C.

Os materiais de partida podem ser preparados por exemplo, como seguidamente:

a) Reacção de 2-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo--heptanoato com butiramida . HCl e metanolato de sódio em metanol da maneira descrita no Exemplo 1b) dá 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-(n-propil)-pirimidina, que é purificado por cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=98,2). Este é depois processado directamente.

Exemplo 4:

Partindo de 5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2,6-di-(n-butil)-4--hidroxipirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 2,6-(n--butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]--pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Cristais brancos de acetato de etilo. Ponto de fusão: 212°C-213°C.

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, como seguidamente:

a) Reacção de etilo 2-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo--heptanoato com valeramidina.HCl e metanolato de sódio em metanol da maneira descrita no Exemplo 1b) dá 5-(2'-cianobifenil-4-il-metil)-2,6-di-(n-butil)4-hidroxi -pirimidina, que é purificado por cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=98:2). Este é depois processado directamente.

Exemplo 5:

Partindo de 6(n-butil)-4-clor-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4--hidroxi-2-metil-pirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(n-butil)-4-clor-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil--4-ilmetil]-pirimidina como um sólido amorfo da maneira descrita no Exemplo 1. Ponto de fusão: 120°C-122°C.

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, como seguidamente:

a) N,N-Dimetilanilina (1,67 ml, 13,15 mmol) e depois 6-(n-butil)-4-hidroxi-2-metil-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil) -pirimidina (4,7 g, 13,15 mmol) são introduzidos em 11 ml de $POCl_3$ a 0°C, enquanto é agitado. A mistura de reacção é aquecida

lentamente e é agitada sob refluxo durante 1,5 horas. A mistura de reacção é depois deitada em água tendo uma temperatura de 20-25°C e é deixada repousar durante 30 minutos. é depois extraída com éter dietílico. A fase orgânica é seca (Na_2SO_4) e evaporada e o resíduo é purificado por meio de cromatografia flash (gel de sílica 60, 40-63µm, CH_2Cl_2). é deste modo obtido 6(n-butil)-4--clor-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2-metil-pirimidina, que é depois processado directamente.

Exemplo 6:

Partindo de 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-metoxi-2--metilpirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(n-butil)--4-metoxi-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Cristais brancos de acetato de etilo/éter dietílico. Ponto de fusão: 113°C-115°C.

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, como seguidamente:

a) 6(n-butil)-4-clor-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2--metil-pirimidina (1,0 g, 2,66 mmol) em metanol absoluto (10 ml) é adicionado gota a gota a uma solução de metanolato de sódio (355 mg, 6,38 mmol) em metanol absoluto (5 ml). A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 24 horas e depois avaporada no vácuo. O resíduo é dividido entre o acetato de etilo e H_2O e a fase orgânica é lavada com H_2O e uma solução saturada NaCl, seco (Na_2SO_4) e evaporado no vácuo. O produto crú é purificado por meio de cromatografia flash (gel de sílica 60, 4-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=98:2). é deste modo obtido 6(n-butil)-5-(2'--cianobifenil-4-ilmetil)-4-metoxi-2-metil-pirimidina, que é depois processado directamente.

Exemplo 7:

Partindo de 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-(2-metoxi-etoxi)-2-metilpirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(n-butil)-4-(2-metoxietoxi)-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bi-fenil-4-ilmetil]-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Cristais brancos de acetato de etilo/hexano. Ponto de fusão: 133°C-135°C.

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, como seguidamente se descreve:

a) Dissolve-se sódio (122 mg, 5,32 mmol) em 10 ml de 2-metoxietanol à temperatura ambiente, e depois é adicionada gota a gota uma solução de 6(n-butil)-4-clor-5-(2'-cianobifenil-4-il-metil)-2-metil-pirimidina (1,0 g, 2,66 mmol) em 2-metoxietanol (5 ml). A mistura da reacção é agitada à temperatura ambiente durante 24 horas e depois evaporada no vácuo. O resíduo é dividi-do entre o acetato de etilo e H_2O e a fase orgânica é lavada com H_2O e com uma solução saturada NaCl, seca (Na_2SO_4) e evaporada no vácuo. O produto em crú é purificado por meio de cromatografia flash (gel de silica 60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=98:2). é deste modo obtido 6(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-pirimidina, que é depois processado directamente.

Exemplo 8:

Partindo de 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-dimetil-amino-2-metilpirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(n-butil)-4-dimetilamino-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bi-fenil-4-ilmetil]-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Cristais brancos de acetona. Ponto de fusão: 195°C-197°C.

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, como seguidamente se descreve:

a) Dimetilamina (33% em etanol, 1,9 ml) é adicionado a uma solução de 6(n-butil)-4-clor-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2--metil-pirimidina (1,0 g, 2,66 mmol) em etanol (10 ml). A mistura da reacção é agitada sob refluxo durante 24 horas e depois evaporada no vácuo. O resíduo é dividido entre o acetato de etilo e H_2O e a fase orgânica é lavada com H_2O e com uma solução saturada NaCl, seca (Na_2SO_4) e evaporada no vácuo. O produto em crú é purificado por meio de cromatografia flash (gel de silica 60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=98:2). é deste modo obtido 6(n-butil)--5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-dimetilamino-2-metil-pirimidina, que é depois processado directamente.

Exemplo 9:

Partindo de 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi--2-isopropilpirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(n-butil)-4-hidroxi-2-isopropil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Ponto de fusão: 234°C-236°C (a partir do isopropanol/éter dietílico; decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo como seguidamente se descreve:

a) Reacção de 2-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo--heptanoato de etilo com isobutiramidina.HCl e metanolato de sódio em metanol da maneira descrita no Exemplo 1b) dá 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-2-isopropil- pirimidina, que é purificado por cromatografia flash (gel de silica

(60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=98:2). Depois é processado directamente.

Exemplo 10:

2,7 ml de uma solução KOH a 1N são adicionados a uma suspensão de 2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina (1,2 g, 2,7 mmol) em 60 ml de etanol e a solução formada é evaporada no vácuo. Depois da adição de isopropanol, começa a cristalização. Os cristais são filtrados e secos a 100°C no vácuo. O sal de potássio de 2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina é assim obtido. Ponto de fusão: 276-278°C (decomposição).

Exemplo 11:

Partindo de 2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]pirimidina e uma solução de NaOH 1N em etanol, o sal de sódio 2,6-(n-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-pirimidina, que é cristalizado a partir do acetonitrilo, é obtido da maneira descrita no Exemplo 10. Ponto de fusão: 333°C-335°C (decomposição).

Exemplo 12:

Partindo de 6-(but-1-en-4-il)-2-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-hidroxipirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(but-1-en-4-il)-2-(n-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Ponto de fusão: 203°C-205°C (a partir do ácido acético/H_2O; decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, como seguidamente se descreve:

a) A alquilação de 3-oxohept-6-enoato de etilo com 4-bromometil-2'-ciano-bifenil da maneira decsrita no exemplo 1a) dá 2-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo-hept-6-enoato, que é purificado por cromatografia flash (gel de silica 60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=9:1), como um óleo. Depois é processado directamente.

b) Reacção de 2-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo-hept--6-enoato de etilo com valeramidina.HCl e metanolato de sódio em metanol da maneira descrita no Exemplo 1b) dá 6(but-1-en-4-il)-2--(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-pirimidina, que é purificado por cromatografia flash (gel de silica 60, 40-63µm, acetato de etilo/hexano=1:1) e depois é processado directamente.

Exemplo 13:

Partindo de 4-amino-6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2--metil- pirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 4-amino--6-(n-butil)-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]--pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Ponto de fusão: 177°C-179°C (a partir de metanol; decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, como seguidamente:

a) 6(n-butil)-4-clor-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2--metil-pirimidina (0,2 g, 0,53 mmol) e 2 ml de NH_3 em 10 ml de etanol são mantidos num tubo de Carius a 120°C durante 4 dias. Depois da evaporação no vácuo, o resíduo é purificado por meio de

cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=95:5). Depois é processado directamente. é assim obtido 4-amino-6-(n--butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2-metil- pirimidina, que depois é directamente processado.

Exemplo 14:

Partindo de 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2-metil-4-metiltio- pirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(n-butil)-2-metil-4-metiltio-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil--4-ilmetil]-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Ponto de fusão: 176°C-178°C (a partir do acetato de etilo; decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo, como seguidamente:

a) 6(n-butil)-4-clor-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2--metil-pirimidina (1,0 g, 2,66 mmol) e metanotiolato de sódio (0,21 g, 2,92 mmol) são agitados em 10 ml de 1,3-dimetil-3,4,5,6--tetrahidro-2(1H)-pirimidinona à temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura da reacção é deitada em H_2O e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada completamente com H_2O, seca (Na_2SO_4) e evaporada no vácuo. A cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=4:1) dá 6(n-butil)--5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2-metil-4-metiltiopirimidina que depois é processado directamente.

Exemplo 15:

Partindo de 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2-etil-4-hidroxi- pirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(n-butil)-2-etil-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil--

4-ilmetil]-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Ponto de fusão: 235°C-237°C (a partir do isopropanol; decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo como seguidamente se descreve:

a) Reacção de etilo 2-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-3--oxo-heptanoato com propionamidina.HCl e metanolato de sódio em metanol da maneira descrita no Exemplo 1b) dá 6-(n-butil)-5-(2'--cianobifenil-4-ilmetil)-2-etil-4-hidroxi- pirimidina, que é purificado por cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=98:2). Depois é processado directamente.

Exemplo 16:

Partindo de 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-(2-hidroxietoxi)-2-metil-pirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(n-butil)-4-(2-hidroxietoxi)-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Ponto de fusão: 168°C-170°C (a partir de acetato de etilo; decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo como seguidamente se descreve:

a) 6(n-butil)-4-clor-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2--metil- pirimidina (1,0 g, 2,6 mmol) é adicionado a uma solução de sódio (0,12 g, 5,3 mmol) em 20 ml de etileno glicol e a mistura de reacção é agitada a 100°C durante 3 horas. Depois da evaporação no vácuo, o resíduo é dividido entre o acetato de etilo e H_2O e a fase orgânica é seca com Na_2SO_4 e evaporada no vácuo.

A cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=95:5) dá 6(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-(2-hidroxietoxi)--2-metil-pirimidina que depois é processado directamente.

Exemplo 17:

Partindo de 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-etoxicarbonilmetoxi- 2-metil-pirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(n-butil)-4-etoxicarbonilmetoxi-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina como um sálido amorfo da maneira descrita no Exemplo 1.

O material de partida pode ser preparado, por exemplo como seguidamente se descreve:

a) NaH (0,17 g, 5,6 mmol, 80% em óleo branco) é adicionado a uma solução de 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)--4-hidroxi-2-metil-pirimidina (2,0 g, 5,6 mmol) em 50 ml de dimetilformamida e a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. é adicionado bromoacetato de etilo (0,81 ml, 7,3 mmol). Depois de 3 horas, a mistura é evaporada no vácuo e o resíduo dividido entre o acetato de etilo e H_2O. A fase orgânica é seca com Na_2SO_4 e evaporada no vácuo. A cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=4:1) dá 6(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-etoxicarbonilmetoxi--2-metilpirimidina que depois é processado directamente.

Exemplo 18:

Partindo de 5-[3-bromo-2'ciano-bifenil-4-ilmetil]-2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi-pirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 5-[3-bromo-2'(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-ilmetil]-2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Ponto

de fusão: 222°C-224°C (a partir do isopropanol/éter dietílico; decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo como seguidamente se descreve:

a) 4-metil-2'-ciano-bifenil é adicionado a uma suspensão de $AlCl_3$ (21,0 g, 0,157 mol) em tetracloroetano. A mistura é aquecida a 60°C, enquanto é agitada. A solução de bromo (20,7 g, 0,13 mol) em 100 ml de tetracloroetano é adicionada gota a gota à solução resultante a 60°C e a mistura da reacção é agitada durante 24 horas. Depois da adição de mais 6,2 g de $AlCl_3$ e aquecimento a 70°C, não é detectado mais nenhum extrato na cromatografia de camada fina (tolueno). A mistura da reacção é então esgotada com 200 ml de HCl concentrado, enquanto arrefece com gelo, e a fase orgânica é separada e evaporada no vácuo. O resíduo é dissolvido em acetato de etilo e a solução lavada com HCl e uma solução de carbonato de sódio, seca ($MgSO_4$) e evaporada no vácuo. A cromatografia flash (gel de sílica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=4:1) dá 3-bromo-2-ciano-4-metil-bifenil que é recristalizado a partir do ciclohexano. Ponto de fusão: 104-106°C.

b) Uma solução de bromo (5,6 g, 0,035 mol) em 20 ml de tetracloroetano é adicionado gota a gota a uma solução de 3-bromo--2-ciano-4-metil-bifenilo (8,9 g, 0,033 mol) em 900 ml de tetracloroetano, depois da adição de peróxido benzoílo (0,1 g) e sob radiação de UV a 100-110°C. Depois de 30 minutos, a mistura da reacção é arrefecida e evaporada no vácuo. A recristalização do resíduo a partir do acetato de etilo dá 3-bromo-4-bromometil-2'--ciano-bifenilo. Ponto de fusão 152-153°C.

c) Alquilação de 3- oxoheptanoato de etilo com 3-bromo--4-bromometil-2'-ciano-bifenilo da maneira descrita no Exemplo 1a) dá 2-(3-bromo-2'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-3-oxo-heptanoato de etilo, o qual é purificado por meio de cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=9:1) e depois processado directamente.

d) Reacção de 2-(3-bromo-2'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-3--oxo-heptanoato e metanolato de sódio em metanol da maneira descrita no Exemplo 1b) dá 5-[3-bromo-2'-ciano-bifenil-4-ilmetil]--2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi- pirimidina, que é purificado por meio de cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=98:2). Depois é processado directamente.

Exemplo 19:

Partindo de 5-(3'-cianobifenil-4-ilmetil)-2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi- pirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi-5-[3'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil--4-ilmetil]-pirimidina como um sólido amorfo da maneira descrita no Exemplo 1.

O material de partida pode ser preparado, por exemplo como seguidamente se descreve:

a) 4-metilfenil-trimetil-estanho (5,9 g, 20 mmol), 3-iodobenzonitrilo (5,0g, 22 mmol) e tetrakis(trifenilfosfano) paladio (1,16 g, 1 mmol) em 60 ml de o-xileno são agitados sob refluxo durante 12 horas. Depois de arrefecer até à temperetura ambiente, a suspensão negra é filtrada e o filtrado é evaporado no vácuo. O resíduo é dissolvido em acetato de etilo e a solução é lavada com uma solução de fluoreto de potássio em H_2O (10%), seca com Na_2SO_4 e evaporada no vácuo. A cromatografia flash (gel

de silica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=9:1) dá 3'-ciano--4-metil-bifenilo, que é depois processado directamente.

b) 3'-ciano-4-metil-bifenil (1,8 g, 9,3 mmol), N-bromo-succinimida (1,66 g, 9,3 mmol) e α,α'-azoisobutironitrilo (20 mg) em 30 ml de tetraclorometano são agitados sob refluxo durante 6 horas. Depois da evaporação da mistura da reacção no vácuo, o resíduo é dissolvido em acetato de etilo e a solução foi lavada com H_2O, seca (Na_2SO_4) e evaporada no vácuo. A cristalização a partir do acetato de etilo/hexano dá 4-bromometilo-3'-ciano--bifenilo. Ponto de fusão: 106-108°C.

c) Alquilação de 3-oxoheptanoato de etilo com 4-bromo-metil-3'-ciano-bifenilo da maneira descrita no Exemplo 1a) dá 2-(3'cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo-heptanoato de etilo, o qual é purificado por meio de cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=9:1) e depois processado directamente.

d) Reacção de 2-(3'-cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo-heptanoato dec etilo com valeramidina.HCl e metanolato de sódio em metanol da maneira descrita no Exemplo 1b) dá 5-(3'-cianobifenil--4-ilmetil)-2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi- pirimidina, que é purificado por cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=98:2). Depois é processado directamente.

Exemplo 20:

Partindo de 5-(2'-cianobifenil-3-ilmetil)-2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi-pirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 2,6-di--(n-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-ilmetil]--pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Ponto de fusão: 185-187°C (a partir do isopropanol/éter dietílico; decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo como seguidamente se descreve:

a) Reacção de 3-metilfenil-trimetil-estanho com 2-iodo-benzonitrilo da maneira descrita no Exemplo 19a) dá 2'-ciano-3--metil-bifenilo, o qual é purificado por meio de (gel de silica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=9:1) e depois processado directamente.

b) Reacção de 2'-ciano-3--metil-bifenil com N-bromosuccinimida da maneira descrita no Exemplo 19b) dá 3-bromometil-2'--ciano-bifenil, o qual é purificado por meio de (gel de silica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=8:1) e depois processado directamente.

c) Alquilação de 3-oxoheptanoato de etilo com 3-bromometil-2'-ciano-bifenil da maneira descrita no Exemplo 1a) dá 2-(2'cianobifenil-3-ilmetil)-3-oxo-heptanoato de etilo, o qual é purificado por meio de cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=9:1) e depois processado directamente.

d) Reacção de 2-(2'-cianobifenil-3-ilmetil)-3-oxo--heptanoato de etilo com valeramidina.HCl e metanolato de sódio em metanol da maneira descrita no Exemplo 1b) dá 5-(2'-cianobifenil-3-ilmetil)-2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi- pirimidina, que é purificado por coluna cromatográfica (gel de silica (60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=98:2). Depois é processado directamente.

Exemplo 21:

Partindo de 5-[2-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-2,6-di-(n-butil)4-

hidroxi-pirimidina e azida de tributilestanho é obtido 2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi-5-[2-(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il)etil-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Ponto de fusão: 217-218°C (a partir do isopropanol/acetato de etilo; decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo como seguidamente se descreve:

a) Uma solução de lítio bis(trimetilsilil)-amida em tetrahidrofurano (1 M, 7,5 ml, 7,5 mmol) é adicionado gota a gota a uma solução de cloreto de metoximetil-trifenil-fosfónio (2,57 g, 7,5 mmol) em 25 ml de tetrahidrofurano à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, uma solução de 2'-ciano-4-formil-bifenilo (1,04 g, 5 mmol) em 30 ml de tetrahidrofurano é adicionada gota a gota, enquanto arrefece com gelo, e a mistura de reacção é deitada em 150 ml de uma solução de cloreto de amónio saturada e extraída com éter dietílico. A fase orgânica é lavada com H_2O, seca com (Na_2SO_4) e evaporada no vácuo. O resíduo é purificado por meio de cromatografia flash (gel de sílica 60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=4:1). é deste modo obtido 2'-ciano-4-(2-metoxietenil)-bifenilo, que é depois processado directamente.

b) 2'-ciano-4-(2-metoxietenil)-bifenilo (8,2 g, 34,9 mmol) é suspenso em 120 ml de ácido fórmico (95%) e a suspensão é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução formada é diluida com 1,5 l de H_2O e a mistura é extraída com éter dietílico. A fase orgânica é lavada com uma solução $NaHCO_3$ saturada, seca($MgSO_4$) e evaporada no vácuo. O resíduo é purificado por meio de cromatografia flash (gel de sílica 60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=2:1). é deste modo obtido 2'-ciano-4-(2-oxoetil)-bifenilo, que é depois processado directamente.

c) $NaBH_4$ (0,86 g, 22,62 mmol) é adicionado em porções a uma solução de 2'-ciano-4-(2-oxoetil)-bifenilo (2,5 g, 11,3 mmol) em 50 ml de metanol, enquanto arrefecia com gelo e era agitada. Depois da agitação a 0°C durante 30 minutos, a mistura de reacção é evaporada no vácuo e o resíduo é dividido entre éter dietílico e H_2O. A fase orgânica é lavada com H_2O, seca (Na_2SO_4) e evaporada no vácuo. Cromatografia flash (gel de silica 60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=1:1) dá 2'-ciano-4-(2-hidroxietil)-bifenilo, que é depois processado directamente.

d) N-bromosuccinamida (1,96 g, 11 mmol) é adicionado a uma solução de 2'-Ciano-4-(2-hidroxietil)-bifenilo (2,23 g, 10 mmol) e trifenilfosfano (2,9 g, 11 mmol) em 50 ml de CH_2Cl_2 a 0°C, enquanto é agitado. A mitura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 12 horas e depois é evaporada no vácuo. Cromatografia flash (gel de silica 60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=4:1) dá 4-(2-bromoetil)-2'-ciano-bifenilo, que é depois processado directamente.

e) Alquilação de 3-oxoheptanoato de etilo com 4-(2-bromometil)-2'-ciano-bifenilo da maneira descrita no Exemplo 1a) dá 2-[2-(2'-cianobifenil-4-il)etil]-3-oxo-heptanoato de etilo, o qual é purificado por meio de cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=6:1) e depois processado directamente.

d) Reacção de 2-[2-(2'-cianobifenil-4-il)etil)-3-oxo--heptanoato de etilo com valeramidina.HCl e metanolato de sódio em metanol da maneira descrita no Exemplo 1b) dá 5-[2-(2'-cianobifenil-4-il)etil)-2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi- pirimidina, que é purificado por meio de flash cromatográfica (gel de silica (60, 40-63µm, CH_2Cl_2/CH_3OH=95:5). Ponto de fusão: 166-167°C.

Exemplo 22:

Partindo de 6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil]-4-hidroxi-pirimidina e azida de tributilestanho, é obtido 6-(n-butil)-4--hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina da maneira descrita no Exemplo 1. Ponto de fusão: 215-219°C (a partir do etanol; decomposição).

O material de partida pode ser preparado, por exemplo como seguidamente se descreve:

Reacção de 2-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-3-oxo-heptanoato de etilo com formamidina.HCl e metanolato de sódio em metanol da maneira descrita no Exemplo 1b) dá 6(n-butil)-5-(2'-cianobifenil--4-ilmetil)-4-hidroxi-pirimidina. Ponto de fusão: 169-171°C (a partir do acetato de etilo).

Exemplo 23:

6-(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-metoxicarbonil-2-met-il-pirimidina (3,0 g, 7,5 mmol) e azida de tributilestanho (12,46 g, 37,5 mmol) em o-xileno (75 ml) são agitados a 120°C durante 48 horas. Depois da evaporação da mistura de reacção no vácuo, o resíduo é dissolvido em éter dietílico, e cloreto de hidrogénio é feito passar através da solução. O precipitado formado é filtrado e depois dissolvido numa solução de hidroxido de potássio 1N. A solução é extraída com éter dietílico, acidificada com ácido clorádrico 2N e depois extraída com acetato de etilo. A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de NaCl, seca (Na_2SO_4) e evaporada no vácuo. A cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3$=40:10:1) dá 6-(n-butil)-4-carboxi-2--metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4- ilmetil]-pirimidina [ponto de fusão: 120-122°C (a partir do isopropanol/água)].

O material de partida pode ser preparado, por exemplo como seguidamente se descreve:

a) 6(n-butil)-4-clor-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2--metil- pirimidina (16,0 g, 42,6 mmol), tributil-vinil-estanho (14,9 ml, 51,1 mmol) e dicloreto de bis(trifenilfosfato)paládio (II) (0,57 g, 0,82 mmol) em dimetilformamida (160 ml) são agitados a 90°C durante 2 horas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura de reacção é diluída com H_2O e extraída com éter dietílico. A fase orgânica é lavada 3 vezes com uma solução de fluoreto de potássio (10%), seca (Na_2SO_4) e evaporada no vácuo. O resíduo é purificado por meio de cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=3:1) e o produto é então recristalizado a partir de éter diisopropílico/hexano. É assim obtido 6(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-2--metil-4-vinil-pirimidina (ponto de fusão: 115-117°C).

b) O ozono é passado numa solução de 6(n-butil)-5-(2'--cianobifenil-4-ilmetil)-2-metil-4-vinil-pirimidina (14,6 g, 39,7 mmol) em CH_2Cl_2 (275 ml) e metanol (275 ml) a -70°C até que persista uma coloração azul. A mistura de reacção é agitada a -70°C durante mais 30 minutos e o argon é então feito passar através da mistura até esta ficar incolor. Sulfeto de dimetilo (29 ml, 0,4 mol) e $NaHCO_3$ (0,5 g) são então adicionados. O banho de arrefecimento é removido e a mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. A evaporação da mistura de reacção no vácuo e a cromatografia flash do resíduo (gel de silica 60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=4:1) dá 6(n-butil)-5--(2'-cianobifenil-4-ilmetil)-4-formil-2-metil-pirimidina [ponto de fusão:114-115° (a partir de éter diisopropílico)].

c) Cianeto de sódio (5,81 g, 0,12 mol), activaram dióxido de manganésio (0,474 mol) e ácido acético (2,4 ml) são

adicionados a uma solução de 6(n-butil)-5-(2'-cianobifenil-4-il-metil)-4-formil-2-metil-pirimidina (8,8 g, 0,024 mol) em metanol (135 ml) e sendo formada a suspensão é agitada à temperatura ambiente durante 12 horas. Depois da filtração da mistura de reacção, o filtrado é evaporado no vácuo e o resíduo é dividido entre o acetato de etilo e uma solução saturada de $NaHCO_3$. A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de NaCl, seca (Na_2SO_4) e evaporada no vácuo. A cromatografia flash (gel de silica (60, 40-63µm, hexano/acetato de etilo=2:1) dá 6(n-butil)-5-(2'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-4-metoxicarbonil-2-metil-pirimidina , que depois é processado directamente.

Exemplo 24:

Os seguintes compostos podem ser preparados de uma maneira idêntica à descrita em um dos exemplos anteriores:

6-(n-butil)-4-etil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilm-etil]-pirimidina,

6-(n-butil)-4-etoxicarbonilo-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bif-enil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-2-(tert.-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bi-fenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-4-mercapto-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil--4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-4-metanossulfonil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bi-fenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina-4-ácido sulfónico,

6-(n-butil)-2-metil-4-sulfamoil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-2-metil-4-metilamino-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-4-metanossulfonilamino-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

4-acetilamino-6-(n-butil)-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-4-etoxicarbonilmetil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-4-carboximetil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-4-hidroximetil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-4-metoximetil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-2,4-dimetil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina-4-ácido fosfónico,

6-(n-butil)-2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il-)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

4-hidroxi-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-iloxil-pirimidina,

4-hidroxi-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-iltiol-pirimidina,

6-(n-butil)-4-carboximetoxi-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il-)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-4-etoxicarbonilmetilamino-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol--5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

6-(n-butil)-4-carboximetilamino-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il-)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina,

Exemplo 25:

Comprimidos contendo cada um 50 mg de ingrediente activo, por exemplo 2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il-)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina, são preparados como se descreve seguidamente:

Composição (para 10.000 comprimidos)

Ingrediente activo	500,0 g
Lactose	500,0 g
Amido de batata	352,0 g

Gelatina	8,0 g
Talco	60,0 g
Estereato de magnésio	10,0 g
Diéxido de silicone (altamente disperso)	20,0 g
Etanol	q.s.

O ingrediente activo é misturado com a lactose e 292 g de amido de batata e a mistura é humedecida com uma solução alcoólica de gelatina e o granulado passado por uma peneira. Depois de seco, o resto do amido de batata, o talco, o estereato de magnésio e o dioxido de silicone altamente disperso são adicionados e a mistura é prensada em comprimidos cujo peso é 145,0 mg e contém 50,0 mg de ingrediente activo e se se desejar pode ser provido de ranhuras separadoras para melhor ajustamento da dosagem.

Exemplo 26:

Comprimidos revestidos de goma laca contendo cada um 100 mg de ingrediente activo, por exemplo 2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina, podem ser preparados como se descreve seguidamente:

Composição para (1000 comprimidos):

Ingrediente activo	100,00 g
Lactose	100,00 g

Amido de milho	70,00 g
Talco	8,50 g
Estereato de cálcio	1,50 g
Hidroxipropilmetilcelulose	2,36 g
Goma laca	0,64 g
Água	q.s.
Cloreto de metileno	q.s.

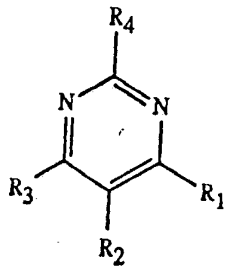
O ingrediente activo, a lactose e 40 g de amido de milho são misturados e a mistura é humidificada com uma pasta preparada a partir de 15 g de amido de milho e água (enquanto aquece) e granulada. Os grânulos são secos e o restante amido de milho, o talco e o estereato de cálcio são adicionados e misturados com grânulos. A mistura é prensada em comprimidos (peso: 280 mg) e estes são revestidos com uma solução de hidroxipropilmetilcelulose e o cloreto de metileno-goma laca (peso final dos comprimidos cobertos com goma laca : 283 mg).

Exemplo 27:

Outros comprimidos e comprimidos revestidos com goma laca contendo diferentes compostos de fórmula I ou seu tautómero e/ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula I, por exemplo de acordo com um dos Exemplos 1 a 24, pode ser preparado de uma maneira idêntica à descrita nos Exemplos 25 e 26.

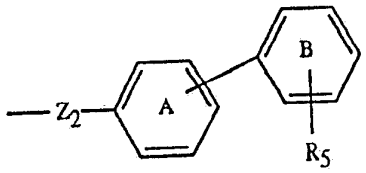
REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula



(I),

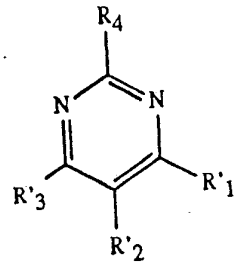
em que um dos radicais R_1, R_2 e R_3 é um radical hidrocarboneto alifático insubstituído ou substituído por halogénio ou hidroxilo, ou um radical hidrocarboneto cicloalifático ou aralifático, o segundo dos radicais R_1, R_2 e R_3 e o radical R_4 em cada caso independentemente um do outro são halogénio, acilo, um radical hidrocarboneto aromático, carboxilo livre, esterificado ou amidado, ciano, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2, 5-tetrazolilo, sulfamoilo insubstituído ou substituído, acilamino ou $-Z_1-R'$, em que Z_1 é uma ligação ou é O, $S(O)_m$ ou N(R), R' é hidrogénio ou um radical hidrocarboneto alifático, não interrompido ou interrompido por O ou $(SO)_m$ e insubstituído ou substituído por halogénio, hidroxilo, amino insubstituído ou substituído ou carboxilo livre, esterificado ou amidado, R é hidrogénio ou um radical hidrocarboneto alifático e m em cada caso é 0, 1 ou 2, e o terceiro dos radicais R_1, R_2 e R_3 é o grupo da fórmula



(Ia)

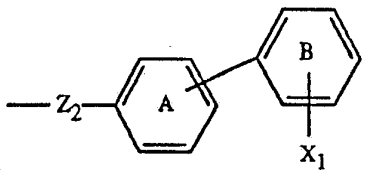
na qual Z_2 é alquileno, O, $S(O)_m$ ou N(R), R_5 é carboxilo, halogenoalcanossulfonilamino, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou 5-tetrazolilo, R é hidrogénio ou um radical hidrocarboneto alifático, m é 0, 1 ou 2 e os anéis A e B independentemente um do outro são insubstituídos ou substituídos por halogénio, um radical hidrocarboneto alifático, que é não interrompido ou é interrompido por O e insubstituído ou substituído por hidroxilo ou halogénio, hidroxilo que é livre ou eterificado por um álcool alifático, carboxilo que é livre, esterificado ou amidado ou 5-tetrazolilo, ou onde for apropriado um seu tautómero, em cada caso na forma livre ou na forma de sal; caracaterizado por compreender:

a) num composto de fórmula



(IIa)

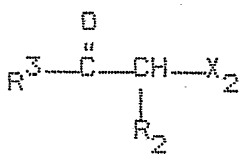
ou um seu tautómero e/ou seu sal, no qual um dos radicais R'_1, R'_2 e R'_3 é o grupo da fórmula



(IIb)

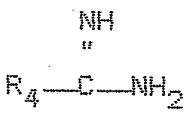
em que X_1 é um radical que pode ser convertido em R_5, e os outros dois radicais têm significados de R_1, R_2 ou R_3 diferentes do grupo da fórmula Ia, convertendo X_1 em R_5, ou

b) se fazer reagir um composto de fórmula



(IIIa)

na qual X_2 é carboxilo não modificado ou funcionalmente modificado, com um composto de fórmula



(IIIb)

ou um seu sal, e em cada caso, se se desejar, convertendo um composto de fórmula I obtido de acordo com o processo ou por outro modo ou um seu tautómero, em cada caso quer na forma livre ou na forma de sal, num outro composto de fórmula I, ou um seu tautómero, separando uma mistura de isómeros obtida de acordo com o processo e isolando o isómero desejado e/ou convertendo um composto livre de fórmula I obtido de acordo com o processo ou um seu tautómero num sal, ou convertendo um sal de um composto de

fórmula I obtido de acordo com o processo ou um seu tautómero num composto livre de fórmula I ou um seu tautómero ou num outro sal.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um composto de fórmula I, em que um dos radicais R_1, R_2 e R_3 é alquilo inferior, alquenilo inferior, ou alquinilo inferior, em cada caso insubstituído ou substituído por halogénio ou hidroxilo, em cada caso insubstituído ou susbtituído por halogénio ou hidroxilo, em cada caso cicloalquilo ou cicloalcenilo de 3 a 7 membros, fenilo-alquilo inferior, ou fenilo-alquenilo inferior ou fenilo-alquinilo inferior, o segundo dos radicais R_1, R_2 e R_3 e o radical R_4 em cada caso independentemente um do outro é halogénio, alcanoilo inferior, fenilo insubstituído ou susbtituído, carboxilo, livre ou esterificado por um álcool que é derivado de alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior--alquenilo inferior, alcoxi inferior-alquinilo inferior, carbamoilo no qual o grupo amino é insubstituído, mono- ou disubstituído por, independentemente um do outro, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenilo-alquilo inferior, fenilo-alquenilo inferior ou fenilo-alquinilo inferior ou é dissubstituído por alquileno inferior ou alquilenoxi inferior-alquileno inferior, ciano, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2, 5-tetrazolilo, sulfamoilo, alcano inferior sulfamoilo, di-alcano inferior sulfamoilo, alcanoilo inferior amino, benzoilamino insubstituído ou substituído, alcano inferior sulfonilamino, halogeno-alcano inferior sulfonilamino, benzenossulfonilamino insubstituído ou substituído ou $-Z_1-R'$, em que Z_1 é uma ligação ou O, $S(O)_m$ ou N(R), R' é hidrogénio ou alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquenilo inferior, alcoxi inferior-alquinilo inferior, alqueniloxi inferior-alquilo inferior, alqueniloxi inferior-alquenilo inferior, alqueniloxi inferior-alquinilo inferior, alquilo

inferior-tio-alquilo inferior, -alquenilo inferior ou -alquinilo inferior, alcano inferior-sulfinil-alquilo inferior ou -sulfonil--alquilo inferior, alquenilo inferior-tio-alquilo inferior, -sulfinilo-alquilo inferior ou -sulfonilo-alquilo inferior, ou alquinilo inferior-tio-alquilo inferior, -sulfinil-alquilo inferior ou -sulfonil-alquilo inferior, em cada caso insubstituido ou substituído por hidroxilo, halogénio, amino, alquileno inferior amino, alquilenoxi inferior-alquileno inferior amino, alquilo inferior amino, alquenilo inferior amino, alquinilo inferior amino, fenil-alquilo inferior amino, fenil-alquenilo inferior amino, fenil-alquinilo inferior amino, di-alquilo inferior amino, N-alquilo inferior-N-fenilo-alquilo inferior-amino, di(fenil-alquilo inferior)-amino, carboxilo livre ou esterificado por um álcool derivado de alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquenilo inferior ou alcoxi inferior-alquinilo inferior, ou carbamoilo no qual o grupo amino é insubstituído ou mono- ou di-substituído por, independentemente um do outro, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenil--alquilo inferior, fenil-alquenilo inferior ou fenil-alquinilo inferior ou dissubstituído por alquileno inferior ou alquilenoxi inferior-alquileno inferior, R é hidrogénio, alquilo inferior, alquenilo inferior ou alquinilo inferior e m é 0, 1 ou 2, e o terceiro dos radicais R_1, R_2 e R_3 é o grupo de fórmula Ia, na qual Z_2 é metileno, alquileno inferior, O, $S(O)_m$ ou N(R), R_5 é carboxilo, halogenoalcanossulfonilamino, SO_3H, PO_2H_2, PO_3H_2 ou 5-tetrazolilo, R é hidrogénio, alquilo inferior, alquenilo inferior ou alquinilo inferior, m é 0, 1 ou 2 e os anéis A e B independentemente um do outro são insubstituídos ou substituídos por halogénio, por alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior--alquenilo inferior, alcoxi inferior-alquinilo inferior, alquenil-oxi inferior-alquilo inferior, alqueniloxi inferior-alquenilo

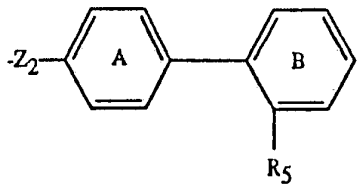
inferior ou alqueniloxi inferior-alquinilo inferior, que é insubstituído ou substituído por hidroxilo ou halogénio, por hidroxilo, por alcoxi inferior, por alqueniloxi inferior, por carboxilo o qual é livre ou esterificado por um álcool que é derivado de alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquenilo inferior ou alcoxi inferior-alquinilo inferior, por carbamoilo no qual o grupo amino é insubstituído ou mono- ou dissubstituído por, independentemente um do outro, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, fenil-alquilo inferior, fenil-alquenilo inferior, ou fenil-alquinilo inferior ou dissubstituído por alquileno inferior ou alquilenoxi inferior-alquileno inferior, ou por 5-tetrazolilo, sendo os substituintes aromáticos em cada caso insubstituídos ou substituídos por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio, trifluorometilo e/ou hidroxilo, ou onde for apropriado um seu tautómero, em cada caso em forma livre ou em forma de sal.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto de fórmula I, em que R_1 é halogénio, carboxilo, livre ou esterificado por um álcool derivado de alquilo inferior ou alcoxi inferior-alquilo inferior, carbamoilo, ciano, PO_3H_2, 5-tetrazolilo, alcano inferior sulfamoilo, alcanoilo inferior amino, alcano inferior sulfonilamino ou $-Z_1-R'$, em que Z_1 é uma ligação ou é $O,S(O)_m$ ou $N(R),R'$ é hidrogénio ou alquilo inferior ou alcoxi inferior-alquilo inferior, em cada caso insubstituído ou substituído por carboxilo, alcoxi inferior carbonilo, alcoxi inferior-alcoxi inferior carbonilo ou hidroxilo, R é hidrogénio ou alquilo inferior e m é 0, 1 ou 2, R_2 é o grupo de fórmula Ia, em que Z_2 é metileno, alquileno inferior, O, $S(O)_m$ ou $N(R)$, R é hidrogénio ou alquilo inferior, m é 0, 1 ou 2, R_5 é carboxilo ou 5-tetrazolilo, e os anéis A e B independentemente um do outro são insubstituídos ou substituídos

por halogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxilo, alcoxi inferior carbonilo ou 5-tetrazolilo, R_3 é alquilo inferior ou alquenilo inferior, insubstituído ou substituído por hidroxilo ou halogénio, e R_4 é alquilo inferior, ou onde for apropriado um seu tautómero, em cada caso em forma livre ou em forma de sal.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto de fórmula I, em que R_1 é halogénio, tendo em particular um número atómico inferior a 35, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, PO_3H_2, 5-tetrazolilo, alcanoilo inferior amino, alcano inferior sulfonilamino, hidrogénio, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, carboxi--alquilo inferior, alcoxi inferior carbonilo-alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, hidroxi-alcoxi inferior-alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, alcoxi inferior carbonilo-alcoxi inferior, hidroxi-alcoxi inferior, mercapto, alquilo inferior tio, alcano inferior sulfinilo, alcano inferior sulfonilo, amino, alquilo inferior amino ou di-alquilo inferior amino, R_2 é o grupo da fórmula Ia, em que Z_2 é metileno ou alquileno inferior, O ou $S(O)_m$ é 0, 1 ou 2, R_5 é carboxilo ou 5-tetrazolilo e os anéis A e B independentemente um do outro são insubstituídos ou substituídos por alquilo inferior, halogénio, tendo particularmente um número atómico inferior a 35, ou alcoxi inferior, R_3 é C_1-C_7 alquilo e R_4 é alquilo inferior, as estruturas parciais designadas por "inferior" em cada caso contendo em particular não mais do que 7, de preferência não mais de 4, átomos de carbono, ou onde for apropriado um seu tautómero, em cada caso em forma livre ou em forma de sal.

5ª. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 caracterizado por se preparar um composto de fórmula I, em que R_2 é um grupo da fórmula



(Ib)

ou onde for apropriado um seu tautómero, em cada caso em forma livre ou na forma de sal.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto da fórmula I em que R_1 é halogénio tendo um número atómica inferior a 35, hidroxilo, alcoxi inferior tendo não mais do que 4 átomos carbono, alcoxi inferior-alcoxi inferior tendo não mais do que 4 átomos carbono em cada porção alcoxi inferior, hidroxi-alcoxi inferior tendo não mais do que 4 átomos de carbono, alquilo inferior amino tendo não mais do que 4 átomos de carbono ou di-alquilo inferior amino tendo não mais de 4 átomos de carbono em cada porção alquilo inferior, R_2 é o grupo de fórmula Ib, em que Z_2 é metileno, R_5 é carboxilo ou, em particular, 5-tetrazolilo e os anéis A e B são insubstituídos, R_3 é C_1-C_7 alquilo, em particular C_1-C_5 alquilo e R_4 é alquilo inferior tendo não mais de 4 átomos de carbono, ou onde for apropriado um seu tautómero, em cada caso em forma livre ou em forma de sal.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto de fórmula I, em que R_1 é hidroxilo, R_2 é o grupo de fórmula Ib, em que Z_2 é metileno, R_5 é 5-tetrazolilo e os anéis A e B são insubstituídos, R_3 é C_1-C_5 alquilo e R_4 é alquilo inferior, tendo não mais de 4 átomos de

carbono, ou onde for apropriado um seu tautómero, em cada caso na forma livre ou na forma de sal.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-hidroxi-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 4-Hidroxi-2-metil-6-(n-propil)-5-[2'-(1H--tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-hidroxi-2-(n-propil)-5--[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 2,6-Di-(n-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4- ilmetil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

12ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-clor-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

13ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-metoxi-2-metil-5-[2'-(1H--tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

14ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-

5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

15ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-dimetilamino-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

16ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-hidroxi-2-isopropil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

17ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 4-Amino-6-(n-butil)-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

18ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-2-metil-4-metiltio-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou seu sal.

19ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-2-etil-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

20ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

21ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar

6-(n-Butil)-4-etoxicarbonilmetoxi-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

22ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-carboxi-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

23ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-etoxicarbonil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

24ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-2-(terc.-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

25ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-mercapto-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

26ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-metanossulfonil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

27ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar ácido 6-(n-Butil)-2-metil-3-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina-4-sulfónico ou um seu sal.

28ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-2-metil-4-sulfamoil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

29ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-2-metil-4-metilamino-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

30ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-metanossulfonilamino-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

31ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 4-Acetilamino-6-(n-Butil)-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

32ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-etoxicarbonilmetil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

33ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-carboximetil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

34ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-hidroximetil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

35ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-4-metoximetil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

36ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-2,4-dimetil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

37ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar Ácido 6-(n-Butil)-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina-4-fosfónico ou um seu sal.

38ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)-2-metil-4-(1H-tetrazol-5-il)-5--[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

39ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 4-Hidroxi-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5--il)bifenil-4-iloxi]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

40ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 4-Hidroxi-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol--5-il)bifenil-4-iltio]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

41ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)--4-carboximetoxi-2-metil-5--[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

42ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)--4-etoxicarbonilmetilamino--2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

43ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)--4-carboximetilamino-2-metil--5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

44ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)--4-etil-2-metil-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu sal.

45ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(But-1-en-4-il)-2-(n-butil)-4-hidroxi--5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

46ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 5-[3-Bromo-2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil--4-ilmetil]-2,6-di-(n-butil)-4-hidroxi-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

47ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 2,6-Di-(n-butil)--4-hidroxi-5-[3'-(1H--tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou seu um tautómero e/ou seu sal.

48ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 2,6-Di-(n-butil)-4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-3-ilmetil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

49ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 2,6-Di-(n-butil)-4-hidroxi-5-[2-(2'-(1H--tetrazol-5-il)bifenil-4-il)etil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

50ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar 6-(n-Butil)--4-hidroxi-5-[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilmetil]-pirimidina ou um seu tautómero e/ou seu sal.

51ª. - Processo para a preparação de uma composição farmaceutica caracterizado por se misturar como composto activo 0,1 a 100% de um composto ou um seu tautómero prepradado de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50 na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável com veiculos farmac@uticos adequados.

52ª. - Processo para a preparação de uma composição farmac@utica, caracterizado por se misturar como composto activo 0,1 a 100% de um composto ou um tautómero obtido de acordo com qualquer das reivindicações 4, 5 e 8 até 43, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável com veiculos farmaceuticos adequados.

53ª. - Processo para a preparação de uma composição farmac@utica, caracterizado por se misturar como composto activo 0,1 a 60% de um composto ou um tautómero obtido de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 50, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável com veículos farmaceuticos adequados.

54ª. - Processo para a preparação de uma composição farmac@utica, caracterizado por se misturar como composto activo 0,1 a 60% de um composto ou um tautómero obtido de acordo com qualquer das reivindicações 4, 5 e 8 até 43, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável com veiculos farmaceuticos adequados.

55a. - Método para o tratamento terapêutico de um corpo humano, caracterizado pela administração de um composto ou um seu tautómero obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 50, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, ou uma preparação farmacêutica obtida de acordo com qualquer das reivindicações 51 até 56, com uma dose diária de ingrediente activo desde 10 mg até 250 mg inclusive.

Lisboa, 19 de Outubro de 1990

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