

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.861

REQUERENTE: G.D. SEARLE & CO., norte-americana, industrial, com sede em Chicago, Illinois 60680 - Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS 1,2,4-TRIAZOLINA N-SUBSTITUIDAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES"

INVENTORES: ROBERT E. MANNING, DAVID B. REITZ e HORNG-CHIH HUANG

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

G. D. SEARLE & CO.

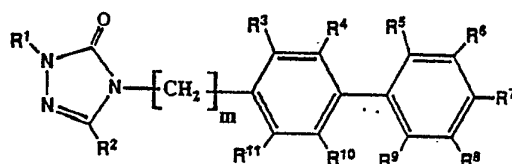
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS 1,2,4-TRIAZOLONA N-SUBSTITUÍDAS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES"

=====

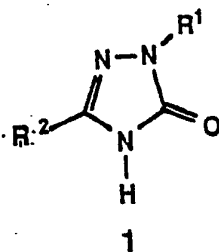
MEMÓRIA DESCRITIVA

RESUMO

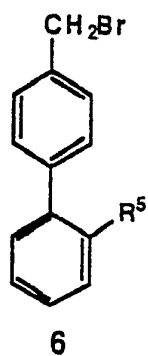
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de 1,2,4 triazolona N-substituídas de fórmula



em que R¹ é por exemplo 2-oxo-2-(triciclo[3.3.1.1^{3.7}]dec-2-il)-etil, R² é por exemplo etilo, e R³ a R¹¹ são por exemplo hidrogénio. Os referidos compostos podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula



com uma base seguida de reacção com um composto de fórmula



Estes compostos são particularmente úteis no tratamento ou controlo da hipertensão e colapso cardíaco congestivo.

Pedido relacionado

Este pedido é uma continuação em parte do pedido de Patente U.S. Ser. No. 07/529,079 requerida em 25 de Maio, 1990.

Campo do Invento

Compostos não peptídicos 1,2,4-triazolona-N-substituídos são descritos para utilização no tratamento de perturbações cardiovasculares tais como hipertensão e colapso cardíaco congestivo. São de particular interesse os compostos antagonistas de angiotensina II fornecidos por 1,2,4-triazolonas tendo uma porção bifenilmetilo ligada ao átomo de azoto na quarta posição de 1,2,4-triazolona.

Antecedentes do invento

O sistema renina-angiotensina é um dos mecanismos hormonais envolvidos na regulação da pressão/volume homeostasis e na expressão da hipertensão. A activação da cascata de renina-angiotensina começa com secreção da renina do aparelho justaglomerular do rim e culmina na formação de angiotensina II, a espécie activa primária deste sistema. Este octapeptídeo, angiotensina II, é um potente agente vaso constritor e também produz outros efeitos fisiológicos tais como promover secreção de aldosterona, promover a retenção do sódio e retenção de fluidos, inibir secreção de renina, aumentando a actividade do sistema nervoso simpático, aumentar a secreção vasopressina, provocar efeito inotrópico cardíaco positivo e modulação de outros sistemas hormonais.

Estudos anteriores mostraram que antagonizando a angiotensina II nos seus receptores é um método viável para inibir o sistema de renina-angiotensina, dando o papel fundamental deste octapeptídeo que provoca as acções do sistema renina-angiotensina através da interacção com vários receptores de tecido. Existem vários antagonistas angiotensina II, muitos dos quais são de natureza peptídica. Tais compostos peptídicos são de utilização limitada devido à sua falta de biodisponibilidade oral ou a sua curta duração de acção. Também, os antagonistas peptídicos de angiotensina II comercialmente disponíveis (por exemplo, Saralasin) têm uma actividade agonista residual significativa a qual adicionalmente limita a sua aplicação terapêutica.

São conhecidos os compostos não-peptídicos com propriedades antagonistas de angiotensina II. Por exemplo, o sal de sódio de ácido 2-n-butil-4-cloro-1-(2-clorobenzil)imidazol-5-acético tem actividade antagonista específica competitiva de angiotensina II como se vê numa série de experiências de ligação, ensaios práticos e testes in vivo [P.C. Wong et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., 247.(1), 1-7 (1988)]. Também, o sal de sódio de ácido 2-butil-4-cloro-1-(2-nitorbenzil)imidazol-5-acético tem uma actividade antagonista específica competitiva da angiotensina II como se vê na série de experiências de ligações, ensaios práticos e testes in vivo [A.T. Chiu et al, European J. Pharmacol., 157, 1321 (1988)]. Uma família de derivados de 1-benzilimidazol-5-acetato têm mostrado ter propriedades competitivas de antagonistas de angiotensina II [A. T. Chiu et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., 250 (3), 867-874 (1989)]. U.S. Patent No. 4,816,463 para Blankley et al descreve uma família de derivados 4,5,6,7-tetrahidro-1h-imidazo(4,5-c)-tetrahidro-piridina úteis como antihipertensivos, alguns dos quais são referidos como antagonizando a ligação da angiotensina II marcada à preparação do receptor adrenal da ratazena e deste modo causa um decréscimo significativo na

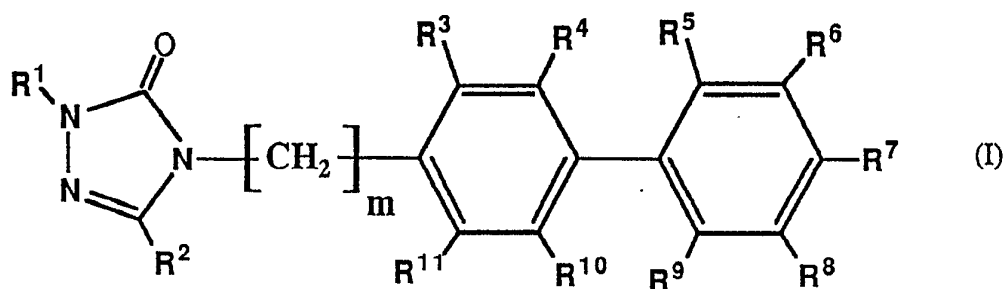
pressão arterial média em ratas conscientes hipertensas. A E.P. No. 253,310, publicada a 20 de Janeiro 1988, descreve séries de compostos aralquil imidazole, incluindo uma família particular de imidazoles substituídos com bifenilmetilo, como antagonistas relativamente ao receptor de angiotensina II. A E.P. No. 323,841 publicado a 12 de Julho 1989 descreve quatro classes de antagonistas de angiotensina II, nomeadamente, bifenilmetilpirroles, bifenilmetilpirazoles, bifenilmetil-1,2,3-triazoles e 4H-1,2,4-triazoles 4-substituídos com bifenilmetilo, incluindo o composto 3,45-dibutil-4-[(2'-carboxibifenil-4-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-e. A Patente U.S. No. 4,880,804 de Cardini et al descreve uma família de compostos bifenilmetilbenzimidazole como bloqueadores de receptores da angiotensina II para utilização no tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva.

Existem várias outras famílias de compostos conhecidos tendo um ou dois substituintes oxo no anel de triazole. Por exemplo, a Patente da Alemanha do leste No. 160,447 publicada a 3 de Agosto de 1983 descreve uma família de compostos 1,2,4-triazolin-5-ona, especificamente 2,4-dihidro-4,5-bis(fenilmetil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona, para se utilizar como herbicida. A Patente Belga No. 806,146 publicada a 16 de Outubro 1972 descreve uma família de compostos de triazolinona, incluindo o composto (3-(4-m-clorofenil-1-piperazinil)-propil-3,4-dietil-1,2,4-triazolin-5-ona, tendo actividades tranquilizantes, hipotensivas e analgésicas. A Patente Belga No. 631,842 publicada a 28 de Fevereiro 1963 descreve uma família de 1,2,4-triazolonas tendo actividades hipotónicas, tranquilizantes, narcóticas, sedativas e analgésicas, as quais incluem uma classe de compostos 4-N-aralquil-1,2,4-triazol-5-ona. EP #7,180 publicada a 15 de Junho de 1978 descreve uma família de compostos 1,2-dissubstituído-4-alquil-1,2,4-triazolina-3,5-diona tendo uma larga variedade de actividades, tais como actividades relacionadas antiúlcera,

broncodilatador, antifertilidade e cardiovasculares as quais incluem actividades antihipertensiva, antiarritmica, inibição da agregação de plaquetas e dos músculos lisos. A EP #238,310 publicada em 18 de Março de 1987 decreve uma família de derivados de N^1 -diarilmetil- N^2 -aminoalquil-diaza-heterocíclico para tratamento de doenças vascular cerebrais e isquémicas e para a protecção contra a anoxia.

Descrição do Invento

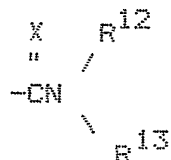
Uma classe de compostos bifenilalquilo N-substituído-1,2,4-triazolona úteis no tratamento de perturbações circulatórias e cardiovasculares é definida pela Fórmula I:



em que m é um número seleccionado desde um a quatro, inclusivé;

em que R^1 é seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E-etenoilo, 1-benzoil-2-feniletilo,

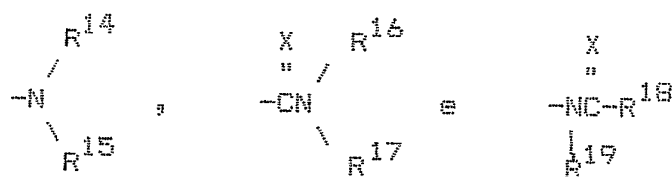
1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenil-metoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenil-metilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, aralcoxi-carbonilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, alquiltio-carbonilo, alquiltiotiocarbonilo, ariltiocarbonilo, ariltiotio-carbonilo, aralquiltiocarbonilo, alquiltiocarbonilo, aralquil-sulfinilo, aralquilsulfonilo e radicais de fórmula



em que cada um de R^{12} e R^{13} são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, e arilo, e em que R^{12} e R^{13} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico poderá adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que cada um de R^{12} e R^{13} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo de cinco membros do anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos assim como átomos do anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, azoto e enxofre, com a condição de que quando X for átomo de oxigénio, então R^{12} e R^{13} não podem ser seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo;

em que cada um de R^2 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalcoxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcoxialcenilo, aroilalquilo, aralcoxialquilo, aralcenilo, cianoalquilo, formilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, aralcoxycarbonilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo, aroiloxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, alquiltiocarbonilo, aralquiltiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino e amido de fórmulas



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo,

aralquilo e arilo, e em que R^{14} e R^{15} tomados em conjunto, R^{16} e R^{17} tomados em conjunto e R^{18} e R^{19} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que cada um de R^{14} e R^{15} tomados em conjunto e cada um de R^{16} e R^{17} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos assim como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

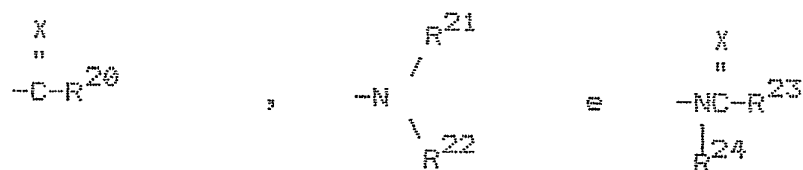
e em que cada um de R^3 até R^{11} pode adicionalmente ser seleccionado independentemente a partir de hidróxi e porções acidicas da fórmula:



em que n é um número seleccionado a partir de zero até de três, inclusive, e em que A é um grupo ácido seleccionado para conter pelo menos um átomo hidrogénio acidico, e os derivados de amida, éster e sais das referidas porções acidicas;

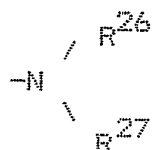
em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, aralquilo, e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

e em que qualquer um dos anteriores R^1 até R^{19} , grupos Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidróxi, alquilo, alcenilo, alcinilo, aralquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, halo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aralquiltio, alcóxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aroilo, cicloalcenilo, ciano, cianamino, nitro, alquilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxilo, mercapto, mercaptocarbonilo, alquiltio, ariltio, alquiltiocarbonilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino e amido da fórmula



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

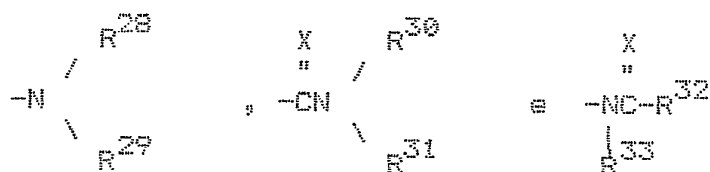
em que R^{20} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{25} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre e R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo,

ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi-
alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilsul-
finilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, haloal-
quilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo,
e em que cada R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é adicionalmente
seleccionado independentemente a partir de radicais amino e amido
da fórmula



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} é seleccionado indepen-
dentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano,
hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi-alquilo, haloalquilsul-
finilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo, e arilo, e em que cada um
de R^{21} e R^{22} tomados em conjunto e cada um de R^{23} e R^{24} tomados
em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a
sete membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical
amino ou amido, cujo grupo heterocíclico pode adicionalmente
conter um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados
a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo
heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que cada R^{21} e R^{22} tomados em conjunto e cada R^{26} e R^{27}
tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático
tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referi-
do radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico aromático
pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como átomos de
anel seleccionado a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxo-
fre;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Compostos de Fórmula I são úteis no tratamento de uma variedade de perturbações circulatórias incluindo perturbações cardiovasculares, tais como hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e arteriosclerose, e para tratar outras perturbações tal como glaucoma. Estes compostos também são úteis como terapias suplementares. Por exemplo compostos de fórmula I podem ser utilizados em combinação com outras drogas, tal como uma diurética, para tratar a hipertensão. Também, os compostos de Fórmula I podem ser utilizados em conjunção com certos procedimentos cirúrgicos. Por exemplo, estes compostos podem ser utilizados para evitar re-estenose pós-angioplastia. Compostos de Fórmula I são terapêuticamente efectivos no tratamento de perturbações cardiovasculares devido a actuarem como relativamente ao, ou bloqueadores do receptor de angiotensina II (AII). Compostos de Fórmula I são terapêuticamente efectivos no tratamento das perturbações circulatórias e cardiovasculares anteriormente mencionadas ou podem ser precursores, ou prodrugs de, compostos terapêuticamente efectivos.

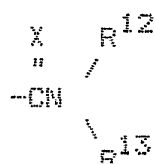
A frase "grupo ácido seleccionado para conter pelo menos um átomo de hidrogénio ácido", como utilizada para definir o $-Y_n$ ligado a qualquer uma das posições R^3 até R^{11} de Fórmula I, confere carácter ácido ao composto de Fórmula I. "Carácter ácido" significa capacidade de doar de prótons, isto é, a capacidade do composto de Fórmula I para ser um dador de prótons na presença de uma substância receptora de prótons tal como água. Tipicamente, o grupo ácido deve ser seleccionado para ter capacidade de dador de prótons de modo que o produto do composto de Fórmula I tem um pK_a numa gama de cerca de um até cerca de doze. Mais tipicamente, o composto de Fórmula I deve ter um pK_a numa gama de desde cerca de dois até cerca de sete. Um

exemplo de um grupo ácido contendo pelo menos um átomo de hidrogénio ácido é um grupo carboxílico ($-\text{COOH}$). Onde n é zero e A é $-\text{COOH}$, na porção $-\text{Y}_n\text{A}$, tal grupo carboxilo está ligado directamente a uma das posições de R^3 até R^{11} . O composto de Fórmula I pode ter uma porção $-\text{Y}_n\text{A}$ ligada a uma das posições R^3 até R^{11} , ou pode ter uma pluralidade de tais porções $-\text{Y}_n\text{A}$ ligadas a mais do que uma das posições de R^3 até R^{11} , até a um máximo de nove de tais porções $-\text{Y}_n\text{A}$. Há muitos exemplos de grupos ácidos diferentes do o grupo carboxilo, seleccionados por conterem pelo menos um átomo hidrogénio ácido. Tais outros grupos ácidos podem ser referidos colectivamente como "bioisósteres de ácido carboxílico" ou referidos como "bioisósteres ácidos". Exemplos específicos de tais bioisósteres ácidos são descritos em seguida. Compostos de Fórmula I que tem a porção $-\text{Y}_n\text{A}$ ligada a uma das posições R^5 , R^6 , R^8 e R^9 espera-se que tenham propriedades preferidas, enquanto a ligação em R^5 ou R^9 é a mais preferida. Compostos de Fórmula I podem ter um ou mais protões ácidos, portanto, podem ter um ou mais valores pK_a . é preferível, contudo, que pelo menos um destes valores pK_a do composto de Fórmula I como conferido pela porção $-\text{Y}_n\text{A}$ esteja numa gama de desde cerca de dois até cerca de sete. A porção $-\text{Y}_n\text{A}$ pode estar ligada a uma das posições de R^3 até R^{11} através de qualquer parte da porção $-\text{Y}_n\text{A}$ o que resulta num composto de Fórmula I relativamente estável e tendo também um protão lábil ou ácido para satisfazer o critério anterior pK_a . Por exemplo, onde a porção ácida $-\text{Y}_n\text{A}$ é tetrazole, o tetrazole está ligado ao átomo de carbono do anel.

Uma preferida classe de compostos consiste nos compostos de Fórmula I em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo,

etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenoilo, 1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, cicloalcinilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiotocarbonilo, alquiltiotocarbonilo, ariltiotocarbonilo, ariltiotiotocarbonilo, aralquiltiotocarbonilo, aralquilsulfonilo e radicais de fórmula



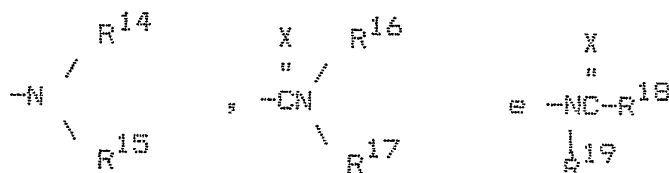
em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, com a condição de que quando X for um átomo de oxigénio, então R^{12} e R^{13} não podem ser seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxil-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcoxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcoxialcenilo, aróilalquilo, aralcoxialquilo, alcenilo, ciancalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aróilo, arilóxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, ariloxialquilo,

ariloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcini-
lo, ciano, carboxilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltiocar-
bonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarbo-
niltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio,
ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltio-
carboniltio, ariltiotiocarbonil, ariltiotiocarboniltio, aralquil-
tio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocar-
boniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarbonilo, mercapto,
alquilsulfoniloxi, aralquilsulfoniloxi, arilsulfonilo e heteroa-
rilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de
átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

em que cada um de R^3 até R^{11} é independentemente seleccionado a
partir de hidrogénio, hidroxil, alquilo, hidroxialquilo, halo,
haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo,
arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo,
alcoxicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcini-
lo, ciano, nitro, carboxilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonil,
mercaptotiocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, alquiltiocar-
bonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarbo-
niltio, alquiltiotiocarbonilo, ariltio, ariltiocarbonilo, aril-
carboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiotiocarbonilo, aralquil-
tio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocar-
boniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarbonilo, aralquil-
tiodicarboniltio, mercapto, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo e
arilsulfonilo, e radicais amino e amido de fórmula



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de porções acidicas de fórmula



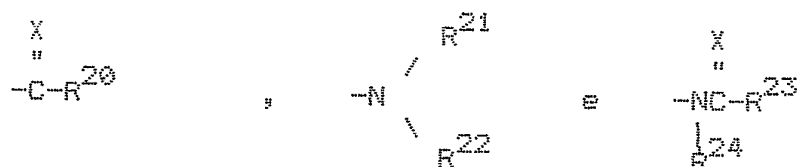
em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive;

em que A é um grupo acidico seleccionado a partir de ácidos contendo um ou mais átomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e em que o referido grupo acidico é seleccionado para conter pelo menos um átomo hidrogénio acidico, e derivados amida, éster e sal das referidas porções acidicas;

em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

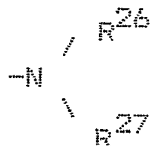
e em que qualquer um dos anteriores grupos R^1 até R^{19} , Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, alquilo, alcenilo, aralquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, oxo, alcóxi, arilóxi, aralcóxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo,

haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino e amido de fórmula



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que R^{19} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{23} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre e R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

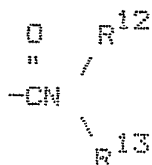
em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, alcanoilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilsufonilo, aralquilo e arilo;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Uma classe de compostos mais preferidos consiste nos compostos de Fórmula I em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de polocicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidrox-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo,

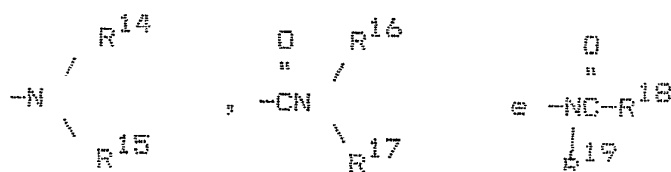
etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetiloxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenoilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetioxiifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetioxiifenil)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarbonil-etilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, aralquenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, mercaptocarbonilo, cicloalcinilo, aralquilsulfonilo e radicais amido de fórmula



em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, aralquilo e arilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcoxialcenilo, aroilalquilo, aralcoxialquilo, aralcenilo, ciancalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcóxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcinilo, carboxilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, ariltio, aralquiltio, aralquiltiocarboniltio, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo, e arilsulfonilo;

em que cada um de R^3 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonil, alcoxycarboniloxi, alquiltio, ariltio, aralquiltio, mercapto, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo e arilsulfonilo, e radicais amino e amido de fórmula



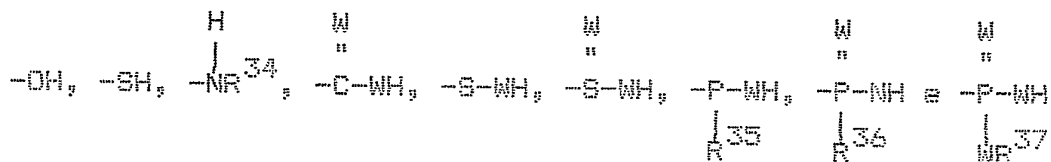
em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser uma porção ácida adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas de fórmula



em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive;

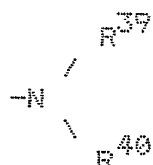
em que A é seleccionado a partir de ácido carboxílico e bioisómeros de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo de oxigénio, átomo de enxofre e NR^{38} ;

em que cada R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonylo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo;

em que cada um de R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de radical amino da fórmula



em que cada R^{39} e R^{40} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, e arilo, e em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, cujo grupo heterocíclico pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical amino e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

em que cada um de R^{35} e R^{36} pode adicionalmente ser seleccionado independentemente a partir de hidroxí, alcóxi, alquiltio, aril-oxi, ariltio, aralquiltio e aralcoxi;

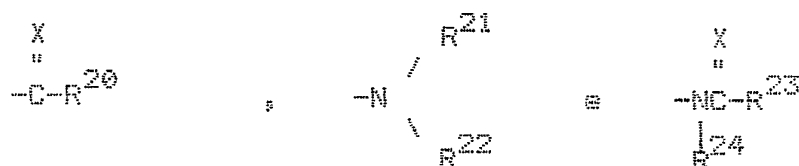
e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos;

em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos ácidos heterocíclicos consistindo em anéis heterocíclicos de desde quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel heterocíclico contém pelo menos um heteroátomo seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligada a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos anéis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos heterocíclicos;

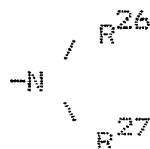
em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, arilo e aralquilo;

e em que qualquer dos anteriores R^1 até R^{19} e R^{34} até R^{40} , grupos Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo, alcenilo, aralquilo, hidroxialquilo, halo, oxo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcóxialquilo, alquiltcarbonilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, e alquiltiocarbonilo, e radicais amino e amido de fórmula



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que R^{20} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{25} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre,

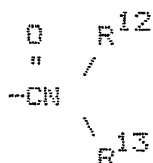
em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, alcenoilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo,

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Uma ainda mais preferida classe de compostos consiste nos compostos de Fórmula I em que m é um;

em que R¹ é seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenilo, 1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-2-feniletilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-penténico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, mercaptocarbonilo, aralquilsulfonilo e radicais de fórmula



em que cada um de R¹² e R¹³ é seleccionado independentemente a partir de cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de R² é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcovicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcovicarbonilalcoxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcoxialcenilo, arilalquilo, aralcoxialquilo, aralcenilo, cianoalquilo,

hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoksi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcovicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, carboxilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo, e arilsulfonilo;

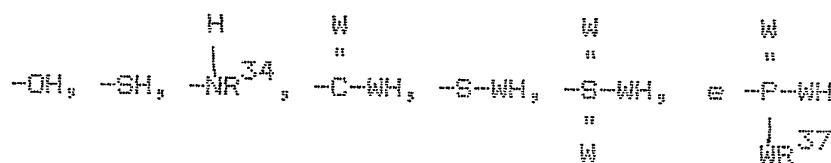
em que cada um de R^3 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoksi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcovicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, aralquiltio e mercapto;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser uma porção ácida adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas da fórmula



em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive;

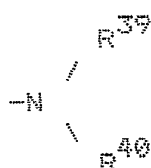
em que A seleccionado a partir de ácido carboxílico e bioisosteres de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo de oxigénio, átomo de enxofre e NR^{38} ;

em que cada R^{34} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, halcalquilo, halcalquilsulfonilo, halcalquilocarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo;

em que cada um de R^{34} , e R^{37} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de um radical amino de fórmula



em que cada R^{39} e R^{40} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, halcalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, e arilo, e em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, cujo grupo heterocíclico pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, átomos de azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical amino e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como átomos do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos;

em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de desde quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel contém pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir átomos de oxigénio, enxofre e azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligado a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos heterocíclicos acídicos;

em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, arilo e aralquilo;

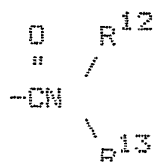
em que cada um de R^1 até R^{19} , R^{34} e R^{37} até R^{40} , Y e A independentemente podem ser substituídos em qualquer posição substituível por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, hidroxilo, halo, oxo, haloalquilo, alcovicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Uma classe de compostos altamente preferida de Fórmula I consiste nos compostos em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de policicloalquilo,

policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarbonil-etilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, aralcenilo, acetonitrilo, aralquilsulfonilo e radicais amido de fórmula



em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilalo, alcoxi-alquilo, fenalquilo e fenilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxi-alquilo, carboxialcóxi-alquilo, aralcóxi-alcenilo, aroialquilo, aralcóxi-alquilo, aralcenilo, cianoalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, ariloxi, aralcóxi, alcóxi-alquilo, alquilcarbonilo, alcóxi-carbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalce-nilo, alcinilo, alquiltio, ariltio, aralquiltio e arilsulfonilo;

em que cada um de R^3 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo,

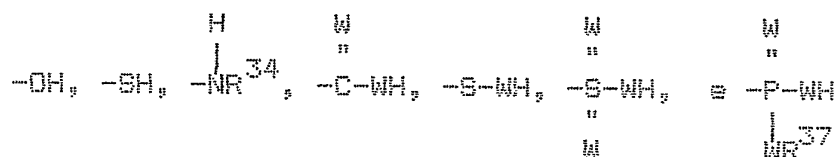
haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalquiloxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, e mercapto;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser uma porção ácida adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas da fórmula



em que n é um número seleccionado desde zero até dois inclusive;

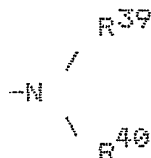
em que A seleccionado a partir de ácido carboxílico e bioisosteres de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo de oxigénio, átomo de enxofre e NR^{38} ;

em que cada um de R^{34} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo e benzilo;

em que cada um de R^{34} , e R^{37} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de radical amino da fórmula



em que cada R^{39} e R^{40} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, benzilo e fenilo;

e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acidícos;

em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos acidícos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de desde quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel contém pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir átomos de oxigénio, enxofre e azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligada a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} assim como para formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos acidícos heterocíclicos;

em que Y um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, fenilo, fenalquilo e aralquilo;

em que cada um de R^1 até R^{19} , R^{34} e R^{37} até R^{40} , Y e A independentemente podem ser substituídos em qualquer posição substituível por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxí, halo, oxo, haloalquilo, alcóxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

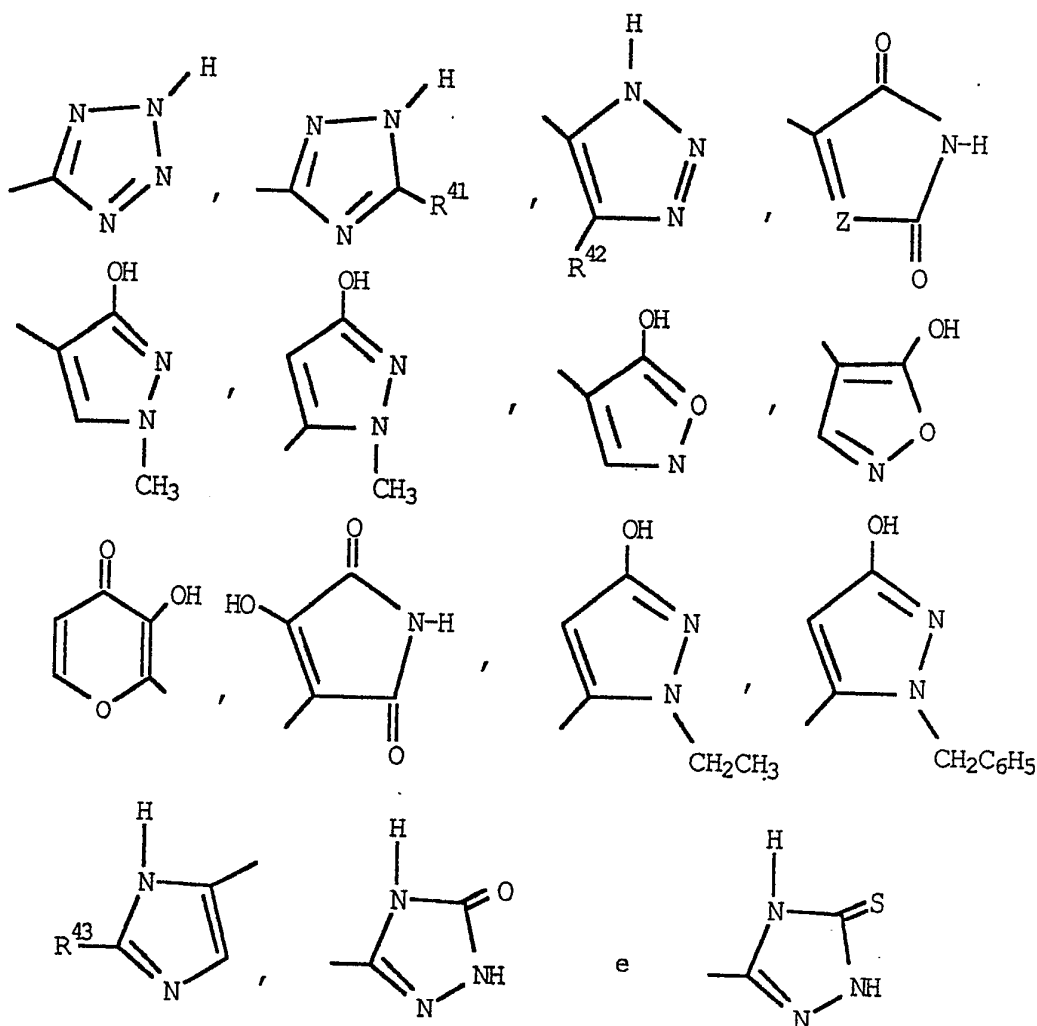
Uma classe de compostos ainda mais altamente preferida consiste nos compostos de Fórmula I em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de adamantil, adamantilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E-etenilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoilo, 1-benzoilo-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo e acetonitrilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, adamantilo, adamantilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalcóxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcóxialcenilo, aroilalquilo, aralcóxialquilo, aralcenilo, cianalquilo, halcalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, fenoxi, fenalcoxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alciniolo, alquiltio, fentio e fenalquiltio;

em que cada um de R^3 até R^{11} é independentemente seleccionado de hidrogénio, hidroxil, alquilo, hidroxialquilo, halo, halcalquilo, alcoxi, fenilo, benzoilo, fenoxi, alcóxialquilo, acetilo, alcóxicarbonilo, alcenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio e mercapto;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser uma parte ácida adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas consistindo em CO_2H , CO_2CH_3 , SH , CH_2SH , $\text{C}_2\text{H}_4\text{SH}$, PO_3H_2 , NHSO_2CF_3 , $\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{F}_5$, SO_3H , CONHNH_2 , $\text{CONHNHSO}_2\text{CF}_3$, CONHOCH_3 , $\text{CONHOC}_2\text{H}_5$, CONHCF_3 , OH , CH_2OH , $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, OPO_3H_2 , OSO_3H ,

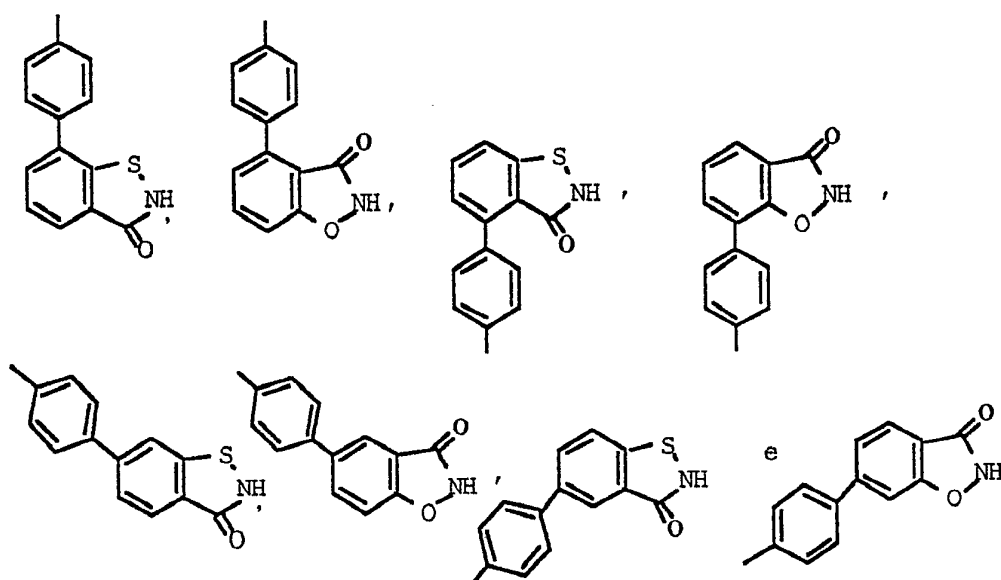


em que cada um de R^{41} , R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir de H , Cl , CN , NO_2 , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CHF_2 , CH_2F , CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 e $\text{SO}_2\text{C}_6\text{F}_5$;

em que Z é seleccionado a partir de O, S, NR⁴⁴ e CH₂;

em que R⁴⁴ é seleccionado a partir de hidrogénio, CH₃ e CH₂C₆H₅;

e em que a referida porção acidica pode ser um grupo acidico heterociclico ligado a qualquer duas posições adjacentes de R³ até R¹¹ de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo da porção bifenilo de Fórmula I, sendo o referido sistema de anel condensado bifenilo seleccionado a partir de



e os ésteres, amidas e sais das referidas porções acidicas;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

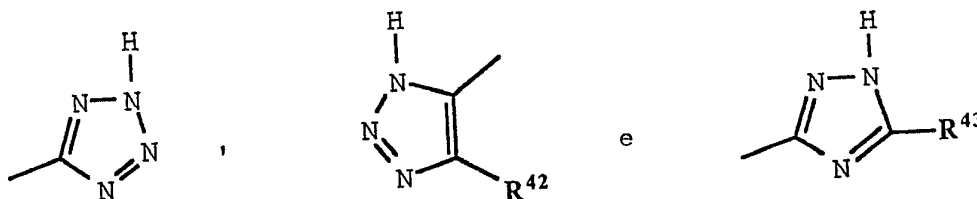
Uma classe de compostos de interesse particular consiste nos compostos de Fórmula I em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de adamantilo, adamantilmetilo, adamantiletilo, adamantilpropilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenilo e acetoni-trilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de hidroxi, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, adamantilo, adamantilmetilo, adamantiletilo, adamantilpropilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexilmetilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenilo, acetonitrilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, propiltio, butiltio, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, difluorometilo,

1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo;

em que pelo menos um dos R^5 , R^6 , R^8 e R^7 é um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH ,



em que cada um de R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

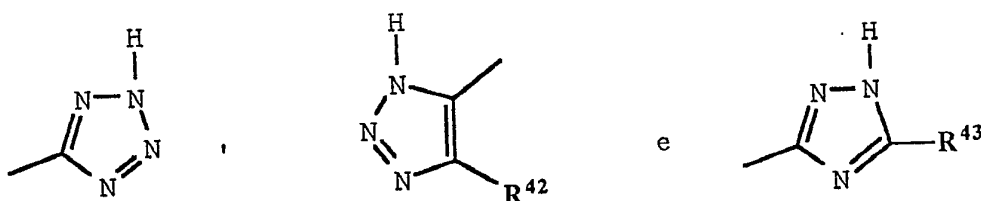
ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Uma classe de compostos de mais particular interesse consiste nos compostos de Fórmula I em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de 2-oxo-2-(tríciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-il)etilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarbonilato substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenilo e 1-cianobutilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, 1-cianobutilo, propiltio e butiltio;

em que pelo menos um dos R^5 , R^6 , R^8 e R^9 é um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH ,



em que cada R^{42} e R^{43} são independentemente seleccionados a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

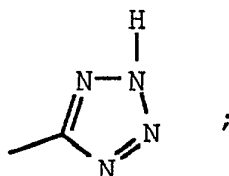
Uma classe de compostos de ainda mais interesse particular consiste em compostos de Fórmula I em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de 2-oxo-2-(tríciclo[3.3.1.-1^{3.7}]dec-2-il)etilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarbonil-etilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletil, ácido

1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenil e 1-cianobutilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, n-pentilo, 1-cianobutilo, propiltio e butiltio;

em que cada um de R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} e R^{11} é hidrogénio; em que um de R^5 e R^9 é hidrogénio e o outro de R^5 e R^9 é um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H e



ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Uma família de compostos específicos de particular interesse dentro da Fórmula I consiste em compostos, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, do grupo de compostos que consiste em:

Ácido 4'-[(1,3-dibutil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-oxo-2-[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)etil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4'-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(3-fenilpropil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-oxo-2-feniletiletil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-hidroxi-2-feniletiletil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-acetato de 1,1-dimetiletiletil de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol;

5-butil-2,4-dihidro-2-hexil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4,-triazol-3-ona;

1-acetato de etilo de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4,-triazol

Acido 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-acético;

5-butil-2,4-dihidro-2-(1-naftalenilmetil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2-(2-ciclohexiletiletil)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-pentil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

Acetato de etilo de [2-[3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1-feniletiletil;

Acido [2-[3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)]-[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1-feniletolil-acético;

5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil-2-(3,5,5-trimetilhexil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-fenil-2-(fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E-etenil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

2-[1-benzoil-2-feniletil]-5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(1-oxobutil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-fenil-2-(fenilmetoxi)etil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-naftalenilmetil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-pentanoato de metilo de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il;

1-propanoato de etilo de β -benzoil-3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole;

2-(1-benzoil-1-metiletil)-5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

Acido 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-pentanóico;

5-butil-2-(ciclopropilmetil)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(3-fenil-2E-propenil)-4-2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona; e

1-butil-4,5-dihidro-5-oxo- α -propil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-aceonitrilo.

O termo "hidrogénio" denota um único átomo de hidrogénio (H). Este grupo hidrogénio pode estar ligado, por exemplo, a um átomo de oxigénio para formar um grupo hidroxilo, ou como outro exemplo, um hidrogénio pode estar ligado a um átomo de

carbono para formar um grupo $\text{C}-$; ou, como outro exemplo, dois

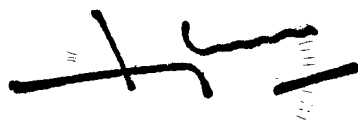
hidrogénio podem estar ligados a um átomo de carbono para formar um grupo $-\text{CH}_2-$. Onde o termo "alquilo" é utilizado, sozinho ou dentro de outros termos tal como "haloalquilo", e "hidroxialquilo", o termo "alquilo" abrange radicais lineares ou ramificados tendo um até vinte átomos de carbono ou, de preferência, um até cerca de doze átomos de carbono. Radicais alquílicos mais preferidos são radicais "alquilo inferior" tendo um até cerca de dez átomos de carbono. Mais preferidos são radicais alquilo inferior

tendo um até cerca de cinco átomos de carbono. O termo "cicloalquilo" abrange radicais cíclicos tendo três até cerca de dez átomos de carbono no anel, de preferência três até cerca de seis átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclohexilo. O termo "policicloalquilo" denota um radical tendo dois ou mais anéis cicloalquilo;

por exemplo, dois anéis cicloalquilo podem partilhar um só átomo para formar um sistema spiro, tal como um sistema de anel diciclohexil-spiro;

ou um grupo alquileno de um ou mais radicais metileno pode ligar um anel cicloalquilo para formar, por exemplo, um grupo adamantilo. Grupos polocicloalquilo preferidos contêm 10 até cerca de 20 átomos de carbono.

O termo "haloalquilo" abrange radicais em que qualquer um ou mais átomos de carbono do grupo alquilo é substituído por um ou mais grupos halo, de preferência seleccionados a partir de bromo, cloro e flúor. Especificamente abrangidos pelo termo "haloalquilo" são os grupos monoalquilo, dihaloalquilo e polihaloalquilo. Um grupo monohaloalquilo, por exemplo, pode ter um átomo de bromo, um átomo de cloro, ou um átomo de flúor dentro do grupo. Grupos dihaloalquilo e polihaloalquilo podem ser substituídos por dois ou mais dos mesmos grupos halo, ou podem ter uma combinação de grupos halo diferentes. Um grupo dihaloalquilo, por exemplo, pode ter dois átomos de flúor, tais como grupos difluorometilo e difluorobutilo, ou dois átomos de cloro, tais como um grupo diclorometilo, ou um átomo de flúor e um átomo de cloro, tal como um grupo fluoro-clorometilo. Exemplos de polihaloalquilo são grupos trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo e 2,2,3,3-tetrafluoropropilo. O termo "difluoroalquilo" abrange grupos alquilo tendo dois átomos de flúor



substituídos em qualquer um ou dois átomos de carbono do grupo alquilo. Os termos "alcanoilo" e "hidroxialquilo" abrangem grupos alquilo lineares ou ramificados com um até cerca de dez átomos de carbono qualquer um dos quais pode ser substituído por um ou mais grupos hidroxilo. O termo "alcenilo" abrangem radicais lineares ou ramificados tendo dois até cerca de vinte átomos de carbono, de preferência três até dez átomos de carbono, e contendo pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono, a qual pode ter ou geometria cis ou trans dentro da porção alcenilo.

O termo "alcinilo" abrangem radicais lineares ou ramificados com dois até cerca de vinte átomos de carbono de preferência dois até cerca de dez átomos de carbono, e contendo pelo menos uma ligação tripla de átomos de carbono. O termo "cicloalcenilo" abrangem radicais cíclicos tendo três até cerca de dez de átomos de carbono no anel incluindo uma ou mais ligações duplas envolvendo carbonos de anéis adjacentes. Os termos "alcoxi" e "alcoxialquilo" abrangem radicais lineares ou ramificados contendo radicais oxi tendo cada um porções alquilo de um até cerca de dez átomos de carbono, tal como o grupo metoxi. O termo "alcoxialquilo" também abrangem radicais alquilo tendo dois ou mais grupos alcoxi ligados ao radical alquilo, isto é, para formar grupos monoalcoxialquilo e dialcoxialquilo. Os radicais "alcoxi" ou "alcoxialquilo" podem ser adicionalmente substituídos por um ou mais átomos halo, tal como flúor, cloro ou bromo, para fornecer grupos haloalcoxi ou haloalcoxialquilo. O termo "alquiltio" abrangem radicais contendo um grupo linear ou ramificado, de um até cerca de dez átomos de carbono ligados a um átomo de enxofre divalente, tal como um grupo metiltio. Grupos arilo preferidos são os que consistem em um, dois ou três anéis de benzeno. O termo "arilo" abrangem radicais aromáticos tais como fenilo, naftilo e bifenilo. O termo "aralquilo" abrangem radicais alquilo substituído com arilo tal como benzilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo, fenilbutilo e difeniletilo. Os termos "benzilo" e

"fenilmetilo" são intermutáveis. Os termos "ariloxi" e "ariltio" denotam respectivamente o radical, grupos arilo tendo um átomo de oxigénio e enxofre através do qual o radical está ligado a um núcleo, exemplos dos quais são fenoxi e feniltio. Os termos "sulfinilo" e "sulfonilo", quer utilizados sózinhos ou ligados a outros termos, denotam respectivamente radicais divalentes SO e SO₂. O termo "aralquiloxi", sózinho ou dentro de outro termo, abrange um grupo arilo ligado a um grupo alcoxi para formar, por exemplo, benziloxi. O termo "acilo" quer utilizado sózinho, ou dentro de um termo como aciloxi, denota um radical fornecido pelo residuo depois da remoção do hidroxilo de um ácido orgânico, sendo exemplos de tais radicais, acetilo e benzoilo. "Alcanoilo inferior" é um exemplo de uma sub-classe acilo mais preferida. O termo "amido" denota um radical que consiste de átomo de azoto ligado a um grupo carbonilo, cujo radical pode ser adicionalmente substituído na maneira aqui descrita. O radical amino pode ser ligado ao núcleo do composto do invento através da porção carbonilo ou através do átomo de azoto do radical amino.

O termo "alcanilalquilo" denota um radical com uma posição de dupla ligação insaturada entre dois carbonos ou pode ser adicionalmente substituída com grupos alquilo os quais podem opcionalmente conter uma dupla ligação insaturada adicional.

O termo "heteroarilo" abrange sistemas de anel aromático contendo um ou dois hetero átomos seleccionados a partir de oxigénio, azoto e enxofre num sistema de anel tendo cinco a seis membros, exemplos dos quais são tienilo, furanilo, piridinilo, tiazolilo, pirimidilo e isoxazolilo. Tal heteroarilo pode estar ligado como substituinte através de um átomo de carbono do sistema de anel heteroarilo, ou pode estar ligado através de um átomo de carbono de uma porção que substitui um átomo de carbono membro do anel heteroarilo, por exemplo, através do substituinte metileno da porção imidazolemetilo. Também tal heteroarilo pode estar ligado

a um átomo de azoto do anel desde que a aromaticidade da porção heteroarilo for preservada depois da ligação. Para qualquer dos anteriores radicais definidos, os radicais preferidos são os que contém desde um até cerca de dez átomos de carbono.

Exemplos específicos de grupos alquilo são metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, metilbutilo, dimetilbutilo e neopentilo. Típicos grupos alcenilo e alcinilo podem ter uma ligação insaturada, tal como um grupo alilo, ou pode ter uma pluralidade de ligações insaturadas, sendo tal pluralidade de ligações quer adjacentes, tal como estruturas tipo aleno, ou em conjugação, ou separadas por várias carbonos saturados.

Descobriu-se que compostos de Fórmula I inibem a acção da angiotensina II em mamíferos. A angiotensina II é um vasoconstritor e participa na formação de aldosterona a qual regula o equilíbrio do sódio e da água nos mamíferos. Deste modo, compostos de Fórmula I são terapeuticamente úteis em métodos para o tratamento da hipertensão administrando a um doente hipertensivo uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto de Fórmula I. A frase "doente hipertensivo" significa, neste contexto, um sujeito mamífero sofrendo de ou afectado por efeitos de hipertensão ou susceptível a doença de hipertensão se não for tratado para evitar ou controlar tal hipertensão.

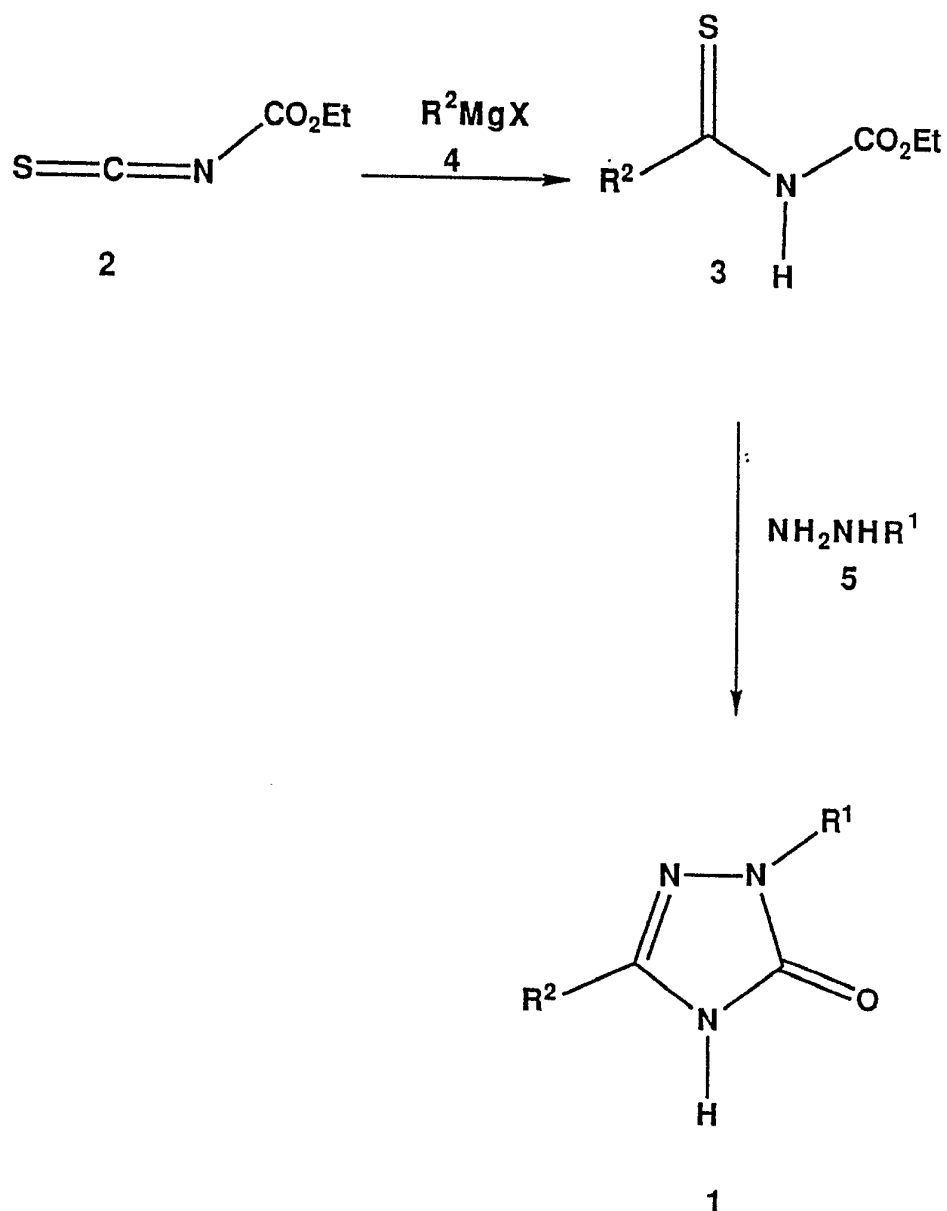
Estão também incluídas na família de compostos de Fórmula I as formas ópticas isoméricas incluindo diastereoisómeros. Adicionalmente incluídos neste invento são os regioisómeros dos compostos de Fórmula I, por exemplo, compostos que têm a porção bifenilalquilo trocada com o substituinte R^1 nos átomos de azoto do anel triazole mostrado na Fórmula I. Também estão incluídos neste invento os sais farmacologicamente

aceitáveis dos compostos de Fórmula I. O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" abrangem sais vulgarmente utilizados para formar sais de metal alcalino e para formar sais de adição de ácidos livres ou bases livres. A natureza do sal não é crítica, contando que seja farmacêuticamente aceitável. Adequados sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis de compostos de Fórmula I podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou a partir de um ácido orgânico. Exemplos de tais ácidos inorgânicos são ácido clorídrico, bromídrico, iódrico, nítrico, carbônico, sulfúrico e fosfórico. Ácidos orgânicos apropriados podem ser seleccionados a partir de classes alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica e sulfônica de ácidos orgânicos, exemplo dos quais são ácido fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspartico, glutâmico, benzóico, antranílico, p-hidroxibenzóico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamóico), metanossulfónico, etanossulfónico, 2-hidroxietanossulfónico, pantoténico, benzenossulfónico, toluenossulfónico, sulfanílico, mesílico, ciclohexilaminossulfónico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, malónico, galactárico e galacturónico. Adequados sais de adição de bases farmacêuticamente aceitáveis de compostos de Fórmula I incluem sais metálicos feitos a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos feitos a partir de N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaina. Todos estes sais podem ser preparados por meios convencionais a partir de compostos correspondentes de Fórmula I fazendo reagir, por exemplo, o ácido apropriado ou a base com o composto de Fórmula I.

Processos sintéticos gerais

Os compostos do invento podem ser sintetizados de acordo com os seguintes processos do Esquema I-VI, em que cada um dos substituintes R são como definidos para a anterior Fórmula I, excepto onde for adicionalmente anotado.

ESQUEMA I

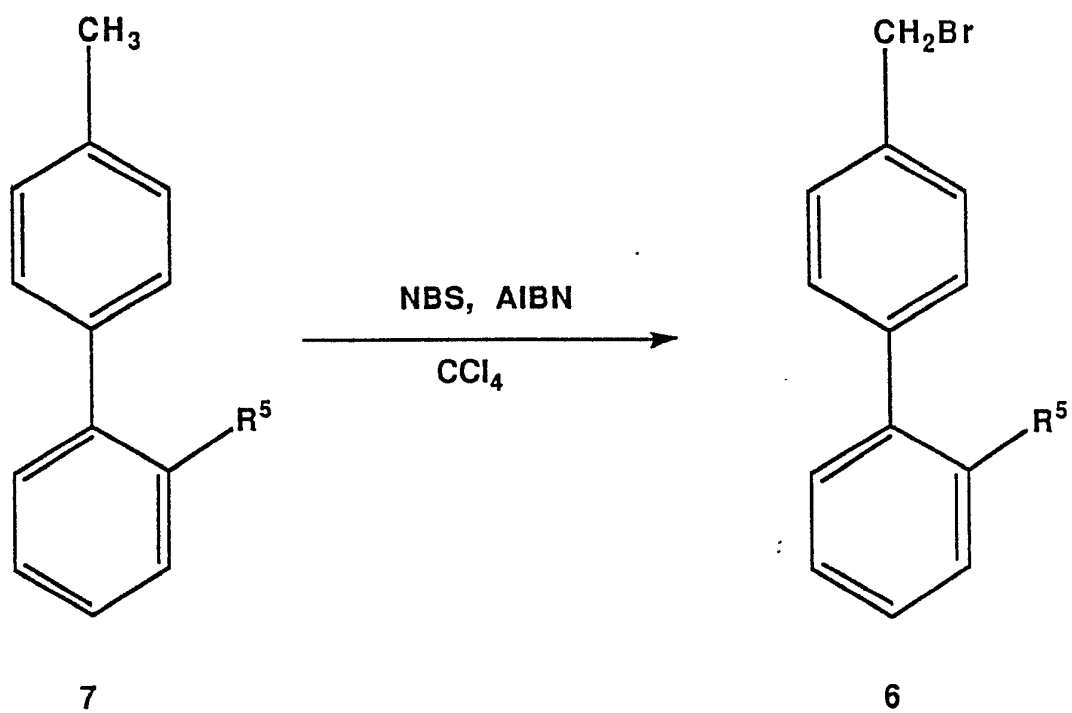




O Esquema I sintético mostra a preparação de 1,2,4-triazolona 1 a partir de isotiocianato 2 via N-etoxycarbonil tioamida 3 de acordo com o processo geral delineado por Papadopoulos, E. P. e George, B., J. Org. Chem., 41, 3233 (1976). Na primeira fase, N-etoxycarbonil tioamida 3 pode ser preparada a partir de etoxycarbonil isotiocianato 2 e a correspondente organometálica 4. A N-etoxycarbonil tioamida 3 pode ser convertida em triazolona 1 pela acção das hidrazinas 5 correspondentes como descrito na referência dada anteriormente.

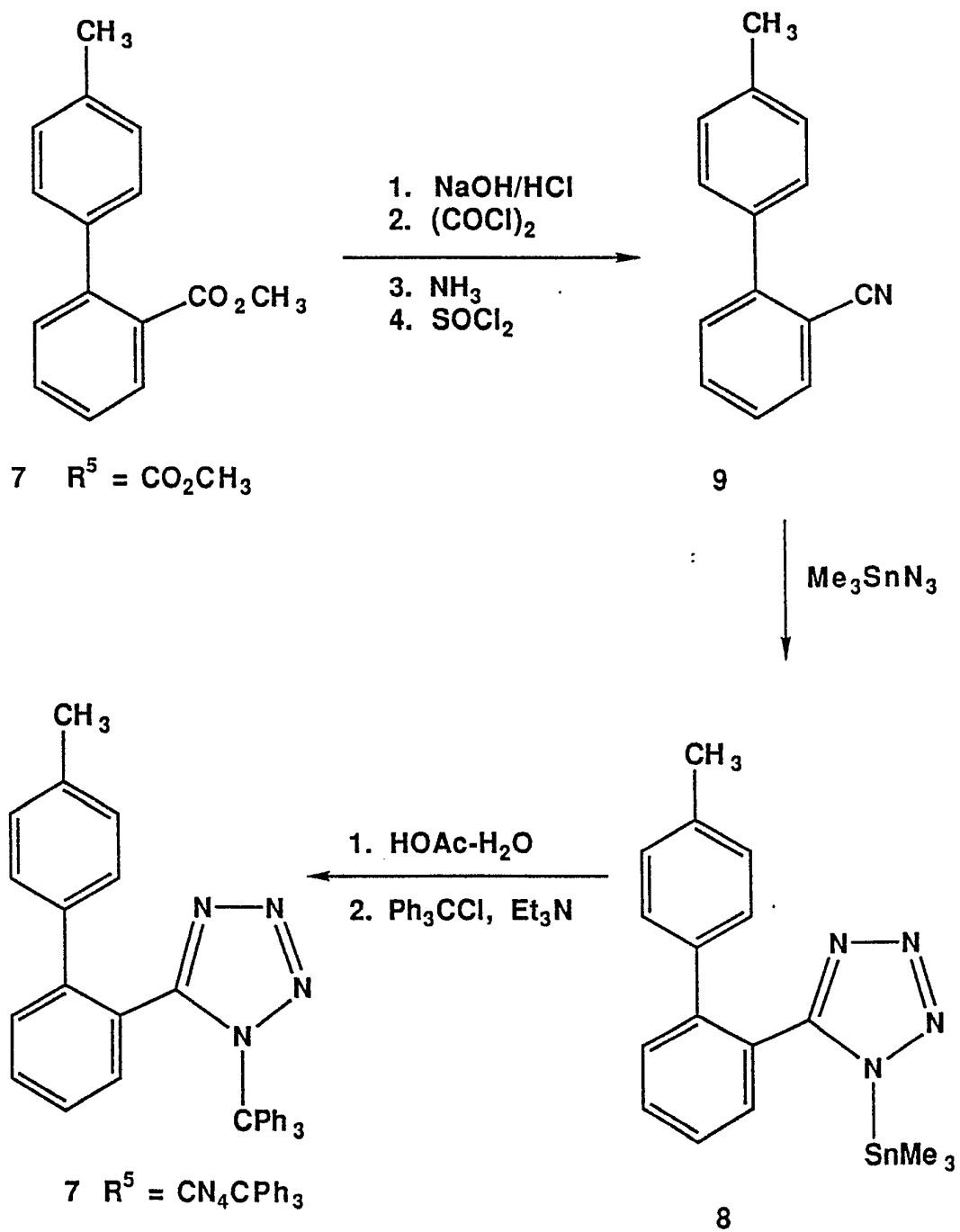
[Handwritten signature]

ESQUEMA II



O Esquema II sintético mostra a preparação do agente 6 a partir do correspondente precursor Z. Quando R^5 é igual a CO_2CH_3 , Z pode ser adquirido na Chemo Dynamics Inc.

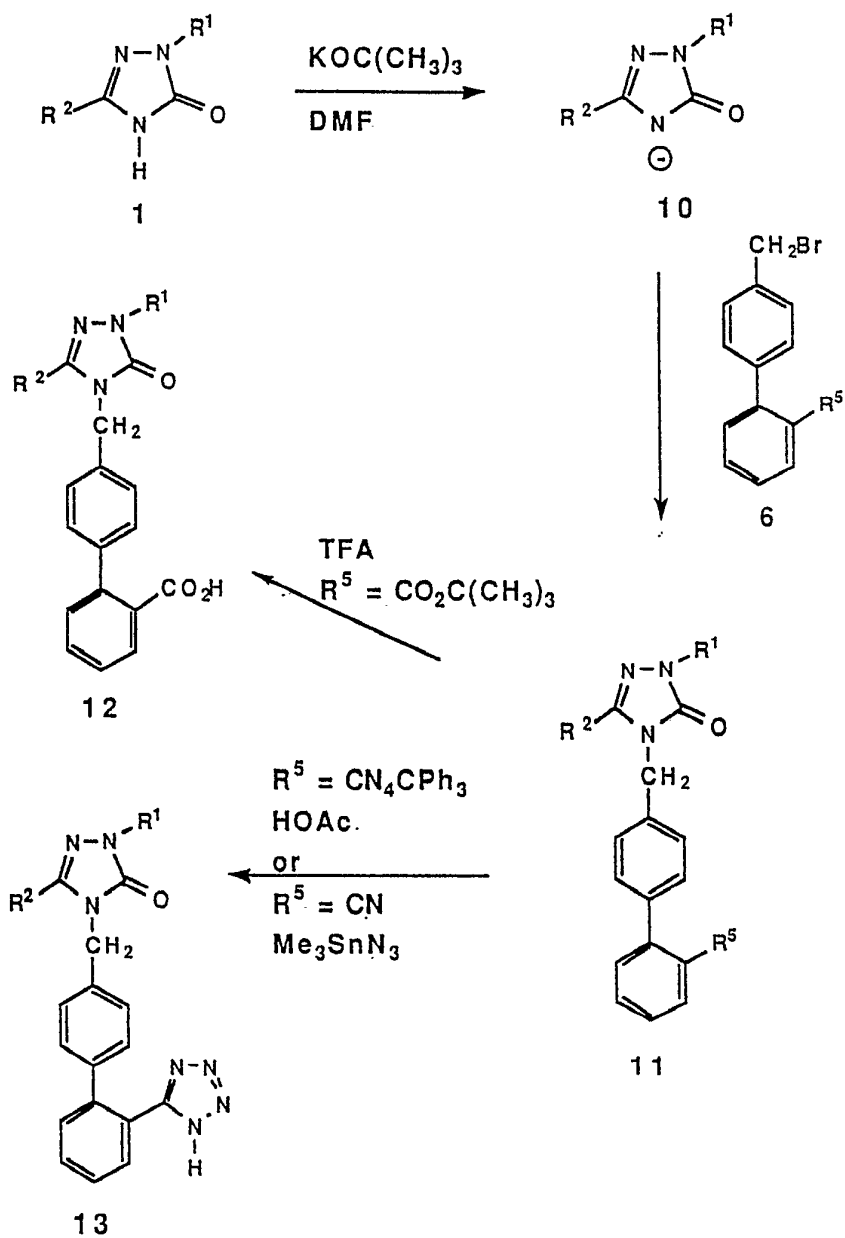
ESQUEMA III



O Esquema III sintético mostra a preparação de agente alquilante precursor Z em que R^5 é igual a $CN_4C(C_6H_5)_3$ a partir do correspondente éster metílico Z ($R^5=CO_2CH_3$). Na fase 1, o éster metílico é convertido no ácido correspondente ($R^5=CO_2H$) pela acção do hidróxido de sódio/ácido clorídrico. Na fase 2, o ácido é convertido no cloreto ácido correspondente ($R^5=COCl$) pela acção do cloreto de oxalilo. Na fase 3, o cloreto ácido é convertido na amida primária correspondente ($R^5=CONH_2$) pela acção de amónio. Na fase 4, a amida é convertida no nitrilo Z correspondente pela acção do cloreto de tionilo ao refluxo. O nitrilo Z é feito reagir com azeto trimetilestano em tolueno ao refluxo para dar a correspondente tetrazole protegido trimetilestano; a desprotecção com ácido acético/água e a re-protecção com cloreto de trifenilmetilo/trietilamina dá a N-tritil tetrazole Z ($R^5=CN_4C(C_6H_5)_3$).

~~SECRET~~

ESQUEMA IV

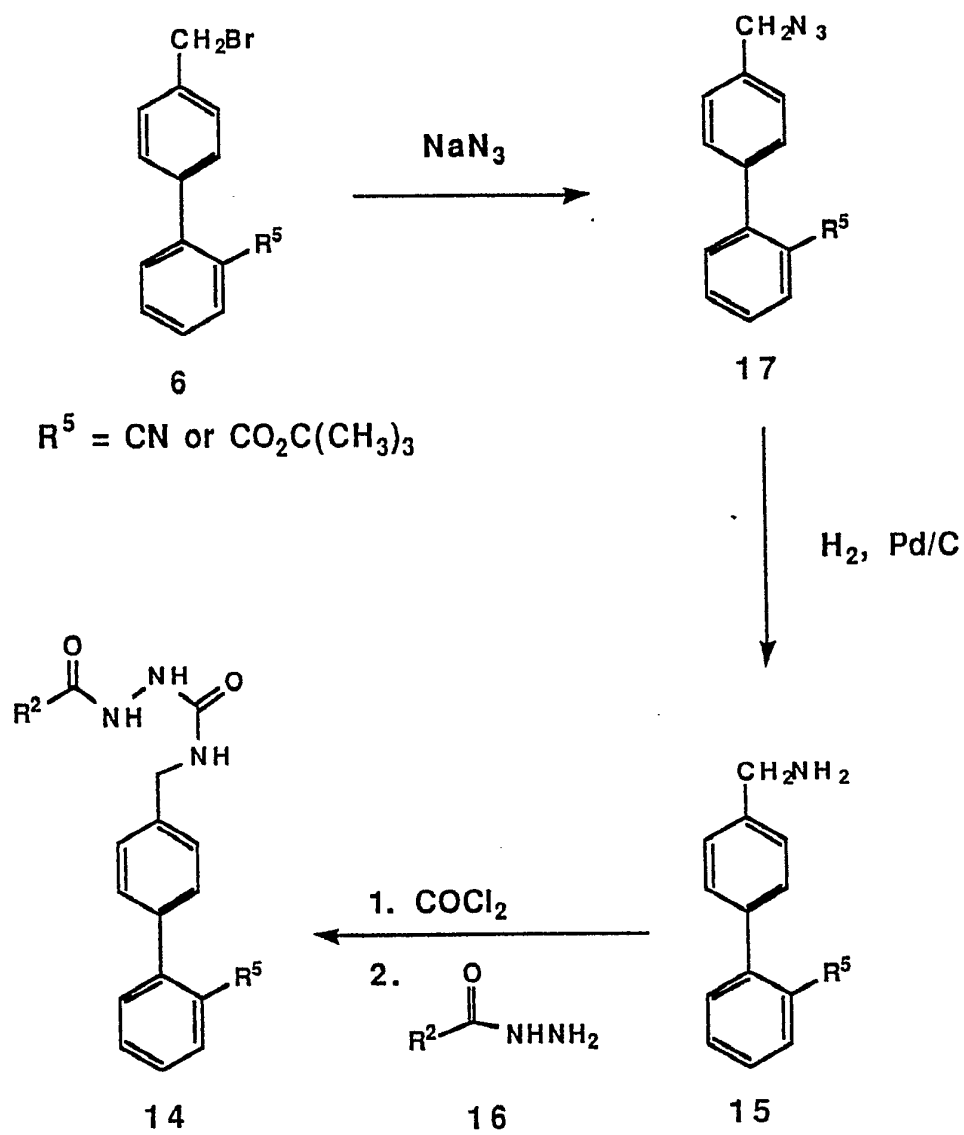


Nota: R¹ pode ser também hidrogênio para o composto 1 e 11

O esquema IV sintético mostra a reacção de junção de 1,2,4-triazolona 1 com o reagente alquilante 6 apropriado e subsequente conversão nos compostos do invento. Na primeira fase, 1 é tratado com a base, tal como t-butoxido de potássio, para gerar o correspondente aniso 10. O aniso 10 é feito reagir com um agente alquilante 6 para dar o produto acoplado 11. A 1,2,4-triazolona trisubstituída 11 pode ser subsequentemente convertida no correspondente ácido 12 ou tetrazole 13 pelo tratamento com um dos reagentes apropriados como se mostra no Esquema IV.

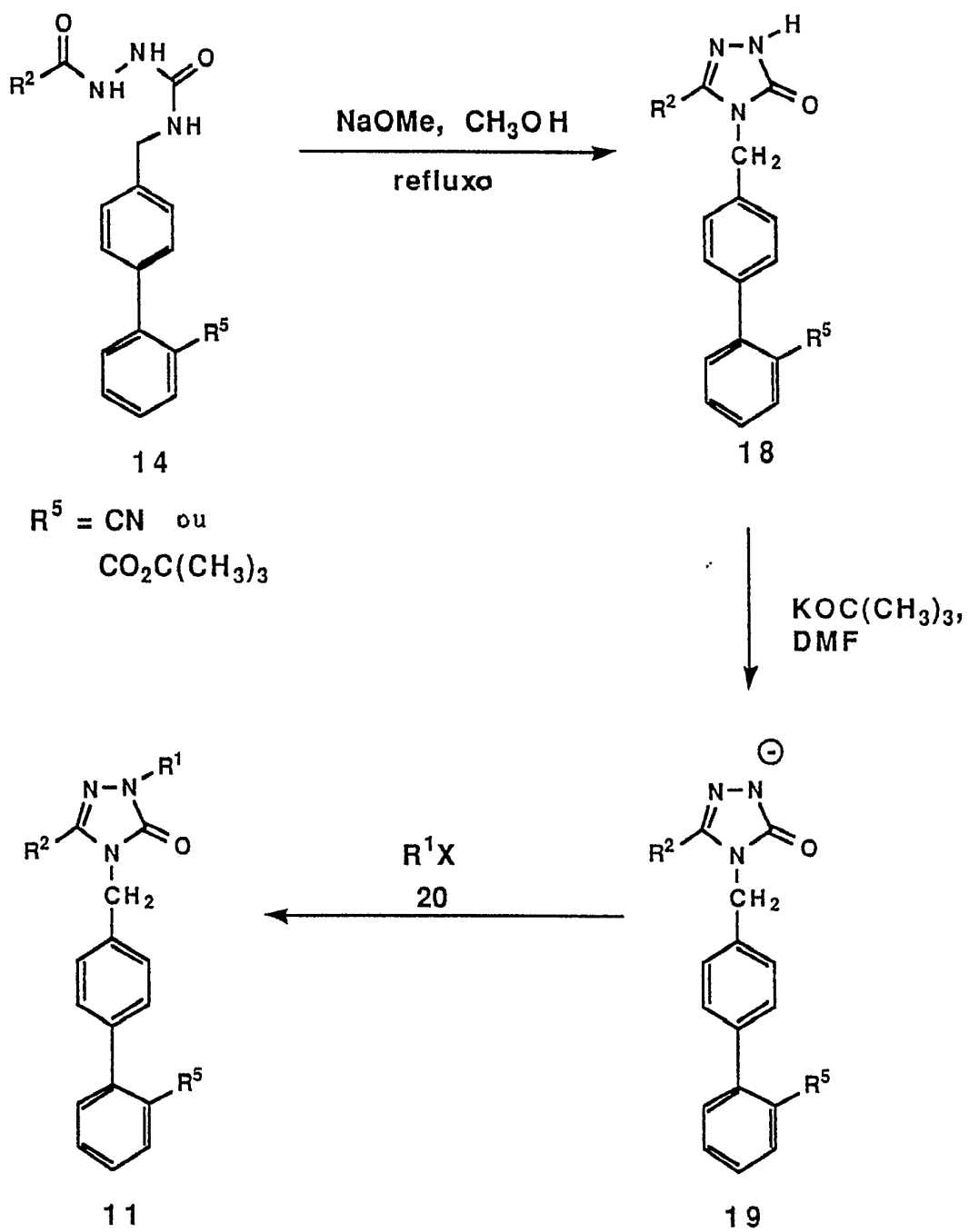
Alternativamente, os compostos do invento podem ser sintetizados de acordo com os seguintes processos do Esquema V e VI.

ESQUEMA V



O Esquema V sintético mostra a preparação de semicarbazidas 14 a partir do brometo 6. Semicarbazida 14 pode ser preparada a partir de aminometilbifenilo 15 e a correspondente hidrazida 16 a qual pode ser obtida tratando o seu precursor éster com hidrazina. A amina 15 pode ser preparada por hidrogenação da correspondente azeto 17 a qual pode ser obtida a partir do seu precursor brometo 6 pelo tratamento com azeto de sódio.

ESQUEMA VI

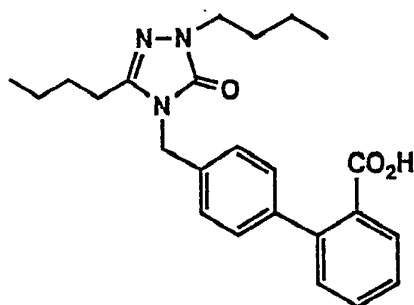




O Esquema VI sintético mostra a ciclização de 14 para 15 e a subsequente alquilação para 11. Na primeira fase, a triazolona 15 pode ser preparada por desidratação de semicarbazida 14 em álcool com uma base catalisadora, tal como metóxido de sódio. Depois a triazolona 15 é tratada com uma base, tal como t-butoxido de potássio, para gerar o anião correspondente 17. O anião 17 é feito reagir com um agente de alquilação 20 para dar o produto alquilado 11 o qual pode ser convertido no ácido correspondente 12 ou tetrazole 13 por tratamento com um dos reagentes apropriados como se vê no Esquema IV.

Os seguintes Exemplos 1-30 são descrições detalhadas dos métodos de preparação dos compostos de Fórmula I. Estas preparações detalhadas estão dentro do âmbito do invento, e servem para exemplificar, a anterior descrição do Processos Sintéticos Gerais os quais são apresentados só para fins ilustrativos e não devem compreendidos como uma restrição ao âmbito do invento. Todas as partes são partes por peso a não ser de outro modo indicado.

EXEMPLO #1



Ácido 4'-[[(1,3-dibutyl-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4-il)]-
[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Fase 1: Preparação de Ácido 2-(p-tolil)benzóico

Uma mistura de 52 g (0,23 mol) de metilo 2-(p-tolil)-benzoato (Chemo Dynamics Inc.) e 100 ml (0,25 mol) de uma solução de hidróxido de sódio aquoso a 2,5 N em 100 ml de metanol foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 6 h, depois ao refluxo durante 6 h. A solução resultante foi concentrada in vacuo para metade do seu volume original. A solução aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 3N para cerca de pH 3 e extraída com cloreto de metileno. Os extractos foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para dar 48,7 g (99%) de Ácido 2-(p-tolil)benzóico) como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H), 7,00-8,05 (m, 8H), 10,4-11,4 (largo s, 1H).

Fase 2: Preparação de terc-butilo 2-(p-tolil)benzoato

Para 48 g (0,226 mol) de ácido 2-(p-tolil)benzóico da Fase 1 e 5 ml de ácido sulfúrico concentrado em 100 ml de éter anidro arrefecido num banho seco de acetona-gelo foram transferidos 100 ml de 2-metilpropeno. A mistura resultante foi agitada num aparelho de Parr à temperatura ambiente durante 15 horas, e o excesso de metilpropeno foi deixado evaporar à temperatura ambiente. A solução etérea foi neutralizada com uma solução de hidróxido de sódio aquoso a 2,5 N, e foi extraída com três porções de 200 ml de éter. Os extractos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para dar 57,2 g (94%) de terc-butilo 2-(p-tolil)benzoato como um sólido:

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,29(s, 9H), 2,40(s, 3H), 7,21(s, 4H), 7,25-7,55(m, 3H), 7,7-7,8(m, 1H).

Fase 3: Preparação de 4-bromometil-2'-terc-butoxicarbonilbifenilo

A uma mistura de 57 g (0,213 mol) de terc-butil 2-(p-tolil)benzoato da Fase 2 em 1,7 L de tetracloreto de carbono a cerca de 65° foi adicionado 36,4 g (204 mmol) de N-bromossuccinimida (NBS) e 0,82 g (5 mmol) de azobisisobutironitrilo (AIBN) em uma porção. A solução resultante foi agitada ao refluxo durante cerca de 6 h seguida da adição de outro 1,7 g (9,6 mmol) de N-bromossuccinimida e 0,1 g (0,6 mmol) de AIBN. A mistura foi agitada ao refluxo durante 13 horas adicionais, e concentrada in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo-hexano (1:3) e filtrado através de uma almofada de gel de sílica, eluída com acetato de etilo-hexano (1:3) para dar 79 g (quantitativo) de uma amostra que continha grande parte do produto desejado, 4-bromometil-2'-terc-butoxicarbonilbifenil, com uma pequena quantidade

de produto dibromado e material de partida. Foi obtida uma mistura sem purificação adicional, a qual foi utilizada directamente em reacções subsequentes :

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (s, 9H), 4,56 (s, 2H), 7,2-7,9 (m, 8H).

Fase 4: Preparação de 4-azidometil-2'-terc-butoxicarbonilbifenilo

A mistura de 11,0 g (0,032 mol) de 4-bromometil-2'-terc-butoxicarbonil-bifenil da Fase 3 e 4,6 g (0,071 mol) de azido de sódio em 42 ml de dimetilformamida e 4,2 ml de água foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 24 horas e concentrada in vacuo. O residuo foi extraído com acetato de etilo, e os extractos combinados foram lavados com água, secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo para dar 10 g (quantitativo) de 4-azidometil-2'-terc-butoxicarbonilbifenil como um óleo amarelo:

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,26 (s, 9H), 4,38 (s, 2H), 7,2-7,9 (m, 8H).

Fase 5: Preparação de 4-aminometil-2'-terc-butoxicarbonilbifenilo

Uma suspensão de 10 g (32 mmol) de azidometilbifenilo da Fase 4 e 0,6 g de paládio sobre carvão a 10% em 30 ml de etanol absoluto foi agitado num aparelho de Farr sob uma atmosfera de hidrogénio a 40 psi durante cerca de 20 horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada in vacuo para dar 9,2 (quantitativo) de 4-aminometil-2'-terc-butoxicarbonilbifenilo como um óleo amarelo:

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,28 (s, 9H), 1,71 (largo s, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,2-7,9 (m, 8H).

Fase 6: Preparação de terc-butil 4'-[[(2-(1-oxopentil)hidrazinolcarbinil)aminometil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato

A 6,4 ml de fosgênio a 1M (6,4 mmol) em tolueno e 5 ml de tolueno a 0°C foi adicionado gota a gota uma solução de 1,0 g (3,53 mmol) de 4-aminometil-2'-terc-butoxicarbonilfenilo em 5 ml de cloreto de metileno junto com uma adição gota a gota de 1,5 ml (18,5 mmol) de piridina. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante cerca de 30 minutos, à temperatura ambiente durante cerca de 1,5 horas, e o excesso de fosgênio foi removido sob uma corrente de azoto. A mistura foi adicionado 800 mg (6,9 mmol) de hidrazida de ácido valérico (Lancaster Syntesis), 1,0 mL (12,3 mmol) de piridina e 2 ml de éter, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 2,5 horas. A mistura de reação foi concentrada in vacuo, e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica (eluído com isopropanol-hexano, 1:5) para dar 780 mg (52%) de semicarbazida como um sólido branco:

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,86 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,20-1,40 (m, 2H), 1,56 (quinteto, J=7,2Hz, 2H), 2,20 (t, J=7,5 Hz, 2H), 4,38 (d, J=6Hz, 2H), 6,27 (largo t, 1H), 7,2-7,5 (m, 7H), 7,76 (dd, J=7,5, 1,0Hz, 1H), 7,59-8,05 (m, 1H), 8,85 (largo s, 1H);

¹³C RMN (CDCl₃) δ 13,7, 22,3, 27,4, 27,7, 33,6, 43,7, 127,0, 128,8, 128,7, 130,7, 132,7, 127,7, 140,7, 141,7, 158,3, 167,9, 173,0.

Fase 7: Preparação de terc-butil 4'-[[(3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-triazol-4-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato

A 500 mg (1,18 mmol) de semicarbazida da Fase 6 em 10

ml de metanol e 5 ml de tolueno foi adicionado 126 mg (2,33 mmol) de metóxido de sódio e a mistura resultante foi agitada sob vigoroso refluxo durante cerca de 48 horas com um sifão de água? (peneira molecular, 3A) ligada entre um condensador e o vaso de reacção. A mistura foi acidificada com ácido acético e concentrada in vacuo. O residuo foi dissolvido em clorofórmio e lavado com água, bicarbonato de sódio saturado e salmoura. O extracto foi seco (MgSO_4) e concentrado in vacuo. O residuo foi cromatografado sobre gel de sílica (eluído com acetato de etilo-hexano, 2:1) para dar 480 mg (90%) de 3-butil-1,2,4-triazolona como um óleo:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,90 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,62 (quinteto, $J=7,8\text{Hz}$, 2H), 2,43 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,2-7,55 (m, 7H), 7,78 (dd, $J=7,5, 1,2\text{Hz}$, 1H).

Fase B: Preparação de terc-butil 4'-I(1,3-dibutil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4-il)-metil[1,1'-bifenil]-2-carboxilato

A 226 mg (0,555 mmol) de 3-butil-1,2,4-triazolona da Fase 7 em 5 ml de N,N-dimetilformamida a cerca de 5°C foi adicionado 0,66 ml (0,66 mmol) de terc-butoxido de potássio em tetra-hidrofurano. A solução resultante foi agitada a cerca de 5°C durante 20 minutos, seguida da adição de 200 μL (1,76 mmol) de 1-isobutano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, temperada com ácido acético e concentrada in vacuo. O residuo foi cromatografado (eluído com acetato de etilo-hexano, 1:2) para dar 210 mg (82%) de dibutil-1,2,4-triazolona como um óleo:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,8-1,0 (m, 6H), 1,24 (s, 9H), 1,24-1,45 (m, 4H), 1,50-1,68 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,41 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H),

^1H RMN (CDCl_3) δ 3,80 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,20-7,34 [m (com s a 7,28), 5H], 7,35-7,55 (m, 2H), 7,78 (dd, $J=7,5$, 1,2Hz, 1H);

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,2, 20,3, 22,8, 26,3, 28,1, 28,5, 31,4, 45,0, 45,6, 127,4, 127,8, 129,7, 130,2, 131,0, 131,2, 133,4, 135,5, 145,8, 142,2, 146,7, 154,6, 168,3.

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 470(40), 414(100).

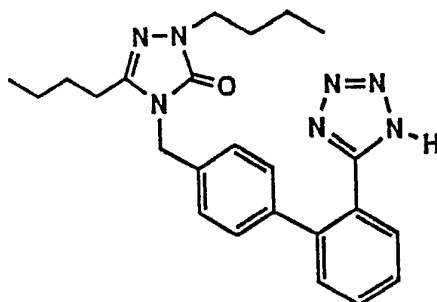
Fase 9: Preparação de Ácido 4'-[[(1,3-dibutil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4-il)-metil]]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

A 165 mg (0,356 mmol) de terc-butil éster da Fase 8 em 2 ml de clorofórmio foi adicionado 1 ml (13 mmol) de ácido trifluoroacético (TFA). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 15 horas, e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica (acetato de etilo-metanol-ácido acético, 85:10:5) para dar 152 mg (quantitativo) do composto do produto do Exemplo 1 como um sólido:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,75-1,0 (m, 6H), 1,2-1,4 (m, 4H), 1,52 (quinteto, $J=7,8$ Hz, 2H), 1,69 (quinteto, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J=7,5$, 2H), 3,78 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,12 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,2-7,32 (m, 4H), 7,37 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=7,5$ Hz, 1H);

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 14,11, 14,13, 20,2, 22,6, 26,1, 28,4, 31,2, 45,0, 45,7, 127,1, 127,8, 129,6, 130,7, 131,0, 131,4, 132,2, 135,0, 141,5, 142,9, 147,4, 154,5, 172,5.

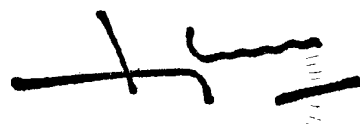
Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 408(33), 390(20), 211(100)

EXEMPLO #2

2,5-butil-2,4-dihidro-4-[[2-(1-H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4'-
-il]metil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Fase 1: Preparação de N-etoxicarbonilo tiovaleramida

A 95 ml de butilmagnésio a 2M (0,190 mol) em tetra-hidrofurano e 55 ml de éter anidro a cerca de -60°C (clorofórmio-gelo seco) foi adicionado gota a gota 24,4 g (0,162 mol) em etoxicarbonilo isotiocianato em 205 ml de éter anidro durante um período de 2 horas. A mistura resultante foi agitada fria durante cerca de 3 horas e foi deixada aquecer lentamente à temperatura ambiente. O solvente foi decantado e o sólido foi lavado com quatro porções de 50 ml de éter. O sólido foi dividido entre 200 ml de éter e 200 ml de cloreto de amónio saturado. A camada aquosa foi extraída com duas porções de 50 ml de éter e os extractos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo. O residuo oleoso vermelho foi destilado sob pressão reduzida para dar 18 g (58%) de N-etoxicarbonilo tiovaleramida como um óleo amarelo: pf $86^{\circ}\text{C}/1,5$ torr;

 -65-

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,90 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H), 1,20-1,5(m, 5H), 1,65-1,8(m, 2H), 3,20(t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 4,2(q, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 9,2(largo s, 1H).

Fase 2: Preparação de 5-butil-2,4-dihidro-1,2,4-triazol-3-ona

A 567 mg (3 mmol) de N-etoxicarbonilo tiovaleramida em 6 ml de etanol absoluto à temperatura ambiente foi adicionado 190 ml (6 mmol) de 98% de hidrazina em 1,5 ml de etanol. A solução resultante foi agitada a cerca de 84°C durante 30 minutos, e foi concentrada in vacuo. O sólido resultante foi enxaguado com éter-hexano, e recolhido por filtração para dar 320 mg (76%) de 5-butil-triazol-3-ona como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,85(t, $J=7,8\text{Hz}$, 3H), 1,2-1,4(m, 2H), 1,55(quin-teto, $J=7,8\text{Hz}$, 2H), 2,0-3,0 [m (com t a 2,42, $J=7,8\text{Hz}$), 3H], 9,6-11(largo s, 1H).

Fase 3: Preparação de N-trifenilmetil-5-[2-(4'-bromometilbifen-2-iltetrazol

Uma amostra 542,5 mg (2,4 mol) de metilo 2-(p-tolil)-benzoato (Chemo Dynamics Inc.) foi dissolvido em 5,5 L de etanol e tratado com 3 L (7,5 mol) de hidróxido de sódio a 2,5 N. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e tratada com 480 ml (6,0 mol) adicionais de hidróxido de sódio; a agitação continuou durante 24 horas adicionais e o etanol foi removido in vacuo. A restante solução foi arrefecida em gelo e acidificada para pH 1 com ácido clorídrico o que causou o precipitado do produto; a filtração e secagem in vacuo deu 510 g (100%) de ácido 2-(p-tolil)benzáico em bruto: pf $145,0-147,5^\circ\text{C}$;

RMN (CDCl_3) δ 2,40(s, 3H), 7,17-7,28 (m, 4H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,90-7,97 (m, 1H).

O ácido em bruto foi suspenso em 1 L de tolueno e foi tratado lentamente com 400 g (3,15 mol) de cloreto de oxalilo sob azoto. A solução resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente durante 4,5 horas e foi concentrada in vacuo para remover o excesso de cloreto de oxalilo. O resíduo foi redissolvido em 2 l de tolueno e tratado com 92,8 g (5,46 mol) em amoníaco anidro. A reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado in vacuo produzindo 424 g (84%) de 2-(p-tolil)-benzamida: pf 128-130°C;

RMN (CDCl_3) δ 2,40(s, 3H), 5,28(br s, 1H), 5,77(br s, 1H), 7,21-7,53 (m, 7H), 7,76-7,83 (m, 1H).

A amida em bruto foi tratada com 1420 ml (19,5 mol) de cloreto de tionilo ao refluxo durante 3,5 h. A reação foi filtrada e o cloreto de tionilo foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em 800 ml de tolueno e reconcentrado in vacuo. Repousando durante a noite o resíduo cristalizou. Os cristais foram recolhidos e lavados com hexano para dar 296 g (64%) de 2-(p-tolil)benzonitrilo: pf 50,5-52,0°C;

RMN (CDCl_3) δ 2,42(s, 3H), 7,22-7,34 (m, 2H), 7,37-7,52 (m, 3H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H).

Uma amostra 286 g (1,48 mol) de nitrilo em bruto foi dissolvida em 1630 ml de tolueno e tratada com 377 g (1,8 mol) de azeto de trimetilestanho ao refluxo durante 24 horas. A reação foi arrefecida; a filtração deu 600 g de N-trimetilestanil-5-[2-(4'-metilbifen-2-iltetrazole: pf 271-272°C (dec.);

RMN (DMSO- d_6) δ 0,36(br t, $J=34$ Hz, 9H), 2,24(s, 3H), 6,89-7,06 (m, 4H), 7,35-7,55 (m, 4H).

O tetrazole trimetilestanilo em bruto foi suspenso em 4270 ml de tolueno e 287 ml de tetrahidrofurano anidro (THF) e foi tratado com 63,4 g (173 mol) de cloreto de hidrogénio anidro à temperatura ambiente sob azoto com agitação. A reacção foi deixada repousar durante a noite e foi filtrada; a recristalização a partir do tolueno deu 217 g (62%) de 5-[2-(4'-metilbifen-2-il)]tetrazole como um sólido: pf 149-152°C;

RMN (DMSO- d_6) δ 2,28(s, 3H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,62-7,72 (m, 2H).

Uma amostra de 200 g (0,85 mol) de tetrazole foi suspensa em 3,3 L de diclorometano e tratada com 262 g (0,91 mol) de cloreto de trifenilmetilo e 141 ml (1,0 mol) deu trietilamina anidra. A reacção foi agitada ao refluxo durante 3 horas sob azoto, lavada com água, seca ($MgSO_4$), e concentrada in vacuo. A recristalização deu 338 g (83%) de N-trifenilmetil-5-[2-(4'-metilbifen-2-il)]tetrazole como um sólido incolor: pf 170-173°C;

RMN ($CDCl_3$) δ 2,27(s, 3H), 6,86-6,96 (m, 6H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,09-7,52 (m, 12H), 7,86-7,94 (m, 1H).

O N-trifenilmetil tetrazole foi dissolvido em 4260 ml de tetracloreto de carbono e tratado com 126,4 g (0,71 mol) de N-bromossuccinimida (NBS) e 11,9 g (49 mmol) de peróxido de benzoilo ao refluxo durante 3,5 horas. A reacção foi filtrada e o solvente foi removido in vacuo. A recristalização a partir de tolueno deu 277 g (59%) de N-trifenilmetil-5-[2-(4'-bromometilbifen-2-il)]tetrazole como um sólido incolor: pf 140-142°C;

RMN (CDCl_3) δ 4,39(s, 2H), 6,85-6,95 (m, 7H), 7,06-7,15 (m, 4H), 7,22-7,43 (m, 9H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,94-8,01 (m, 1H).

O RMN indicou que este material só tinha 85% de pureza; continha 7% do composto dibromo correspondente (δ 6,50) e 8% de material de partida (δ 2,27); no entanto, não foram feitas tentativas adicionais de purificação e esta mistura foi utilizada em todas as subsequentes reações de alquilação.

Fase 4: Preparação de 5-butil-2,4-dihidro-4-[[2-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)](1,1'-bifenil)-4'-il]metil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

A 247 mg (1,75 mmol) de 5-butil-triazol-3-ona da Fase 2 em 17 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado gota a gota 1,6 ml de tetrabutóxido de potássio a 1 M em tetrahydrofurano. A solução resultante castanha clara foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, seguida da adição de 952 mg (1,7 mmol) de N-trifenilmetil-5-[2-(4'-bromometilbifen-2-il)]tetrazole da Fase 3 em duas porções, 30 min. independentemente. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora, temperada com 160 ml de ácido acético e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado (eluído com isopropanol-hexano, 1:7) para dar 270 mg (27%) de triazolona N-substituída como um sólido:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,85(t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H), 1,28 (septeto, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,53(quinteto, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 2,29(t, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 4,71(s, 2H), 6,90(d, $J=7,2\text{Hz}$, 6H) 7,01(d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,12(d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,2-7,4 (m, 10H), 7,4-7,55 (m, 2H), 7,9-8,0 (m, 1H), 9,0(s, 1H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 624(22), 568(4), 388(30), 382(18), 339(100).

Fase 5: Preparação de 2,5-dibutil-2,4-dihidro-4-[[2-(1-trifenil-metil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4'-il]metil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

A 240 mg (0,389 mmol) de triazolona N-substituída da Fase 4 em 4,5 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado 460 µL (0,46 mmol) de terc-butoxido de potássio a 1M em tetrahydrofurano. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, seguida da adição de 150 µL (1,32 mmol) de 1-iodobutano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante cerca de 1 hora, temperada com ácido acético e concentrada in vacuo. O resíduo foi filtrado através de uma almofada de gel de sílica (eluída com acetato de etilo-hexano, 1:3) para dar 255 mg (97%) de triazolona N,N'-dissubstituído como um óleo:

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,84(t, J=7,3Hz, 3H), 0,96(t, J=7,4Hz, 3H), 1,27(septeto, J=7,3Hz, 2H), 1,38(septeto, J=7,7Hz, 2H), 1,50(quin-teto, J=7,9Hz, 2H), 1,75(quinteto, J=7,5Hz, 2H), 2,28(t, J=8,0Hz, 2H), 3,80(t, J=7,3Hz, 2H), 4,70(s, 2H), 6,87-6,96 (m, 6H), 7,01(d, J=8,3Hz, 2H), 7,11(d, J=8,3 Hz, 2H), 7,20-7,40 (m, 10H), 7,40-7,53 (m, 2H), 7,88-7,95 (m, 1H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 680(20), 444(25), 410(20), 395(100), 381(15).

Fase 5: Preparação de 2,5-dibutil-2,4-dihidro-4-[[2-(1H-tetrazol-5-yl)][1,1'-bifenil]-4'-yl]metil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Uma solução de 245 mg (0,364 mmol) da triazolona N,N'-disubstituída da Fase 5 em 4 ml de ácido acético e 0,4 ml de água foi agitado à temperatura ambiente durante cerca de 17 horas e foi concentrado in vacuo. O resíduo oleoso foi dissolvido em bicarbonato de sódio saturado e lavado com três porções de 5 ml de éter-hexano. A camada aquosa foi acidificada até cerca de pH3 com ácido clorídrico a 3N e extraída com clorofórmio e acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados in vacuo para dar 150 mg (quantitativo) do composto do produto do exemplo 2 como um sólido:

¹H RMN (CDCl₃) δ 0,85(t, J=7,1, 6H), 1,15-1,42(m, 4H), 1,42-1,70[m (com dois quintetos a 1,50 e J=7,4 e 7,3Hz), 4H), 2,34(t, J=7,5Hz, 2H), 3,64(t, J=7,2Hz, 2H), 4,69(s, 2H), 7,06(q, J=8,1Hz, 4H), 7,27(largo s, 1H), 7,41(d, J=7,5Hz, 1H), 7,45-7,65(m, 2H), 7,82(d, J=7,2Hz, 1H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 432(20), 207(100), 178(25);

HRMS. calc. para M+H: 432,2512. Encontrado: 432,2510.

Processo geral: A Reacção de Triazolona com Reagente Alquilante e a Desprotecção de Tritil Tetrazole

Fase 1: Alquilação de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

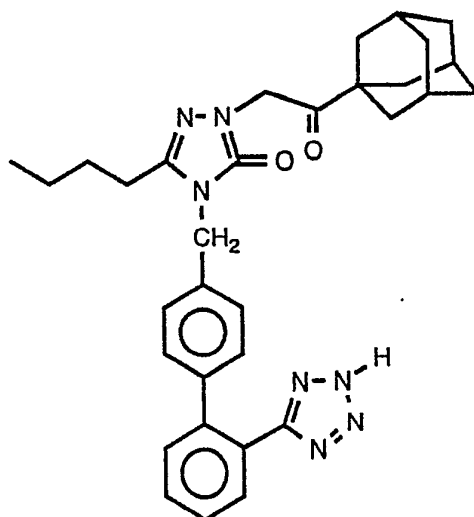
A uma solução de 0,4-0,5 mmol de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona (preparado no exemplo 2, fase 4) em 4-5 ml de N,N-dimetilformamida foi adicionado gota a gota 1,2 equivalente de potássio terc-butoxido (1,0 M em tetrahydrofurano), e a solução amarela resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura foi adicionado 1,5 equivalente de um apropriado reagente alquilante gota a gota (ou em porções, se for sólido). A resultante solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1-5 h, e concentrada in vacuo. O produto em bruto pode ser purificado em cromatografia de gel de sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano, para dar o produto alquilado puro. Na maioria dos casos, a mistura em bruto era suficientemente pura, e foi utilizada directamente para desprotecção na Fase 2.

Fase 2: Desprotecção de tritil tetrazole bifenilo triazolona

O produto alquilado obtido na Fase 1 foi dissolvido em 12 ml de ácido acético glacial e 1,2 ml de água. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas, e concentrada in vacuo. O resíduo sólido foi agitado com 5 ml de bicarbonato de sódio saturado e 10 ml de éter durante 10 minutos. A solução etérea foi removida e a camada aquosa foi lavada duas

vezes com éter fresco. A camada aquosa resultante foi acidificada com ácido clorídrico a 3 N para cerca de pH 3, e extraída com três porções de 10 ml de clorofórmio. Os extractos combinados foram secos (MgSO_4) e concentrados in vacuo. O óleo ou espuma resultante solidificou depois de repousar para dar o desejado tetrazolilbifenilo 2,5-dissubstituído-triazolona.

EXEMPLO #3



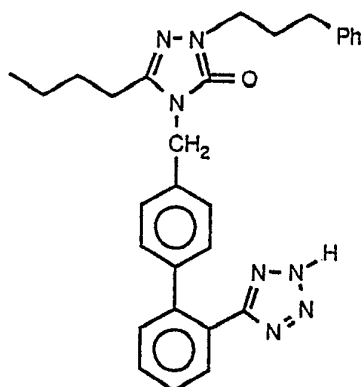
5-butil-2,4-dihidro-2-[2-oxo-2-[2-oxo-2-(triciclo[3,3,1,1,^{3,7}]de-
c-1-il)etil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4'-ilmetil]-3H-
-1,2,4-triazol-3-ona

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com agente alquilante (anteriormente descrito), 300 mg (0,486 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 4,5 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,574 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahydrofurano e 150 mg (0,584 mmol) de 1-adamentil bromometil cetona. O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 e o sólido resultante foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano para dar 180 mg (67%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,77(t, J=7,25Hz, 3H), 1,22(m, 2H), 1,38(quin-
teto, J=7,26, 2H), 1,67(br s, 6H), 1,80(br s, 3H), 2,37(t,
J=7,25Hz, 2H), 4,76(br s, 2H), 4,81(br s, 2H) 6,87(d, J=8,05Hz,
2H), 7,14(d, J=8,06, 2H), 7,48-7,60 (m, 2H), 7,60-7,72 (m, 2H),

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 552(35),
207(100), 178(40);

HRMS. Calc. para M+H: 552,3087. Encontrado: 552,3108.

EXEMPLO #4

5-butil-2,4-dihidro-2-(3-fenilpropil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

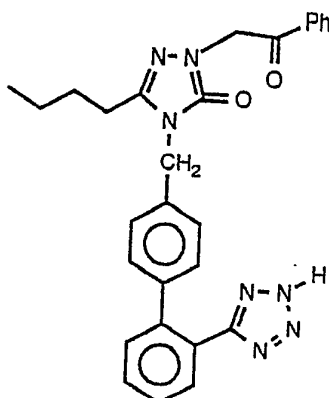
Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 300 mg (0,486 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 4,5 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,574 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahidrofurano e 89 μ L (0,583 mmol) de 1-bromo-3-fenilpropano. O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 para dar 218 mg (90%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,82 (t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,27 (septeto, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 1,50 (quinteto, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 2,01 (quinteto, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 2,31 (t, $J=7,66\text{Hz}$, 2H), 2,59 (t, $J=6,65\text{Hz}$, 2H), 3,75 (t, $J=6,85\text{Hz}$, 2H), 4,71 (br s, 2H), 6,95-7,30 (m, 9H), 7,30-7,60 (m, 3H), 7,68 (d, $J=7,25\text{Hz}$, 1H)

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 494(32), 207(100), 178(45);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}^+$: 494,2268. Encontrado: 494,2673.

EXEMPLO #5



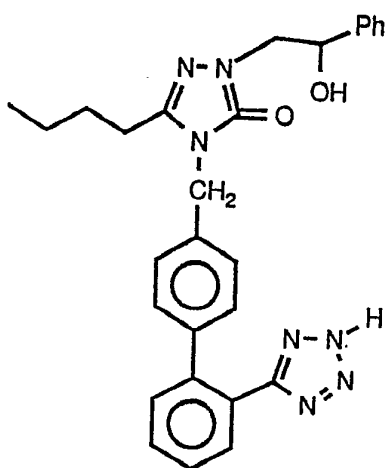
5-butil-2,4-dihidro-2-(2-oxo-2-feniletíl)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 550 mg (0,972 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 9 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 1,14 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahydrofurano e 215 mg (1,08 mmol) de 2-bromoacetofenona. Uma porção do produto alquilado (220 mg, 0,229 mmol) foi desprotegida seguindo o Processo Geral fase 2 para dar 127 mg (86%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,80(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,27(septeto, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 1,51(quinteto, $J=7,26\text{Hz}$, 2H), 2,36(t, $J=7,66\text{Hz}$, 2H), 4,74(br s, 2H), 5,17(br s, 2H), 7,02(br s, 4H), 7,30-7,65 (m, 6H), 7,79(d, $J=7,25\text{Hz}$, 1H), 7,86(d, $J=7,25\text{Hz}$, 2H)

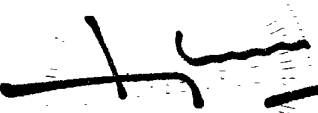
Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 494(17), 451(3), 376(8), 207(100);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 494,2304. Encontrado: 494,2300.

EXEMPLO #6

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-hidroxi-2-feniletíl)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

A uma solução de 400 mg (0,544 mmol) de tritil tetrazolilbifenil cetona do Exemplo 5 em 4 ml de metanol e 2 ml de tetrahidrofurano a 0°C foi adicionado 25 mg (0,661 mmol) de borohidreto de sódio em porções. A solução resultante foi agitada a 0°C durante 2 horas, e temperada com cloreto de amônio saturado. Os voláteis foram removidos in vacuo. A camada aquosa foi extraída com clorofórmio, seca (MgSO₄) e concentrada in vacuo para dar 380 mg (95%) do álcool desejado. Seguindo o processo geral fase 2, foi desprotegido 200 mg (0,271 mmol) do álcool obtido do processo descrito anteriormente, e o sólido resultante foi recristalizado para dar 102 mg (76%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

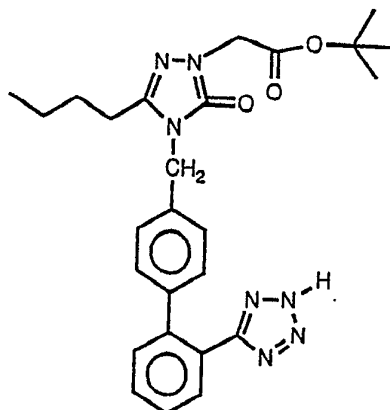
 -78-

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,77(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,10-1,28 (m, 2H), 1,28-1,45 (m, 2H), 2,34(t, $J=7,65\text{Hz}$, 2H), 3,73(dd, $J=13,7$, 6,0Hz, 1H), 3,85(dd, $J=13,7$, 7,7Hz, 1H), 4,74(br s, 2H), 4,88(q, $J=6\text{Hz}$, 1H), 5,54(d, $J=4,8\text{Hz}$, 1H), 6,97(d, $J=8,1\text{Hz}$, 2H), 7,04(d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,10-7,40 (m, 5H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 2H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 496(5), 478(12), 435(3), 207(100);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 496,2461. Encontrado: 496,2501.

EXEMPLO #7



1,1-dimetiletil-3-butil-2,4-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-
1)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-acetato

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 450 mg (0,728 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 8 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,87 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahidrofurano e 141 μ L (0,87 mmol) de bromoacetato terc-butilo. Uma porção do produto alquilado (240 mg, 0,328 mmol) foi desprotegida seguindo o Processo Geral fase 2 para dar 161 mg (76%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

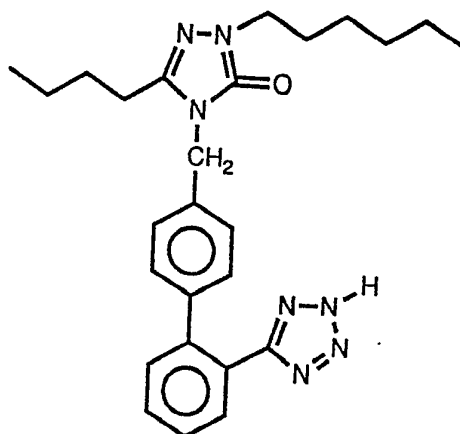
^1H RMN (CDCl_3) δ 0,88(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,35(m, 2H), 1,59(quinteto, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 2,43(t, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 4,43(s, 2H), 4,78(s, 2H), 7,18 (AB quarteto, $J=8,5\text{Hz}$, 4H), 7,41(d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,65 (m, 2H), 8,02 (dd, $J=7,7$, 1,2Hz, 1H)

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 496(39), 440(60), 412(45), 397(25), 235(22), 207(100), 192(40), 178(60);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 490,2567. Encontrado: 490,2598.

~~SECRET~~

EXEMPLO #8

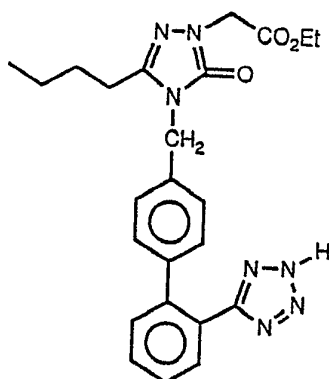


5-butil-2,4-dihidro-2-hexil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 250 mg (0,486 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 4 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,58 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahydrofurano e 145 µL (0,98 mmol) de 1-iodohexano. O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 e o sólido resultante foi recristalizado para dar 127 mg (57%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,7-0,9(m, 6H), 1,15-1,32(m, 8H), 1,41(q, J=7,25Hz, 2H), 1,5-1,7 (s, 2H), 2,37(t, J=7,26Hz, 2H), 3,64(t, J=6,85Hz, 2H), 4,79(s, 2H), 7,05(d, J=8,06Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,06Hz, 2H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 2H)

HRMS. Calc. para M+H: 460,2825. Encontrado: 460,2820.

EXEMPLO #9

3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-
-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-acetato de etilo

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 500 mg (0,81 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 7 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 1,06 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahydrofurano e 147 μ L (1,33 mmol) de bromoacetato de etilo. O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 para dar 336 mg (90%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,77(t, $J=7,65\text{Hz}$, 3H), 1,10-1,30 [m (com t em 1,17, $J=6,85\text{Hz}$), 5H], 1,41(quinteto, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 2,39(t, $J=7,65\text{Hz}$, 2H), 4,12(q, $J=6,9\text{Hz}$, 2H), 4,55(s, 2H), 4,83(s, 2H), 7,06(d, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 7,12(d, $J=8,46\text{Hz}$, 2H), 7,45-7,75 (m, 4H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 462(85), 446(10), 235(15), 207(100), 192(18);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 462,2254. Encontrado: 462,2277.

CCCCC1=NN(C(=O)O)N(C1)Cc2ccc(cc2)-c3ccccc3C4=NN=NN4

Acido 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)]-1,1'-bifenil]-4-ilmetil-1H-1,2,4-triazol-1-acético

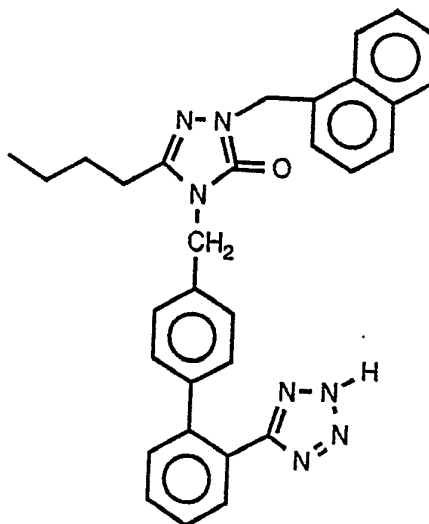
Uma mistura de 170 mg (0,368 mmol) de éster etílico do Exemplo 9 em 3,4 ml de tetrahydrofurano e 3,4 ml de hidróxido de lítio aquoso a 2N foi agitado à temperatura ambiente durante 2 horas. Os voláteis foram removidos in vacuo. A camada aquosa com porções de 4 ml de éter, e foi acidificada com ácido clorídrico a 3N para cerca de pH3. A mistura foi filtrada, e o sólido foi lavado com água. O sólido foi seco in vacuo para dar 100 mg (63%) do composto do produto desejado. O filtrado foi extraído com clorofórmio, seco ($MgSO_4$), concentrado in vacuo e triturado com éter para dar 50 mg adicionais (31%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,78(t, J=7,25Hz, 3H), 1,17-1,32 (m, 2H), 1,32-1,50 (m, 2H), 2,39(t, J=7,26Hz, 2H), 4,43(s, 2H), 4,82(s, 2H), 7,06(d, J=8,06Hz, 2H), 7,13(s, J=8,06Hz, 2H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,58-7,7 (m, 2H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 440(25),
429(12);

HRMS. Calc. para $M+H$: 434,1941. Encontrado: 434,1977.

EXEMPLO #11

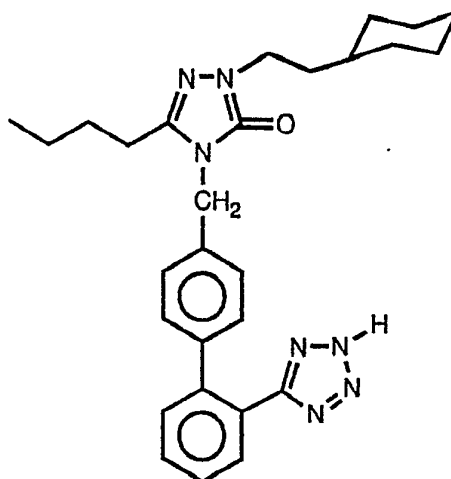


5-butil-2,4-dihidro-2-(1-naftalenil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil-1,2,4-triazol-3-ona

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 250 mg (0,405 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil-1,2,4-triazol-3-ona em 4 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,5 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahidrofurano e 134 mg (0,606 mmol) de 1-(bromometil) naftaleno. O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 para dar 159 mg (76%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,73(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,1-1,25 (m, 2H) 1,25-1,4(m, 2H), 2,34(t, $J=7,66\text{Hz}$, 2H), 4,84(s, 2H), 5,31(s, 2H), 7,05(d, $J=6,46\text{Hz}$, 2H), 7,12(d, $J=7,06\text{Hz}$, 2H), 7,36(d, $J=6,45\text{Hz}$, 1H), 7,40-7,65 (m, 7H), 7,80-8,0 (m, 2H), 8,18-8,3 (m, 1H);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 516,2512. Encontrado: 516,2534.

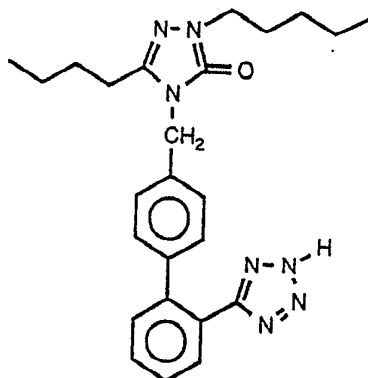
EXEMPLO #12

5-butyl-2-(2-ciclohexiletil)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 250 mg (0,405 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 3 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,53 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahidrofurano e 100 mg (0,523 mmol) de 2-ciclohexil etilbrometo. O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 para dar 165 mg (84%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,77(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 0,8-0,95 (m, 2H) 1,0-1,3(m, 6H), 1,3-1,8(m, 9H), 2,37(t, $J=7,65\text{Hz}$, 2H), 3,67(t, $J=7,26\text{Hz}$, 2H), 4,79(s, 2H), 7,07(d, $J=8,46\text{Hz}$, 2H), 7,10(d, $J=8,46\text{Hz}$, 2H), 7,45-7,60 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 2H);

HRMS. Calc. para $M+H$: 486,2981. Encontrado: 486,3012.

EXEMPLO #13

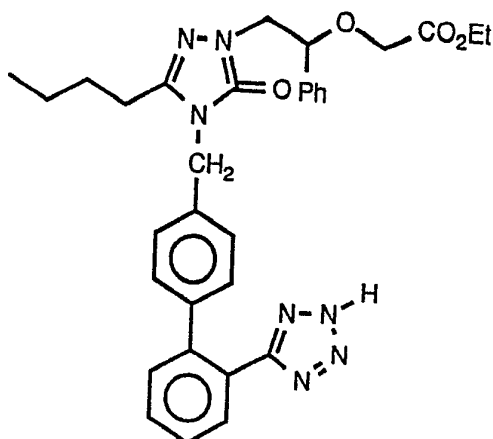
5-butil-2,4-dihidro-2-pentil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bi-fenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 250 mg (0,41 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 3 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,53 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahydrofurano e 70 mg (0,354 mmol) de 1-iodopetano. O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 para dar 110 mg (60%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,7-0,9(m, 6H), 1,13-1,32(m, 6H), 1,41(quinteto, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 1,61(quinteto, $J=6,9\text{Hz}$, 2H), 2,37(t, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 3,64(t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 4,77(s, 2H), 7,05(d, $J=8,46\text{Hz}$, 2H), 7,11(d, $J=8,46\text{Hz}$, 2H), 7,45-7,6(m, 2H), 7,60-7,7(m, 2H);

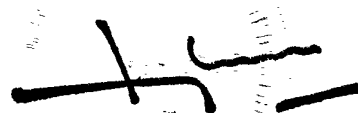
Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 446(68), 235(10), 207(100), 192(20), 178(20);

HRMS. Calc. para $M+H$: 446,2668. Encontrado: 446,2705.

EXEMPLO #14

[2-[3-butyl-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)]1,1'-bi-fenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1-feniletoxilacetato de etilo

A uma solução de 160 mg (0,217 mmol) de hidroxifenetilo tritiltetrazolilbifenilo triazolona obtida do Exemplo 6 em 4 ml de tetrahidrofurano seco foi adicionado 18 mg (0,45 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo) em uma porção, e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. Depois da evolução do gás estar completa, foi adicionado 76µL (0,866 mmol) de bromoacetato de etilo. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, e temperada com cloreto de amônio saturado. A mistura foi concentrada in vacuo, dissolvida em clorofórmio e lavada com água. A camada aquosa foi extraída com três porções de 10 ml de clorofórmio, e os extractos combinados foram secos (MgSO₄) e concentrados in vacuo para dar o produto alquilado em bruto. Seguindo o Processo Geral fase 2 o produto alquilado foi desprotegido para dar 105 mg (83%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

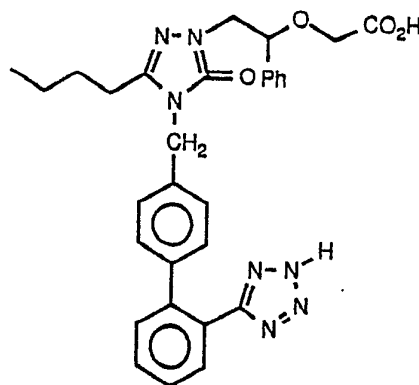
 -87-

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,75(t, $J=7,64\text{Hz}$, 3H), 1,06-1,46 [m(com t a 1,12, $J=7,25\text{Hz}$), 7H], 2,31(t, $J=7,65\text{Hz}$, 2H), 3,70-4,20(m, 5H), 4,73(s, 2H), 4,82(d, $J=6,9\text{Hz}$, 1H), 6,91(d, $J=8,05\text{Hz}$, 2H), 6,95-7,20 [m(com d a 7,01, $J=8,06\text{Hz}$), 3H], 7,20-7,40(m, 5H), 7,45-7,75 (m, 4H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 582(10), 478(18), 235(15), 207(100), 192(48), 178(28);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 582,2829. Encontrado: 582,2832.

EXEMPLO #15



Ácido [2-[3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)]1-
1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1-feniletoxilacét-
ico

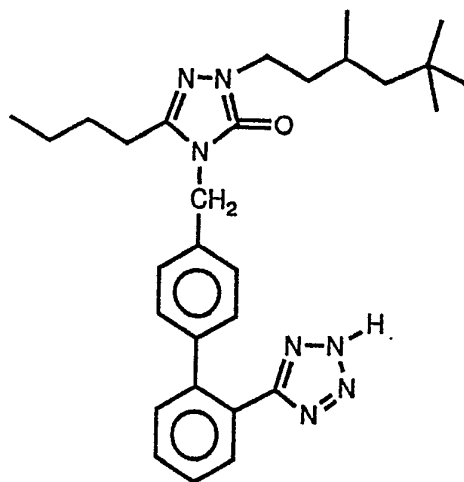
Uma mistura de 80 mg (0,138 mmol) de éster do exemplo 14 em 1,7 ml de tetrahydrofurano e 1,7 ml de hidróxido de lítio a 2N foi agitado à temperatura ambiente durante 3 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo*, e a solução aquosa foi lavada com três porções de éter. A solução aquosa resultante foi acidificada com ácido clorídrico a 3 N, extraída com clorofórmio, seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo sólido foi recristalizado a partir do acetato de etilo/hexano para dar 72 mg (94%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,75(t, $J=7,26\text{Hz}$, 3H), 1,06-1,48(m, 4H), 2,30(t, $J=7,05\text{Hz}$, 2H), 3,70-4,15 (m, 4H), 4,65-4,90 [m(com s, a 4,71, $J=8,46\text{Hz}$), 3H], 6,88(d, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 6,95-7,18 [m(com d a 7,10, $J=8,46\text{Hz}$), 3H], 7,20-7,40(m, 5H), 7,45-7,75(m, 4H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 554(8), 478(12), 450(5), 235(10), 207(100), 192(30), 178(25);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}^+$: 554,2516. Encontrado: 554,2536.

EXEMPLO #14



5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-2-(3,5,5-trimetilhexil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona

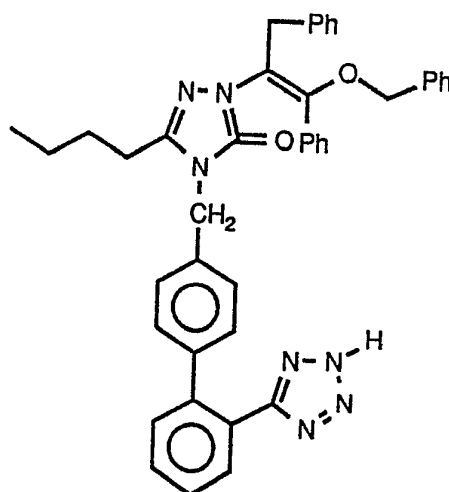
Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 250 mg (0,405 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 2,5 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,43 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahydrofurano e 100 mg (0,483 mmol) de 3,5,5-trimetil-1-bromohexano. O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 para dar 176 mg (87%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,70-0,95(m,15H), 1,02(dd, $J=13,2, 5,7\text{Hz}$, 1H), 1,16(dd, $J=13,2, 2,8\text{Hz}$, 1H), 1,29(septeto, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 1,35-1,6(m, 4H), 1,60-1,77(m, 1H), 2,36(t, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 3,55-3,75(m, 2H), 4,68(br s, 2H), 7,07 (AB quarteto, $J=7,7\text{Hz}$, 4H),

7,40(d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,49(t, $J=7,25\text{Hz}$, 1H), 7,57(t, $J=7,26\text{Hz}$, 1H), 7,86(d, $J=7,25\text{Hz}$, 1H);

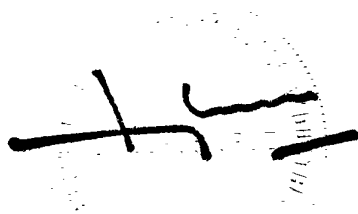
Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 502(28), 444(5), 403(3), 235(5), 207(100), 192(20), 178(20);

HRMS. Calc. para $M+H$: 502,3294. Encontrado: 502,3295.

EXEMPLO #17

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-fenil-2-(fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E--etenil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

A uma solução de 100 mg (0,136 mmol) de fenilacetil tritiltetrazolilbifenilo triazolona do exemplo 5 em 1,5 ml de terahidrofurano seco foi adicionado 10 mg (0,25 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo) e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos. Depois da evolução do gás estar completa, foi adicionado 30 µL (0,25 mmol) de brometo de benzilo. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas, temperada com cloreto de amônio, evaporada e processada com água e clorofórmio. O produto bruto foi cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano, para dar 70 mg (56%) do produto de composto desejado de tritil protegido como um óleo:

 -92-

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,74(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,10(septeto, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 1,37(quinteto, $J=7,65\text{Hz}$, 2H), 2,12(t, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 3,85(s, 2H), 4,63(s, 2H), 4,74(s, 2H), 6,73(d, $J=8,06\text{Hz}$, 2H) 6,80-7,00(m, 27H), 7,93(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H).

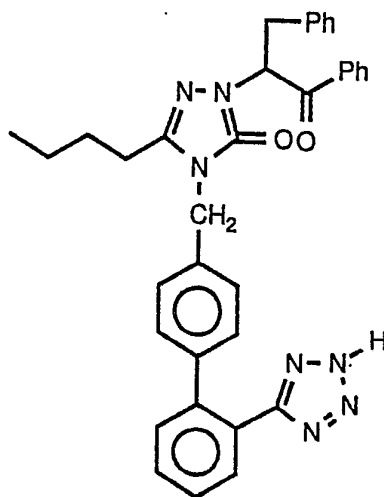
Seguindo o processo geral fase 2, 70 mg (0,076 mmol) do produto alquilado foi desprotegido, e o óleo resultante foi cristalizado a partir de acetato de etilo/éter/hexano para dar 46 mg (90%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,78(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,18(septeto, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,41(quinteto, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 2,24(t, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 3,67(s, 2H), 4,50(s, 2H), 4,55(s, 2H), 6,69(d, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 6,91(d, $J=8,46\text{Hz}$, 2H), 7,00-7,20(m, 9H), 7,45(td, $J=7,65$, 1,2Hz, 1H), 7,55(td, $J=7,65$, 1,2Hz, 1H), 7,85(td, $J=7,66$, 1,21Hz, 1H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 674(15), 582(8), 554(3), 325(5), 297(20), 235(8), 207(100), 192(50), 178(40);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 674,3243. Encontrado: 674,3302.

EXEMPLO #18



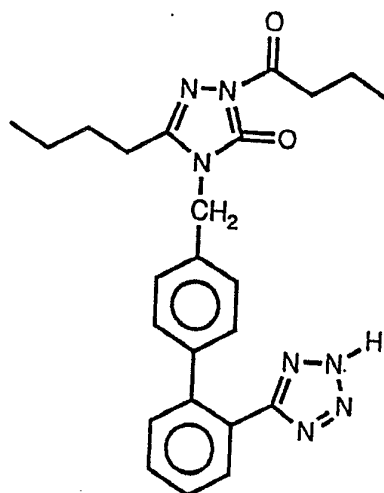
2-(1-benzoyl-2-phenylethyl-5-butyl-2,4-dihidro-4-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

A uma solução de 0,24 ml (0,36 mmol) de diisopropilmina de lítio (tetrahydrofurano a 1,5M, Aldrich) a -20°C foi adicionada uma solução de 105 mg (0,143 mmol) de fenacilo tritilitetrazolilbifenilo triazolona do Exemplo 5 em 2,5 ml de tetrahydrofurano seco através de uma cânula. A solução resultante foi agitada fria durante 10 minutos. A solução foi adicionado 25µL (0,21 mmol) de brometo de benzilo, e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente duante 2 horas. A reação foi temperada com cloreto de amônio, evaporada e processada com água e cloreto de metileno. O produto bruto foi cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano, para dar 106 mg (90%) do produto desejado tritilo protegido. Seguindo o Processo Geral fase 2 o produto alquilado foi desprotegido para dar 60 mg (80%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,75(t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H), 1,00-1,45 (m, 4H), 1,83-2,00(m, 1H), 2,00-2,20(m, 1H), 3,36(dd, $J=13,3$, 4,4Hz, 1H), 3,85(t, $J=12,9\text{Hz}$, 1H), 4,99(dd, $J=10,9$, 3,6Hz, 1H), 5,11(AB quarteto, $J=17,7\text{Hz}$, 2H), 7,0-7,7(m, 14H), 7,90 (d, $J=7,26\text{Hz}$, 4H),

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 584(15), 325(60), 260(100), 207(10);

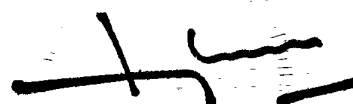
HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 584,2774. Encontrado: 584,2794.

EXEMPLO #19

5-butil-2,4-dihidro-2-(1-oxobutil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 150 mg (0,243 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 1,5 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,26 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahydrofurano e 60 μ L (0,367 mmol) de anidrido butírico. O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2, o produto em bruto foi cristalizado a partir de acetato de etilo/hexano para dar 92 mg (85%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,89(t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H), 1,00(t, $J=7,26\text{Hz}$, 3H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,55-1,70(m, 2H), 1,77(q, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 2,4(t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 2,92(t, $J=7,26\text{Hz}$, 2H), 4,84(s, 2H),

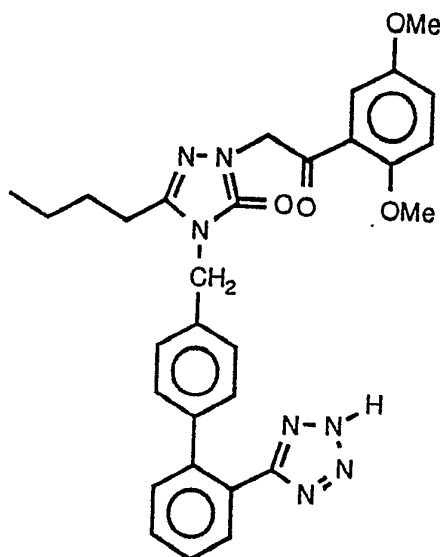
 -96-

7,18-7,32(m, 2H), 7,35-7,45(m, 1H), 7,45-7,65(m, 2H),
8,05-8,15(m, 1H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 468(33),
446(45), 376(100), 235(45), 207(100), 192(42);

HRMS. Calc. para M+H: 446,2304. Encontrado: 446,2351.

EXEMPLO #20



5-butil-2,4-dihidro-2-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetil]-4-[2'-(-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 600 mg (0,971 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 6 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 1,17 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahydrofurano e 310 mg (1,20 mmol) de brometo 2,5-dimetoxifenacilo. O produto em bruto foi recristalizado a partir de acetato de etilo/éter/hexano para dar 750 mg (97%) do produto desejado tritilo protegido. Seguindo o Processo Geral fase 2, 200 mg do produto alquilado foi desprotegido, e o produto em bruto foi recristalizado para dar 110 mg (79%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

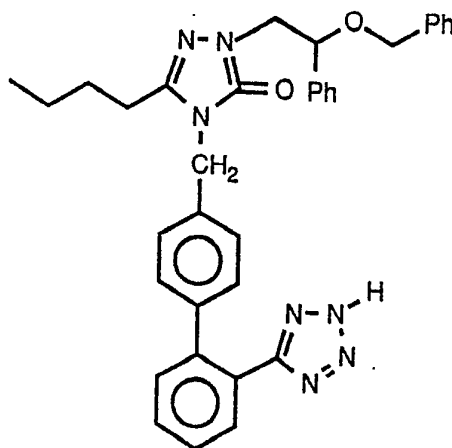
^1H RMN (CDCl_3) δ 0,85(t, $J=7,65\text{Hz}$, 3H), 1,32(septeto, $J=7,65\text{Hz}$, 2H), 1,58(quinteto, $J=7,65\text{Hz}$, 2H), 2,41(t, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 3,75(s, 3H), 4,82(s, 2H), 5,15(s, 2H), 6,92(d, $J=9,27\text{Hz}$, 1H), 7,09(dd, $J=8,87$, 3,2Hz, 1H), 7,15(d, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 7,21(d, $J=8,06$, 2H), 7,33-7,6(m, 4H), 7,92(dd, $J=8,06$, 1,2Hz, 1H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 576(13), 554(38), 207(100), 165(63);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 554,2516. Encontrado: 554,2567.

~~SECRET~~ -99-

EXEMPLO #21



5-butyl-2,4-dihidro-2-[2-fenil-2-(fenilmetoxi)etil]-4-[2'-(-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

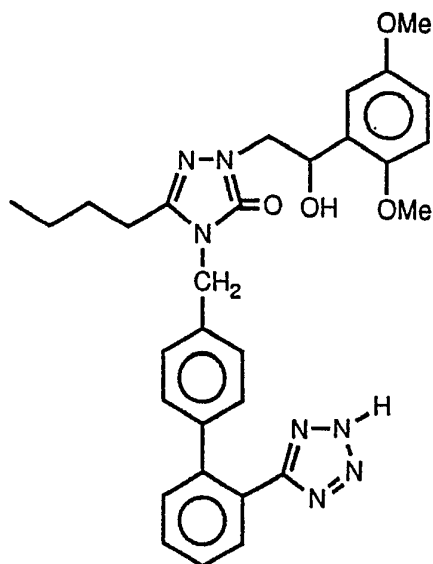
A uma solução de 148 mg (0,210 mmol) de tritil tetrazolilbifenil fenilhidroxietil triazolona em bruto do exemplo 6 em 4 ml de tetrahidrofurano foi adicionado 18 mg (0,201 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo), e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos. Depois da evolução do gás estar completa, foi adicionado 50µL (0,42 mmol) de brometo de benzilo. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, temperada com cloreto de amônio, e concentrada in vacuo. O resíduo foi processado com água e cloreto de metileno para dar 200 mg do produto em bruto alquilado. Seguindo o Processo Geral fase 2 o produto alquilado foi desprotegido para dar 120 mg (quantitativo) do composto do produto desejado como um sólido branco:

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,75(t, J=7,25Hz, 3H), 1,10-1,38(m, 2H), 1,35(quinteto, J=7,66Hz, 2H), 2,34(t, J=7,65Hz, 2H), 3,77(dd, J=14,1, 5,44Hz, 1H), 4,03(dd, J=13,07, 8,46Hz, 1H), 4,21(d, J=12,1Hz, 1H), 4,39(d, J=12,1Hz, 1H), 4,70-4,82 [m(com s, a 4,76), 4H), 6,99(br s, 4H), 7,10-7,43(m, 10H), 7,43-7,72(m, 4H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 586, 478(18), 243(100), 207(88);

HRMS. Calc. para M+H: 586,2930. Encontrado: 586,2979.

EXEMPLO #22



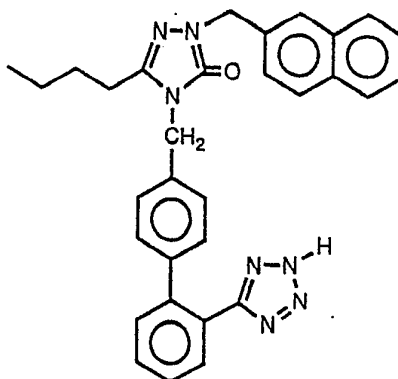
5-butil-2,4-dihidro-2-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

A uma solução de 250 mg (0,314 mmol) de tritil protegido bifênil dimetoxifenacilo triazolona do Exemplo 21 em 3 ml de metanol e 6 ml de tetrahydrofurano a 0°C foi adicionado 16 mg (0,423 mmol) de borohidreto de sódio em uma porção. A solução resultante foi agitada fria durante 1 hora, temperada com cloreto de amônio, e vaporada. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo/cloreto de metileno, 3:1, para dar 246 mg (98%) do produto desejado tritilo protegido. Seguindo o Processo Geral fase 2, 71 mg (0,089 mmol) do produto alquilado foi desprotegido para dar 50 mg (quantitativo) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,88(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,25-1,42(m, 2H), 1,50-1,63(m, 2H), 2,42(t, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 3,67(s, 3H), 3,81(s, 3H), 4,0-4,25(m, 2H), 4,76(s, 2H), 5,13-5,25(m, 1H), 6,70-6,83 (m, 2H), 6,92-7,00 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,45-7,65(m, 2H), 7,96-8,08 (m, 1H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 578(35), 538(90), 510(3), 495(6), 235(12), 207(100), 192(30), 178(30);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 566,2672. Encontrado: 566,2691.

EXEMPLO #23

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-naftalenilmetil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

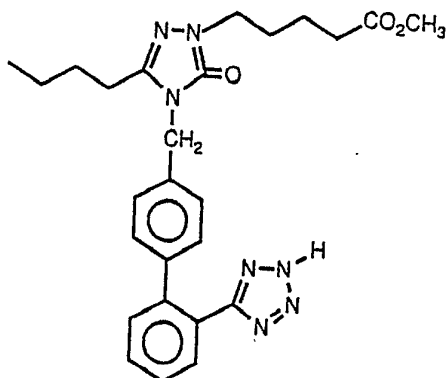
Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 150 mg (0,243 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 3 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,3 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahydrofurano e 81 mg (0,367 mmol) de 2-(bromometil) naftaleno. O produto em bruto foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 e o produto bruto foi recristalizado para dar 125 mg (quantitativo) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,81(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,27(septeto, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 1,50(quinteto, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 2,34(t, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 4,69(s, 2H), 5,04(s, 2H), 6,95-7,10(m, 7H), 7,55-7,8(m, 5H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 516(25), 326(30), 242(25), 207(100), 192(30), 178(35), 141(100);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 516,2512. Encontrado: 516,2455.

EXEMPLO #24



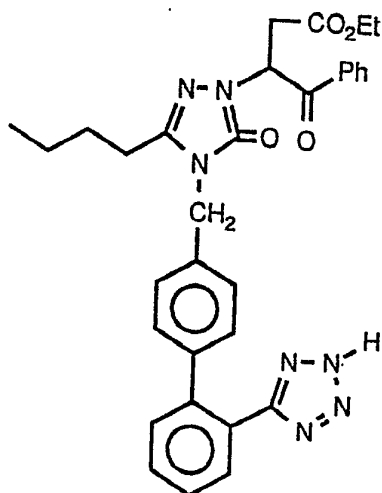
3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-pentanoato de metilo

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 150 mg (0,243 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 3 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,3 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahidrofurano e 52 μ L (0,36 mmol) de 5-bromovalerato de metilo. O produto em bruto foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 para dar 115 mg (97%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,89(t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H), 1,35(septeto, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 1,50-1,68(m, 4H), 1,75(quinteto, $J=8,04\text{Hz}$, 2H), 2,32(t, $J=7,5\text{Hz}$, 2H), 2,42(t, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 3,62(s, 3H), 3,76(t, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 4,78(s, 2H), 7,17(d, $J=7,96\text{Hz}$, 2H), 7,22(d, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 7,42(dd, $J=7,4$, 1,5Hz, 1H), 7,50-7,68(m, 2H), 8,02(dd, $J=7,7$, 1,2Hz, 1H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 490(20), 430(8), 235(8), 207(100), 192(30), 178(50);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}^+$: 490,2567. Encontrado: 490,2570.

EXEMPLO #25

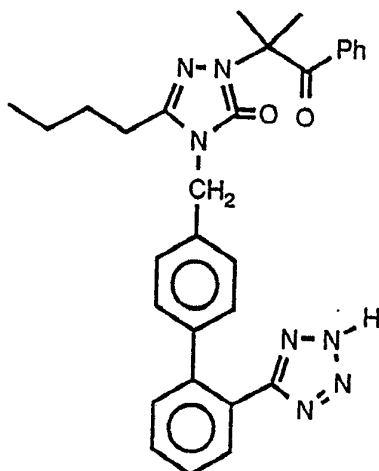
E-benzilo-3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-
[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-propionato de etilo

A uma solução de 0,56 ml (0,84 mmol) de diisopropilamida (em tetrahydrofurano a 1,5M, Aldrich) a -78°C foi adicionada uma solução de 348 mg (0,473 mmol) de fenacil tritiltetrazolilbifenilo triazolona do exemplo 5 em 2 ml de tetrahydrofurano seco por via de cânula. A solução resultante foi agitada fria durante 10 minutos. A solução foi adicionado 63µL (0,568 mmol) de bromoacetato de etilo, e a solução resultante foi agitada fria durante 15 minutos, depois foi lentamente aquecida para -30°C durante um período de 30 minutos. A reação foi temperada com ácido clorídrico a 1N, agitada até à temperatura ambiente, e processada com água e cloreto de metileno. O produto bruto foi cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo/hexano, para dar 82 mg (21%) do produto desejado tritilo protegido. Seguindo o Processo Geral 2 o produto alquilado foi desprotegido, e o produto em bruto foi cromatografado sobre gel

de sílica (eluyendo com isopropanol-hexano-ácido acético, 65:32:3) para dar 30 mg (55%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (DMSO d_6) δ 0,66(t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H), 0,86(quinteto, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 1,05(septeto, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 1,15(t, $J=6,73\text{Hz}$, 3H), 2,27(t, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 2,95(dd, $J=16,3$, 6,9Hz, 1H), 3,14(dd, $J=16,3$, 7,2Hz, 1H), 4,05(q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 4,79(s, 2H), 6,00(t, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 6,84(d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 6,99(d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,15-7,40(m, 3H), 7,40-7,60(m, 4H), 7,88(d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 580,2672. Encontrado: 580,2714.

EXEMPLO #26

2-(1-benzoyl-1-metiletil)-5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetra-
zol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 100 mg (0,162 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 2 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,2 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahidrofurano e 41 µL (0,24 mmol) de 2-bromo isobutirofenona. A mistura de reação foi adicionado 15 mg (0,38 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo), e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas. A mistura foi concentrada in vacuo e cromatografada sobre gel de sílica (eluído com acetato de etilo-hexano) para dar 30 mg (24%) do produto tritilo protegido:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,84(t, $J=7,31\text{Hz}$, 3H), 1,18-1,32 (m, 2H), 1,47(quinteto, $J=7,46\text{Hz}$, 2H), 1,90(s, 6H), 2,29(t, $J=7,7\text{Hz}$, 2H), 4,55(s, 2H), 6,59(d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 6,89(d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 6,89(d, $J=7,7\text{Hz}$, 6H), 6,97(d, $J=8,08\text{Hz}$, 2H), 7,15-7,48(m, 12H), 7,48-7,55(m, 3H), 7,78(d, $J=7,2\text{Hz}$, 2H), 7,90-7,98(m, 1H);

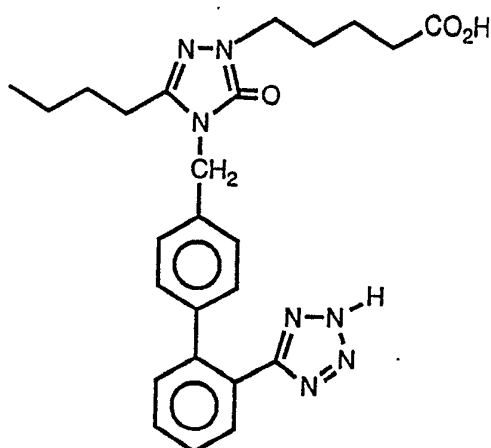
O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 e o produto em bruto foi recristalizado para dar 16 mg (80%) do composto do produto desejado como um sólido branco;

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,85(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,30(septeto, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 1,52(quinteto, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 1,78(s, 6H), 2,39(t, $J=8,05\text{Hz}$, 2H), 4,50(s, 2H), 6,55(d, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 6,87(d, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 7,15-7,30(m, 2H), 7,30-7,42(m, 2H), 7,45-7,70(m, 4H), 7,85-7,95(m, 1H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 544(20), 522(20), 416(5), 235(5), 207(100), 192(45), 178(30);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}^+$: 522,2617. Encontrado: 522,2658.

EXEMPLO #27



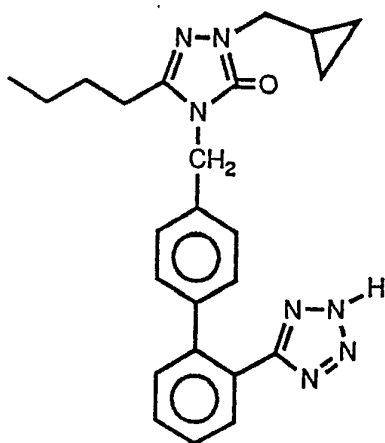
Ácido 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bi-fenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-pentanóico

Uma mistura de 80 mg (0,163 mmol) de éster do exemplo 24 em 3 ml de tetrahidrofurano e 3 ml de hidróxido de lítio a 2N foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo*, e a solução aquosa foi lavada com três porções de éter. A solução aquosa resultante foi acidificada com Ácido clorídrico a 3N, extraída com clorofórmio, seca (MgSO_4) e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano para dar 74 mg (94%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,78(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,10-1,53(m, 6H), 1,63(quinteto, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 2,22(t, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 2,37(t, $J=7,66\text{Hz}$, 2H), 3,65(d, $J=6,85\text{Hz}$, 2H), 4,79(s, 2H), 7,06(d, $J=8,46\text{Hz}$, 2H), 7,12(d, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 7,45-7,72(m, 4H), 11,7-12,3 (br s, 1H);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 476,2410. Encontrado: 476,2411.

EXEMPLO #28



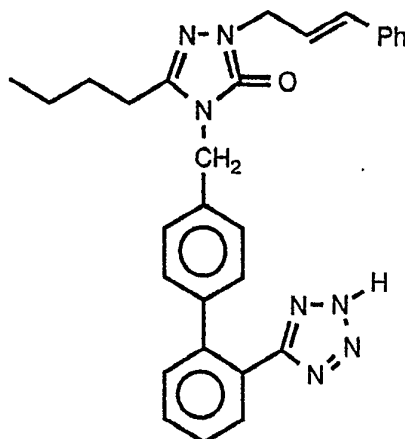
5-butil-2-(ciclopropilmetil)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 200 mg (0,324 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 4 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir a 0°C com 0,39 mmol de terc-butoxido de potássio em tetrahydrofurano e 47 µL (0,48 mmol) de bromometilo ciclopropano durante 1,5 horas e à temperatura ambiente durante 2 horas. O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 para dar 131 mg (94%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,28(q, J=4,8Hz, 2H), 0,44(q, J=5,6Hz, 2H), 0,79(t, J=7,25Hz, 3H), 1,00-1,08(m, 1H), 1,24(septeto, J=7,65Hz, 2H), 1,42(quinteto, J=7,25Hz, 2H), 2,39(t, J=7,25Hz, 2H), 3,54(d, J=6,9Hz, 2H), 7,49(s, 2H), 7,06(d, J=8,05Hz, 2H), 7,12(d, J=8,06Hz, 2H), 7,45-7,75(m, 4H);

HRMS. Calc. para M+H: 430,2355. Encontrado: 430,2395.

EXEMPLO #29



5-butil-2,4-dihidro-2-(3-fenil-2E-propenil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

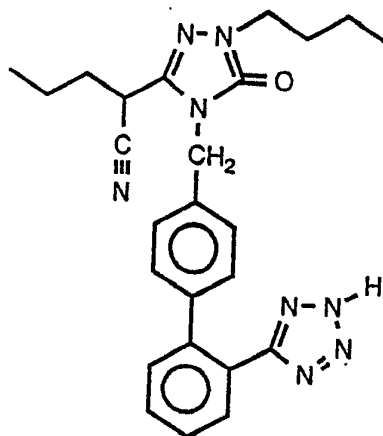
Seguindo o processo geral para fazer reagir uma triazolona com um agente alquilante (descrito anteriormente), 150 mg (0,243 mmol) de 5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1-trifenilmetil-1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona em 3 ml de N,N-dimetilformamida foi feito reagir com 0,3 mmol de terc-butóxido de potássio em tetrahydrofurano e 72 μ L (0,366 mmol) de brometo de cinamilo. O produto alquilado foi desprotegido seguindo o Processo Geral fase 2 e o produto em bruto foi cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com isopropanol/hexano/ácido acético, para dar 60 mg (50%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN (DMSO- d_6) δ 0,78(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,24(septeto, $J=7,66\text{Hz}$, 2H), 1,42(quinteto, $J=7,65\text{Hz}$, 2H), 2,40(t, $J=7,65\text{Hz}$, 2H), 4,46(d, $J=5,24\text{Hz}$, 2H), 4,82(s, 2H), 6,31(dt, $J=16,1$, 5,6Hz, 1H), 6,49(d, $J=16,1\text{Hz}$, 1H), 7,07(d, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 7,15(d, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 7,20-7,75(m, 9H);

Espectro de massa (FAB) m/e (intensidade relativa) 492(38), 464(3), 476(3), 243(12), 267(87), 178(20), 117(100);

HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 492,2512. Encontrado: 492,2542.

EXEMPLO 30



1-butyl-4,5-dihidro-5-oxo-4-propil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-acetonitrilo

Fase 1: Bromação de 3,5-dibutil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona

Uma solução de 2,0 g (2,97 mmol) de tritil tetrazolil-bibenil dibutil triazolona (preparado no Exemplo 2, fase 5), 0,63 g (3,56 mmol) de N-bromossuccinimida, e 60 mg (0,36 mmol) de azoisobutironitrilo em 200 ml de tetracloreto de carbono desgasificado foi agitada a 65°C durante 1 hora, arrefecida e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado para dar 1,35 g (61%) de bromobutilo triazolona:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,72(t, $J=7,65\text{Hz}$, 3H), 0,94(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 1,10-1,145(m, 3H), 1,75(quinteto, $J=7,66\text{Hz}$, 2H), 1,95-2,20(m, 2H), 3,83(t, $J=7,25\text{Hz}$, 2H), 4,34(t, $J=6,85\text{Hz}$, 1H), 4,65(d, $J=6,85\text{Hz}$, 1H), 5,12(d, $J=16,1\text{Hz}$, 1H) 6,85-6,95(m, 6H), 7,01(d, $J=8,46\text{Hz}$, 1H), 7,10(d, $J=8,05\text{Hz}$, 2H), 7,20-7,40(m, 10H), 7,40-7,53(m, 2H), 7,85-7,95(m, 1H).

Fase 2: Preparação de 1-butil-4,5-dihidro-5-oxo- α -propil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)]1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-acetonitrilo

Uma mistura de 226 mg (0,3 mmol) do produto bromado da fase 1, 38 mg (0,776 mmol) de cianeto de sódio, e 0,3 ml de água em 4,5 ml de N,N-dimetilformamida foi agitada à temperatura ambiente durante 23 horas. A mistura resultante foi concentrada in vacuo e foi cromatografada sobre gel de sílica (eluindo com acetato de etilo/hexano) para dar 178 mg (85%) de triazolona cianobutilo como um sólido branco:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,75(t, $J=7,25\text{Hz}$, 3H), 0,94(t, $J=7,26\text{Hz}$, 3H), 1,15-1,5(m, 4H), 1,53-1,85(m, 4H), 3,34(dd, $J=8,86$, 6,05Hz, 1H), 3,82(t, $J=7,26\text{Hz}$, 2H), 4,73(t, $J=15,7\text{Hz}$, 1H), 4,99(d, $J=15,7\text{Hz}$, 1H), 6,85-6,98(m, 6H), 7,02(d, $J=8,46\text{Hz}$, 2H), 7,11(d, $J=8,06\text{Hz}$, 2H), 7,20-7,40(m, 10H), 7,4-7,55(m, 2H), 7,85-7,95(m, 1H).

Seguindo o Processo Geral da fase 2, 80 mg(0,114 mmol) de cianobutil triazolona foi desprotegida e cromatografada (eluindo com isopropanol/hexano/ácido acético) para dar 48 mg (92%) do composto do produto desejado como um sólido branco:

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,74(t, $J=7,3\text{Hz}$, 3H), 0,89(t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,29(quinteto, $J=7,3\text{Hz}$, 4H), 1,40-1,73(m, 4H), 3,73(t, $J=6,96\text{Hz}$, 2H), 4,44(dd, $J=7,9$, 5,7Hz, 1H), 4,91(AB quarteto, $J=16,4\text{Hz}$, 2H), 7,10(d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,18(d, $J=8,1\text{Hz}$, 2H), 7,45-7,78(m, 4H).

PF (FAB) m/e (intensidade realtiva) 457(18), 429(5), 235(10), 192(8), 149(25), 147(100);

HRMS. calculado para $\text{M}+\text{H}^+$: 457,2464. Encontrado: 457,2521.

AVALIACÃO BIOLÓGICAEnsaio A: Actividade de Ligação a Angiotensina II

Os compostos do invento foram testados relativamente à capacidade de se ligarem ao receptor de angiotensina II dos músculos lisos utilizando uma preparação de membrana uterina de ratazana. A angiotensina II (AII) foi adquirida a partir de Peninsula Labs. A ^{125}I -angiotensina II (actividade específica de 2200 Ci/mmol) foi adquirida a partir de Du Pont-New England Nuclear. Outros produtos químicos foram obtidos a partir de Sigma Chemical Co. Este ensaio foi levado a cabo de acordo com o método de Douglas *et al* [*Endocrinology*, 106, 120-124 (1980)]. As membranas uterinas de ratazanas foram preparadas a partir de tecido recente. Todos os procedimentos foram levados a cabo a 4°C. Os úteros foram despojados de gordura e homogeneizados em solução salina tamponada com fosfato a pH 7,4 contendo EDTA 5 mM. O homogenato foi centrifugado a 1 500 x g durante 20 min, e o sobrenadante foi recentrifugado a 100 000 x g durante 60 min. A pelete foi ressuspensa em tampão constituído por EGTA 2 mM e Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) até uma concentração final de proteína de 4 mg/ml. Os tubos de ensaio foram carregados com 0,25 ml de uma solução contendo MgCl_2 5 mM, EDTA 2 mM, 0,5% de albumina de soro bovino, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 e ^{125}I -AII (aproximadamente 10^5 cpm) na ausência ou na presença de ligando não marcado. A reacção foi iniciada por meio da adição de proteína de membrana e a mistura foi incubada a 25°C durante 60 min. A incubação foi terminada com Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) arrefecido por gelo e a mistura foi filtrada para separar o peptídeo marcado ligado à membrana do ligando livre. O tubo de incubação e o filtro foram lavados com tampão arrefecido por gelo. Os filtros foram ensaiados relativamente à radioactividade num contador gamma

Micromedic. A ligação não específica foi definida como sendo a ligação na presença de 10 μ M de AII não marcado. A ligação específica foi calculada como sendo a ligação total menos a ligação não específica. A afinidade de ligação ao receptor de um composto antagonista de AII foi indicada pela concentração (CI_{50}) do antagonista de AII testado, o qual originou 50% de deslocamento do ^{125}I -AII total especificamente ligado do receptor de AII de alta afinidade. Os dados de ligação foram analisados por meio de ajustamento da curva não linear dos mínimos quadrados. Os resultados são apresentados na Tabela I.

Ensaio B: Resposta dos Músculos Lisos Vasculares In Vitro relativamente à AII

Os compostos do invento foram testados relativamente à actividade antagonista em anéis aórticos de coelhos. Coelhos brancos machos da Nova Zelândia (2-2,5 kg) foram sacrificados utilizando uma dose excessiva de pentobarbital e sangrados através das artérias carótidas. A aorta torácica foi removida, limpa da gordura aderente e do tecido conjuntivo e em seguida cortada em segmentos anelares de 3 mm. O endotélio foi removido dos anéis por meio de deslizamento suave de um pedaço de papel de filtro enrolado dentro do lúmen do vaso. Os anéis foram em seguida colocados num banho de tecido envolvido com água, mantido a 37°C, entre extremidades móveis e fixas de um fio de aço inoxidável com a extremidade móvel ligada a um transdutor Grass FT03 acoplado a um polígrafo Grass Model 8 para se registar as respostas de forças isométricas. O banho foi cheio com 20 ml de solução de Krebs oxigenada (95% de oxigénio/5% de dióxido de carbono) com a seguinte composição (mM): 130 NaCl, 15 $NaHCO_3$, 15 KCl, 1,2 NaH_2PO_4 , 1,2 $MgSO_4$, 2,5 $CaCl_2$, e 11,4 glucose. As preparações foram equilibradas durante aproximadamente uma hora

antes de se colocar nos anéis um grama de tensão passiva. As curvas de concentração de angiotensina II-resposta foram em seguida registadas (3×10^{-10} a 1×10^{-5} M). Cada concentração de AII foi deixada provocar a sua contracção máxima, e em seguida a AII foi removida por lavagem repetidamente durante 30 minutos antes do re-desafio com uma concentração mais elevada de AII. Os anéis da aorta foram expostos ao antagonista de teste a 10^{-5} M durante 5 minutos antes do desafio com AII. Foram utilizados segmentos adjacentes do mesmo anel da aorta para todas as curvas de concentração-resposta na presença ou na ausência do antagonista de teste. A eficácia do composto de teste foi expressa em termos de valores de PA_2 e foram calculados de acordo com H.D. Schild [Br. J. Pharmacol. Chemother., 2, 189-206 (1947)]. O valor de PA_2 é a concentração do antagonista que aumenta o valor da CE_{50} para a AII de um factor de 2. Cada antagonista de teste foi avaliado em anéis de aorta provenientes de dois coelhos. Os resultados são apresentados na Tabela I.

Ensaio C: Resposta ao Ensaio Pressor Intraduodenal In Vivo relativamente aos antagonistas de AII

Ratazanas macho Sprague-Dawley pesando 225-300 g foram anestesiadas com Inactin (100 mg/kg, i.p.) e foram implantados cateteres na traqueia, artéria femoral, veia femoral e duodeno. A pressão arterial foi registada a partir do cateter da artéria femoral num registador gráfico Gould (Gould, Cleveland, OH). O cateter da veia femoral foi utilizado para injeções de angiotensina II, mecamilamina e atropina. O cateter traqueal permitiu a desobstrução das vias respiratórias, e o cateter duodenal foi utilizado para administração intraduodenal (i.d.) dos compostos de teste. Depois da cirurgia, as ratazanas foram deixadas a equilibrar durante 30 minutos. Mecamilamina (3 mg/kg, 0,3 ml/kg)

e atropina (400 µg/kg, 0,3 ml/kg) foram em seguida administradas i.v. para produzirem bloqueamento do gânglios. Estes compostos foram administradas de 90 em 90 minutos ao longo de todo o procedimento de teste. A angiotensina II foi administrada em dose bolus i.v. (30 ng/kg em solução salina com 0,5% de albumina de soro bovino, 0,1 mg/kg) de 10 em 10 minutos três vezes ou até o aumento na pressão arterial produzida se situar dentro de 3 mmHg durante duas injeções consecutivas de AII. Foi calculada a média das últimas duas injeções de AII e foi tomada como resposta pressora à AII de controlo. Dez minutos depois da injeção de AII final de controlo, o composto de teste (dissolvido em bicarbonato de sódio) foi administrado i.d. numa dose de 30 mg/kg num volume de 0,2 ml. As injeções de angiotensina II foram em seguida administradas 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 e 120 minutos, depois da administração do composto de teste e foi monitorizada a resposta da pressão arterial. A resposta à AII foi calculada como percentagem da resposta de controlo e em seguida é calculada a percentagem de inibição como 100 menos a percentagem da resposta de controlo. A duração da acção do composto de teste foi definida como o tempo desde o pico de percentagem de inibição até 50% do pico. Foi testado, em cada ratazana, um composto numa dada dose. Cada composto de teste foi testado em duas ratazanas e foi calculada a média dos valores para as duas ratazanas. Os resultados são apresentados na Tabela I.

Ensaio D: Resposta ao Ensaio Pressor Intra-gástrico In Vivo relativamente aos antagonistas de AII

Ratazanas macho Sprague-Dawley pesando 225-300 g foram anestesiadas com meto-hexital (30 mg/kg, i.p.) e foram implantados cateteres na artéria e veia femorais. Os cateteres foram formar um túnel subcutaneamente até sair dorsalmente, posterior à

cabeça e entre as omoplatas. Os cateteres foram cheios com heparina (1 000 unidades/ml de solução salina). As ratazanas foram recolocadas na sua gaiola e deixadas com alimento para ratazanas habitual e água ad libitum. Depois da recuperação total da cirurgia (3-4 dias), as ratazanas foram colocadas em cabos Lucite e a linha arterial foi ligada a um transdutor de pressão. A pressão arterial foi registada num polígrafo Gould (mmHg). A angiotensina II foi administrada em dose bolus 30 ng/kg através do cateter venoso dada num volume de 50µL com 0,2 ml de fluxo de solução salina. A resposta pressora em mm Hg foi medida pela diferença da pressão arterial pre-injecção até à pressão máxima conseguida. A injeção de AII foi repetida todos os 10 minutos até três injeções consecutivas produzirem respostas dentro de 4 mmHg de cada uma. Foi tomada a média destas três respostas e representada a resposta do controlo à AII. O composto em teste foi suspenso em 0,5% de metilcelulose em água e foi administrado por meio de sonda. O volume administrado foi de 2 ml/Kg de peso corporal. A dose normalizada foi de 3 mg/Kg. Injeções de bolus de angiotensina II foram dadas a 30, 45, 60, 75, 120, 150, e 180 minutos depois da sonda. A resposta pressora à AII foi medida num determinado instante. As ratazanas foram então postas de novo nas suas gaiolas para testes futuros. Deixam-se passar um mínimo de três dias entre cada teste. A percentagem de inibição foi calculada para cada instante a seguir à sonda pela seguinte fórmula: $[(\text{Resposta de Controlo} - \text{Resposta num determinado instante}) / \text{Resposta controlo}] \times 100$. Os resultados são referidos no Quadro I.

QUADRO I

Actividade dos compostos de fórmula I de Angiotensina II in vivo e in vitro

Composto de teste Exemplo #	¹ Ensaio A	² Ensaio B	³ Ensaio C e D	
	IC ₅₀ (nM)	pA ₂	Inibição (%)	Duração (min.)
1*	101	7,0	93	60-100
2*	4,9	9,2	100	>200
2			50	>180
3	25	8,1	NT	NT
4	18	8,0	40	180
5	7,9	8,5	20	180
6	3,6	8,3	15	>180
7	16	7,1	20	30
8	8,7	8,9	NT	NT
9	9	7,8	NT	NT
10	91	7,8	NT	NT
11	50	7,7	NT	NT
12	18	7,9	NT	NT
13	5,6	9,0	NT	NT
14	180	8,3	NT	NT
15	30	8,6	40	>180
16	35	7,9	NT	NT
17	480	NT	NT	NT
18	5,800	NT	NT	NT
19	66	8,2	NT	NT
20	21	8,0	NT	NT
21	280	7,7	NT	NT

22	22	8,1	NT	NT
23	280	6,5	NT	NT
24	4,4	9,4	NT	NT
25	36	7,8	NT	NT
26	43	7,7	NT	NT
27	12	8,0	NT	NT
28	15	8,0	NT	NT
29	290	6,6	NT	NT
30	48	7,7	NT	NT

NT = Não testado

¹Ensaio A: Actividade de ligação a Angiotensina II

²Ensaio B: Resposta do músculo liso vasculares in vitro

³Ensaio C: Resposta da pressão intraduodenal in vivo para Compostos dos Exemplos #1* e #2*.

Ensaio D: Resposta pressora intragástrica in vivo para Compostos do Exemplo #2-30.

É também abrangida por este invento uma classe de composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos com a Fórmula I em associação com um ou mais veículos e/ou diluentes e/ou adjuvantes (colectivamente aqui referidos como materiais "veículo") farmacêuticamente aceitáveis e, se desejado, outros ingredientes activos. Os compostos do presente invento podem ser administrados por qualquer via apropriada, de preferência sob a forma de uma composição farmacêutica adaptada a essa via, e numa dose eficaz para o tratamento pretendido. Doses terapeuticamente eficazes dos compostos do presente invento requeridas para evitar ou fazer parar o progresso da situação médica são rapidamente calculadas por qualquer especialista nesta técnica. Os compostos e composições podem, por exemplo, ser administrados intravascularmente, intraperitonealmente, subcutaneamente, intramuscularmente ou topicamente.

Para administração oral, a composição farmacêutica pode apresentar-se sob a forma de, por exemplo, um comprimido, cápsula, suspensão ou líquido. A composição farmacêutica é de preferência preparada sob a forma de unidade de dosagem contendo uma quantidade particular do ingrediente activo. Exemplos dessas unidades de dosagem são comprimidos ou cápsulas. Estes podem vantajosamente conter uma quantidade de ingrediente activo variando entre cerca de 1 e 250 mg, de preferência entre cerca de 25 e 150 mg. Uma dose diária apropriada para um ser humano pode variar amplamente dependendo da situação do doente e de outros factores. Contudo, uma dose variando entre cerca de 0,1 e 3 000 mg/kg do peso corporal, particularmente entre cerca de 1 e 100 mg/kg de peso corporal, pode ser apropriada.

O ingrediente activo pode também ser administrado por injeção como uma composição em que, por exemplo, solução salina, soluções de dextrose ou água podem ser usadas como um veículo

apropriado. Uma dose diária apropriada varia entre cerca de 0,1 e 100 mg/kg do peso corporal injectada por dia em doses múltiplas dependendo da doença a ser tratada. Uma dose diária preferida variaria entre cerca de 1 e 30 mg/kg do peso corporal. Os compostos indicados para a terapia eficaz serão de preferência administrados numa dose diária variando geralmente entre cerca de 0,1 mg e cerca de 100 mg por quilograma do peso corporal por dia. Uma dosagem mais preferida variará entre cerca de 1 mg e cerca de 100 mg por quilograma do peso corporal. A mais preferida é uma dosagem variando entre cerca de 1 e cerca de 50 mg por quilograma do peso corporal por dia. Uma dose apropriada pode ser administrada em sub-doses múltiplas por dia. Estas sub-doses podem ser administradas em formas de unidade de dosagem. Tipicamente, uma dose ou sub-dose pode conter de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de composto activo por forma de unidade de dosagem. Uma dosagem mais preferida conterà de cerca de 2 mg a cerca de 50 mg do composto activo por forma de unidade de dosagem. A mais preferida é uma forma de dosagem contendo de cerca de 3 mg a cerca de 25 mg de composto activo por unidade de dosagem.

O regime de dosagem para o tratamento de uma situação de doença com os compostos e/ou composições deste invento é seleccionado de acordo com uma série de factores, incluindo o tipo, idade, peso, sexo e situação médica do paciente, a gravidade da doença, a via de administração, e o composto particular utilizado, apresentando assim uma variação muito ampla.

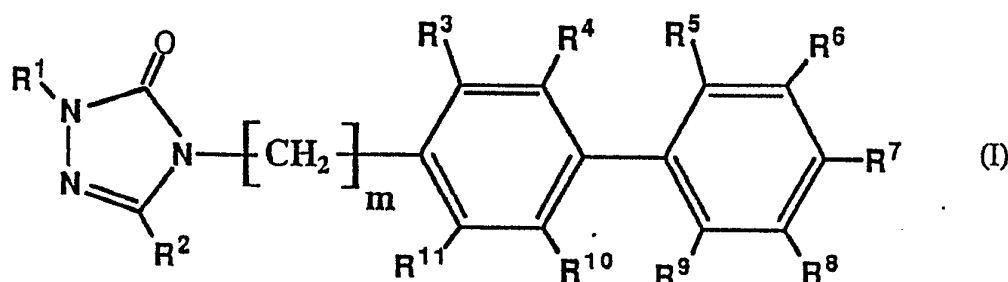
Para fins terapêuticos, os compostos deste invento são habitualmente combinados com um ou mais adjuvantes apropriados para a via de administração indicada. Se administrados per os, os compostos podem ser misturados com lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcancóicos, ésteres alquílicos de celulose, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio,

óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, gelatina, goma de acácia, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, e/ou álcool polivinílico, sendo então prensados em comprimidos ou encapsulados para conveniente administração. Essas cápsulas ou comprimidos podem conter uma formulação para libertação controlada como pode ser proporcionada numa dispersão do composto activo em hidroxipropilmetil-celulose. As formulações para administração parentérica podem apresentar-se sob a forma de soluções ou suspensões para injeção estéreis isotónicas aquosas ou não aquosas. Estas soluções e suspensões podem ser preparadas a partir de pós ou grânulos estéreis tendo um ou mais veículos ou diluentes mencionados para utilização em formulações para administração oral. Os compostos podem ser dissolvidos em água, polietileno-glicol, propileno-glicol, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, álcool benzílico, soluções de cloreto de sódio, e/ou várias soluções tampão. Outros adjuvantes e modos de administração são bem e amplamente conhecidos na técnica farmacêutica.

Embora este invento tenha sido descrito no que se refere a apresentações específicas, os pormenores destas apresentações não devem ser entendidos como limitações.

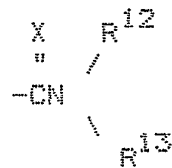
REIVINDICAÇÕES

1a - Processo para a preparação de um composto de fórmula I:



em que m é um número seleccionado desde um a quatro, inclusive;

em que R¹ é seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E-etenoilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, aralcoxicarbonilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiotocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alquiltiotiocarbonilo, ariltiocarbonilo, ariltiotiocarbonilo, aralquiltiocarbonilo, alquiltiocarbonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo e radicais de fórmula

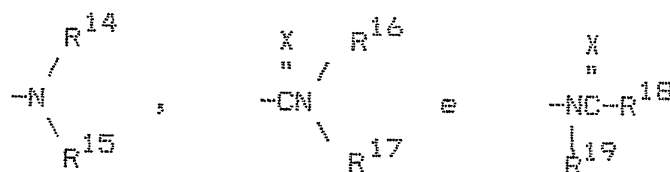


em que cada um de R^{12} e R^{13} são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, e arilo, e em que R^{12} e R^{13} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico poderá adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que cada um de R^{12} e R^{13} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo de cinco membros do anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos assim como átomos do anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, azoto e enxofre, com a condição de que quando X for átomo de oxigénio, então R^{12} e R^{13} não podem ser seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo;

em que cada um de R^2 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxialquilo, carboxi-alcóxialquilo, aralcóxialcenilo, aróilalquilo, aralcóxialquilo, aralcenilo, cianoalquilo, formilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aróilo, ariloxi, aralcóxi, aralcóxicarbonilo, alcóxialquilo,

alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo, ariloxi-alquilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, alquiltiocarbonilo, aralquiltiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino e amido de fórmulas



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{14} e R^{15} tomados em conjunto, R^{16} e R^{17} tomados em conjunto e R^{18} e R^{19} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que cada um de R^{14} e R^{15} tomados em conjunto e cada um de R^{16} e R^{17} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos assim como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

e em que cada um de R^3 até R^{11} pode adicionalmente ser seleccionado independentemente a partir de hidróxi e porções ácidas da fórmula:

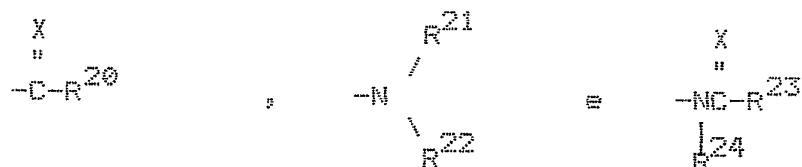


em que n é um número seleccionado a partir de zero até de três, inclusive, e em que A é um grupo ácido seleccionado para conter pelo menos um átomo hidrogénio ácido, e os derivados de amida, éster e sais das referidas porções ácidas;

em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, aralquilo, e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

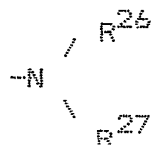
e em que qualquer um dos anteriores R^1 até R^{19} , grupos Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidróxi, alquilo, alcenilo, alcinilo, aralquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, halo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aralquiltio, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aroilo, cicloalcenilo, ciano, cianamino, nitro, alquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxilo,

mercapto, mercaptocarbonilo, alquiltio, ariltio, alquiltiocarbonilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino e amido da fórmula



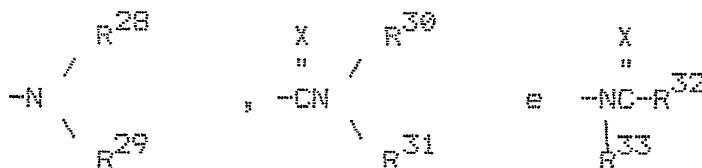
em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que R^{20} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{25} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre e R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é adicionalmente seleccionado independentemente a partir de radicais amino e amido da fórmula



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

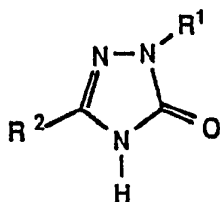
em que cada R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo, e arilo, e em que cada um de R^{21} e R^{22} tomados em conjunto e cada um de R^{23} e R^{24} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical amino ou amido, cujo grupo heterocíclico pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que cada R^{21} e R^{22} tomados em conjunto e cada R^{26} e R^{27} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionado a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

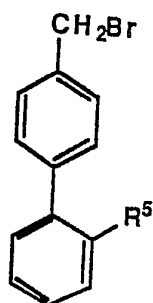
ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

caracterizado por:

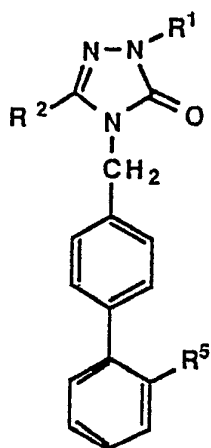
- se fazer reagir um composto de fórmula



com uma base; seguido por reacção com um composto de fórmula

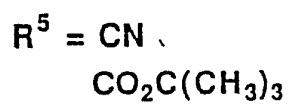
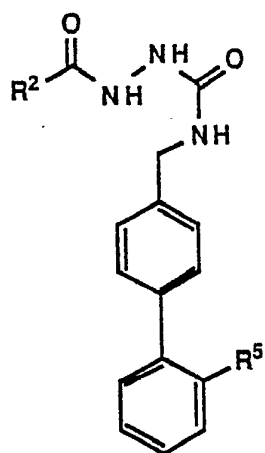


- se fazer reagir um composto

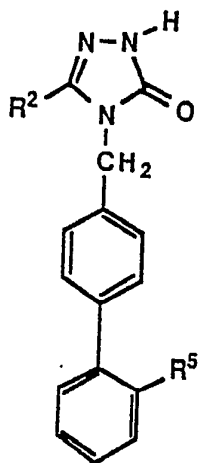


com ácido trifluoroacético quando $R^5 = \text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$;
 com HOAc quando $R^5 = \text{CN}_4\text{CPh}_3$;
 ou com Me_3SnN_3 quando $R^5 = \text{CN}$;

- Se ciclizar um composto de fórmula



- Se fazer reagir um composto de fórmula

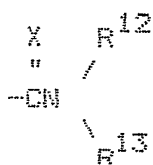


seguido de alquilação com R^1X ;

em que todos os radicais tem os significados anteriormente referidos.

2a - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, cicloalcinilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, alquiltiocarbonilo, ariltiocarbonilo, ariltiotiocarbonilo, aralquiltiocarbonilo, aralquilsulfonilo e radicais de fórmula



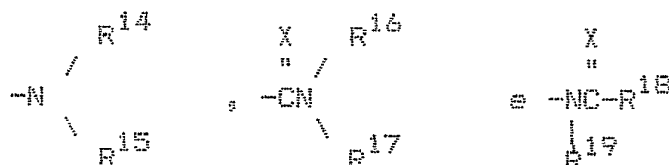
em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, aralquilo e arilo, com a condição de que quando X for um átomo de oxigénio, então R^{12} e R^{13} não podem ser seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxi-alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalcoxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcoxialcenilo, aroialquilo, aralcoxialquilo, alcenilo, cianoalquilo, alcoksi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcinilo, ciano, carboxilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonil, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarbonilo, mercapto, alquilsulfoniloxi, aralquilsulfoniloxi, arilsulfonilo e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

em que cada um de R^3 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoksi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonil, mercaptotiocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiotiocarbonilo, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarbonilo,

aralquiltiocarboniltio, mercapto, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo e arilsulfonilo, e radicais amino e amido de fórmula



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, aralquilo, arilo;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de porções ácidas de fórmula



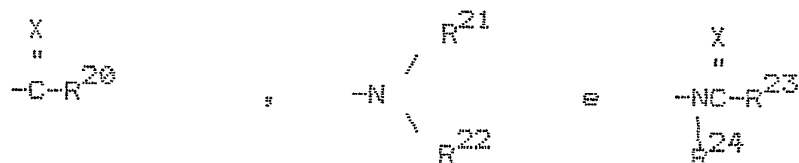
em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive;

em que A é um grupo ácido seleccionado a partir de ácidos contendo um ou mais átomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e em que o referido grupo ácido é seleccionado para conter pelo menos um átomo hidrogénio ácido, e derivados amida, éster e sal das referidas porções ácidas;

em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo tendo um ou

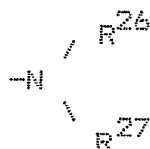
mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

e em que qualquer um dos anteriores grupos R^1 até R^{19} , Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidróxi, alquilo, alcenilo, aralquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino e amido de fórmula



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que R^{19} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{23} e



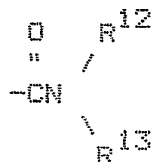
em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre e R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcenoilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3A - Processo de acordo com a Reivindicação 2 caracterizado por se preparar um composto em que m é um;

em que R¹ é seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenilo, 1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, Ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, aralcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, mercaptocarbonilo, cicloalcinilo, aralquilsulfonilo e radicais amido da fórmula

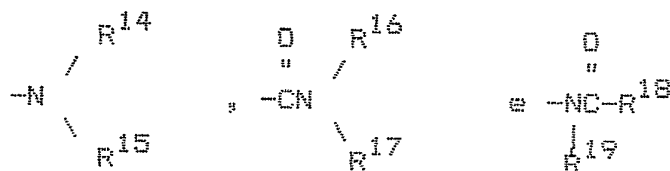


em que cada um de R¹² e R¹³ é seleccionado independentemente a partir de cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

em que R² é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo,

alcoxicarbonilalcoxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcoxialce-
nilo, aroialquilo, aralcoxialquilo, aralcenilo, cianoalquilo,
alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialqui-
lo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxial-
quilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcinilo, carboxi-
lo, alquilcarboniloxi, alquiltio, ariltio, aralquiltio, aralquil-
tiocarboniltio, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo, e arilsulfo-
nilo;

em que cada um de R^3 até R^{11} é independentemente seleccionado a
partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo,
haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo,
ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarboni-
lo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo,
alquilcarboniloxi, mercaptocarbonil, alcoxicarboniloxi, alquil-
tio, ariltio, aralquiltio, mercapto, alquilsulfonilo, aralquil-
sulfonilo e arilsulfonilo, e radicais amino e amido de fórmula



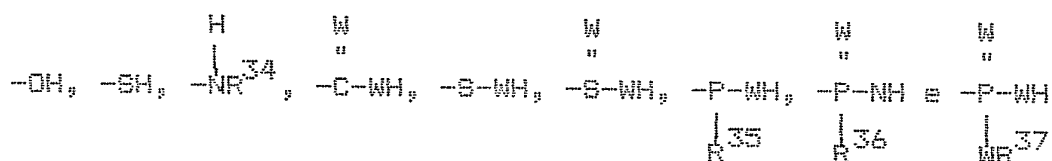
em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é independen-
te-mente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo,
ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo,
cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser uma porção ácida adicional-
mente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas
de fórmula



em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive;

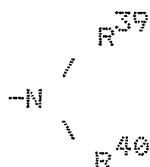
em que A é seleccionado a partir de ácido carboxílico e bisisoteres de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo de oxigénio, átomo de enxofre e NR^{38} ;

em que cada R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo;

em que cada um de R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de radical amino da fórmula



em que cada R^{39} e R^{40} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, e arilo, e em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo

heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, cujo grupo heterocíclico pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical amino e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

em que cada um de R^{35} e R^{36} pode adicionalmente ser seleccionado independentemente a partir de hidroxil, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, aralquiltio e aralcoxi;

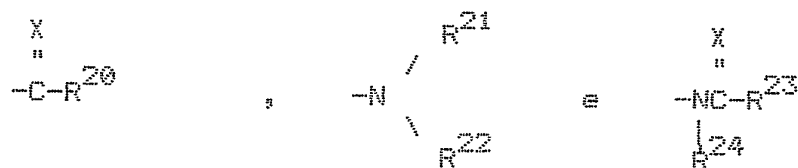
e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos;

em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos ácidos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de desde quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel heterocíclico contém pelo menos um heteroátomo seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligada a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos heterocíclicos;

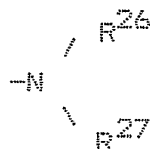
em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, arilo e aralquilo;

e em que qualquer dos anteriores R^1 até R^{19} e R^{34} até R^{40} , grupos Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo, alcenilo, aralquilo, hidroxialquilo, halo, oxo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, e alquiltiocarbonilo, e radicais amino e amido de fórmula



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que R^{20} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{25} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre;

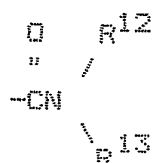
em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcancóilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo,

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

4a - Processo de acordo com a Reivindicação 3 caracterizado por se preparar um composto em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenilo, 1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanoico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, mercaptocarbonilo, aralquilsulfonilo e radicais de fórmula



em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquil-amino, hidroxialquilalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxialquilo, carboxialcóxialquilo, aralcóxialcenilo, aroilalquilo, aralcóxialquilo, aralcenilo, cianalquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcóxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, carboxilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo, e arilsulfonilo;

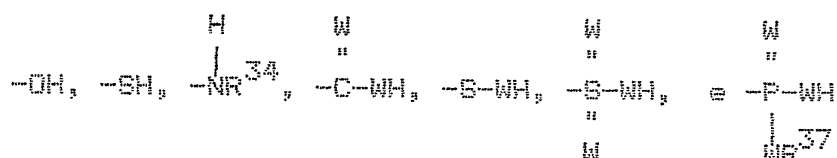
em que cada um de R^3 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcóxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, aralquiltio e mercapto;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser uma porção ácida adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas da fórmula



em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive;

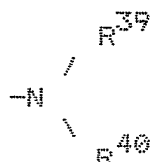
em que A seleccionado a partir de ácido carboxílico e bioisoste-
res de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo
de oxigénio, átomo de enxofre e NR³⁸;

em que cada R³⁴, R³⁷ e R³⁸ é independentemente seleccionado a
partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo,
haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e
aralquilo;

em que cada um de R³⁴, e R³⁷ pode ser adicionalmente seleccionado
independentemente a partir de um radical amino da fórmula



em que cada R³⁹ e R⁴⁰ é independentemente seleccionado a partir
de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalqui-
lo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, e arilo, e em
que R³⁹ e R⁴⁰ tomados em conjunto podem formar um grupo heterocí-
clico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de
azoto do referido radical amino, cujo grupo heterocíclico pode
adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros do
anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, átomos de
azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou
parcialmente insaturado;

em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical amino e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como átomos do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos;

em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos ácidos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de desde quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel contém pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir átomos de oxigénio, enxofre e azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligado a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos heterocíclicos ácidos;

em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, arilo e aralquilo;

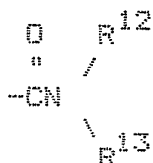
em que cada um de R^1 até R^{19} , R^{34} e R^{37} até R^{40} , Y e A independentemente podem ser substituídos em qualquer posição substituível por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, hidroxi, halo, oxo, haloalquilo, alcoxicarbonilo, ciano, nitro,

alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

58 - Processo de acordo com a Reivindicação 4 caracterizado por se preparar um composto em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetioxfenil)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarbonil-etilo substituído por benzoil, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, aralcenilo, acetonitrilo, aralquilsulfonilo e radicais amido de fórmula



em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilalo, alcoxi-alquilo, fenalquilo e fenilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, policicloalquilo,

policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxialquilo, carboxialcóxialquilo, aralcóxialcenilo, aróilalquilo, aralcóxialquilo, aralcenilo, cianoalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, ariloxi, aralcóxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, ariloxialquilo, aróiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, alquiltio, ariltio, aralquiltio e arilsulfonilo;

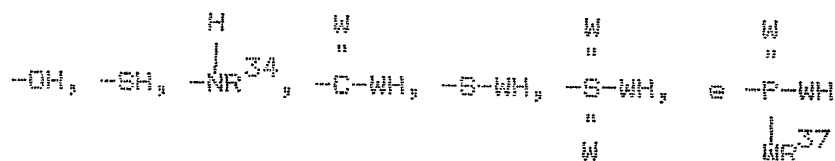
em que cada um de R^3 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, alcóxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalquilo, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alcenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, e mercapto;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser uma porção ácida adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas da fórmula



em que n é um número seleccionado desde zero até dois inclusive;

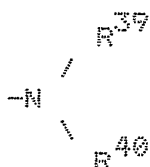
em que A seleccionado a partir de ácido carboxílico e bicisosteres de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo de oxigénio, átomo de enxofre e NR^{38} ;

em que cada um de R^{34} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo e benzilo;

em que cada um de R^{34} , e R^{37} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de radical amino da fórmula



em que cada R^{39} e R^{40} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcóxialquilo, benzilo e fenilo;

e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos;

em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos ácidos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de desde quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel contém pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir átomos de oxigénio, enxofre e azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligada a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} assim como para formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos heterocíclicos;

em que Y um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, fenilo, fenalquilo e aralquilo;

em que cada um de R^1 até R^{19} , R^{34} e R^{37} até R^{40} , Y e A independentemente podem ser substituídos em qualquer posição substituível por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxil, halo, oxo, haloalquilo, alcóxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcóxi, arilóxi e aralcóxi;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

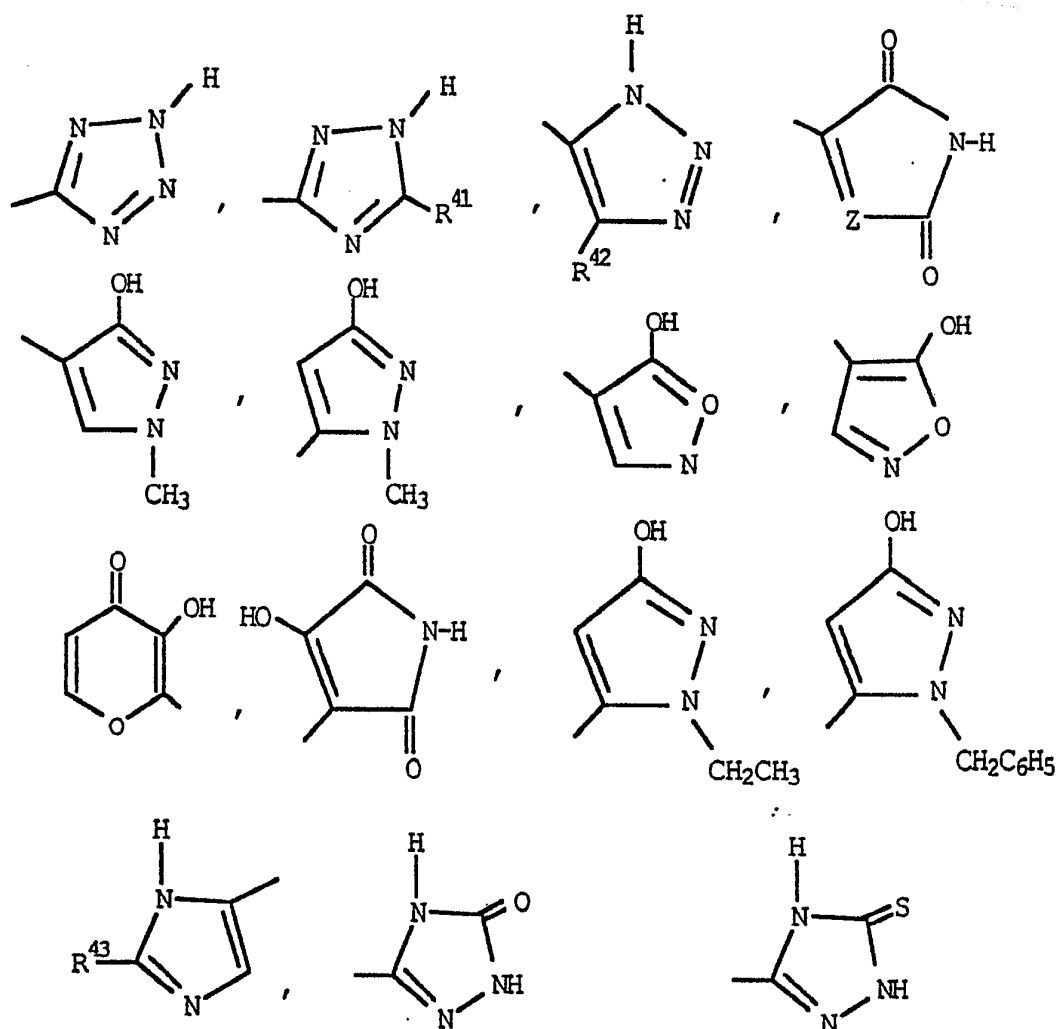
62 - Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado por se preparar um composto em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de adamantil, adamantilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-feniletilo, 2-hidroxil-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E-etenilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoilo, 1-benzoilo-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo e acetonitrilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, adamantilo, adamantilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxil-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxialquilo,

carboxialcoxialquilo, aralcoxialcenilo, aroilalquilo, aralcoxialquilo, aralcenilo, cianoalquilo, haloalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, alquiltio, fentio e fenalquiltio; em que cada um de R^3 até R^{11} é independentemente seleccionado de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, fenilo, benzoilo, fenoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcóxi-carbonilo, alcenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio e mercapto;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser uma parte ácida adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas consistindo em CO_2H , CO_2CH_3 , SH , CH_2SH , C_2H_4SH , PO_3H_2 , $NHSO_2CF_3$, $NHSO_2C_6F_5$, SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, $CONHOCH_3$, $CONHOC_2H_5$, $CONHCF_3$, OH , CH_2OH , C_2H_4OH , OPO_3H_2 , OSO_3H ,

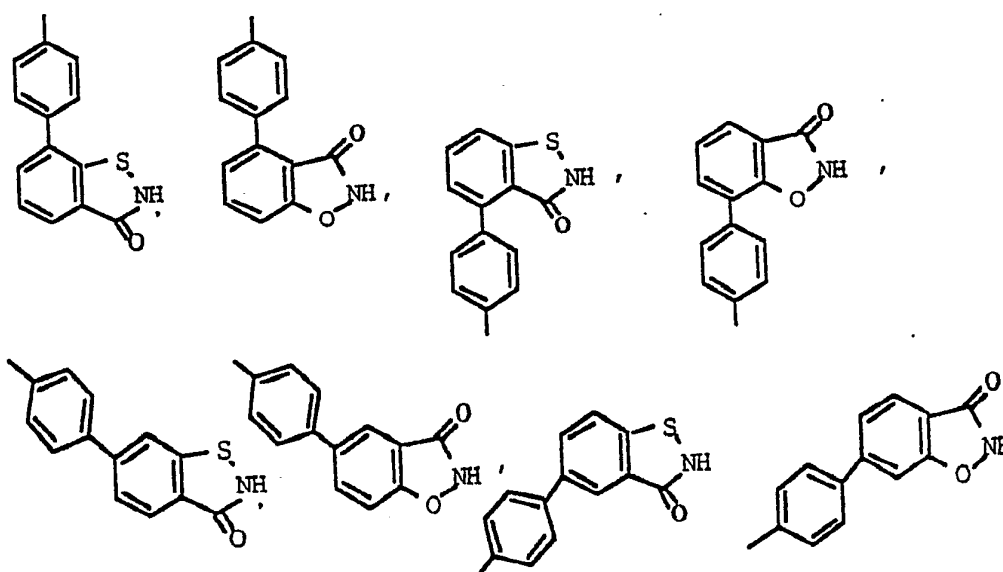


em que cada um de R^{41} , R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir de H, Cl, CN, NO_2 , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CHF_2 , CH_2F , CO_2CH_3 , $CO_2C_2H_5$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 e $SO_2C_6F_5$;

em que Z é seleccionado a partir de O, S, NR^{44} e CH_2 ;

em que R^{44} é seleccionado a partir de hidrogénio, CH_3 e $CH_2C_6H_5$;

e em que a referida porção acidica pode ser um grupo acidico heterociclico ligado a qualquer duas posições adjacentes de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo da porção bifenilo de Fórmula I, sendo o referido sistema de anel condensado bifenilo seleccionado a partir de



e os ésteres, amidas e sais das referidas porções acidicas;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

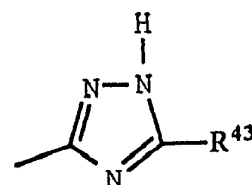
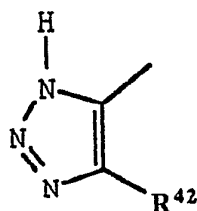
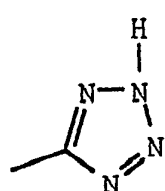
7a - Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por se preparar um composto em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de adamantilo, adamantilmetilo, adamantiletilo, adamantilpropilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo,

hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenilo e acetonitrilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de hidroxil, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, adamantilo, adamantilmetilo, dadamantiletilo, adamantilpropilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexilmetilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenilo, acetonitrilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, propiltio, butiltio, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo;

em que pelo menos um dos R^5 , R^6 , R^8 e R^9 é um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH ,



em que cada um de R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

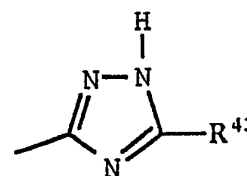
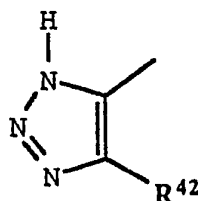
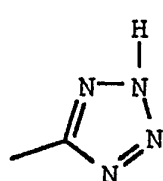
ou um seu tautómero ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

BA - Processo de acordo com a reivindicação 7 caracterizado por se preparar um composto em que m é um;

em que R^1 é seleccionado a partir de 2-oxo-2-(tríciclo[3.3.1.1.3.7]dec-2-il)etilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-hidroxi-2-fenil-2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, Ácido 1-pentanoico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenilo e 1-cianobutilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, 1-cianobutilo, propiltio e butiltio;

em que pelo menos um dos R^5 , R^6 , R^8 e R^9 é um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNH_2SO_3CF_3$, OH ,



em que cada R^{42} e R^{43} são independentemente seleccionados a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

9a - Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por se preparar um composto em que m é um;

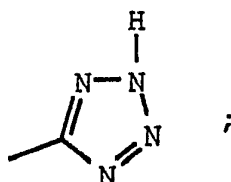
em que R^1 é seleccionado a partir de 2-oxo-2-(tríciclo[3.3.1.1^{3.7}]dec-2-il)etilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletil,

ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenil e 1-cianobutilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, n-pentilo, 1-cianobutilo, propiltio e butiltio;

em que cada um de R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} e R^{11} é hidrogénio;

em que um de R^5 e R^9 é hidrogénio e o outro de R^5 e R^9 é um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H e



ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

102 - Processo de acordo com a reivindicação 9 caracterizado por se preparar um composto ou um sal farmacêuticamente aceitável, seleccionado a partir de compostos, do grupo que consiste em

ácido 4'-[(1,3-dibutil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-oxo-2-[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)etil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4'-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(3-fenilpropil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-oxo-2-feniletıl)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-hidroxi-2-feniletıl)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-acetato de 1,1-dimetiletıl de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol;

5-butil-2,4-dihidro-2-hexil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-acetato de etilo de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol

Acido 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-acético;

5-butil-2,4-dihidro-2-(1-naftalenilmetil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2-(2-ciclohexiletıl)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-pentil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

Acetato de etilo de [2-[3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1-feniletolil];

Acido [2-[3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)]-[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1-feniletoksi]-acético;

5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-2-(3,5,5-trimetilhexil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-fenil-2-(fenilmetoksi)-1-(fenilmetil)-E-etenil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

2-[1-benzoil-2-feniletil]-5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(1-oxobutil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-fenil-2-(fenilmetoksi)etil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-metil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-naftalenilmetil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-pentanoato de metilo de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole;

1-propionato de etilo de β -benzoil-3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole;

2-(1-benzoil-1-metiletil)-5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

Acido 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-pentanóico;

5-butil-2-(ciclopropilmetil)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(3-fenil-2E-propenil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona; e

1-butil-4,5-dihidro-5-oxo- α -propil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-aceonitrilo.

11a - Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por se preparar 5-butil-2,4-dihidro-2-pentil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

12a - Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por se preparar 5-butil-2,4-dihidro-2-hexil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

13a - Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por se preparar 5-butil-2-(2-ciclohexiletil)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

14a - Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por se preparar 5-butil-2-(2-ciclopropilmetil)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

15a - Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por se preparar 1-acetato de 1,1-dimetiletil de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole.

16a - Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por se preparar 1-acetato de etilo de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole.

17a - Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por se preparar 1-pentanoato de metilo de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole.

18a - Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por se preparar ácido 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-pentanóico.

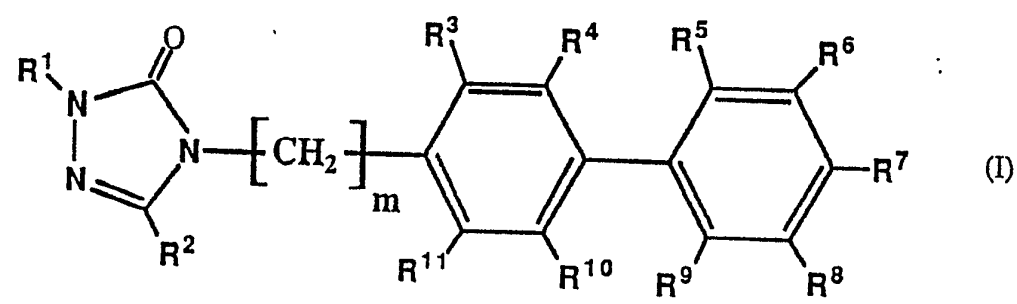
19a - Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por se preparar 5-butil-2,4-dihidro-2-(3-fenilpropil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

20a - Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por se preparar 5-butil-2,4-dihidro-2-(2-oxo-2-fenil-

etil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

218 - Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por se preparar 5-butil-2,4-dihidro-2-(2-hidroxi-2-fenilet)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

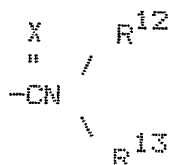
228 - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se misturar uma quantidade terapêuticamente efectiva de um composto angiotensina II antagonista e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável, sendo seleccionado o referido composto antagonista a partir dos compostos de fórmula I:



em que m é um número seleccionado desde um até quatro, inclusive;

em que R¹ é seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E-etenoilo, 1-benzoil-2-feniletilo,

1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenil-metoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenil-metilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, aralcoxi-carbonilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiotiocarbonilo, alquiltio-carbonilo, alquiltiotiocarbonilo, ariltiocarbonilo, ariltiotio-carbonilo, aralquiltiocarbonilo, alquiltiocarbonilo, aralquiltio-sulfinilo, aralquilsulfonilo e radicais de fórmula



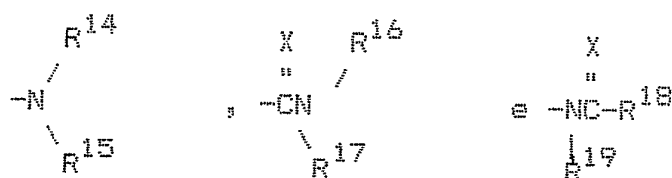
em que X é um átomo de oxigénio ou enxofre;

em que cada um de R^{12} e R^{13} são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, e arilo, e em que R^{12} e R^{13} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico poderá adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que cada um de R^{12} e R^{13} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo de cinco membros do anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos assim como átomos do anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, azoto e enxofre, com a condição de que

quando X for átomo de oxigénio, então R^{12} e R^{13} não podem ser seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo;

em que cada um de R^2 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxialquilo, carboxialcálcóxialquilo, aralcóxialcenilo, aroilalquilo, aralcóxialquilo, aralcenilo, ciancalquilo, formilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcóxi, aralcóxicarbonilo, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcóxicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo, aroiloxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonilo, mercaptotiotocarbonilo, alcóxicarboniloxi, alquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, alquiltiocarbonilo, aralquiltiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino e amido de fórmulas



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{14} e R^{15} tomados em conjunto, R^{16} e R^{17} tomados em conjunto e R^{18} e R^{19} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que cada um de R^{14} e R^{15} tomados em conjunto e cada um de R^{16} e R^{17} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos assim como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

e em que cada um de R^3 até R^{11} pode adicionalmente ser seleccionado independentemente a partir de hidróxi e porções ácidas da fórmula:

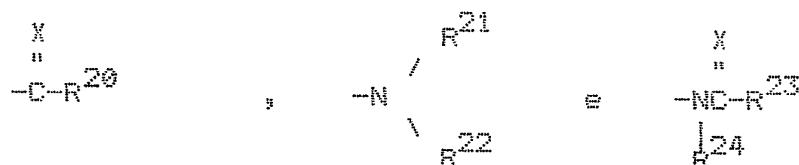


em que n é um número seleccionado a partir de zero até de três, inclusivé, e em que A é um grupo ácido seleccionado para conter pelo menos um átomo hidrogénio ácido, e os derivados de amida, éster e sal das referidas porções ácidas;

em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de alquilo, cicloalquilo,

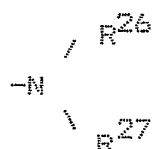
cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, aralquilo, e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

e em que qualquer um dos anteriores R^1 até R^{19} , grupos Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidróxi, alquilo, alcenilo, alcinilo, aralquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, halo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aralquiltio, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aroilo, cicloalcenilo, ciano, cianoamino, nitro, alquilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aralcoxycarbonilo, carboxilo, mercapto, mercaptocarbonilo, alquiltio, ariltio, alquiltiocarbonilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino e amido da fórmula



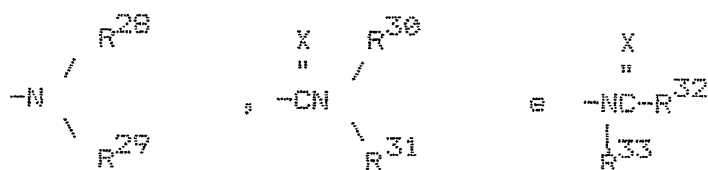
em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que R^{20} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{25} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre e R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é adicionalmente seleccionado independentemente a partir de radicais amino e amido da fórmula



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo, e arilo, e em que cada um de R^{21} e R^{22} tomados em conjunto e cada um de R^{23} e R^{24} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical amino ou amido, cujo grupo heterocíclico pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

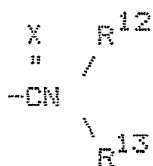
em que cada R^{21} e R^{22} tomados em conjunto e cada R^{26} e R^{27} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

sendo a quantidade do ingrediente activo de cerca de 1 a 250 mg para administração oral e de 1 a 100 mg para administração por injeção.

238 - Processo de acordo com a reivindicação 22 caracterizado por m é um;

por R^1 ser seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanoico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, cicloalcinilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiotiocarbonilo, alquiltiotiocarbonilo, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiotiocarbonilo, aralquiltiotiocarbonilo, aralquilsulfonilo e radicais de fórmula

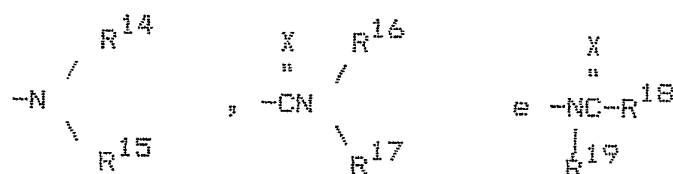


em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, com a condição de que quando X for um átomo de oxigénio, então R^{12} e R^{13} não podem ser seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo;

por R^2 ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxio-2-aralquilo, alcovicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcovicarbonilalcoxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcoxialcenilo, aroilalquilo, aralcoxialquilo, alcenilo, cianoalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcovicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcinilo, ciano, carboxilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonil, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarbonilo, mercapto, alquilsulfoniloxi, aralquilsulfoniloxi, arilsulfonilo e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

por cada um de R^3 até R^{11} ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonil, mercaptotiocarbonilo, alcóxicarboniloxi, alquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiotiocarbonilo, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarbonilo, aralquiltiocarboniltio, mercapto, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo e arilsulfonilo, e radicais amino e amido de fórmula



por X ser um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo;

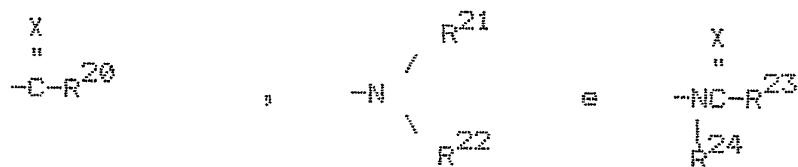
e em que cada R^3 até R^{11} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de porções ácidas de fórmula



em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive; em que A é um grupo ácido seleccionado a partir de

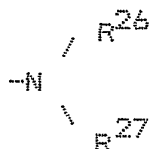
ácidos contendo um ou mais átomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e em que o referido grupo ácido é seleccionado para conter pelo menos um átomo hidrogénio ácido, e derivados amida, éster e sal das referidas porções ácidas; em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

e em que qualquer um dos anteriores grupos R^1 até R^{19} , Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxil, alquilo, alcenilo, aralquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino e amido de fórmula



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que R^{19} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{23} e



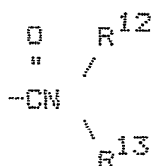
em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre e R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcancilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsufonilo, aralquilo e arilo;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

24a - Processo de acordo com a Reivindicação 23 caracterizado por m ser um;

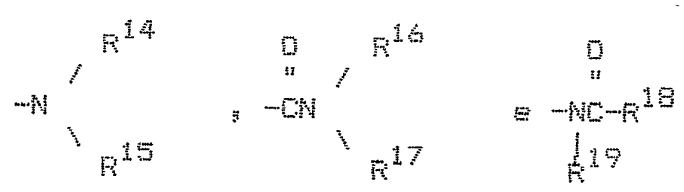
por R^1 ser seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanoico, ciclopropilmetilo, aralcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, mercaptocarbonilo, cicloalcinilo, aralquilsulfonilo e radicais amido da fórmula



em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

por R^2 ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidrox-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcoxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcoxialcenilo, aroilalquilo, aralcoxialquilo, aralcenilo, cianoalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcnilo, carboxilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, ariltio, aralquiltio, aralquiltiocarboniltio, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo, e arilsulfonilo;

por cada um de R^3 até R^{11} ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidrox- alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonil, alcóxicarboniloxi, alquiltio, ariltio, aralquiltio, mercapto, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo e arilsulfonilo, e radicais amino e amido de fórmula



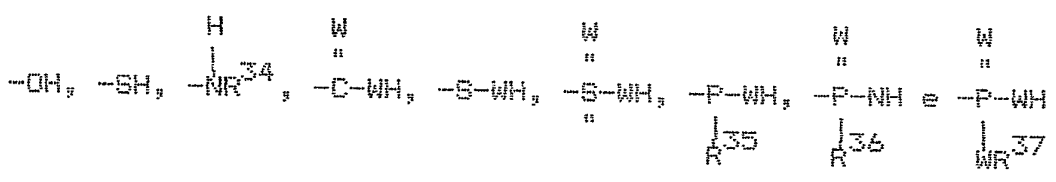
em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser uma porção acidica adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções acidicas de fórmula



em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive;

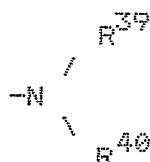
em que A é seleccionado a partir de ácido carboxílico e bisisoteres de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo de oxigénio, átomo de enxofre e NR^{38} ;

em que cada R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonylo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo;

em que cada um de R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de radical amino da fórmula



em que cada R^{39} e R^{40} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, e arilo, e em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, cujo grupo heterocíclico pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical amino e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

em que cada um de R^{35} e R^{36} pode adicionalmente ser seleccionado independentemente a partir de hidroxi, alcoksi, alquiltio, ariloxi, ariltio, aralquiltio e aralcoxi;

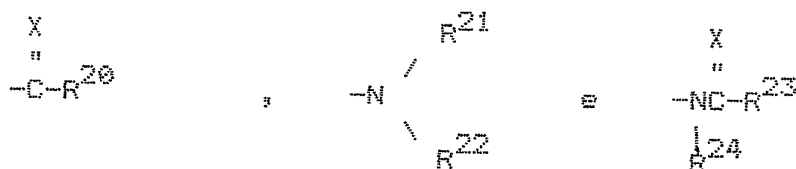
e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos;

em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos ácidos heterocíclicos consistindo em anéis heterocíclicos de desde quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel heterocíclico contém pelo menos um heteroátomo seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligada a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos anéis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos heterocíclicos;

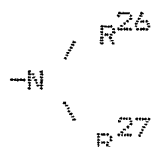
em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, arilo e aralquilo;

e em que qualquer dos anteriores R^1 até R^{19} e R^{34} até R^{40} , grupos Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo, alcenilo, aralquilo, hidroxialquilo, halo, oxo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, e alquiltiocarbonilo, e radicais amino e amido de fórmula



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que R^{20} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{25} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre,

em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

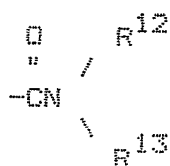
em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, alcancilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilsufonilo, aralquilo e arilo,

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

25a - Processo de acordo com a Reivindicação 24 caracterizado por m ser um;

por R^1 ser seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno,

1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxo-
etilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hi-
droxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarbo-
niletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido
1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo,
cicloalcenilo, mercaptocarbonilo, aralquilsulfonilo e radicais de
fórmula



em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a
partir de cicloalquilo, ciano, amino, monocalquilamino, dialquil-
amino, hidroxialquilalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo,
aralquilo e arilo;

por cada um de R^2 ser seleccionado a partir de hidrogénio, alqui-
lo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo,
2-hidroxi-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo,
alcóxicarbonilalcóxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcoxialce-
nilo, aroialquilo, aralcoxialquilo, aralcenilo, cianoalquilo,
hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, alcóxi, aralqui-
lo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxí, alcóxialquilo, alquilcarbo-
nilo, alcóxicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo,
cicloalcenilo, alcinilo, carboxilo, alquilcarboniloxi, alquiltio,
ariltio, aralquiltio, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo, e
arilsulfonilo;

por cada um de R^3 até R^{11} ser independentemente seleccionado a
partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo,
haloalquilo, cicloalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aroilo,
ariloxi, aralcoxí, alcóxialquilo, alquilcarbonilo,

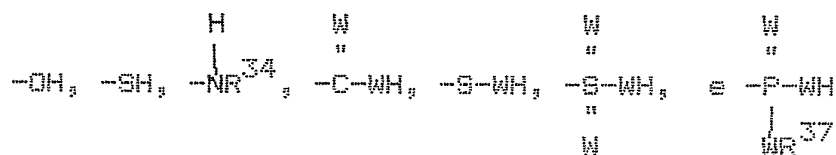
alcoxycarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, aralquiltio e mercapto;

e por cada R^3 até R^{11} poder ser uma porção acidica adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções acidicas da fórmula



em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive;

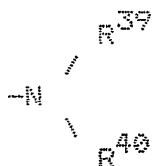
em que A seleccionado a partir de ácido carboxílico e bicisosteres de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo de oxigénio, átomo de enxofre e NR^{38} ;

em que cada R^{34} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo e aralquilo;

em que cada um de R^{34} , e R^{37} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de um radical amino da fórmula



em que cada R^{39} e R^{40} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroalquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoalquilo, aralquilo, e arilo, e em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amina, cujo grupo heterocíclico pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, átomos de azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical amina e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como átomos do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos;

em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos ácidos heterocíclicos consistindo em anéis heterocíclicos de desde quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel contém pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico

-180-

pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligado a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos heterocíclicos acidicos;

em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, arilo e aralquilo;

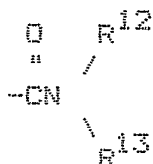
em que cada um de R^1 até R^{19} , R^{34} e R^{37} até R^{40} , Y e A independentemente podem ser substituídos em qualquer posição substituível por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, hidroxil, halo, oxo, haloalquilo, alcóxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcóxi, arilóxi e aralcóxi;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

26a - Processo de acordo com a Reivindicação 25 caracterizado por m ser um;

por R^1 ser seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxil-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxil)-1-(fenilmetil)-E-etenoil, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxil)etilo, 2-(2,5-dimetioxifenil)-2-hidroxietilo,

2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanoico, ciclopropilmetilo, aralcenilo, acetonitrilo, aralquilsulfonilo e radicais amido de fórmula



em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilalo, alcóxialquilo, fenalquilo e fenilo;

por R^2 ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcoxialcenilo, aroilalquilo, aralcoxialquilo, aralcenilo, cianoalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, ariloxi, aralcoxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, alquiltio, ariltio, aralquiltio e arilsulfonilo;

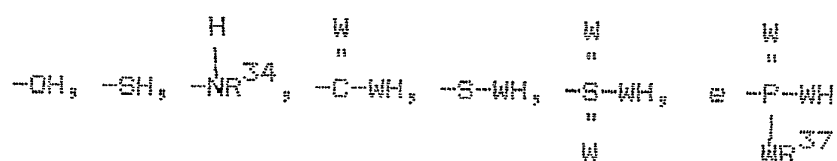
por cada um de R^3 até R^{11} ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalquiloxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alcenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, e mercapto;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser uma porção ácida adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas da fórmula



em que n é um número seleccionado desde zero até dois inclusive;

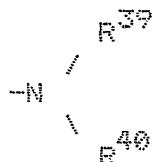
em que A seleccionado a partir de ácido carboxílico e bioisó-
teres de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo
de oxigénio, átomo de enxofre e NR^{38} ;

em que cada um de R^{34} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado
a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo,
haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo e benzilo;

em que cada um de R^{34} , e R^{37} pode ser adicionalmente seleccionado
independentemente a partir de radical amino da fórmula



em que cada R^{39} e R^{40} é independentemente seleccionado a partir
de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalqui-
lo, alcóxialquilo, benzilo e fenilo;

e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos;

em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos acidicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de desde quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel contém pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir átomos de oxigénio, enxofre e azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligada a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} assim como para formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos acidicos heterocíclicos;

em que Y um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, fenilo, fenalquilo e aralquilo;

em que cada um de R^1 até R^{19} , R^{34} e R^{37} até R^{40} , Y e A independentemente podem ser substituídos em qualquer posição substituível por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxil, halo, oxo, haloalquilo, alcóxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

27a - Processo de acordo com a reivindicação 26 caracterizado por m ser um;

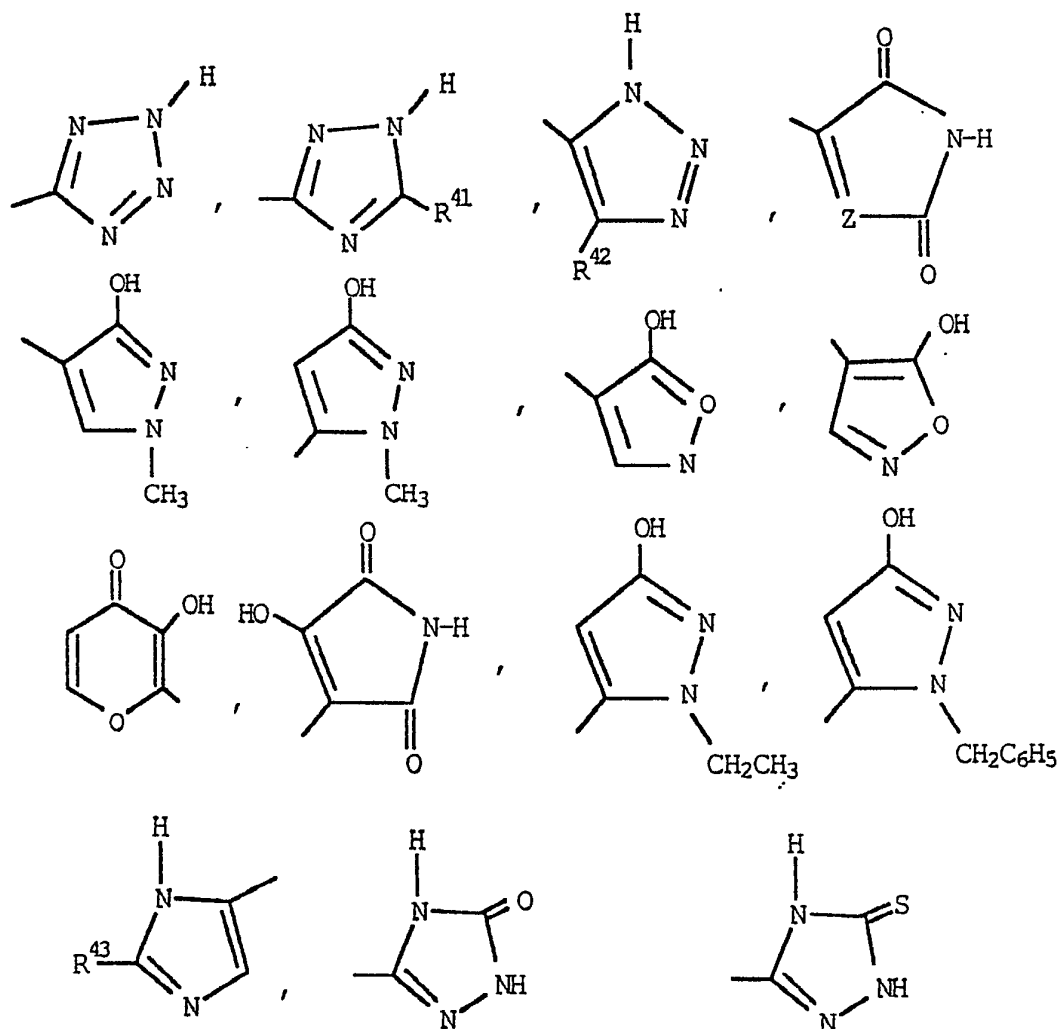
por R^1 ser seleccionado a partir de adamantilo, adamantilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-feniletilo, 2-hidroxil-2-feniletilo,

1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, , 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5,-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E-etenoilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)-etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoilo, 1-benzoilo-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo e acetonitrilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, adamantilo, adamantilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalc oxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralc oxialcenilo, aroilalquilo, aralc oxialquilo, aralcenilo, cianalquilo, haloalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, fenoxi, fenalc oxi, alc oxialquilo, alquilcarbonilo, alc oxycarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, alquiltio, fentio e fenalquiltio;

por cada um de R^3 até R^{11} ser independentemente seleccionado de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, fenilo, benzoilo, fenoxi, alc oxialquilo, acetilo, alc oxycarbonilo, alcenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio e mercapto;

e por cada R^3 até R^{11} poder ser uma parte acídica adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções acídicas consistindo em CO_2H , CO_2CH_3 , SH , CH_2SH , C_2H_4SH , PO_3H_2 , $NHSO_2CF_3$, $NHSO_2C_6F_5$, SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, $CONHOCH_3$, $CONHOC_2H_5$, $CONHCF_3$, OH , CH_2OH , C_2H_4OH , OPO_3H_2 , OSO_3H ,

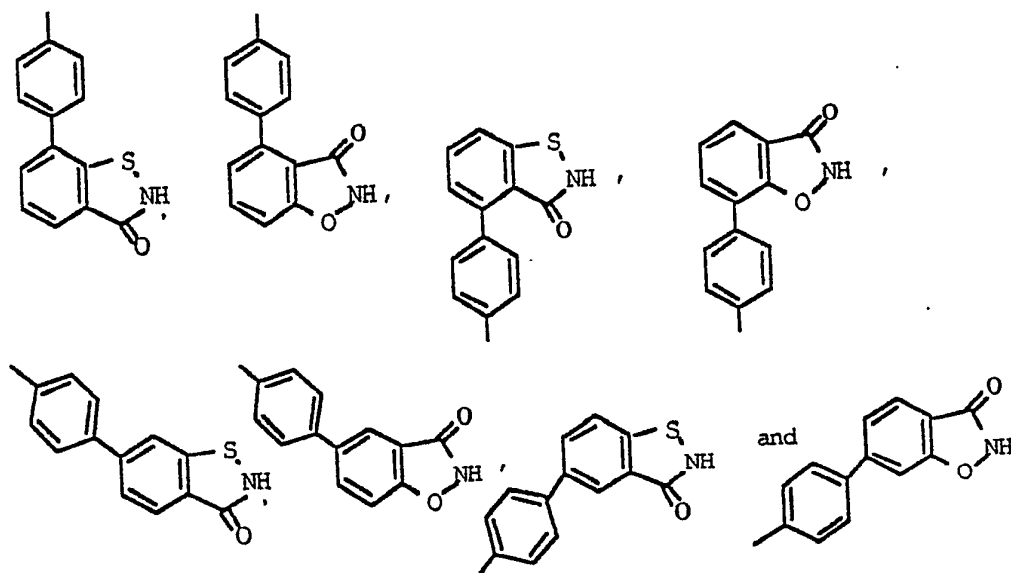


em que cada um de R^{41} , R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir de H, Cl, CN, NO_2 , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CHF_2 , CH_2F , CO_2CH_3 , $CO_2C_2H_5$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 e $SO_2C_6F_5$;

em que Z é seleccionado a partir de O, S, NR^{44} e CH_2 ;

em que R^{44} é seleccionado a partir de hidrogénio, CH_3 e $CH_2C_6H_5$;

e em que a referida porção ácida pode ser um grupo ácido heterocíclico ligado a qualquer duas posições adjacentes de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos anéis fenilo da porção bifenilo de Fórmula I, sendo o referido sistema de anel condensado bifenilo seleccionado a partir de



e os ésteres, amidas e sais das referidas porções ácidas;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

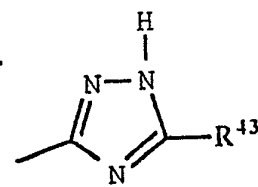
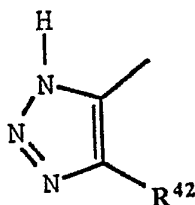
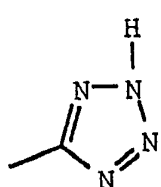
288 - Processo de acordo com a reivindicação 27 caracterizado por m ser um;

por R^1 ser seleccionado a partir de adamantilo, adamantilmetilo, adamantiletilo, adamantilpropilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo,

hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilmetilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenilo e acetonitrilo;

por R² ser seleccionado a partir de hidroxil, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, adamantilo, adamantilmetilo, dadamantiletilo, adamantilpropilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxil-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexilmetilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenilo, acetonitrilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, propiltio, butiltio, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo;

em que pelo menos um dos R^5 , R^6 , R^8 e R^9 é um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH ,



em que cada um de R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

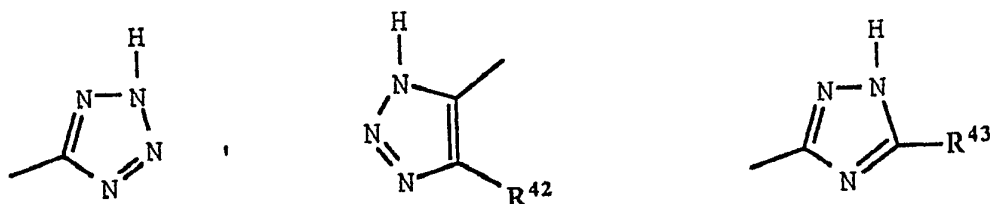
ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

29ª - Processo de acordo com a reivindicação 28 caracterizado por m ser um;

por R^1 ser seleccionado a partir de 2-oxo-2-(tríciclo[3.3.1.-1.3.7]dec-2-il)etilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarbonil-etilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenilo e 1-cianobutilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, 1-cianobutilo, propiltio e butiltio;

em que pelo menos um dos R^5 , R^6 , R^8 e R^9 é um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_3CF_3$, OH ,



em que cada R^{42} e R^{43} são independentemente seleccionados a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

30a - Processo de acordo com a reivindicação 29 caracterizado por m ser um;

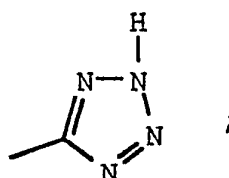
por R^1 ser seleccionado a partir de 2-oxo-2-(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)etilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarbonil-etilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletíl, ácido

1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenil e 1-cianobutilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, n-pentilo, 1-cianobutilo, propiltio e butiltio;

em que cada um de R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} e R^{11} é hidrogénio;

em que um de R^5 e R^9 é hidrogénio e o outro de R^5 e R^9 é um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H e



ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

31a - Processo de acordo com a reivindicação 30 caracterizado por referido composto antagonista ser seleccionado a partir de compostos, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, do grupo que consiste em:

ácido 4'-[1,3-dibutil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-oxo-2-[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)etil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4'-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(3-fenilpropil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-oxo-2-feniletil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-acetato de 1,1-dimetiletel de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol;

5-butil-2,4-dihidro-2-hexil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-acetato de etilo de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol

Acido 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-acético;

5-butil-2,4-dihidro-2-(1-naftalenilmetil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2-(2-ciclohexiletel)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-pentil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

Acetato de etilo de [2-[3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1-feniletol;

Acido [2-[3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)]-[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1-feniletoksi]-acético;

5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-2-(3,5,5-trimetilhexil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-fenil-2-(fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E-etenil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

2-[1-benzoil-2-feniletil]-5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(1-oxobutil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)]-[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-fenil-2-(fenilmetoxi)etil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-metil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-naftalenilmetil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-pentanoato de metilo de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole;

1-propionato de etilo de β -benzoil-3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole;

2-(1-benzoil-1-metiletil)-5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

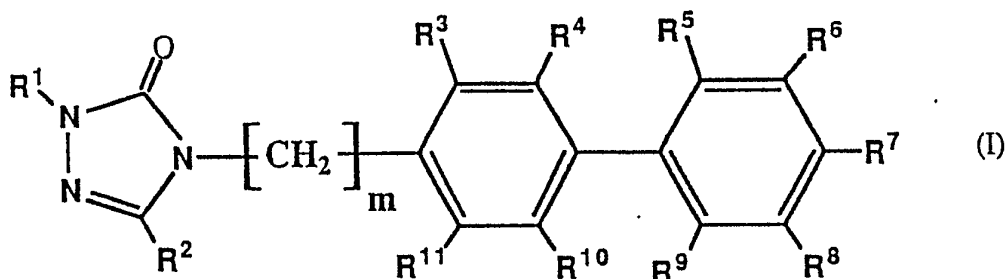
Acido 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-pentanóico;

5-butil-2-(ciclopropilmetil)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(3-fenil-2E-propenil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona; e

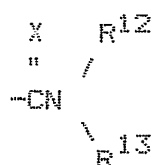
1-butil-4,5-dihidro-5-oxo- α -propil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-aceonitrilo.

32a - Método terapêutico para o tratamento de perturbações circulatorias tais como perturbações cardiovasculares como por exemplo colapso cardíaco congestivo, hipertensão, caracterizado por compreender a administração a um doente com as referidas perturbações de uma quantidade terapêuticamente efectiva de cerca 0,1 a cerca de 300 mg/Kg de peso corporal em administrações orais e cerca de 0,1 a 100 mg/Kg de peso corporal para administração por injeção, de um composto activo de fórmula I preparado de acordo com a reivindicação 1;



em que m é um número seleccionado desde um a quatro, inclusive;

em que R^1 é seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E-eteno, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, Ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, aralcoxicarbonilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alquiltiotiocarbonilo, ariltiocarbonilo, ariltiotiocarbonilo, aralquiltiocarbonilo, alquiltiocarbonilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilo e radicais de fórmula

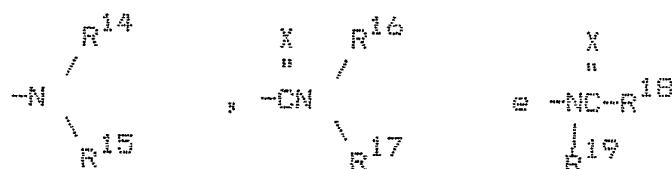


em que cada um de R^{12} e R^{13} são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, aralquilo, e arilo, e em que R^{12} e R^{13} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico poderá adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que cada um de R^{12} e R^{13} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo de cinco membros do anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos assim como átomos do anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, azoto e enxofre, com a condição de que quando X for átomo de oxigénio, então R^{12} e R^{13} não podem ser seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo;

em que cada um de R^2 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcóxialcenilo, aroilalquilo, aralcóxialquilo, aralcenilo, cianoalquilo, formilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcóxi, aralcóxicarbonilo, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcóxicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo, aroiloxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, alcóxicarboniloxi, alquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio,

alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltio-
ocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarbonilo, ariltiocarbonil-
tio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio,
aralquiltiocarbonilo, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarbonilo-
xi, aralquiltiocarboniltio, alquiltiocarbonilo, aralquiltiocarbo-
niltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsul-
finilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, hetero-
arilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de
átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino e amido de
fórmulas



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{14} e R^{15} tomados em conjunto, R^{16} e R^{17} tomados em conjunto e R^{18} e R^{19} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que cada um de R^{14} e R^{15} tomados em conjunto e cada um de R^{16} e R^{17} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico

aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos assim como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

e em que cada um de R^3 até R^{11} pode adicionalmente ser seleccionado independentemente a partir de hidróxi e porções ácidas da fórmula:

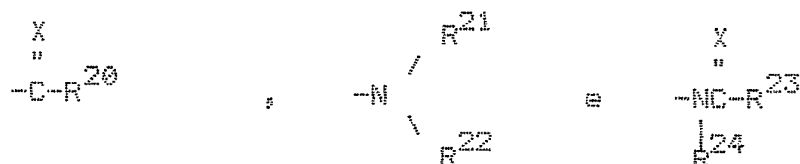


em que n é um número seleccionado a partir de zero até de três, inclusive, e em que A é um grupo ácido seleccionado para conter pelo menos um átomo hidrogénio ácido, e os derivados de amida, éster e sais das referidas porções ácidas;

em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, aralquilo, e heterocarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

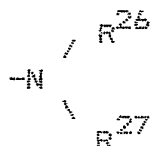
e em que qualquer um dos anteriores R^1 até R^{19} , grupos Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidróxi, alquilo, alcenilo, alcinilo, aralquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, halo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aralquiltio, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arcoilo, cicloalcenilo, ciano, cianoamino, nitro, alquilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, carboxilo, mercapto, mercaptocarbonilo, alquiltio, ariltio, alquiltiocarbonilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heterocarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a

partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino e amido da fórmula



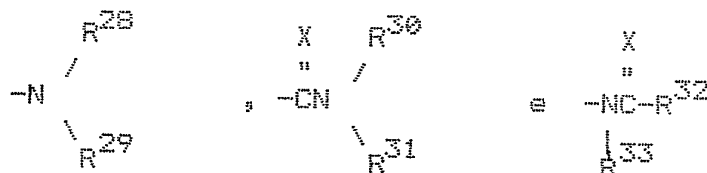
em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que R^{20} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{25} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre e R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, alquilsulfínico, alquilsulfonilo, arilsulfínico, arilsulfonilo, haloalquilsulfínico, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é adicionalmente seleccionado independentemente a partir de radicais amino e amido da fórmula



em que cada R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} e R^{33} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo, e arilo, e em que cada um de R^{21} e R^{22} tomados em conjunto e cada um de R^{23} e R^{24} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical amino ou amido, cujo grupo heterocíclico pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

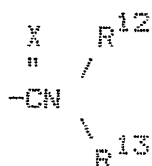
em que cada R^{21} e R^{22} tomados em conjunto e cada R^{26} e R^{27} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionado a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

33a - Método de acordo com a reivindicação 32 caracterizado por m ser um;

por R^1 ser seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetioxi-fenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-

2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, cicloalcinilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiotocarbonilo, alquiltiocarbonilo, ariltiocarbonilo, ariltiotiocarbonilo, aralquiltiocarbonilo, aralquilsulfonilo e radicais de fórmula



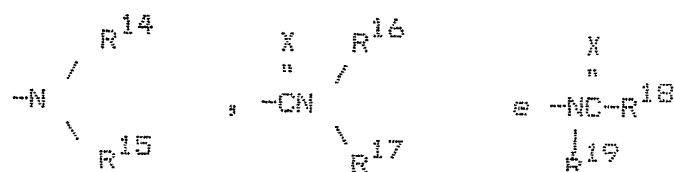
em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, com a condição de que quando X for um átomo de oxigénio, então R^{12} e R^{13} não podem ser seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo;

por R^2 ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxialquilo, carboxialcáxialquilo, aralcóxialcenilo, aroilalquilo, aralcóxialquilo, alcenilo, cianoalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcóxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcinilo, ciano, carboxilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi,

ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonil, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarbonilo, mercapto, alquilsulfoniloxi, aralquilsulfoniloxi, arilsulfonilo e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

por cada um de R^3 até R^{11} ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxil, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonil, mercaptotiocarbonilo, alcóxicarboniloxi, alquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiotiocarbonilo, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiocarbonilo, aralquiltiotiocarboniltio, mercapto, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo e arilsulfonilo, e radicais amino e amido de fórmula



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo;

e por cada R^3 até R^{11} poder ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de porções ácidas de fórmula

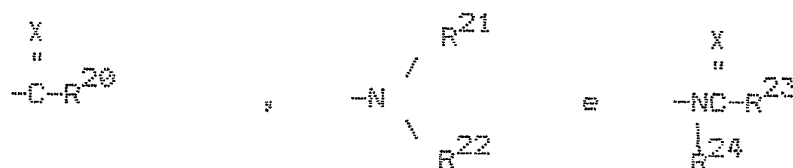


em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive;

em que A é um grupo ácido seleccionado a partir de ácidos contendo um ou mais átomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e em que o referido grupo ácido é seleccionado para conter pelo menos um átomo hidrogénio ácido, e derivados amida, éster e sal das referidas porções ácidas;

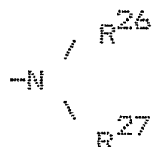
em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

e em que qualquer um dos anteriores grupos R^1 até R^{19} , Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxil, alquilo, alcenilo, aralquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltio-carbonilo, e radicais amino e amido de fórmula



em que X é um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que R^{19} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{23} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre e R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

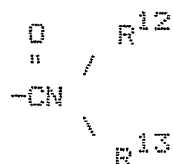
em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, halcalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcenoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilsufonilo, aralquilo e arilo,

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

34a - Método de acordo com a Reivindicação 33 caracterizado por m ser um;

por R^1 ser seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo,

carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenoilo, 1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, aralcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, mercaptocarbonilo, cicloalcinilo, aralquilsulfonilo e radicais amido da fórmula

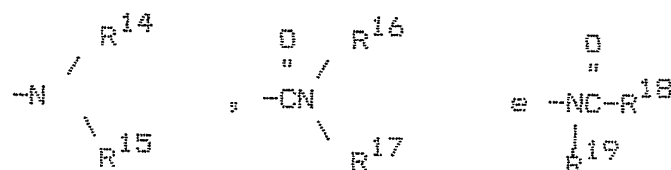


em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, aralquilo e arilo;

por R^2 ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcóxialcenilo, aroilalquilo, aralcóxialquilo, aralcenilo, ciancalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcóxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, cicloalcinilo, carboxilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, ariltio, aralquiltio, aralquiltiocarboniltio, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo, e arilsulfonilo;

por cada um de R^3 até R^{11} ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo,

haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, arcoilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonil, alcóxicarboniloxi, alquiltio, ariltio, aralquiltio, mercapto, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo e arilsulfonilo, e radicais amino e amido de fórmula



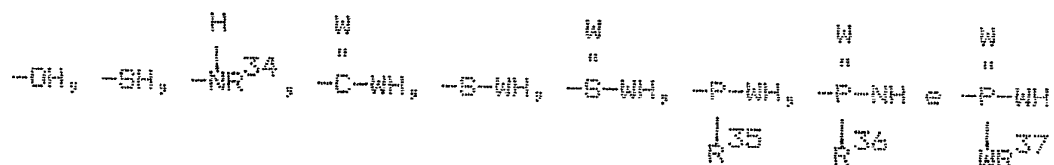
em que cada um de R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} e R^{19} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo;

e por cada R^3 até R^{11} poder ser uma porção ácida adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas de fórmula



em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive;

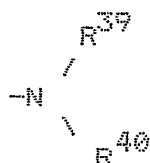
em que A é seleccionado a partir de ácido carboxílico e bioisómeros de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo de oxigénio, átomo de enxofre e NR^{38} ;

em que cada R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo;

em que cada um de R^{34} , R^{35} , R^{36} e R^{37} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de radical amino da fórmula



em que cada R^{39} e R^{40} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, e arilo, e em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, cujo grupo heterocíclico pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical amino e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

em que cada um de R^{35} e R^{36} pode adicionalmente ser seleccionado independentemente a partir de hidroxí, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, aralquiltio e aralcoxi;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos;

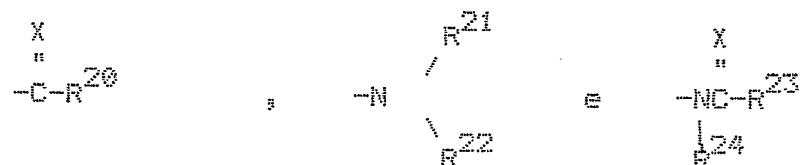
em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos ácidos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de deada quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel heterocíclico contém pelo menos um heteroátomo seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligada a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos heterocíclicos;

em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, arilo e aralquilo;

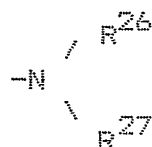
e em que qualquer dos anteriores R^1 até R^{19} e R^{34} até R^{40} , grupos Y e A tendo uma posição substituível podem ser substituídos por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxí, alquilo, alcenilo, aralquilo, hidroxialquilo, halo, oxo, haloalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo,

halcalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, mercaptocarbonilo, alquil-
tio, e alquiltiocarbonilo, e radicais amino e amido de fórmula



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou átomo de enxofre;

em que R^{20} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{25} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e átomo de enxofre,

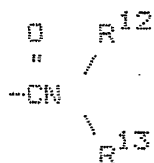
em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{26} e R^{27} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, halcalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi-
alquilo, alcancilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, halcalquilsulfi-
nilo, halcalquilsufonilo, aralquilo e arilo,

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

35a - Método de acordo com a Reivindicação 34 caracte-
rizado por m ser um;

por R^1 ser seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituido por fenilo, carboximetoxietilo substituido por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituido por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo, acetonitrilo, cicloalcenilo, mercaptocarbonilo, aralquilsulfonilo e radicais de fórmula



em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a partir de cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

por cada um de R^2 ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalcoxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcoxialcenilo, aroilalquilo, aralcoxialquilo, aralcenilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, halo, halcalquilo, cicloalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, arilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, carboxilo, alquilcarboniloxi,

alquiltio, ariltio, aralquiltio, alquilsulfonilo, aralquilsulfonilo, e arilsulfonilo;

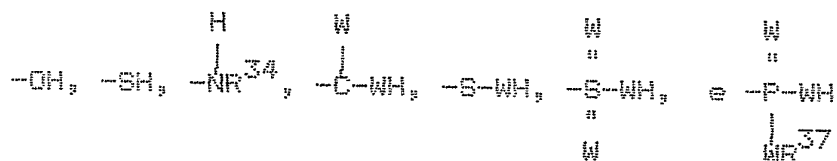
por cada um de R^3 até R^{11} ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, aralquiltio e mercapto;

e em que cada R^3 até R^{11} pode ser uma porção acidica adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções acidicas da fórmula



em que n é um número seleccionado a partir de zero até três inclusive;

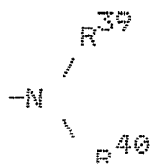
em que A seleccionado a partir de ácido carboxílico e bioisosteres de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo de oxigénio, átomo de enxofre e NR^{38} ;

em que cada R^{34} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo;

em que cada um de R^{34} , e R^{37} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de um radical amino da fórmula



em que cada R^{39} e R^{40} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo, e arilo, e em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico tendo de cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, cujo grupo heterocíclico pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como membros do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, átomos de azoto e enxofre e cujo grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado;

em que R^{39} e R^{40} tomados em conjunto podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo átomo de azoto do referido radical amino e cujo grupo heterocíclico aromático pode adicionalmente conter um ou mais heteroátomos como átomos do anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos;

em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos ácidos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de desde quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel contém pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir átomos de oxigénio, enxofre e

azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligado a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos heterocíclicos acidicos;

em que Y é um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, arilo e aralquilo;

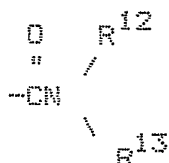
em que cada um de R^1 até R^{19} , R^{34} e R^{37} até R^{40} , Y e A independentemente podem ser substituídos em qualquer posição substituível por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, hidroxil, halo, oxo, haloalquilo, alcóxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcóxi, arilóxi e aralcóxi;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

362 - Método de acordo com a Reivindicação 35 caracterizado por m ser um;

por R^1 ser seleccionado a partir de policicloalquilo, policicloalquilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetóxi)-1-(fenilmetilo)-E-etenoilo,

1-benzoilo-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxo-
etilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetioxfenil)-2-hi-
droxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarbo-
niletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido
1-pentanóico, ciclopropilmetilo, aralcenilo, acetonitrilo,
aralquilsulfonilo e radicais amido de fórmula



em que cada um de R^{12} e R^{13} é seleccionado independentemente a
partir de cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilalo, alcóxial-
quilo, fenalquilo e fenilo;

por R^2 ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxi-
alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, policicloalquilo,
policicloalquilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo,
alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalcóxi-
alquilo, carboxialcóxialquilo, aralcóxialcenilo, aroilalquilo,
aralcóxialquilo, aralcenilo, cianalquilo, alcóxi, aralquilo,
arilo, ariloxi, aralcóxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxi-
carbonilo, ariloxialquilo, aroiloxialquilo, alcenilo, cicloalce-
nilo, alcinilo, alquiltio, ariltio, aralquiltio e arilsulfonilo;

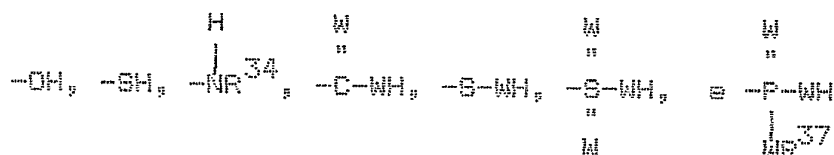
por cada um de R^3 até R^{11} ser independentemente seleccionado a
partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo,
haloalquilo, cicloalquilo, alcóxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo,
fenoxi, fenalquilo, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicar-
bonilo, alcenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, e mercapto;

e por cada R^3 até R^{11} poder ser uma porção ácida adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas da fórmula



em que n é um número seleccionado desde zero até dois inclusive;

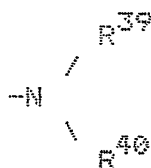
em que A seleccionado a partir de ácido carboxílico e bioisosteres de ácido carboxílico seleccionado a partir de



em que cada W é seleccionado independentemente a partir de átomo de oxigénio, átomo de enxofre e NR^{38} ;

em que cada um de R^{34} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo e benzilo;

em que cada um de R^{34} , e R^{37} pode ser adicionalmente seleccionado independentemente a partir de radical amino da fórmula



em que cada R^{39} e R^{40} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, benzilo e fenilo;

e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos;

em que o referido bioisostere de ácido carboxílico pode adicionalmente ser seleccionado a partir de grupos ácidos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de desde quatro até cerca de nove membros de anel, cujo anel contém pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir átomos de oxigénio, enxofre e azoto, cujo anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e cujo anel heterocíclico pode estar ligado numa única posição seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode estar ligada a qualquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} assim como para formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de fórmula I;

e os derivados de amida, éster e sal dos referidos grupos ácidos heterocíclicos;

em que Y um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcenilo, fenilo, fenalquilo e aralquilo;

em que cada um de R^1 até R^{19} , R^{34} e R^{37} até R^{40} , Y e A independentemente podem ser substituídos em qualquer posição substituível por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxilo, halo, oxo, haloalquilo, alcoxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

37a - Método de acordo com a reivindicação 36 caracterizado por m ser um;

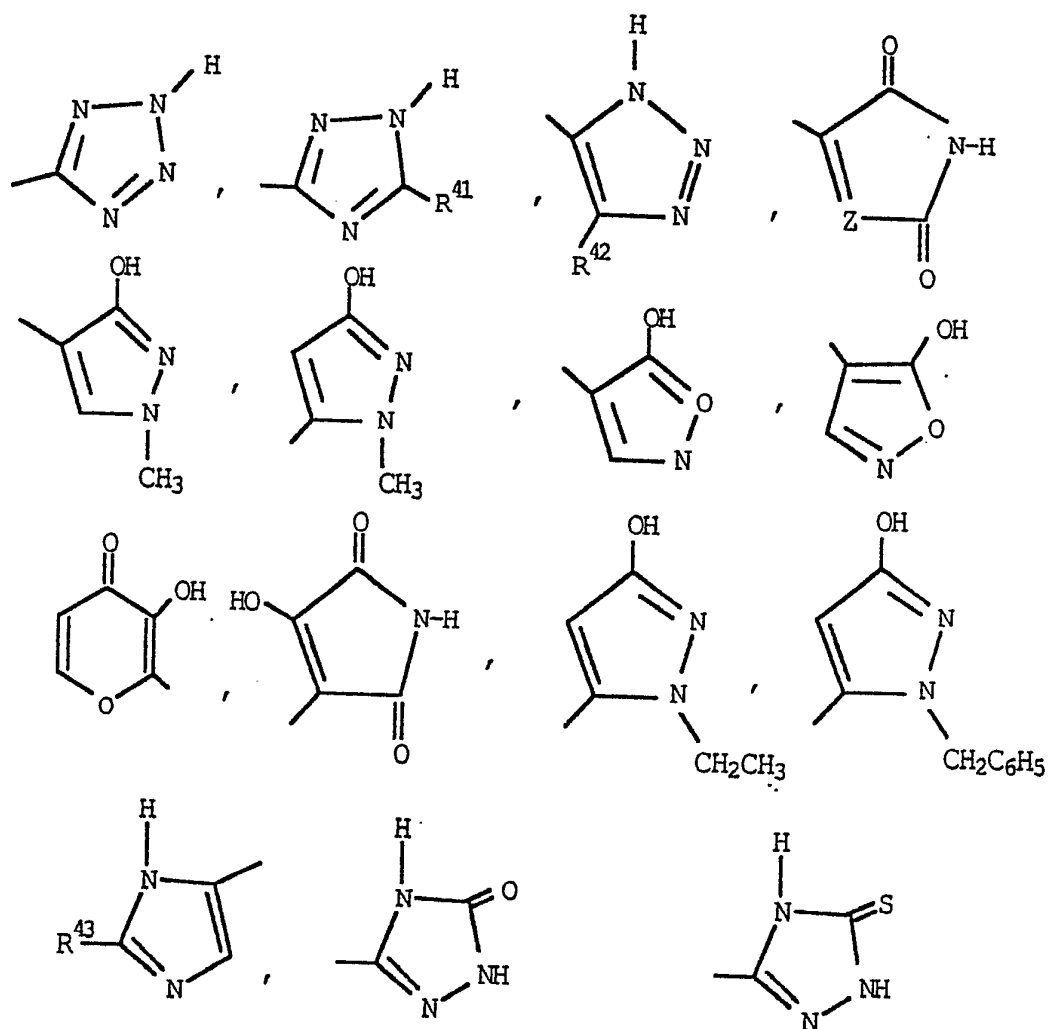
por R^1 ser seleccionado a partir de adamantil, adamantilalquilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E-eteno, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoilo, 1-benzoilo-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, arilalcenilo e acetonitrilo;

por R^2 ser seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, adamantilo, adamantilalquilo, ariloxialquilo, 2-hidroxi-2-aralquilo, alcoxycarbonilalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalcóxialquilo, carboxialcoxialquilo, aralcóxialcenilo, aroilalquilo, aralcóxialquilo, aralcenilo, cianalquilo, haloalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, fenoxi, fenalcoxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxialquilo, ariloxialquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alciniolo, alquiltio, fentio e fenalquiltio;

por cada um de R^3 até R^{11} ser independentemente seleccionado de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, fenilo, benzoilo, fenoxi, alcóxialquilo, acetilo, alcoxycarbonilo, alcenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio e mercapto;

e por cada R^3 até R^{11} poder ser uma parte ácida adicionalmente seleccionada independentemente a partir de porções ácidas consistindo em CO_2H , CO_2CH_3 , SH , CH_2SH , $\text{C}_2\text{H}_4\text{SH}$, PO_3H_2 , NHSD_2CF_3 ,

$\text{NHSD}_2\text{C}_6\text{F}_5$, SO_3H , CONHNH_2 , $\text{CONHNHSO}_2\text{CF}_3$, CONHOCH_3 , $\text{CONHOC}_2\text{H}_5$,
 CONHCF_3 , OH , CH_2OH , $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, OPo_3H_2 , OSO_3H ,

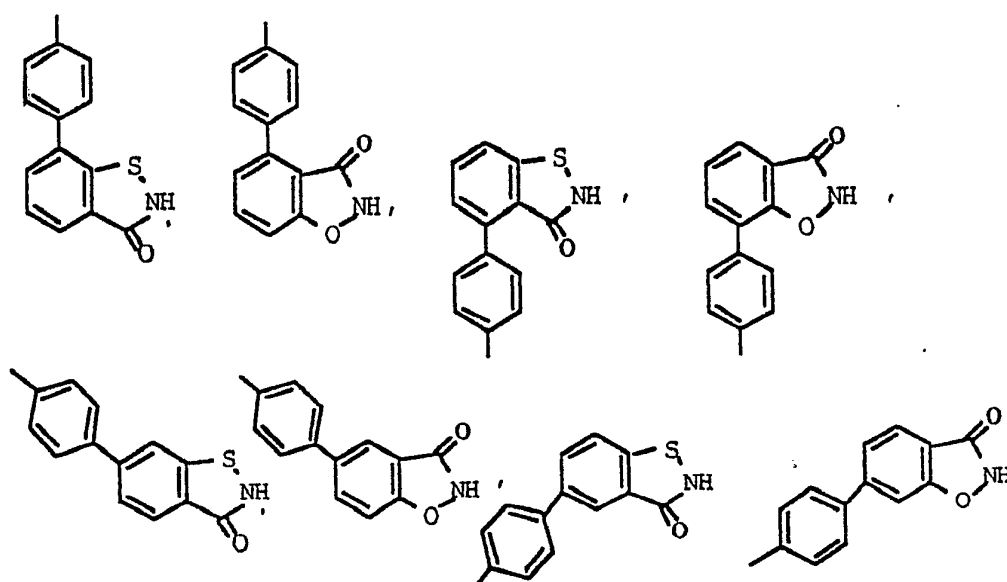


em que cada um de R^{41} , R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir de H , Cl , CN , NO_2 , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CHF_2 , CH_2F , CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 e $\text{SO}_2\text{C}_6\text{F}_5$;

em que Z é seleccionado a partir de O, S, NR⁴⁴ e CH₂;

em que R⁴⁴ é seleccionado a partir de hidrogénio, CH₃ e CH₂C₆H₅;

e em que a referida porção acidica pode ser um grupo acidico heterociclico ligado a qualquer duas posições adjacentes de R³ até R¹¹ de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo da porção bifenilo de Fórmula I, sendo o referido sistema de anel condensado bifenilo seleccionado a partir de



e os ésteres, amidas e sais das referidas porções acidicas;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

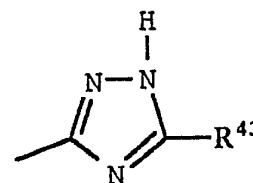
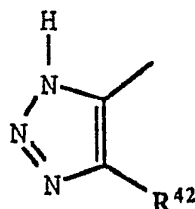
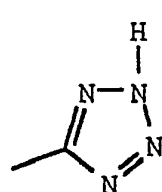
38A - Método de acordo com a reivindicação 37 caracterizado por m ser um;

por R¹ ser seleccionado a partir de adamantilo, adamantilmetilo, adamantiletilo, adamantilpropilo, 3-fenilpropilo,

2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicar-
bonilmetilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-nafta-
lenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo
substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por
fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-
etenilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxife-
nilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxi-
fenil)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilmetilo,
etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metile-
tilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenilo
e acetonitrilo;

em que R^2 é seleccionado a partir de hidroxi, metilo, etilo,
n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-bu-
tilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, adamantilo, adamantilme-
tilo, dadamantiletilo, adamantilpropilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-
feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxycarbonil-
metilo, hexilo, etoxycarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenil-
metilo, 2-ciclohexilmetilo, pentilo, etoxycarbonilmetoxietilo
substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por
fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-
etenilo, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetoxife-
nilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetoxi-
fenilo)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxycarbonilbutilo,
etoxycarboniletilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metile-
tilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propeni-
lo, acetonitrilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclohexilo, ciclo-
hexilmetilo, propiltio, butiltio, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo,
1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibuti-
lo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, difluorometilo, 1,1-di-
fluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-diflu-
oropentilo;

em que pelo menos um dos R^5 , R^6 , R^8 e R^9 é um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHOSO_2CF_3$, OH ,



em que cada um de R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

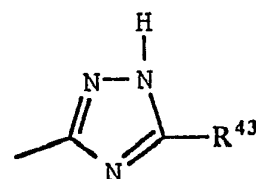
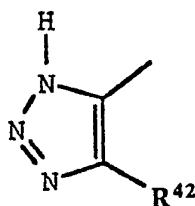
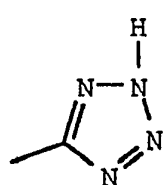
ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

39B - Método de acordo com a reivindicação 38 caracterizado por m ser um;

por R^1 ser seleccionado a partir de 2-oxo-2-(tríciclo[3.3.1.1.^{3.7}]dec-2-il)etilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetioxi-fenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetioxi-fenilo)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarbonil-etilo substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletilo, ácido 1-pentanóico, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenilo e 1-cianobutilo;

por R^2 ser seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, 1-cianobutilo, propiltio e butiltio;

em que pelo menos um dos R^5 , R^6 , R^8 e R^9 é um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSD_3CF_3$, OH ,



em que cada R^{42} e R^{43} são independentemente seleccionados a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

40a - Método de acordo com a reivindicação 39 caracterizado por m ser um;

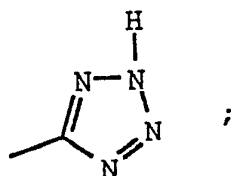
por R^1 ser seleccionado a partir de 2-oxo-2-(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-il)etilo, 3-fenilpropilo, 2-oxo-2-feniletilo, 2-hidroxi-2-feniletilo, 1,1-dimetiletiloxicarbonilmetilo, hexilo, etoxicarbonilmetilo, carboximetilo, 1-naftalenilmetilo, 2-ciclohexiletilo, pentilo, etoxicarbonilmetoxietilo substituído por fenilo, carboximetoxietilo substituído por fenilo, 3,5,5-trimetilhexilo, (2-fenilmetoxi)-1-(fenilmetilo)-E-eteno, 1-benzoil-2-feniletilo, 1-oxobutilo, 2-(2,5-dimetioxi-fenilo)-2-oxoetilo, 2-fenil-2-(fenilmetoxi)etilo, 2-(2,5-dimetioxi-fenilo)-2-hidroxi-etilo, 2-naftalenilmetilo, metoxicarbonilbutilo, etoxicarboniletilo

substituído por benzoilo, 1-benzoil-1-metiletil, Ácido 1-pentanoíco, ciclopropilmetilo, 3-fenil-2E-propenil e 1-cianobutilo;

por R^2 ser seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, n-pentilo, 1-cianobutilo, propiltio e butiltio;

por cada um de R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} e R^{11} ser hidrogénio;

por um de R^5 e R^9 ser hidrogénio e o outro de R^5 e R^9 ser um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H e



ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

41a - Método de acordo com a reivindicação 40 caracterizado por o composto e seus sais farmacêuticamente aceitáveis ser seleccionado a partir do grupo que consiste em:

ácido 4'-[(1,3-dibutil-4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-4-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-oxo-2-[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il)etil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4'-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(3-fenilpropil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-oxo-2-feniletil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-acetato de etilo de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol;

5-butil-2,4-dihidro-2-hexil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-acetato de etilo de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol

Acido 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-acético;

5-butil-2,4-dihidro-2-(1-naftalenilmetil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2-(2-ciclohexiletal)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-pentil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

Acetato de etilo de [2-[3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1-feniletol;

Acido [2-[3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)]-[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]-1-feniletol-
acético;

5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil-2-(3,5,5-trimetilhexil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-fenil-2-(fenilmetoxi)-1-(fenilmetil)-E--etenil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

2-[1-benzoil-2-feniletol]-5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(1-oxobutil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)]-[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-oxoetil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-fenil-2-(fenilmetoxi)etil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil]-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(2-naftalenilmetil)-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

1-pentanoato de metilo de 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-il;

1-propanoato de etilo de β -benzoil-3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1e;

2-(1-benzoil-1-metiletil)-5-butil-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-1-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

Acido 3-butil-4,5-dihidro-5-oxo-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-1-pentanóico;

5-butil-2-(ciclopropilmetil)-2,4-dihidro-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona;

5-butil-2,4-dihidro-2-(3-fenil-2E-propenil)-4-2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-3H-1,2,4-triazol-3-ona; e

1-butil-4,5-dihidro-5-oxo- α -propil-4-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-aceonitrilo.

Lisboa, 4 de Junho de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ

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