

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.008

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

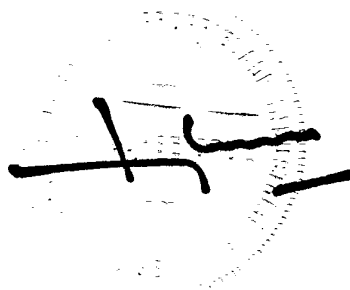
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS
1,3,5-TRISUBSTITUÍDO-1,2,4-TRIAZOLE PARA O
TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES CIRCULATORIAS"

INVENTORES: David B. Reitz

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

Estados Unidos da América do Norte, 19 de Setembro de 1990, No.07/585,833

99.008



G.D.SEARLE & CO.

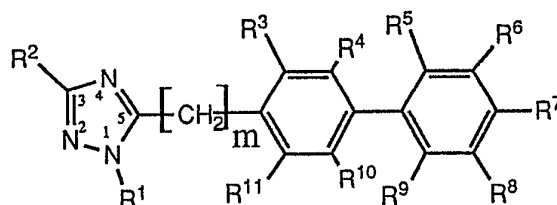
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS 1,3,5-TRISUBSTITUÍDO-
-1,2,4-TRIAZOLE PARA O TRATAMENTO DE PERTURBAÇÕES CIRCULATÓRIAS"

=====

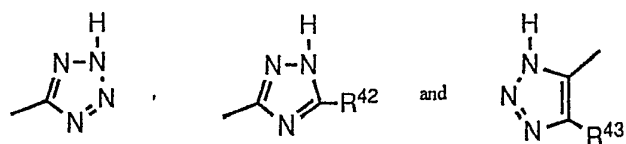
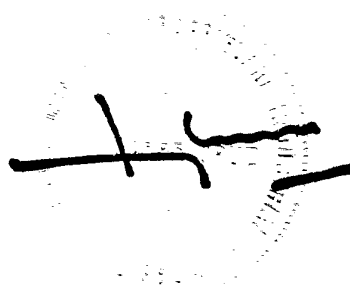
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a
preparação de um composto de fórmula I



em que m é um, R¹ é por exemplo metilo, R² por exemplo
CH₃CH₂CH=CH, cada um de R³ até R¹¹ é por exemplo hidrogénio ou um
seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Estes
compostos úteis no tratamento de perturbações circulatórias,
podem ser preparados pela reacção de



com $\text{R}^2 - \overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}} - \text{N} - \text{NH} - \text{R}^1$ na presença de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ com aquecimento.

CAMPO DO INVENTO

Compostos não-peptídicos 1,3,5-trissubstituídos-1,2,4-triazole são desritos para utilização no tratamento de perturbações circulatórias tais como a hipertensão e paragem cardíaca congestiva. De particular interesse são compostos antagonistas da angiotensina II fornecidos por 1,2,4-triazoles tendo uma porção bifenilmetilo ligada ao átomo de carbono na posição cinco do 1,2,4-triazol.

ANTECEDENTE DO INVENTO

O sistema de renina-angiotensina é um dos mecanismos hormonais envolvidos na regulação da homeostasis pressão/volume e na expressão da hipertensão. A activação da cascata renina-angiotensina começa com a secreção de renina do aparelho juxtaglomerular do rim e culmina na formação de angiotensina II, a espécie activa primária do sistema. Esta octopeptido, angiotensina II, é um agente vasoconstritor e também produz outros efeitos fisiológicos tais como promover a secreção de aldosterona, promover a retenção do sódio e fluído, inibir a secreção de renina, aumentar a actividade do sistema nervoso simpático, aumentar a secreção vasopressina, causar efeito inotrópico cardíaco positivo e modular outros sistemas hormonais.

Estudos anteriores mostraram que a antagonização da angiotensina nos seus receptores é uma aproximação viável para a inibição do sistema renina-angiotensina, dado o papel principal deste octapeptido que regula as acções do sistema renina-angiotensina através da interacção com vários tecidos receptores. Há vários antagonistas angiotensina II conhecidos, a maioria dos quais são de natureza peptídica. Tais compostos peptídicos são de utilização limitada devido à sua falta de bioavaliação oral da

sua curta duração de acção. Também, os antagonistas peptídicos de angiotensina II comercialmente disponíveis (por exemplo, Saralasin) têm uma actividade residual agonista a qual adicionalmente limita a sua aplicação terapêutica.

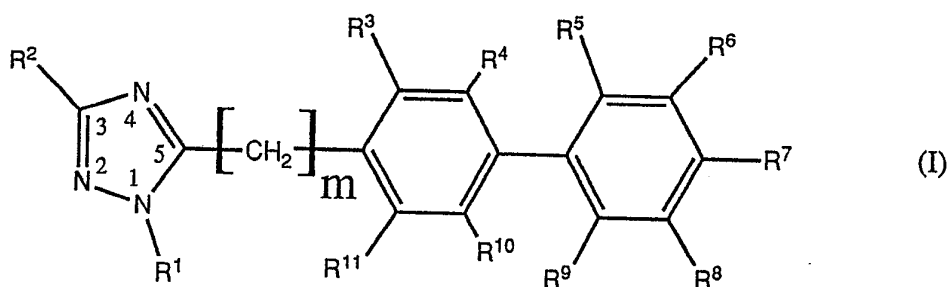
São conhecidos compostos não peptídicos com propriedades antagonistas da angiotensina II. Por exemplo, o sal de sódio de ácido 2-n-butil-4-cloro-1-(2-clorobenzil)imidazol-5-acético tem actividade antagonista da angiotensina II competitiva específica como se vê numa série de experiências de ligação, experiências funcionais 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-nitrobenzil)imidazol-5-acético tem actividade antagonista da angiotensina II competitiva específica como se vê nas séries de experiências de ligação, ensaios funcionais e testes in vivo [A.T. Chiu et al, European J. Pharmacol., 157, 13-21 (1988)]. Uma família de derivados 1-benzilimidazol-5-acetato tem sido revelados por terem propriedades antagonista de angiotensina II competitiva [A. T. Chiu et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., 250(3), 867-874 (1989)]. Patente U.S. No 4,816,463 to Blankey et al descreve uma família de derivados 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo(4,5-c)-tetrahydro-piridina úteis como antihipertensivos, alguns dos quais são referidos por antagonizar a ligação da angiotensina II rotulada para preparação do receptor adrenal de angiotensina II da ratazana e deste modo causar uma significativa diminuição da pressão arterial média do sangue em ratazanas hipertensivas conscientes. EP No 253,310, publicada em 20 de Janeiro 1988, descreve uma série de compostos aralquilo imidazole, incluindo em particular uma família de imidazoles substituídos por bifenilmetilo, como antagonistas ao receptor da angiotensina II. EP No. 323,841 publicada em 12 de Julho 1989 descreve quatro classes de antagonistas da angiotensina II, nomeadamente, bifenilmetilpirroles, bifenilmetilpirazoles,

bifenilmetil-1,2,3-triazoles e bifenilmetilo-4-substituído-4H-1,2,4-triazoles, incluindo o composto 3,5-dibutil-4-[(2'-carboxifenil-4-il)metil]-4H-1,2,4-triazole. A patente U.S. No. 4,880,804 to Carini et al descreve uma família de compostos de bifenilmetilbenzimidazoles como bloqueadores do receptor da angiotensina II para utilização no tratamento da hipertensão e deficiência cardíaca congestiva.

Existem várias famílias de compostos conhecidos tendo um ou dois substituintes oxo no anel triazole. Por exemplo, a patente East German No. 160,447 publicada em 3 de Agosto 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 utilização como herbicidas. A Patente Belga No. 806,146 publicada em 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 hipnóticas, tranquilizantes, narcóticas, sedativas e analgésicas, as quais incluem uma classe de compostos 4-N-aralquilo-1,2,4-triazol-5-ona. EP #7,180 publicada a 15 de Junho 1978 descreve uma família de compostos 1,2-disubstituído-4-alquil-1,2,4-triazolidina-3,5-diona tendo uma grande variedade de actividades, tais como referidas actividades antiúlceras, broncodilatador, antifertilidade e actividades cardiovasculares relacionadas, as quais incluem actividades antihipertensiva, antiarritmica, inibição da agregação de plaquetas e actividade de músculo liso. A EP #283,310 publicada em 18 Março 1987 descreve uma família de derivados N¹-diarilmetil-N²aminoalquil-diaza-heterocíclicos para tratamento de doenças vasculares cerebrais e isquémicas e para protecção contra a anoxia.

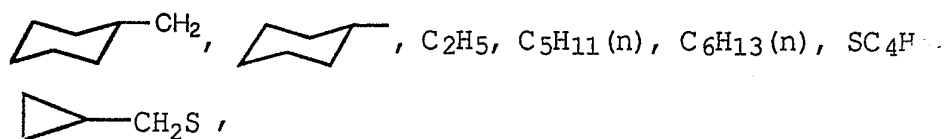
DESCRIÇÃO DO INVENTO

Uma classe de compostos bifenilalquilo 1,3,5-trissubstituído-1,2,4-triazole úteis no tratamento de perturbações circulatorias, particularmente perturbações cardiovasculares, é definida pela Fórmula I:

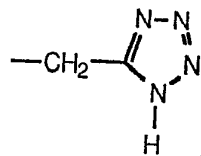


em que m é um; em que R¹ é seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-butinilo, 3-butinilo e 2-hidroxibutilo;

em que R² é seleccionado a partir de C₄H₉(n), CH₃CH₂CH=CH, C₃H₇(n), SC₃H₇,



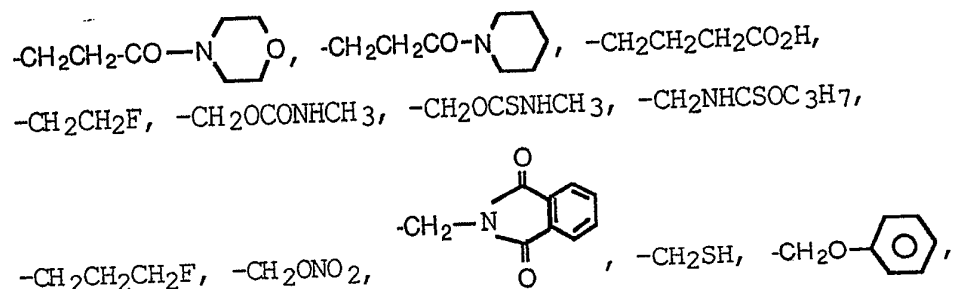
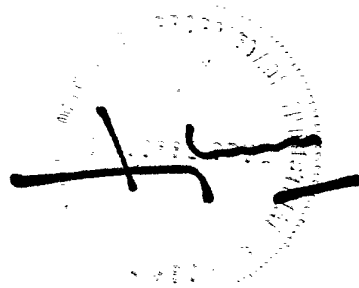
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, CH_2Cl , Cl , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, I , CHO , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, NO_2 , Cl ,



$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2-$ , $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$,

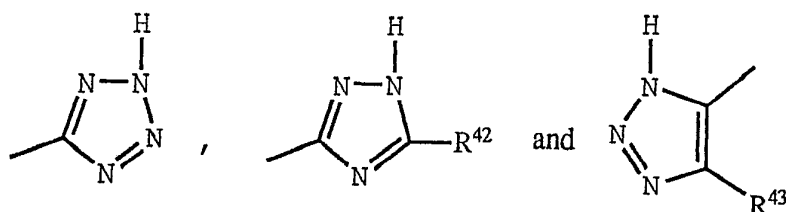
$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-$ , $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}_3\text{H}_7$,

$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{CH}_2\text{NHCO}_2-$
 $-\text{adamantilo}$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-(1-\text{naftil})$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHC}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCONHC}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHC}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCONH}(1-$
 $-\text{naftil})$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCONH}(1-\text{adamantil})$, CO_2H ,



H, Cl, NO₂, CF₃, CH₂OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, 1-oxo-2-feniletilo, 1-oxo-2-ciclohexiletilo, 1,1-difluoro-2-feniletilo, 1,1-difluoro-2-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo, 1,1-difluoro-3-ciclohexilpropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo, 1,1-difluoropentilo, benzilo, 2-feniletilo, 1,1-difluoro-3-fenilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexanoilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, e difluorometilo;

m que cada um de R³ até R¹¹ é hidrogénio com a condição de que pelo menos um de R⁵, R⁶, R⁸ e R⁹ é um grupo acídico seleccionado a partir de CO₂H, SH, PO₃H₂, SO₃H, CONHNH₂, CONHNHSO₂CF₃, OH,



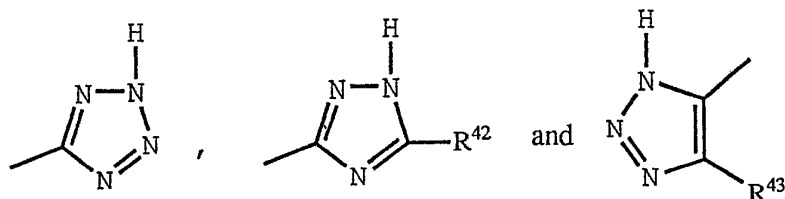
em que cada um de R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir de cloro, ciano, nitro, trifluorometilo, metoxicarbonilo, e trifluorometilsulfonilo;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma classe de compostos de mais particular interesse consiste nos compostos de Fórmula I em que m é um; R^1 é seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 4-metilbutilo, n-pentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-butinilo, 3-butinilo e 2-hidroxibutilo;

R^2 é seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1-oxo-2-feniletilo, 1-oxo-2-ciclohexiletilo, 1,1-difluoro-2-feniletilo, 1,1-difluoro-2-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo, 1,1-difluoro-3-ciclohexilpropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo, 1,1-difluoropentilo, benzilo, 2-feniletilo, 1,1-difluoro-3-fenilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexanoilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, propiltio, e butiltio;

cada um de R^3 até R^{11} é hidrogénio com a condição que pelo menos um de R^5 , R^6 , R^8 e R^9 seja um grupo acídico 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 cloro ciano, nitro trifluorometilo, metoxycarbonilo etrfluorometilsulfonilo;

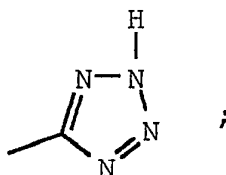
ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma classe de compostos de mais particular interesse consiste nos compostos de Fórmula I em que m é um; R^1 é seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 4-metilbutilo, n-pentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-butinilo, 3-butinilo e 2-hidroxibutilo;

R^2 é seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, n-pentilo, 1-oxo-2-feniletilo, 1-oxo-2-ciclohexiletilo, 1,1-difluoro-2-feniletilo, 1,1-difluoro-2-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo, 1,1-difluoro-3-ciclohexilpropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo, 1,1-difluoropentilo, benzilo, 2-feniletilo,

1,1-difluoro-3-fenilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexanoilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, propiltio, e butiltio;

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



ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Uma família de compostos específicos de mais particular interesse dentro da fórmula I consiste em compostos e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, como se segue:

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

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

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

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

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

ácido 4'-[[1-butil-3-(1,1-difluoro-2-ciclohexiletil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[1-butil-3-(1,1-difluoro-3-ciclohexilpropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido 4'-[[1-butil-3-(1,1-difluoro-2-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[1-butil-3-(1,1-difluoro-3-fenilpropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

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

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

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

5-[4'-[(1-butil-3-fenilmetil-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butil-3-(2-feniletíl)-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butil-3-(1,1-difluoro-2-feniletíl)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butil-3-(1,1-difluoro-3-fenilpropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butil-3-ciclohexilmetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(2-ciclohexiletil))-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-difluoro-2-ciclohexiletil))-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-difluoro-3-ciclohexilpropil))-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-butyl-3-ciclohexanoil-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

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

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

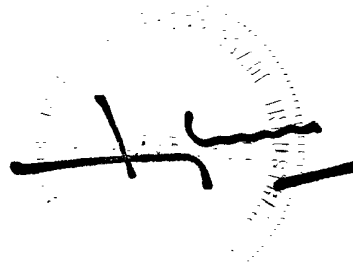
ácido 4'-[[1-propil-3-(1,1-difluorobutil))-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]2-carboxílico;

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5-[4'-[(1-butil-3-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1,3-dibutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-butil-3-isopentil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butil-3-(1,1-dimetoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butil-3-(1-oxobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butil-3-(1,1-difluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-difluoropropyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-difluorobutyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-difluoropentyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1,3-dipropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1,3-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-propyl-3-isopentyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

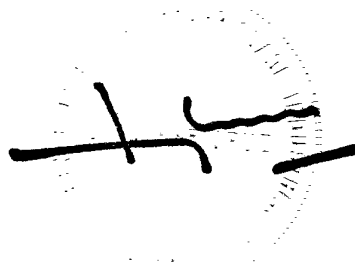
5-[4'-[(1-propyl-3-(1,1-dimethoxybutyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propyl-3-(1-oxobutyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propyl-3-(1,1-difluoroethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propyl-3-(1,1-difluoropropyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propyl-3-(1,1-difluorobutyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;



5-[4'-[[1-propyl-3-(1,1-difluoropentyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ethyl-3-(1,1-difluorobutyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-secbutyl-3-propyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-secbutyl-3-butyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1,3-disecbutyl-3-butyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-secbutyl-3-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-secbutyl-3-(1,1-difluoroethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-secbutyl-3-(1,1-difluoropropyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-secbutyl-3-(1,1-difluorobutyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-secbutyl-3-(1,1-difluoropentyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-isobutyl-3-propyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)methyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-isobutil-3-butyl-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1,3-diisobutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-isobutil-3-isopentil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isobutil-3-(1,1-difluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isobutil-3-(1,1-difluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isobutil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isobutil-3-(1,1-difluoropentil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-tercbutil-3-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-tercbutil-3-butyl-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1,3-ditercbutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-tercbutil-3-isopentil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-tercbutil-3-(1,1-difluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-tercbutil-3-(1,1-difluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-tercbutil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-tercbutil-3-(1,1-difluoropentil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-pentil-3-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-pentil-3-butil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1,3-dipentil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-pentil-3-isopentil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-pentil-3-(1,1-difluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-pentil-3-(1,1-difluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-pentil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-pentil-3-(1,1-difluoropentil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-isopentil-3-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-isopentil-3-propil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1-isopentil-3-butil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(1,3-diisopentil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopentil-3-(1,1-difluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopentil-3-(1,1-difluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopentil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopentil-3-(1,1-difluoropentil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-(2-butenil)-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-(3-butenil)-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-(2-butenil)-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-(3-butenil)-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1,3-di(2-butenil)-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1,3-di(3-butenil)-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1,3-di(2-butenil)-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1,3-di(3-butenil)-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

N-metil-1-isopropil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-etil-1-isopropil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-propil-1-isopropil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-isopropil-1-isopropil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-butil-1-isopropil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclopentil-1-isopropil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclohexil-1-isopropil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-fenil-1-isopropil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-metil-1-butil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-etil-1-butil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-propil-1-butil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

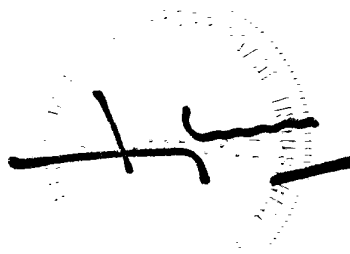
N-isopropil-1-butil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-butil-1-butil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclopentil-1-butil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclohexil-1-butil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-fenil-1-butil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;



N-metil-1-(2-etilbutil)-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-etil-1-(2-etilbutil)-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-propil-1-(2-etilbutil)-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-isopropil-1-(2-etilbutil)-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-butil-1-(2-etilbutil)-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclopentil-1-(2-etilbutil)-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclohexil-1-(2-etilbutil)-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-fenil-1-(2-etilbutil)-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-metil-1-neopentil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-etil-1-neopentil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-propil-1-neopentil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-isopropil-1-neopentil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-butil-1-neopentil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclopentil-1-neopentil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclohexil-1-neopentil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-fenil-1-neopentil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-metil-1-ciclohexil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-etil-1-ciclohexil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-propil-1-ciclohexil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-isopropil-1-ciclohexil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-butil-1-ciclohexil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclopentil-1-ciclohexil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclohexil-1-ciclohexil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil-1]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-fenil-1-ciclohexil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil-1]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-metil-1-ciclohexil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil-1]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-etil-1-propil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-propil-1-propil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-isopropil-1-propil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil-1]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-butil-1-propil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclopentil-1-propil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil-1]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-ciclohexil-1-propil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil-1]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-fenil-1-propil-5-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-dietoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-dietoxipropil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-dietoxibutil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-dipropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-dipropoxietil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-dipropoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-dipropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-diisopropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-diisopropoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-diisopropoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-diisopropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-diciclohexoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-diciclohexoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-diciclohexoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-diciclohexoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-difenoximetil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-difenoxietil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-difenoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-isopropil-3-(1,1-difenoxibutil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butil-3-(1,1-dietoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butil-3-(1,1-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butil-3-(1,1-dietoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

[Handwritten signature]

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-dietoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-
-metil][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-dipropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-
-metil][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-dipropoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-
-metil][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-dietoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-
metil][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-dipropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-
-metil][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-diisopropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-
-metil][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole;

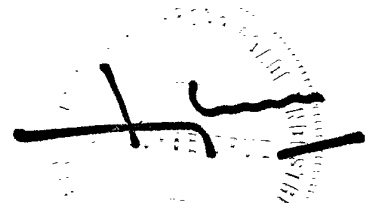
5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-diisopropoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-
-metil][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-diisopropoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-
-metil][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-diisopropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-
-metil][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-diciclohexoximetil)-1H-1,2,4-triazol-
-5-yl]metil][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-diciclohexoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]-
-metil][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole;



5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-diciclohexoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-diiciclohexoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-difenoximetil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-difenoxietil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-difenoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-difenoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-dietoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-dietoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-dietoxibutil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-dipropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

~~SECRET~~

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-dipropoxietil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-dipropoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-dipropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-diisopropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-diisopropoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-diisopropoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

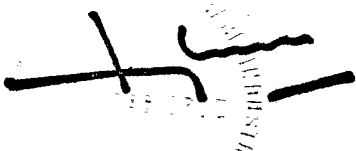
5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-diisopropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-diciclohexoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-diciclohexoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-diciclohexoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-diciclohexoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;



5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-difenoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-difenoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-difenoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[2-etilbutil-3-(1,1-difenoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-dietoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-dietoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-dietoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-dipropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-dipropoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-dipropoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-dipropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-diisopropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-diisopropoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-diisopropoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-diisopropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-diciclohexoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-diciclohexoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-diciclohexoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-diciclohexoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-difenoximetil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-difenoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-difenoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-neopentil-3-(1,1-difenoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-dietoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-dietoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-dietoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-dipropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-dipropoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-dipropoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-dipropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-diisopropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-diisopropoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-diisopropoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-diisopropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-diciclohexoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-diciclohexoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-diciclohexoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-diciclohexoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-difenoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-difenoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-difenoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-ciclohexil-3-(1,1-difenoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;



5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-dietoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-dietoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-dietoxibutil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-dipropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-dipropoxietil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-dipropoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-dipropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-diisopropoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-diisopropoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-diisopropoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-diisopropoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-diciclohexoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-diciclohexoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-diciclohexoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-diciclohexoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-difenoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-difenoxietil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-difenoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

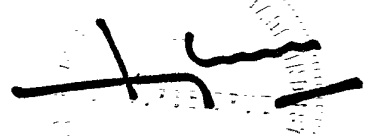
5-[4'-[[1-propil-3-(1,1-difenoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole.

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

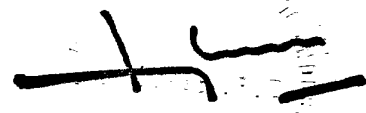
átomo de carbono para formar um grupo $\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C-} \\ / \end{array}$ ou, como outro exemplo,



dois grupos hidrogênio podem estar ligados a um átomo de carbono para formar um grupo $\text{-CH}_2\text{-}$. Onde o termo "alquilo" é utilizado, quer só quer dentro de outros termos tais como "haloalquilo" e "hidroxialquilo", o termo "alquilo" abrange radicais lineares ou ramificados tendo um até cerca de vinte átomos de carbono, ou de preferência, um até cerca de doze átomos de carbono. Radicais alquilo mais preferidos são radicais "alquilo inferior" tendo um até cerca de dez átomos de carbono. Mais preferidos são os 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, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclohexilo. O termo "haloalquilo" abrange radicais em que qualquer um ou mais dos átomos de carbono do alquilo é substituído por um ou mais grupos halo, de preferência seleccionados a partir de bromo, cloro e flúor. Especialmente abrangido pelo termo "haloalquilo" são grupos monoalquilo, dihaloalquilo e polihaloalquilo. Um grupo monohaloalquilo, por exemplo, pode ter ou um átomo bromo, um cloro, ou um 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 diferentes grupos halo. Um grupo dihaloalquilo, por exemplo, pode ter dois átomos flúor, tais como grupos difluorometilo e difluorobutilo, ou dois átomos cloro, tais como um grupo diclorometilo, ou um átomo flúor e um átomo cloro, tal como um grupo fluoro-clorometilo. Exemplos de grupos polihaloalquilo são 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo e 2,2,3,3-tetrafluoropropilo. O termo "difluoroalquilo" abrange grupos alquilo tendo dois átomos flúor substituídos em qualquer um ou dois átomos de carbono do grupo alquilo. Os termos "alquilol" e "hidroxialquilo" abrange grupos alquilo lineares ou ramificados tendo um até cerca de dez átomos de carbono qualquer um dos quais pode ser substituído por um ou mais



grupos hidroxilo. O termo "alquenilo" abrange radicais em linha ou ramificados tendo dois até cerca de vinte átomos de carbono, de preferência três até cerca de dez átomos de carbono, e contendo pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono, a qual ligação dupla carbono-carbono pode ter ou geometria cis ou trans dentro da porção alquenilo. O termo "alquinilo" abrange radicais lineares ou ramificados tendo dois até cerca de vinte átomos de carbono, de preferência dois até cerca de dez átomos de carbono, e contendo pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono. O termo "cicloalquenilo" abrange radicais cíclicos tendo três até cerca de dez 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, tais como o grupo metoxi. O termo "alcoxialquilo" também abrange radicais alquilo tendo dois ou mais grupos alcoxi ligados a um radical alquilo, isto é, para formar grupos monoalcoxialquilo e dialcoxialquilo. Os radicais "alcoxi" ou "alcoxialquilo" podem ser substituídos adicionalmente por um ou mais átomos halo, tais como grupos flúor, cloro ou bromo, para fornecer grupos haloalcoxi ou haloalcoxialquilo. O termo "alquiltio" abrange radicais contendo um grupo alquilo 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 de um, dois, ou três anéis de benzeno. O termo "arilo" abrange radicais aromáticos tais como fenilo, naftilo e bifenilo. O termo "aralquilo" abrange radicais alquilo substituídos por arilo tais como o benzilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo e difeniletilo. Os termos "benzilo" e "fenilmetilo" são intermutáveis. Os termos "ariloxi" e "ariltio" indicam respectivamente radical, grupos arilo tendo um átomo de oxigênio ou átomo de enxofre através do qual o radical está ligado a um núcleo, exemplos dos



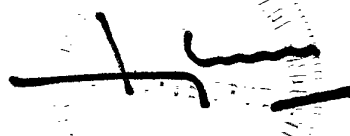
quais são fenoxi e feniltio. Os termos "sulfinilo" e "sulfonilo", quer utilizados sós ou ligados a outros termos, indicam respectivamente radicais divalentes SO e SO_2 . O termo "aralcoxi", só ou dentro de outro termo, abrange um grupo arilo ligado a um grupo alcoxi para formar, por exemplo, benziloxi. O termo "acilo" quer utilizado só, ou dentro de um termo tal como aciloxi, indica um radical fornecido pelo resíduo depois da remoção do hidroxilo de um ácido orgânico, sendo exemplos de tal radical o acetilo e benzoilo. "Alcanoilo inferior" é um exemplo de uma sub classe de acilo mais preferida. "O termo "amido" indica um radical que consiste de átomo de azoto ligado a um grupo carbonilo, cujo radical pode ser adicionalmente substituído da maneira aqui descrita. O radical amido pode estar ligado ao núcleo de um composto do invento através de uma porção carbonilo ou através de um átomo de azoto do radical amido. O termo "alquenilalquilo" indica um radical contendo uma local de insaturação de dupla ligação entre dois carbonos, e cujo radical pode consistir só de dois carbonos ou pode ser adicionalmente susbtituído por grupos alquilo os quais pode conter opcionalmente uma insaturação de dupla ligação adicional. O termo "heteroarilo" abrange sistemas de anel aromáticos contendo um ou dois hetero átomos seleccionados a partir de oxigénio, azoto e enxofre num sistema de anel tendo cinco ou seis membros de anel, exemplos dos quais são tienilo, furanilo, piridinilo, tiazolilo, piridimilo e isoxazoli-lo. Tal heteroarilo pode estar ligado como um 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 substituída num átomo de carbono membro de anel heteroarilo, por exemplo, através de um substituinte metileno da porção imidazole-metilo. Também, tal heteroarilo pode estar ligado através de um átomo de azoto enquanto a aromaticidade da porção heteroarilo for preservada depois da ligação. Para qualquer dos seguintes

radicais definidos, radicais preferidos são os que contêm de um até cerca de dez átomos de carbono.

Exemplos específicos de grupos alquilo são metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo e neopentilo. Grupos alquênilo e alquinilo típicos podem ter uma ligação insaturada, tal como um grupo alilo, ou pode ter uma pluralidade de ligações insaturadas, com uma tal pluralidade de ligações quer adjacentes, tal como estruturas do tipo aleno, ou em conjugação, ou separadas por vários carbonos saturados.

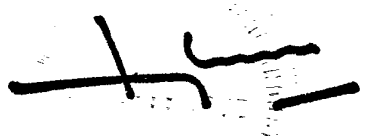
Compostos de fórmula I têm sido tomados como inibidores da acção da angiotensina II em mamíferos. A angiotensina II é um potente vasoconstritor e participa na formação da aldosterona a qual regula o equilíbrio do sódio e da água nos mamíferos. Deste modo, compostos de Fórmula I são úteis terapeuticamente em métodos para o tratamento da hipertensão pela administração a um doente hipertensivo de uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto de Fórmula I. A frase "doente hipertensivo" significa, neste contexto, um sujeito mamífero sofrendo de efeitos de hipertensão ou susceptíveis a uma condição hipertensa se não for tratado para evitar ou controlar tal hipertensão.

Incluídos dentro da família de compostos de fórmula I estão as formas tautoméricas dos compostos descritos e todos os seus diastereoisómeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os compostos bifenilalquilo 1,3,5-trissubstituído-1,2,4-triazole do invento abrange dois sub conjuntos maiores de derivados de triazole. Um primeiro sub conjunto de tais derivados consiste nos 1,3,5-trissubstituído-1,2,4-triazoles tendo o substituinte na posição cinco do triazole e tendo os substituintes R^1 e R^2 na posição um e três, respectivamente, do triazole, como descrito na



Fórmula I é exemplificada aqui pelos Exemplos 1 e 3. Um segundo sub conjunto de tais derivados consiste nos 1,3,5-trissubstituído-1,2,4-triazoles tendo o substituinte bifenilalquilo na posição três do triazole e tendo os substituintes R^1 e R^2 nas posições um e cinco, respectivamente, do triazole, como exemplificado aqui pelos exemplos 2 e 4. Ambos o primeiro e o segundo sub conjunto descritos anteriormente são abrangidos como compostos do invento.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" abrange sais comumente 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, contanto que seja farmacêuticamente aceitável. Sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis adequados 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 o ácido clorídrico, bromídrico, iódrico, nítrico, carbônico, sulfúrico e fosfórico. Ácidos orgânicos apropriados podem ser selecionados a partir de classes de ácidos orgânicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílico e sulfônico, exemplos dos quais são ácido fórmico, acético, propiônico, succínico, ascorbico, glucurônico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzóico, antranílico, p-hidroxibenzóico, salicílico, fenilacético, mandélico, embônico (pamônico), metanossulfônico, etanossulfônico, 2-hidroxietanossulfônico, pantotênico, benzenossulfônico, toluenossulfônico, sulfanílico, mesílico, ciclohexilaminossulfônico, esteárico, algênico, β -hidroxibutírico, malônico, galactárico e galacturônico. Sais de adição de base 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, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina

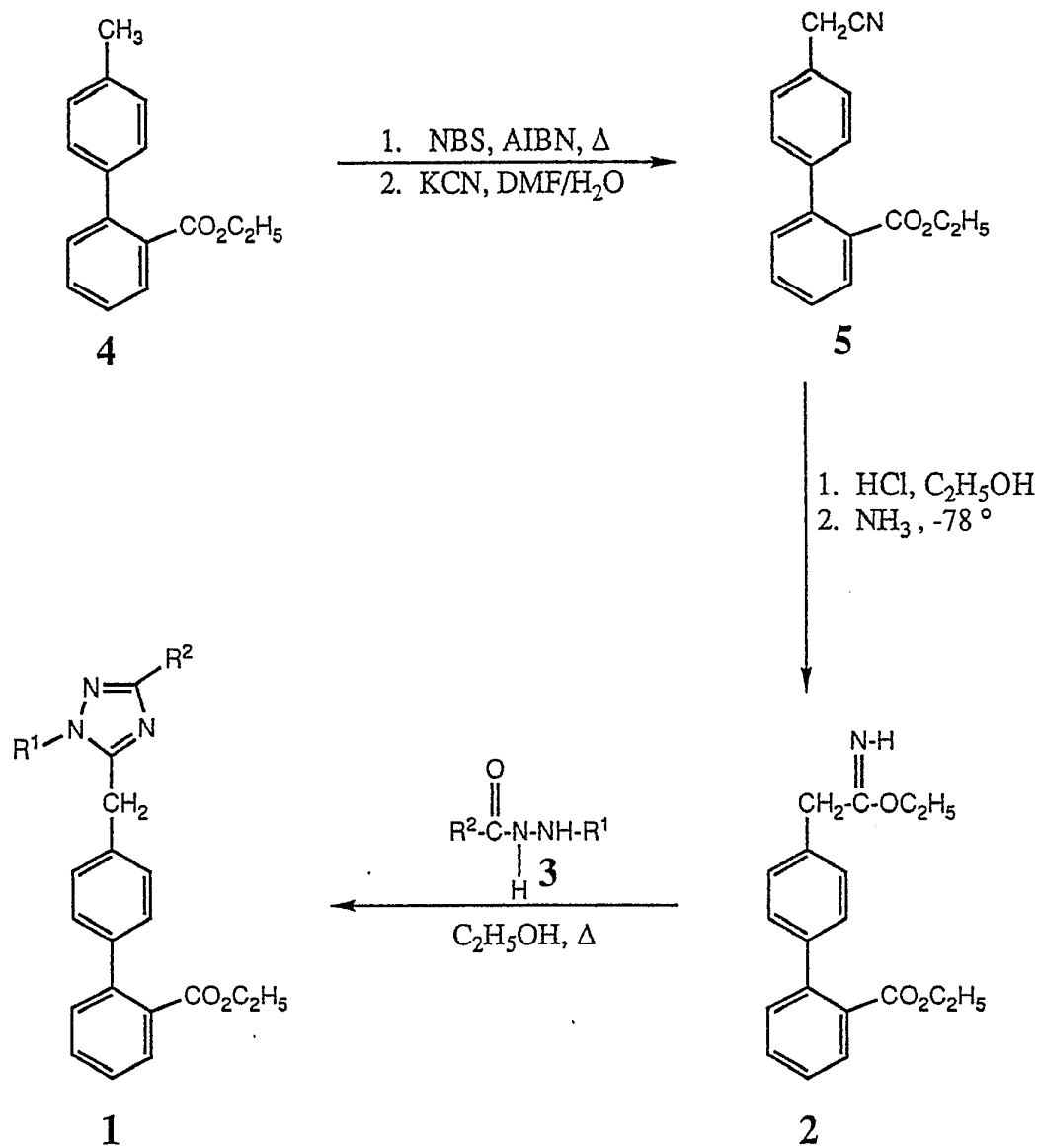


(N-metilglucamina) e procaína. Todos estes sais podem ser preparados por meios convencionais a partir do composto correspondente de Fórmula I por reacção, por exemplo, o ácido ou base apropriada com o composto de Fórmula I.

Processos Gerais Sintéticos

Os compostos do invento podem ser sintetizados de acordo com os seguintes processos dos Esquemas I-III, em que cada um dos substituintes R^1 e R^2 são como definidos para a Fórmula I anterior, excepto onde for adicionalmente anotado.

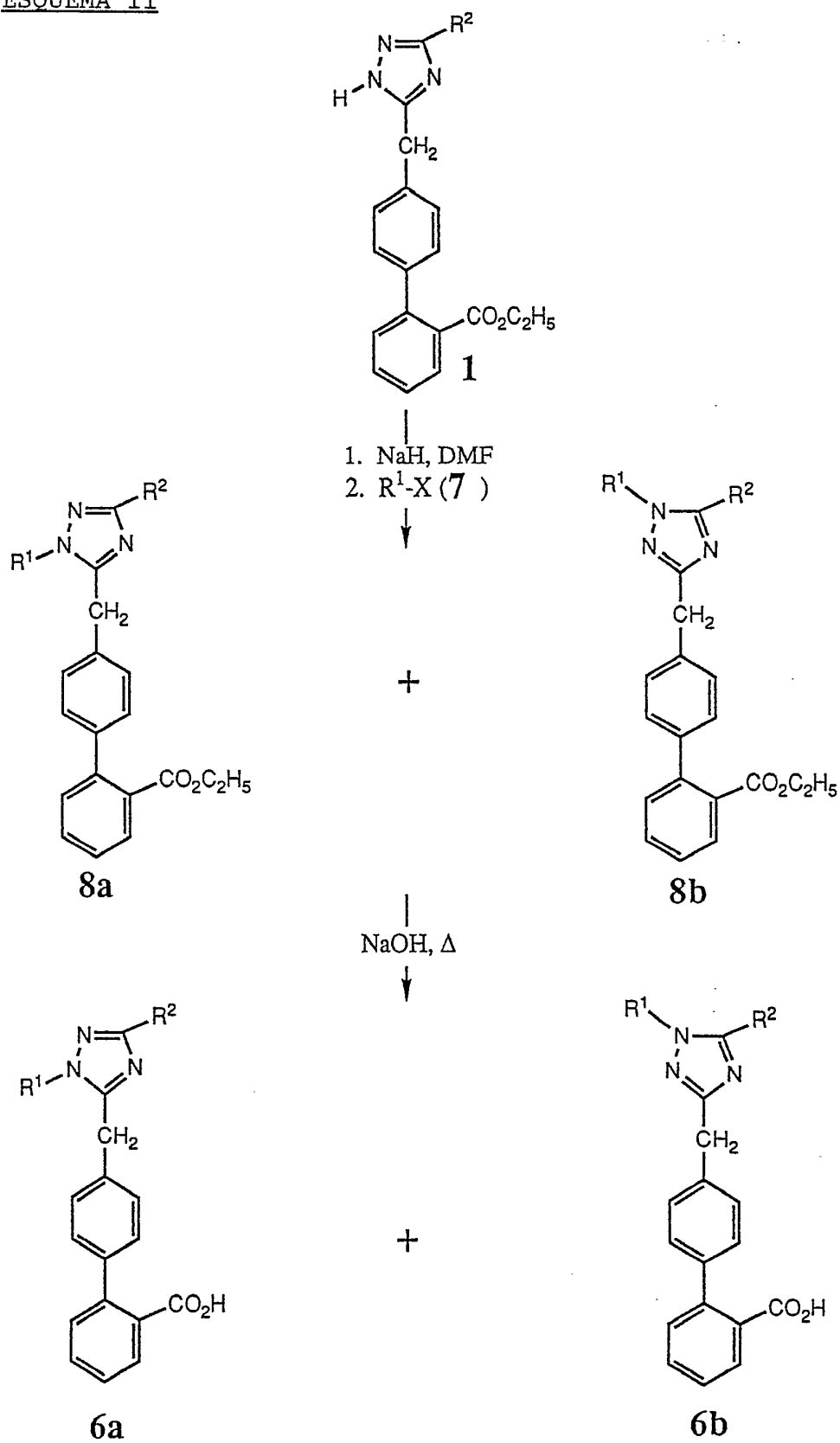
ESQUEMA I



R¹ = H, C₄H₉(n), etc.

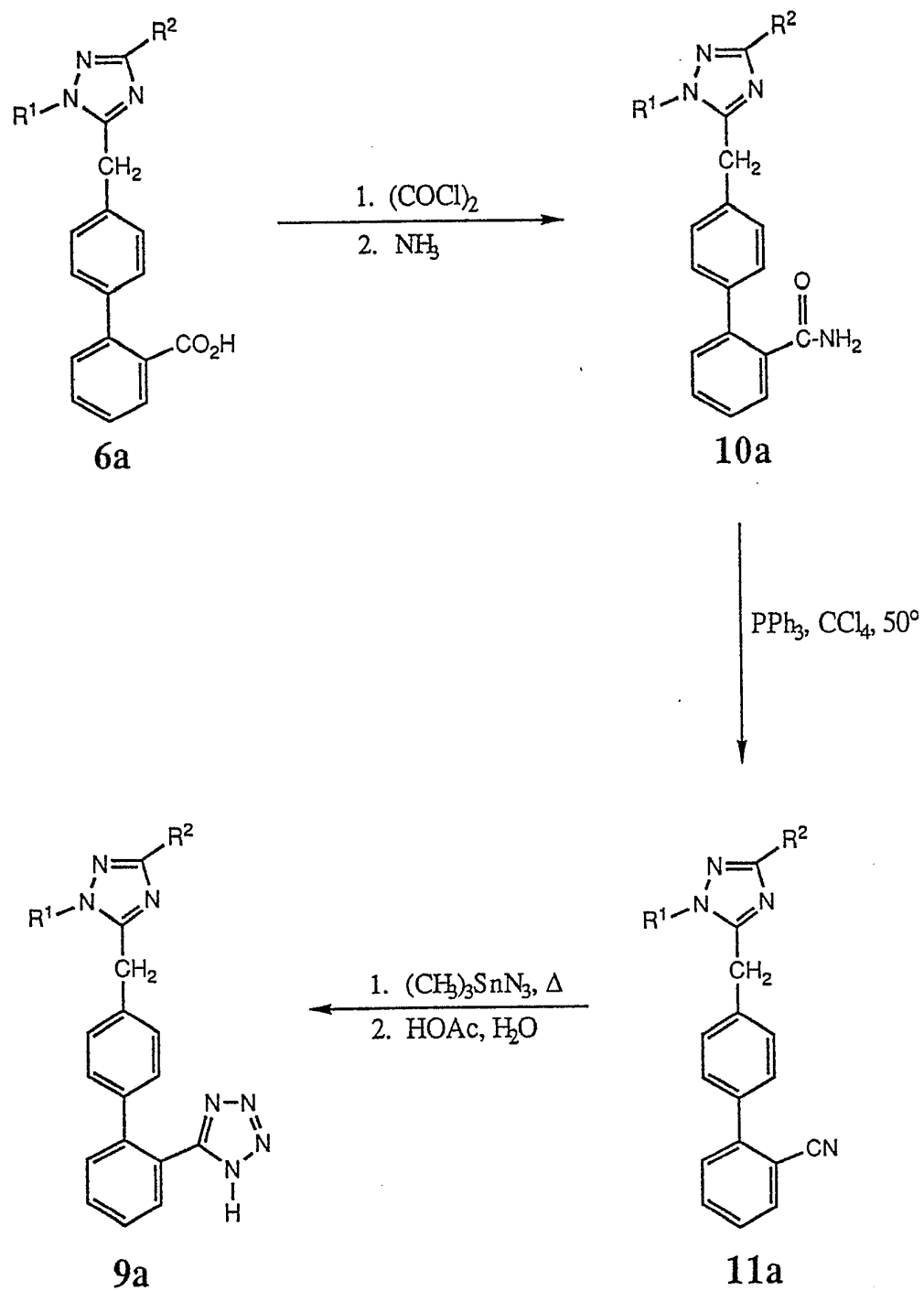
O Esquema Sintético I mostra a preparação de 3,5-disubstituído 1H-1,2,4-triazoles 1 ($R^1=H$) a partir do iminoéster 2 e a hidrazina 3 ($R^1=H$) e a preparação regioespecífica de 1,3,5-trissubstituído 1H-1,2,4-triazoles 1 ($R^1=C_4H_9(n)$, etc.) a partir do iminoéster 2 e a hidrazida 3 ($R^1=C_4H_9(n)$, etc.). Na fase 1, o grupo benzilo de 4 é bromado com NBS e subsequentemente convertido no derivado cianobenzilo 5 pela reacção com cianeto de potássio. Na fase 2, o nitrilo é feito reagir com cloreto de hidrogénio anidro/etanol para dar o hidrocloreto iminoéster o qual é subsequentemente convertido no iminoéster 2 no tratamento com amoníaco. Na fase 3, o iminoéster 2 é feito reagir com a hidrazida 3 apropriada para dar o triazole 1 apropriado.

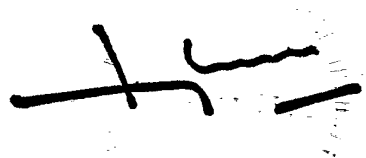
ESQUEMA II



O Esquema Sintético II mostra a preparação de dois regioisômeros 1,3,5-trissubstituído 1H-1,2,4-triazoles 6a e 6b a partir do correspondente 3,5-dissubstituído triazole 1 e o reagente de alquilação apropriado 7. Na fase 1, o triazole 1 é tratado com a base apropriada, tal como hidreto de sódio, para gerar o anião correspondente o qual é feito reagir subsequentemente com o reagente de alquilação 7 para dar uma mistura de éster triazole regioisomérico 8a e 8b. Na fase 2, a mistura de ésteres é feita reagir com hidróxido de sódio aquoso/aquoso/etanol para dar a mistura dos ácidos triazole regioisoméricos 6a e 6b os quais podem ser subsequentemente separados por métodos cromatográficos. Ou, os regioisômeros 8a e 8b podem ser separados por métodos cromatográficos e cada regioisômero é feito reagir subsequentemente com hidróxido de sódio aquoso/etanol para fornecer 6a ou 6b, respectivamente.

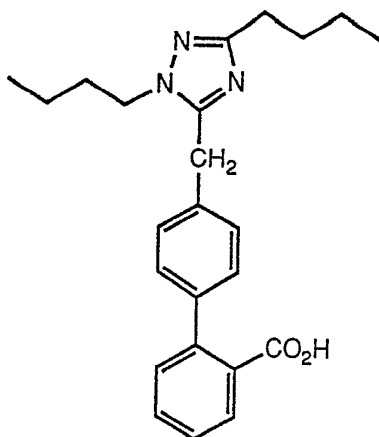
ESQUEMA III





O Esquema Sintético III mostra a conversão dos derivados ácidos 6a no derivado tetrazole correspondente 9a. Na fase 1, o ácido 6a é feito reagir com cloreto de oxalilo e subsequentemente com amoníaco para dar o derivado amida primária correspondente 10a. Na fase 2, a amida 10a é feita reagir com trifenilfosfina/tetracloreto de carbono para dar o nitrilo 11a. Na fase 3, o nitrilo 11a é feito reagir com azeto de trimetilestanho para dar o tetrazole trimetilestanho correspondente o qual é subsequentemente feito reagir com um ácido acético/água para dar o desejado derivado tetrazole 9a. A sequência de reacções delineadas no Esquema III podem ser empregues em cada regioisómero individual 6a ou 6b, ou numa mistura de 6a e 6b com a separação subsequente por métodos cromatográficos dos regioisómeros 9a e 9b deste modo produzidos.

Os seguintes Exemplos 1-6 são descrições detalhadas dos métodos de preparação de compostos de Fórmula I. Estas preparações detalhadas caem no âmbito de, e servem para exemplificar, os Processos Gerais Sintéticos anteriores os quais formam parte do invento. Estes Exemplos 1-6 são apresentados só para fins ilustrativos e não devem ser entendidos como restrição ao âmbito do invento. Todas as partes estão por peso a não ser que seja indicado de outra maneira.

EXEMPLO 1

Ácido 4' [1,3-dibutyl-1H-1,2,4-triazole-5-il]metil] [1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Fase 1: Preparação de 2-carboxilato de 4'-cianometilbifenilo.

Sob azoto, uma solução de etóxido de sódio foi preparada por reacção de 4,05 g (176 mmol) de sódio metálico com 400 ml de etanol absoluto. Uma amostra 20,0 g (88 mmol de 2-carboxilato de metil 4'-metilbifenilo (Chemo Dynamics Inc.) foi adicionado e a reacção foi deixada agitar ao refluxo durante 5 dias. A reacção foi concentrada no vácuo e dividido entre água e éter. A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e reconcentrada in vacuo para dar 17,9 g (85%) de etilo 4'-metilbifenil-2-carboxilato (4 no Esquema I): RMN (CDCl_3) δ 1,06 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,14 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7,18 - 7,27 (m, 4H), 7,35 - 7,44 (m, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 1H), 7,83 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

Uma amostra 17,9 g (75 mmol) de éster etílico foi dissolvida em tetracloreto de carbono e tratada sob azoto com 13,35 g (75 mmol) de N-bromossuccinimida (NBS) e 0,57 g (3,5 mmol) de azobisisobutironitrilo (AIBN). A reacção foi agitada ao refluxo durante 28 horas, filtrada, e concentrada in vacuo. A purificação por cromatografia em gel de sílica (Waters Prep-500A) utilizando acetato de etilo/hexano (5:95) deu 20,4 g (85%) de 2-carboxilato de etilo 4'-bromometilbifenilo como um óleo pálido: RMN (CDCl_3) δ 1,02 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 4,10 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,24 - 7,48 (m, 5H), 7,48 - 7,62 (m, 2H), 7,85 (dd, $J=8$ e 2Hz , 1H).

Uma amostra do brometo 20,37 g (64 mmol) foi dissolvida em 440 ml de dimetilformamida (DMF)/ água (10:1) e tratada com 4,58 g (70 mmol) de cianeto de potássio. A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 72 horas, concentrada in vacuo, e dividida entre água e cloreto de metileno; a camada orgânica foi seca (MgSO_4) e reconcentrada in vacuo. A purificação por cromatografia em gel de sílica (Waters Prep-500A) utilizando acetato de etilo/hexano (20: 80) de 11,3 g (67%) de 2-carboxilato de etilo 4'-cianometilbifenilo (5 no Esquema I) como um sólido incolor:

p.f. 65,5 - 67,0°C;

RMN (CDCl_3) δ 1,07 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 3,80 (s, 2H), 4,12 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 5H), 7,43 (td, $J=8$ e 2Hz , 1H), 7,54 (td, $J=8$ e 2Hz , 1H), 7,87 (dd, $J=8\text{Hz}$, 1H).

Fase 2: Preparação de 2-carboxilato de etilo 4'-[(3-3-butil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil].

Uma amostra do nitrilo 11,3 g (43 mmol) da Fase 1 foi dissolvida em 122 ml de éter anidro ao qual 2,7 ml de etanol absoluto foi adicionado e tratado a -15°C com 9 g (25 mmol) de cloreto de hidrogénio anidro. A reacção foi agitada a 5°C durante

23 dias, arrefecida para -78°C , e tratada com 5,7 g (34 mmol) de amoníaco anidro. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado in vacuo fornecendo 7,79 g (58%) de éster imidato em bruto (2 no Esquema I) como um óleo viscoso dourado:

RMN (CDCl_3) δ 1,02 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,17- 1,37 (m, 3H), 3,59 (s, 2H), 4,04 - 4,24 (m, 4H), 7,21- 7,46 (m, 6H), 7,48- 7,57 (m, 1H), 7,79- 7,87 (m, 1H).

Uma amostra 7,79 g (25 mmol) de imidato em bruto foi dissolvida em 78 ml de etanol absoluto e tratada com 3,0 g (26 mmol) de hidrazida ácido valérico; A reacção foi agitada sob azoto ao refluxo durante 6 dias e depois foi concentrada in vacuo. A purificação por cromatografia em gel de sílica utilizando acetato de etilo deu 3,66 g (23% a partir de nitrilo) do produto triazole (1 no Esquema I):

RMN (CDCl_3) δ 0,93 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,04 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,32- 1,46 (m, 2H), 1,67 - 1,78 (m, 2H), 2,73 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4,11 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4,13 (s, 2H), 7,21- 7,36 (m, 5H), 7,40 (td, $J=8$ e 2Hz , 1H), 7,51 (td, $J=8$ e 2Hz , 1H), 7,82 (dd, $J=8$ e 2Hz , 1H).

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

Sob azoto uma amostra 3,66 g (10 mmol) de triazole da Fase 2 foi dissolvida em 50 ml de DMF e tratada com 620 g (13 mmol) de hidreto de sódio; a solução foi arrefecida para 0°C e tratada com 1,4 g (10 mmol) de brometo de butilo. A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 6 horas, concentrada in vacuo, e dividida entre água e cloreto de metileno. A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e reconcentrada para dar 4,19 g (100%) de uma mistura de isómeros triazole (8a e 8b no Esquema II). A mistura de isómeros de triazole foi dissolvida em 150 ml de etanol e 150 ml de hidróxido de sódio a 2,5M: A reacção foi agitada ao refluxo

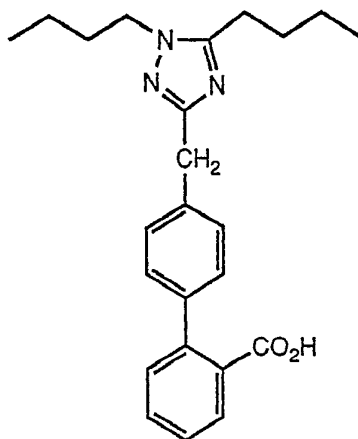
durante a noite, o etanol foi removido in vacuo, e o pH foi ajustado para pH2 com ácido clorídrico diluído. A água foi decantada dando 3,19 g (83%) de uma mistura de dois ácidos isoméricos (6a e 6b no Esquema II) como um óleo muito viscoso. Uma pequena amostra deste material foi purificada por cromatografia de fase reversa (Waters Deltaprep-3000) utilizando acetonitrilo isocrático/água (45: 55) (0,05% TFA); o regioisômero de movimento mais lento foi determinado com sendo ácido 4'-[1,3-dibutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)][1,1'-bifenil]-2-carboxílico (6a no Esquema II):

RMN (CDCl_3) δ 0,90 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0,93 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,20-1,35 (m, 2H), 1,35-1,49 (m, 2H), 1,65-1,86 (m, 4H), 2,85 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3,98-4,11 (m, 2H), 4,32-4,50 (br s, 2H), 7,21-7,38 (m, 5H), 7,45 (td, $J=8$ e 2Hz , 1H), 7,56 (td, $J=8$ e 2Hz , 1H), 7,95 (dd, $J=8$ e 2Hz , 1H).

MS (FAB) m/e (intensidade rel) 392 (100), 318(19), 181(8), 165(10); HRMS. Calc. para $M+H$: 392,2338.

Encontrado: 392,2301.

EXEMPLO 2



Ácido 4'-[1,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

O regioisômero de movimento mais rápido da fase 3 do Exemplo 1 foi determinado como sendo ácido 4'-[1,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico (6b no Esquema II):

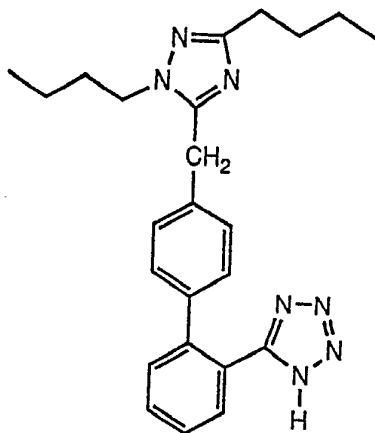
p.f. 135- 139°C

RMN (CDCl_3) δ 0,92 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0,95 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,21-1,47 (m, 4H), 1,62- 1,87 (m, 4H), 2,70- 2,86 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,91- 4,05 (m, 2H), 7,17- 7,54 (m, 7H), 7,87 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

MS (FAB) m/e (intensidade rel) 392 (100), 374(4); HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 392,2338.

Encontrado: 392,2306.

EXEMPLO 3



Ácido 5-[4'-[(1,3-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Fase 1: Preparação de ácido 4'-[1,3-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, amida e ácido 4'-[1,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, amida

Uma amostra 3,08 g (8,0 mmol) de uma mistura de ácidos regioisoméricos (da fase 3 do Exemplo 1) foi dissolvida em 33 ml de clorofórmio e tratada com 13,1 g (10 mmol) de cloreto de oxalilo; a reacção foi agitada sob azoto durante a noite e concentrada in vacuo. O resíduo foi redissolvido em 36 ml de clorofórmio ao qual foi adicionado 4 ml de pentano e depois foi tratado a -78°C com amoníaco anidro; a reacção agitada foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante a noite sob azoto e depois foi concentrada in vacuo para dar 3,87 g de material em bruto o qual era uma mistura de amidas regioisoméricas (10a e 10b do Esquema III); não foi atingida purificação.

Fase 2: Preparação de 2-[4'-[(1,3-dibutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-metil]fenil]benzonitrilo e 2-[4'-[1,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil]benzonitrilo

A mistura de amidas em bruto da Fase 1 foi dissolvida em 35 ml de tetrahidrofurano anidro (THF) e tratada com 5,62 g (21 mmol) de trifenilfosfina e 16,4 ml de tetracloreto de carbono. Sob azoto, a reacção foi agitada a 50°C durante a noite, filtrada, e concentrada in vacuo. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, lavado com bicarbonato de sódio aquoso, seco (MgSO_4), e concentrado in vacuo. A purificação por cromatografia em gel de sílica (Waters Prep-500A) utilizando acetato de etilo/hexano (40:60) deu 1,9 g (63%) de uma mistura de nitrilos regioisoméricos (11a e 11b no Esquema III):

RMN (CDCl_3) δ 0,86 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0,91-1,01 (m, 9H), 1,16- 1,31 (m, 2H), 1,31- 1,49 (m, 6H), 1,60- 1,89 (m, 8H), 2,70 (q, $J=7\text{Hz}$, 4H), 3,93 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4,00 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 7,32 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,37- 7,55 (m, 10H), 7,58- 7,67 (m, 2H), 7,81-7,88 (m, 2H).

Fase 3: Preparação de 5-[4'-[(1,3-dibutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole.

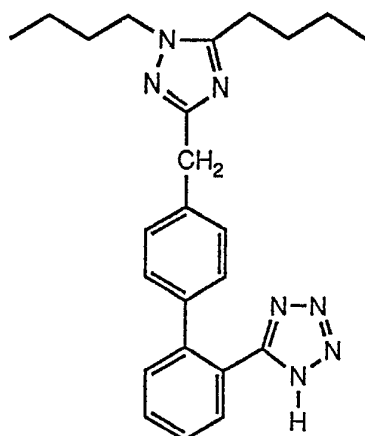
A mistura purificada de nitrilos regioisoméricos (5 mmol) da Fase 2 foi dissolvida em 19 ml de xileno e tratada com 2,1 g (10 mmol) de azeto de trimetilestanho; a mistura de reacção foi agitada sob azoto ao refluxo durante 2 dias e foi concentrada in vacuo. O resíduo foi dissolvido em 35 ml de ácido acético/água (90:10), agitado à temperatura ambiente durante a noite, e concentrado in vacuo. A purificação por cromatografia de fase reversa (Waters Deltaprep-3000) utilizando acetonitrilo isocrático/água (40:60) (0,05% TFA) forneceu 5-[4'-[(1,3-dibutil-

-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2il]-1H-tetrazole como o regioisômero de movimento mais lento (9a no esquema III): p.f. 175-176°C;

RMN (CDCl₃) δ 0,91 (t, J=7Hz, 3H), 0,95 (t, J= 7Hz, 3H), 1,22-1,44 (m, 4H), 1,52- 1,74 (m, 2H), 1,74- 1,86 (m, 2H), 2,70 (q, J= 7Hz, 2H), 4,04 (t, J= 7Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 7,14- 7,25 (m, 4H), 7,45 (dd, J= 8 e 2Hz, 1H), 7,49- 7,63 (m, 2H), 8,05 (dd, J= 8 e 2Hz, 1H).

MS (FAB) m/e (intensidade relativa) 416 (100), 388 (40), 207 (7); HRMS. Calc. para M+H: 416,2563. Encontrado 416,2538.

EXEMPLO 4



5-[4'-[(1,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

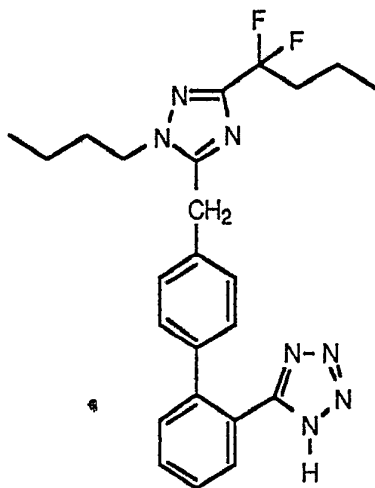
O regioisômero de movimento mais rápido da Fase 3 do Exemplo 3 foi determinado como sendo

5-[4'-[(1,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole (9b no Esquema III):

RMN (CDCl_3) δ 0,94 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,00 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,32-1,50 (m, 4H), 1,71-1,84 (m, 2H), 1,84-1,96 (m, 2H), 2,87-3,02 (m, 2H), 4,09 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,17-7,34 (m, 4H), 7,44-7,62 (m, 3H), 8,10 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H).

MS (FAB) m/e (intensidade relativa) 416 (100), 388 (60), 207 (20); HRMS. Calc. para $\text{M}+\text{H}$: 416,2563. Encontrado 416,2524.

EXEMPLO 5



5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-difluorobutyl)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

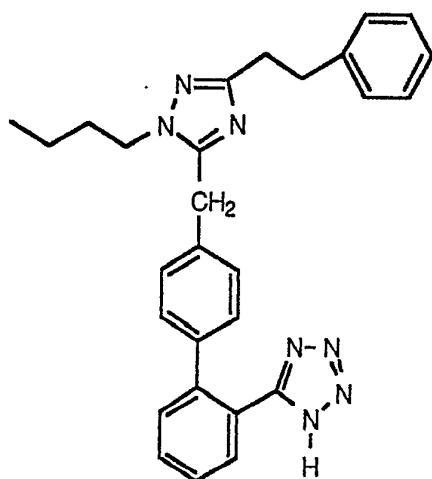
Seguindo o processo que foi semelhante ao utilizado para sintetizar o composto do Exemplo 3, 5-[4'-[[1-butyl-3-(1,1-difluorobutyl)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole foi isolado como um sólido incolor:

p.f. 139-140°C;

RMN (CDCl₃) δ 0,88 (t, J=7Hz, 3H), 0,93 (t, J= 7Hz, 3H), 1,14-1,34 (m, 2H), 1,40- 1,56 (m, 2H), 1,64- 1,78 (m, 2H), 2,08- 2,28 (m, 2H), 4,01 (t, J= 7Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 7,00- 7,10 (br s, 4H), 7,33- 7,44 (m, 1H), 7,43- 7,52 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,82- 7,88 (m, 1H);

MS (FAB) m/e (intensidade relativa) 453 (33), 452 (100), 426 (8), 424 (6), 409 (15); HRMS. Calc. para M+H: 452,2374. Encontrado 452,2402.

EXEMPLO 6



5-[4'-[[1-butyl-3-(2-pheniletil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]meti-
l][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o processo que foi semelhante ao utilizado
para sintetizar o composto do Exemplo 3,

5-[4'-[[1-butyl-3-(2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]meti-
l][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole foi isolado como um sólido
incolor:

p.f. 143-145°C;

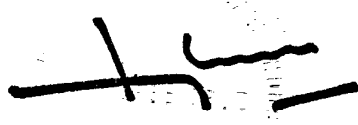
RMN (CDCl₃) δ 0,90 (t, J=7Hz, 3H), 1,18- 1,22 (m, 2H), 1,65- 1,78
(m, 2H), 2,84- 3,02 (m, 4H), 3,97 (t, J= 7Hz, 2H), 4,04 (s, 2H),
7,00- 7,27 (m, 9H), 7,39- 7,52 (m, 2H), 7,53- 7,60 (m, 1H), 7,87-
7,93 (m, 1H);

MS (FAB) m/e (intensidade relativa) 464 (100), 436 (76), 421
(17), 380 (18), 365 (12); HRMS. Calc. para M+H: 464,2363. Encon-
trado 464,2640.

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

Ensaio A: Actividade de Ligação a Angiotensina II

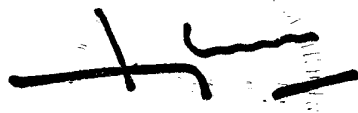
Os compostos do invento foram testados relativamente à
capacidade de se ligar ao receptor de angiotensina II dos múscu-
los lisos utilizando uma preparação de membrana uterina de
ratazana. A angiotensina II (AII) foi adquirida a partir de
Peninsula Labs. A ¹²⁵I-angiotensina II (actividade específica 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 membra-
nas 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 Micro-medec. A ligação não específica foi definida como sendo a ligação na presença de 10 μM 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 um programa 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 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 7D para se registrar as respostas de forças isométricas. O banho foi cheio com 20 ml de solução de Krebs oxigenada (95% de oxigênio/5% de dióxido de carbono) com a seguinte composição (mM): 130 NaCl, 15 NaHCO₃, 15 KCl, 1,2 NaH₂PO₄, 1,2 MgSO₄, 2,5 CaCl₂, 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 registradas (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.O. 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 dois. Cada antagonista de teste foi avaliado em anéis de aorta provenientes de dois coelhos. Os resultados são apresentados na Tabela I.

TABELA I

Actividade de Compostos do invento
sobre a Angiotensina II In Vitro

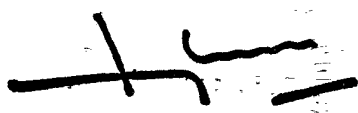
Composto de Teste	¹ Ensaio A	² Ensaio B
	CI ₅₀ (nM)	PA ₂
1	240	7,20/7,05
2	12.000	4,96
3	16	8,63/8,40
4	6.700	5,30
5	40	8,10/7,94
6	9,5	7,53/8,25

NT = NÃO TESTADO

¹Ensaio A: Actividade de ligação a angiotensina II

²Ensaio B: Resposta dos Músculos Lisos Vasculares In Vitro

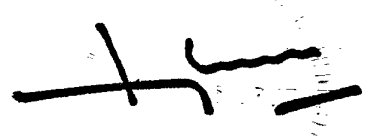
É também abrangida por este invento uma classe de composições farmacêuticas compreendendo um ou mais conjugados que compreendem um primeiro componente seleccionado a partir de compostos antagonistas de angiotensina II com a Fórmula I, ligados a um segundo componente fornecido por uma porção clivável por enzima. Tais composições farmacêuticas compreendem ainda 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 conjugados 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 de um conjugado do presente invento requeridas para evitar ou fazer parar o progresso da situação médica são rapidamente calculadas por qualquer especialista nesta técnica. Os conjugados e composição 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 conjugado. Exemplos dessas unidades de dosagem são comprimidos ou cápsulas. Estes podem vantajosamente conter uma quantidade de conjugado 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 poderá variar entre cerca de 1 e 30 mg/kg do peso corporal. Os conjugados indicados para a terapia profiláctica 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. Típicamente, 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 conjugados 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 conjugado particular utilizado, apresentando assim uma variação muito ampla.

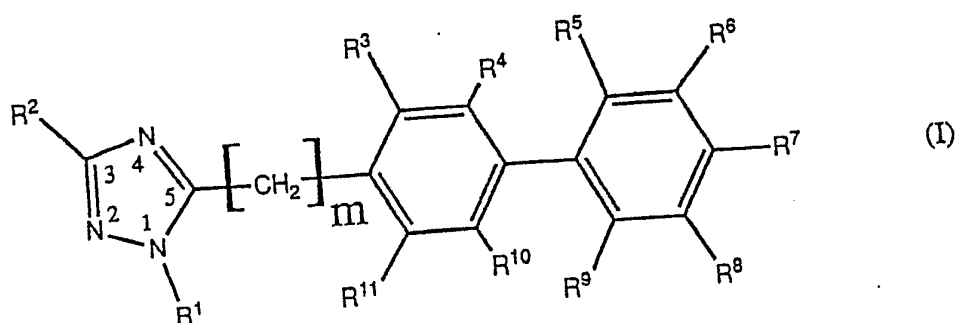
Para fins terapêuticos, os conjugados deste invento são habitualmente combinados com um ou mais adjuvantes apropriados para a via de administração indicada. Se administrados per os, os compostos podem ser misturados com lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanóicos, ésteres 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, e em seguida 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 conjugado em hidroxipropilmetil-celulose. As formulações para

administração parentérica podem apresentar-se sob a forma de soluções ou suspensões para injeção estéreis isotônicas 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 conjugados 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 modelos de realização específicos, os pormenores destes modelos de realização não devem ser entendidos como limitações.

REIVINDICAÇÕES:

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

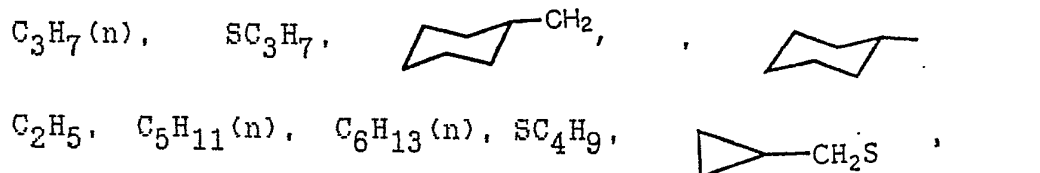


em que m é um número seleccionado de um a quatro, inclusivé;

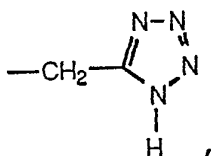
em que m é um;

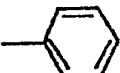
em que R¹ é seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-butinilo, 3-butinilo e 2-hidroxibutilo;

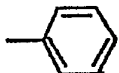
em que R² é seleccionado a partir de C₄H₉(n), CH₃CH₂CH=CH,



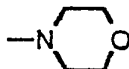
$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, CH_2Cl , Cl , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, I , CHO , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, NO_2 , Cl ,



$\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ , $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$,

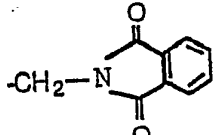
$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2$ , $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_3$,

$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}_4\text{H}_9$, CH_2NHCO_2 -
-adamantilo, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2$ -(1-naftil), $-\text{CH}_2\text{NHCONHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHC}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCONHC}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHC}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCONH}$ (1-
-naftil),
 $-\text{CH}_2\text{NHCONH}$ (1-adamantil),

CO_2H , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ ,

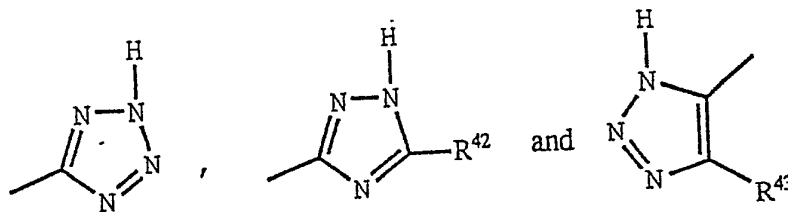
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$,

$-\text{CH}_2\text{OCONHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCSNHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCSOC}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$,

$-\text{CH}_2\text{ONO}_2$, $-\text{CH}_2\text{---}$ , $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{O}$ , H ,

Cl, NO₂, CF₃, CH₂OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, 1-oxo-2-feniletilo, 1-oxo-2-ciclohexiletilo, 1,1-difluoro-2-feniletilo, 1,1-difluoro-2-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo, 1,1-difluoro-3-ciclohexilpropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo, 1,1-difluoropentilo, benzilo, 2-feniletilo, 1,1-difluoro-3-fenilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexanoilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, e difluorometilo;

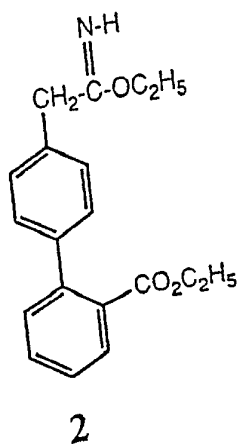
m que cada um de R³ até R¹¹ é hidrogénio com a condição de que pelo menos um de R⁵, R⁶, R⁸ e R⁹ é um grupo acídico seleccionado a partir de CO₂H, SH, PO₃H₂, SO₃H, CONHNH₂, CONHNHSO₂CF₃, OH,



em que cada um de R⁴² e R⁴³ é independentemente seleccionado a partir de cloro, ciano, nitro, trifluorometilo, metoxicarbonilo, e trifluorometilsulfonilo;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado por:

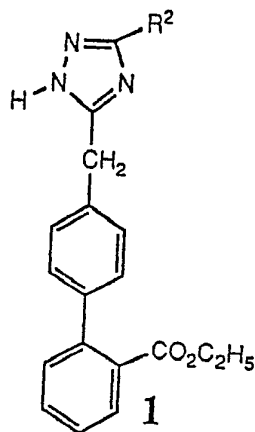
a) se fazer reagir um composto 2



com um composto 3

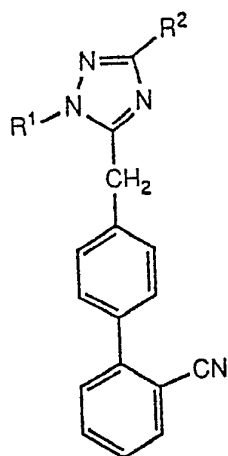
com $R^2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-R^1$ na presença de C_2H_5OH com aquecimento.

b) tratamento de um composto 1



com uma base seguido de reacção com R^1-X e de hidrólise básica;

c) reacção de um composto 11a



11a

com azeto de trimetilestanho, seguido de reacção com ácido acético /água.

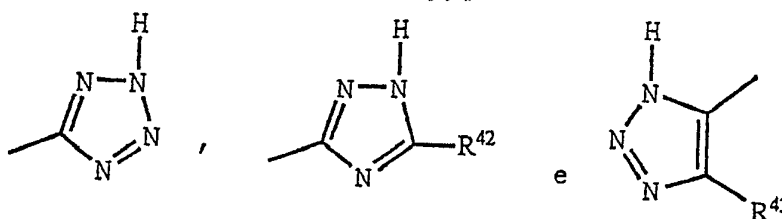
2ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por m ser um;

R¹ ser seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 4-metilbutilo, n-pentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-butinilo, 3-butinilo e 2-hidroxibutilo;

R² ser seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1-oxo-2-feniletilo, 1-oxo-2-ciclohexiletilo, 1,1-difluoro-2-feniletilo, 1,1-difluoro-2-ciclohexiletilo, 2-ciclohexiletilo, 1,1-difluoro-3-ciclohexilpropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo, 1,1-difluoropentilo, benzilo, 2-feniletilo, 1,1-difluoro-3-fenilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexanoilo, 1-butenilo,

2-butenilo, 3-butenilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, propiltio, e butiltio;

cada um de R^3 até R^{11} ser hidrogênio com a condição que pelo menos um de R^5 , R^6 , R^8 e R^9 seja 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 cloro ciano, nitro trifluorometilo, metoxicarbonilo etrfluorometilsulfonilo;

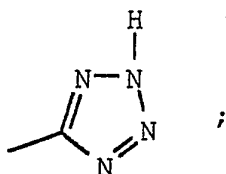
ou um seu tautômero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3ª - Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por m ser um;

R^1 ser seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 4-metilbutilo, n-pentilo, neopentilo, benzilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo e hidroxialquilo;

R^2 ser seleccionado a partir de etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, n-pentilo, 1-oxo-2-feniletilo, 1-oxo-2-ciclohexiletilo, 1,1-difluoro-2-feniletilo, 1,1-difluoro-2-ciclohexiletilo, propiltio e butiltio;

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



ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

4ª - Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por se preparar ácido 4'[(1,3-dibutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

5ª - Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por se preparar 5-[4'[(1,3-dibutil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

6ª - Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por se preparar 5-[4'[[1-butil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

7ª - Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por se preparar 5-[4'[[1-butil-3-(2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

8ª - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se misturar uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto antagonista da angiotensina II com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável, sendo o referido composto antagonista seleccionado a partir de uma família de compostos preparados de acordo com a reivindicação 1.

9ª - Método terapêutico para o tratamento de perturbações circulatórias, tais como perturbação cardiovascular por exemplo hipertensão, paragem cardíaca congestiva, caracterizado por se administrar a um sujeito que apresente as referidas perturbações uma dose diária de indrediente activo de desde 0,1 a 3000 mg/Kg de peso corporal quando se trate de uma administração oral e de desde 0,1 a 100 mg/Kg de peso corporal quando se trate de uma administração por injeção.

Lisboa, 19 de Setembro de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª

1200 LISBOA