DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.651

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

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS SELECTIVOS RENAIS ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, CONTENDO NOMEADAMENTE UM RESIDUO PROVENIENTE DE UM COMPOSTO BIFENILMETIL-1H--SUBSTITUIDO-1,3-IMIDAZOLE, ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO"

INVENTORES: Robert E. Manning e 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, 10 de Agosto 1990 e 6 de Agosto 1991, Nos.07/566,208 e PCT/US91/05476

98.651

G. D. SEARLE & CO.

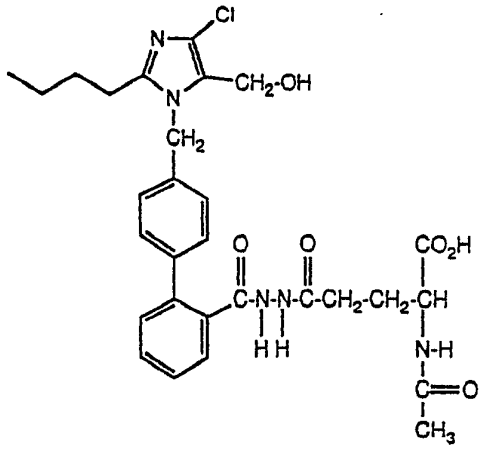
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS SELECTIVOS RENAIS ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, CONTENDO NOMEADAMENTE UM RESíDUO PROVENIENTE DE UM COMPOSTO BIFENILMETIL-1H-SUBSTITUíDO-1,3-IMIDAZOLE, úTEIS PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO"

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos selectivos renais, os quais, numa das formas de realização, são pró-drogas que são convertidas, preferencialmente no rim, em compostos capazes de bloquearem os receptores de angiotensina II (AII). Estas pró-drogas são conjugados formados a partir de dois componentes, nomeadamente, um primeiro componente fornecido por um composto antagonista de AII e um segundo componente que é capaz de ser clivado a partir do primeiro componente quando ambos os componentes estão quimicamente ligados dentro do conjugado. Os dois componentes estão quimicamente ligados por meio de uma ligação a qual é selectivamente clivada no rim, por exemplo, através de uma enzima. O composto antagonista de AII libertado fica em seguida disponível para bloquear os receptores de AII dentro do rim. Conjugados de

particular interesse são os derivados glutamilo de compostos bifenilmetil-1H-substituído-imidazole, dos quais a 5-[[4'-[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico que a seguir se apresenta é um exemplo.



O referido processo consiste em se levar a cabo uma reacção entre os precursores dos primeiro e segundo resíduos, em que um dos precursores deve conter uma porção ácido reactiva, e o outro precursor deve conter uma porção amino reactiva, de modo a obter-se um conjugado que possui uma ligação clivável, em que qualquer dos precursores dos primeiro e segundo resíduos pode conter tais porções ácido ou amino reactivas.

Campo do Invento

Este invento situa-se no campo da terapêutica cardiovascular diz respeito a uma classe de compostos útil no controlo da hipertensão. De particular interesse é uma classe de pró-drogas antagonistas de angiotensina II as quais, quando selectivamente hidrolisadas no rim, proporcionam controlo da hipertensão.

Antecedentes do Invento

O sistema renina-angiotensina é um dos mecanismos hormonais envolvidos na regulação da homeostase e na expressão da hipertensão. A activação da cascata renina-angiotensina começa com a secrecção de renina a partir do aparelho justaglomerular do rim e culmina na formação de angotensina II, a espécie activa primária deste sistema. A angitensina II, é um potente agente vaso constrictor e produz também outros efeitos fisiológicos tais como a promoção da secreção de aldosterona, a promoção da retenção de sódio e de fluídos, a inibição da secreção de renina, o aumento da actividade do sistema nervoso simpático, o aumento da secreção de vasopressina, o causar efeito inotrópico cardíaco positivo e a modulação de outros sistemas hormonais.

Estudos prévios mostraram que antagonizando a angiotensina II nos seus receptores, é um método viável para inibir o sistema renina-angiotensina, dado o papel essencial desempenhado por este octapeptídeo, o qual provoca as acções do sistema renina-angiotensina através da interacção com vários receptores de tecido. Existem vários antagonistas conhecidos de angotensina II, a maior parte dos quais é de natureza peptídica. Tais compostos peptídicos são de utilização limitada devido à sua falta

de biodisponibilidade oral ou à sua curta duração de acção. Para além disso, os antagonistas peptídicos de angiotensina II comercialmente disponíveis (por exemplo Saralasina) possuem uma actividade agonista residual significativa que limita também a sua aplicação terapêutica.

Os compostos não peptídicos com propriedades antagonistas de angiotensina II são conhecidos. Por exemplo, o sal de sódio do ácido n-butil-4-cloro-1-(2-clorobenzil)imidazole-5-acético tem actividade antagonista competitiva específica de angiotensina II com se mostra numa série de experiências de ligação, ensaios funcionais e testes in vivo [P. C. Wong et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., 247(1), 1-7 (1988)]. Também, o sal de sódio do ácido 2-butil-4-cloro-1-(2-nitrobenzil)imidazole-5-acético tem actividade antagonista competitiva específica de angiotensina II com se mostra numa série de experiências de ligação, ensaios funcionais e testes in vivo [A. T. Chiu et al, European J. Pharmacol., 157, 3121 (1988)]. Uma família de derivados 1-benzimidazole-5-acetato mostrou ter propriedades antagonistas competitivas específicas de angiotensina II [A. T. Chiu et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., 250(3), 867-874 (1989)]. A Patente dos E.U.A. No. 4 816 463 de Blankey et al, descreve uma família de derivados 4,5,6,7-tetra-hidro-1H-imidazo(4,5-c)tetra-hidropiridina úteis como anti-hipertensivos, alguns dos quais são referidos como antagonizando a ligação de angiotensina II marcada à preparação de receptor adrenal de ratazana e, deste modo, provocam um decréscimo significativo na pressão sanguínea arterial média em ratazanas hipertensivas conscientes. A EP No. 253 310, publicada em 20 de Janeiro de 1988, descreve uma série de compostos aralquil-imidazole, incluindo em particular uma família de imidazoles substituídos com bifenilmetilo, como antagonistas relativamente ao receptor de angiotensina II. A EP No. 323 841 publicada em 12 de Julho de 1989 descreve quatro classes de antagonistas de

angiotensina II, nomeadamente, bifenilmetilpirroles, bifenilmetilpirazoles, bifenilmetil-1,2,3-triazoles e 4H-1,2,4-triazoles 4-substituídos com bifenilmetilo, incluindo o composto 3,5-dibutil-4-[(2'-carboxifenil-4-il)metil]-4H-1,2,4-triazole. A Patente dos E.U.A. No. 4 880 804 de Carini el al descreve uma família de compostos bifenilmetilbenzimidazole como bloqueadores de receptores de angiotensina II para utilização no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva.

Uma desvantagem destes compostos antagonistas de angiotensina II é a do efeito da redução da hipertensão poder ser compensado pela estimulação compensatória induzida pela hipotensão do sistema renina-angiotensina ou pela estimulação do sistema nervoso simpático, podendo qualquer delas resultar na promoção da retenção de sódio e de água. Alguns antagonistas de angiotensina II podem ter, também, efeitos sistemicamente toxicológicos, o que impede a sua utilização em doses necessárias para serem eficazes na redução da pressão sanguínea.

Para evitar tais efeitos secundários sistémico, as drogas podem ser dirigidas para o rim através da criação de um composto conjugado que seja uma pró-droga específica renal contendo a droga modificada com uma porção veículo químici. A clivagem da droga retivamente à porção veículo por meio de enzimas predominantemente localizadas no rim liberta a droga no rim. A gama-glutamil-transpeptidase e acilase são exemplos de tais enzimas de clivagem encontradas no rim, as quais podem ser utilizadas para clivar a droga dirigida a partir do veículo da sua pró-droga dentro do rim.

Pró-drogas dirigidas para o rim são conhecidas para a administração de uma droga selectivamente ao rim. Por exemplo, o composto L-Γ-glutamil-amida de dopamina, quando administrado a

cães, foi referido como gerando dopamina in vivi por meio de clivagem enzimática específica por Γ-glutamil-transpeptidase [J. J. Kyncl et al, Adv. Biosc., 20, 369-380 (1979)]. Num outro estudo, os derivados Γ-glutamilo e N-acil-Γ-glutamilo do composto antibacteriano sulfametoxazole mostraram libertar concentrações relativamente altas de sulfametoxazole no rim, o que envolveu a clivagem enzimática da pró-droga pelas acilamino-ácido-desacilase e Γ-glutamil-transpeptidase [M. Orlowskki et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., 212, 167-172 (1980)]. Os derivados N-Γ-glutamilo de 2-, 3-, ou 4-aminofenol e de p-fluoro-L-fenilalanina mostraram ser facilmente solvolisados in vitro pela Γ-glutamil-transpeptidase [S. D. J. Magnan et al, J. Med. Chem., 25, 1018-1021 (1982)]. O vasodilatador do tipo hidralazina, a 2-hidrazino-5-n--butilpiridina (que estimula a actividade da guanilato-ciclase), quando substituído com o resíduo N-acetil-Γ-glutamilo, resultou numa pró-droga que proporcionou vasodilatação selectiva renal [K. G. Hofbauer et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., 212, 838-844 (1985)]. A pró-droga de dopamina, a Γ-L-glutamil-L-dopa ("gludopa") mostrou ser relativamente específica realtivamente ao rim e aumentar o fluxo sanguíneo renal, a filtração glomerular e aexcreção urinária de sódio em indivíduos normais [D. P. Worth et al, Clin. Sci., 69, 207-214 (1985)]. Em outro estudo, a gludopa foi referida como sendo uma pró-droga de dopamina renal eficaz, cuja actividade pode ser bloqueada pelo carbidopa inibidor da dopa-descarboxilase [R. F. Jeffrey et al, Br. J. Clin. Pharmac., 25, 195-201 (1988)]. Uma classe de derivados 4-ureido de isoquinolin-3-ol foi investigada quanto aos efeitos renais específicos, tais como o aumento na vasodilatação renal e no fluxo sanguíneo renal [R. M. Kanojia et al, J. Med. Chem., 32, 990-997 (1989)].

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS DOS DESENHOS

A Fig. 1 representa um gráfico que mostra a redução da pressão arterial média através da administração intravenosa de um conjugado do invento a uma ratazana espontaneamente hipertensa.

A Fig. 2 representa um gráfico que mostra a resposta pressora à angiotensina II numa ratazana espontaneamente hipertensa sujeita a infusão por administração intravenosa com um conjugado do invento durante um período de três dias.

A Fig. 3 representa um gráfico que mostra a resposta da excreção urinária de sódio à infusão de angiotensina II em ratazanas conscientes normotensas seguida por administração de um veículo de solução salina, de um antagonista de angiotensina II, ou de um conjugado selectivo renal do invento.

A Fig. 4 representa um gráfico que mostra a resposta da pressão arterial média à infusão de angiotensina II em ratazanas conscientes normotensas seguida por administração de um veículo de solução salina, de um antagonista de angiotensina II, ou de um conjugado selectivo renal do invento.

DESCRIÇÃO DO INVENTO

O tratamento da hipertensão crónica ou de perturbações relacionadas com a retenção de sódio tais como a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose e nefrose, pode ser realizado por meio de administração, a um indivíduo susceptível ou que sofra das referidas perturbações, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma pró-droga selectiva renal capaz de causar efeitos redutores da pressão sanguínea por meio de acção selectiva no

rim. Uma vantagem desta terapia com pró-droga selectiva renal reside no facto de reduzir ou evitar efeitos secundários adversos associados com drogas que actuam sistemicamente.

As vantagens de um composto anti-hipertensivo selectivo renal são várias. Em primeiro lugar, o composto selectivo renal é dirigido aos mecanismos patofisiológicos que ocorrem principalmente no rim. Em segudo lugar, a regulação de outros sistemas de órgãos não é afectada; deste modo, é mantida a regulação fisiológica normal de outros órgãos. Em terceiro lugar, podem ser previstos menos efeitos secundários, visto o composto permanecer inactivo até ser clivado nos rins. De modo semelhante, podem ser previstas menos interacções negativas droga-droga. Finalmente, visto que pode ocorrer aculação selectiva renal do composto activo, que não é dependente dos níveis do composto progenitor no plasma, podem ser utilizadas doses mais baixas do composto selectivo renal comparadas com as do composto activo progenitor.

Uma pró-droga selectiva renal é proporcionada por um conjugado que compreende um resíduo de um composto antagonista de angiotensina II, conjugado esse que é selectivo renal. O termo "selectivo renal", tal como utilizado para caracterizar um conjugado do invento, abrange qualquer um dos acos farmacológicos seguintes: (1) o é selectivamente absorvido pelo rim e é selectivamente clivado no rim; (2) o conjugado não é absorvido selectivamente pelo rim, mas é selectivamente clivado no rim; (3) o conjugado é selectivamente absorvido pelo rim e, em seguida, clivado no rim; ou (4) quando o próprio conjugado é activo como antagonista de angiotensina II, o conjugado é selectivamente absorvido pelo rim, sem clivagem da ligação hidrolisável.

O primeiro componente de um conjugado do invento é um resíduo derivado de um composto antagonista capaz de inibir os

receptores de angiotensina II (AII), especialmente aqueles receptores de AII localizados no rim. O segundo resíduo é capaz de ser clivado, preferencialmente, a partir do primeiro resíduo. A clivagem dos primeiro e segundo resíduos pode ser realizada por meio de uma variedade de mecanismos. Por exemplo, a ligação pode ser clivada por meio de uma enzima no rim.

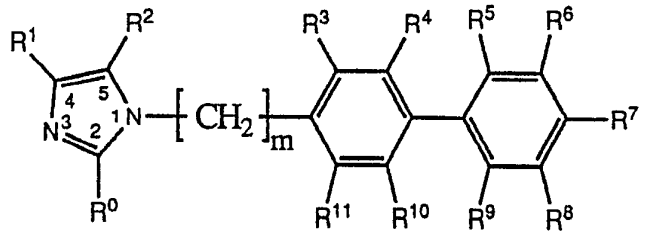
O resíduo que proporciona o primeiro componente pode ser caracterizado como o resíduo "activo antagonista de AII". Este resíduo "activo" pode ser proporcionado por meio de um composto tendo uma actividade antagonista de AII ou por meio de um metabolito de tal composto tendo actividade antagonista de AII. O resíduo que proporciona o segundo componente pode ser caracterizado como sendo capaz de formar uma ligação clivável ligando o primeiro resíduo "activo" e o segundo resíduo. Tal ligação é clivável por meio de uma enzima localizada no rim. Num modelo de realização preferido, esta ligação clivável é tipicamente uma ligação amida hidrolisável, isto é, uma ligação entre uma porção terminada em carbonilo e a porção reactiva terminada em azoto, tal como uma porção terminada em amino, a qual pode ser clivada por meio de uma enzima encontrada no rim, mas que não é substancialmente clivada por meio de enzimas localizadas noutros órgãos ou tecidos do organismo. As enzimas para a clivagem da ligação podem ser encontradas predominantemente no rim.

O conjugado contendo o resíduo de um composto antagonista de AII e contendo o fragmento ou resíduo clivável podem possuir actividade antagonista de AII comparável a, ou maior do que, ou menor do que, o composto antagonista de AII que forma o conjugado. Num modelo de realização do invento, o conjugado terá actividade bloqueadora dos receptores de AII comparável à do componente antagonista de AII que forma o conjugado. Num outro modelo de realização do invento, o conjugado terá actividade

bloqueadora dos receptores de AII menor do que a do componente antagonista de AII que forma o conjugado. Uma vantagem desta actividade diferencial entre o conjugado e o componente antagonista de AII é a de que certos efeitos secundários associados com o bloqueamento sistémico, não renal, dos receptores de AII, pode ser evitado ou reduzido. Por exemplo, pelo menos um conjugado do invento mostrou ter um diferencial muito grande em actividades de bloqueamento dos receptores de AII entre o conjugado e o componente antagonista de AII que forma o conjugado. Tal actividade diferencial é vantajosa por permitir que doses anti-hipertensivas terapeuticamente eficazes do conjugado possam ser administradas de modo a originar acção de bloqueamento selectiva renal dos receptores de AII, resultante da hidrólise por enzima específica do rim ou metabolismo do conjugado, de modo a libertar o bloqueador dos receptores de AII activo, dentro do rim. Na medida em que este conjugado selectivo renal tem actividade bloqueadora dos receptores de AII relativamente baixa, comparada com a do composto antagonista dos receptores de AII que forma o conjugado, este conjugado terá menos efeitos secundários adversos associados com uma interacção sistémica não desejada com receptores de AII não renais tais como os encontrados no leito vascular.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DO INVENTO

O primeiro resíduo do conjugado pode ser seleccionado a partir de qualquer classe de compostos, ou de seus metabolitos, tendo actividade antagonista de angiotensina II. Um exemplo de uma de tais classes é proporcionada por uma classe de compostos bifenilmetil-1H-substituído-1,3-imidazole definidos pela Fórmula I:

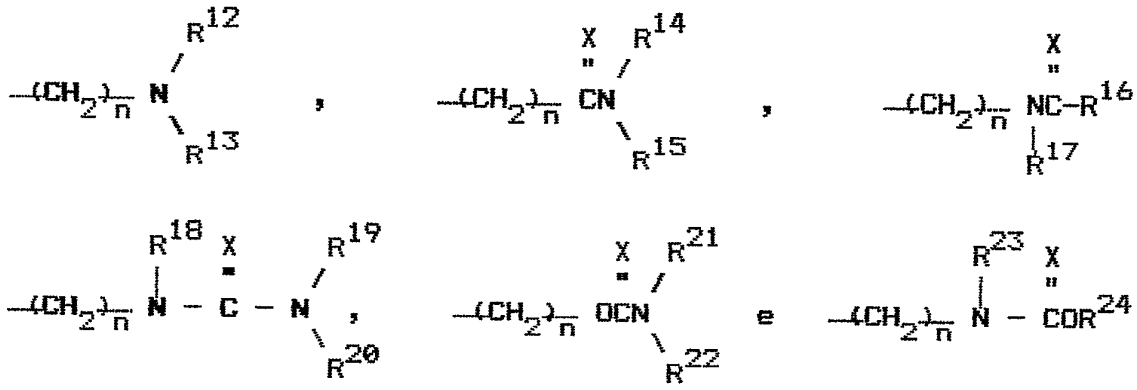


(I)

em que m representa um número seleccionado a partir de um até quatro, inclusive;

em que cada um de entre R^0 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiotiocarbonilo, aralquiltiotiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo, e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que cont@m heteroarilo e ciclo-hetero,

têm um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo; e em que cada um de entre R^{12} e R^{13} tomados conjuntamente, R^{14} e R^{15} tomados conjuntamente, R^{16} e R^{17} tomados conjuntamente, R^{19} e R^{20} tomados conjuntamente e R^{21} e R^{22} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterociclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que cada um de entre R^{12} e R^{13} tomados conjuntamente, R^{14} e R^{15} tomados conjuntamente, R^{19}

e R^{20} tomados conjuntamente e R^{21} e R^{22} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

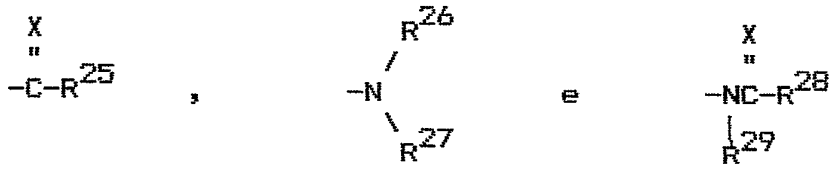
e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

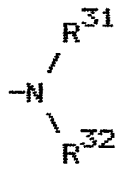
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive, e em que A representa um grupo acídico seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, enxofre e azoto;

e em que qualquer dos grupos R^{1} até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aralquiltio, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aroilo, cicloalquenilo, ciano, cianoamino, nitro, alquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercapto, mercaptocarbonilo, alquiltio, ariltio, alquiltiocarbonilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo,

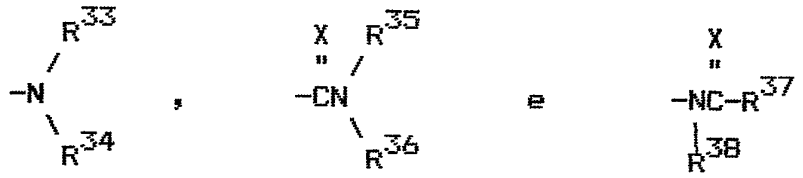
aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino ou amido da fórmula:



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{30} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre e R^{30} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é também independentemente seleccionado a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada um de entre R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{26} e R^{27} tomados conjuntamente e cada um de entre R^{28} e R^{29} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido, em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que cada um de entre R^{26} e R^{27} tomados conjuntamente e cada um de entre R^{31} e R^{32} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^{1} até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;

Os conjugados deste invento são terapeuticamente eficazes no tratamento de perturbações cardiovasculares por acção directa , ou por fornecerem componentes cliváveis seleccionados a partir de compostos de Fórmula I, como antagonistas relativamente ao, ou bloqueadores do, receptor de angiotensina II (AII). Deste modo, os conjugados de Fórmula I podem ser terapeuticamente eficazes no tratamento das perturbações cardiovasculares ou podem ser precursores relativamente a, ou pró-drogas de, medicamentos terapeuticamente eficazes.

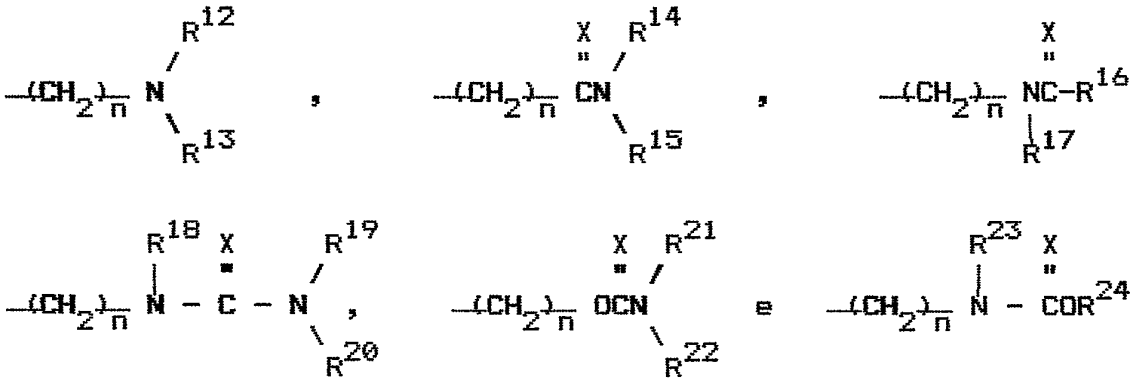
Os compostos preferidos de Fórmula I, a partir dos quias um componente clivável pode ser seleccionado, são todos caracterizados por possuirem um substituinte, diferente de hidrogénio, em cada uma ou das posições quatro e cinco do anel imidazole. Tais substituintes são seleccionados a partir dos grupos R^1 e R^2 anteriormente referidos.

A frase "grupo acídico seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico", tal como utilizada para definir a porção $-Y_nA$, tem por objectivo emglobar grupos químicos que, quando ligados a qualquer das posições R^3 a R^{11} da Fórmula I, conferem carácter acídico ao composto de Fórmula I. "Carácter acídico" significa capacidade dadora de protões, isto é, a capacidade do composto de Fórmula I em ser um dador de protões na presença de uma substância receptora de protões tal como água. Tipicamente, o grupo acídico deve ser seleccionado de modo a ter capacidade dadora de protões de tal modo que o composto produto de Fórmula I tenha um pKa numa gama de cerca de um a cerca de doze. Mais tipicamente, o composto de Fórmula I deve ter um pKa numa gama de cerca de dois a cerca de 7. Um exemplo de um grupo acídico contendo pelo menos um átomo de hidrogénio acídico é o grupo carboxilo (-COOH). Quando n é zero e A é -COOH, na porção $-Y_nA$, tal grupo carboxilo deve ser ligado directamente

a uma das posições R^3 até R^{11}. O composto de Fórmula I pode ter uma porção $-Y_nA$ ligada a uma das posições R^3 a R^{11}, ou pode ter uma série de tais porções $-Y_nA$ ligadas a mais do que uma das posições R^3 a R^{11} até um máximo de nove de tais porções $-Y_nA$. Existem muitos exemplos de grupos acídicos diferentes do grupo carboxilo, que podem ser seleccionados de modo a conterem pelo menos um átomo de hidrogénio acídico. Estes outros grupos acídicos podem ser colectivamente referidos como "bioisósteros de ácido carboxílico" ou referidos como "bioisósteros acídicos". Exemplo específicos destes bioisósteros acídicos são mais adiante descritos nesta Memória Descritiva. Deve-se esperar que compostos de Fórmula I tendo a porção $-Y_nA$ ligada a uma das posições R^5, R^6, R^8 e R^9 tenham propriedades preferidas, embora a ligação em R^5 ou R^9 deva ser a mais preferida.

Uma classe de compostos preferida dentro da sub-classe definida pela Fórmula I, consiste naqueles compostos em que m representa um; em que cada um de entre R^0 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiotiocarbonilo,

aralquiltiotiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^{0} até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

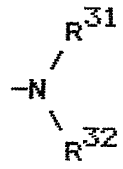
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive; e em que A representa um grupo acídico seleccionado a partir de ácidos contendo um ou mais átomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e em que o referido grupo acídico é seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, enxofre e azoto;

e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alquenilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino ou amido da fórmula:

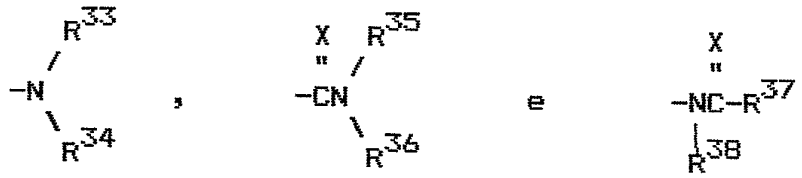
$$-\overset{\displaystyle X}{\overset{\|}{C}}-R^{25} \quad , \quad -N\begin{matrix} R^{26} \\ / \\ \\ \backslash \\ R^{27} \end{matrix} \quad \text{e} \quad -\overset{\displaystyle X}{\overset{\|}{N}}\overset{}{C}-R^{28} \quad \Big| \; R^{29}$$

em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de

hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, e DR^{30} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre, e R^{30} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é também independentemente seleccionado a partir de radicais amino e amido da fórmula:



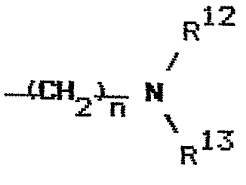
em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre;

em que cada um de R^{26} até R^{31} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

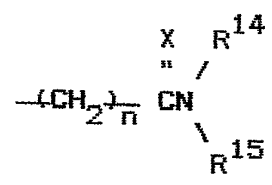
com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

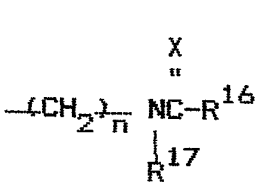
Uma classe de compostos mais preferida dentro da sub-classe definida pela Fórmula I, consiste naqueles compostos em que *m* representa um; em que cada um de entre R^0 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, aralquiltio, aralquiltiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:

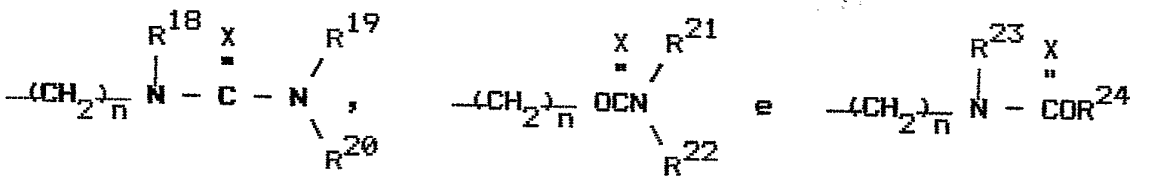


,



,





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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

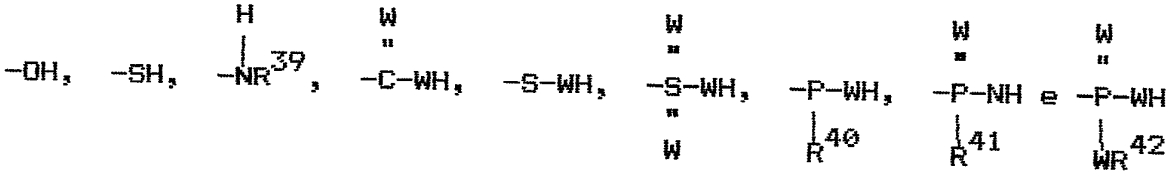
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

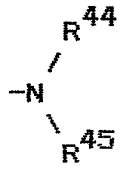


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive;

em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:



em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de entre R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo; em que cada um de entre R^{39}, R^{40}, R^{41} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:

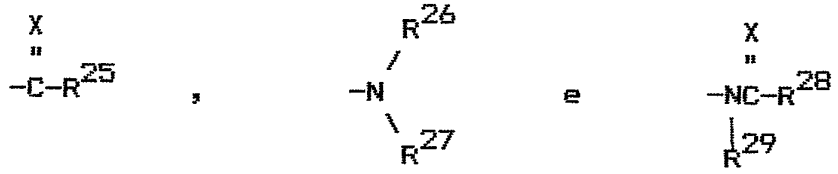


em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterociclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino e em que o grupo heterocíclico aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre; em que cada um de entre R^{40} e R^{41} pode ser também independentemente seleccionado a partir de hidroxi, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, aralquiltio e aralcoxi; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

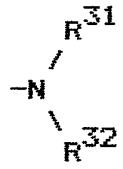
em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, arilo e aralquilo;

e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituido por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, difluoroalquilo, alquenilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino ou amido da fórmula:



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de

hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo e DR^{30} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre, em que R^{30} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

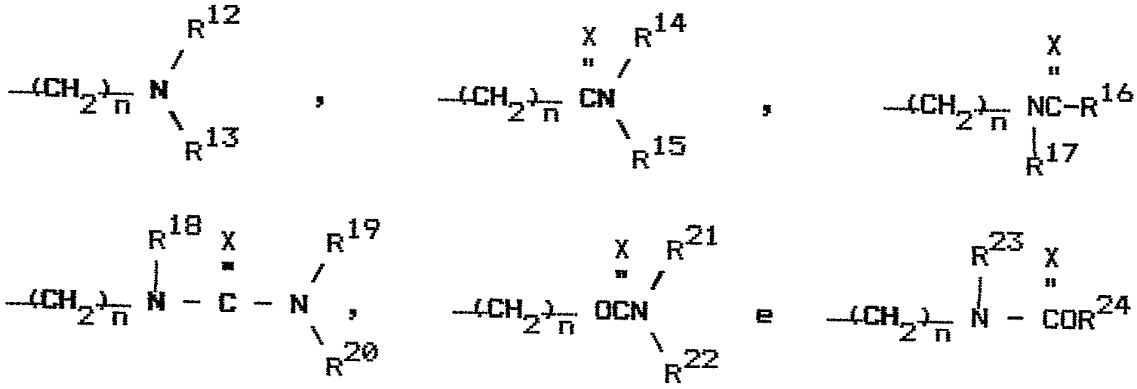
em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma classe de compostos ainda mais preferida dentro da sub-classe definida pela Fórmula I, consiste naqueles compostos em que m representa um; em que cada um de entre R^0, R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano,

nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^{0} até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano,

amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, aralquiltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

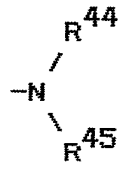
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive;

em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:

$$-OH,\quad -SH,\quad -\overset{H}{\overset{|}{N}}R^{39},\quad -\overset{W}{\overset{\|}{C}}-WH,\quad -S-WH,\quad -\underset{W}{\underset{\|}{\overset{W}{\overset{\|}{S}}}}-WH \quad e \quad -\underset{WR^{42}}{\underset{|}{\overset{W}{\overset{\|}{P}}}}-WH$$

em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de entre R^{39}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo,

haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo; em que cada um de entre R^{39} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino e em que o grupo heterocíclico aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel

heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

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

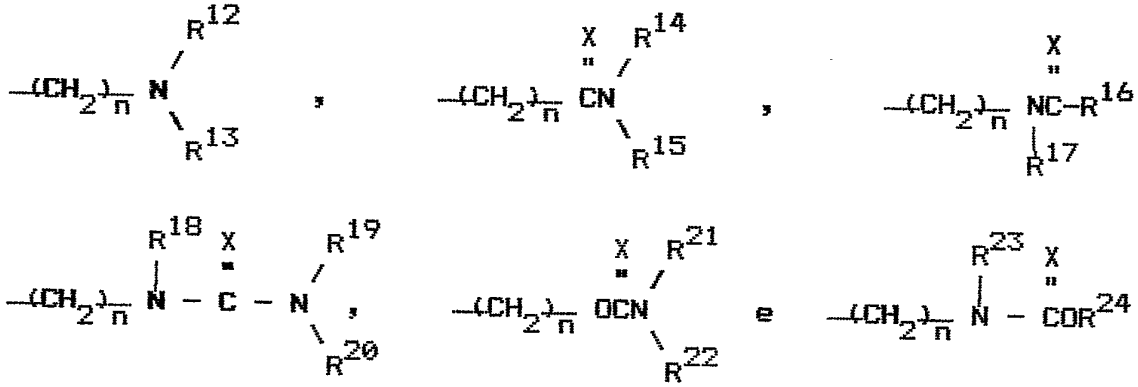
e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituido por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxi, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma classe de compostos altamente preferida dentro da sub-classe definida pela Fórmula I, consiste naqueles compostos em que m representa um; em que cada um de entre R^0, R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenoxi, fenoxialquilo, fenalcoxi, feniltio, fenalquiltio, aralcoxi, alcoxialquilo,

alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, mercapto e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

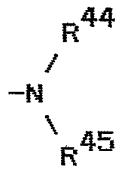
e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser uma porção acídica também independentemente seleccionada a partir de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

em que n representa um número seleccionado a partir de zero até dois, inclusive; e em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:

$$-OH,\quad -SH,\quad -\overset{H}{\underset{|}{N}}R^{39},\quad -\overset{W}{\overset{\|}{C}}-WH,\quad -S(=W)-WH,\quad -\overset{W}{\overset{\|}{S}}(=W)-WH \quad \text{e} \quad -\overset{W}{\overset{\|}{P}}(-WR^{42})-WH$$

em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de entre R^{39}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo e benzilo; em que cada um de entre R^{39} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, benzilo e fenilo; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo da prção bifenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

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

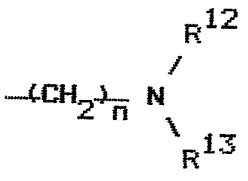
e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxi, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo,

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

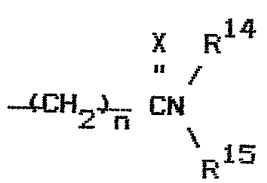
com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

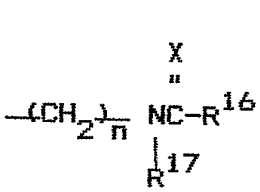
Uma classe de compostos ainda mais altamente preferida dentro da Fórmula I, consiste naqueles compostos em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de alquilo, alquenilo, fenilo, alquiltio, cicloalquilo, cicloalquilalquilo e cicloalquiltio; em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenoxi, fenoxialquilo, fenalcoxi, feniltio, fenalquiltio, aralcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptoalquilo, mercaptocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, tetrazole, tetrazolealquilo, alquiltio, cicloalquiltio, e radicais amino e amido da fórmula:

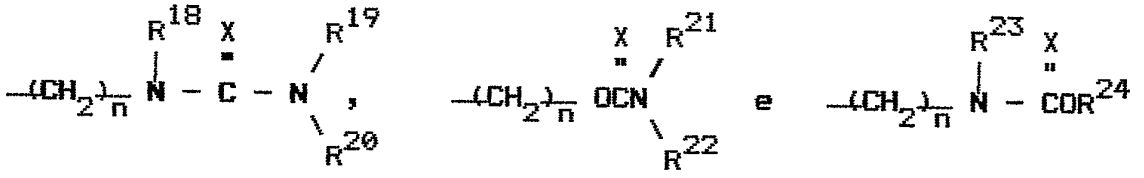


,



,





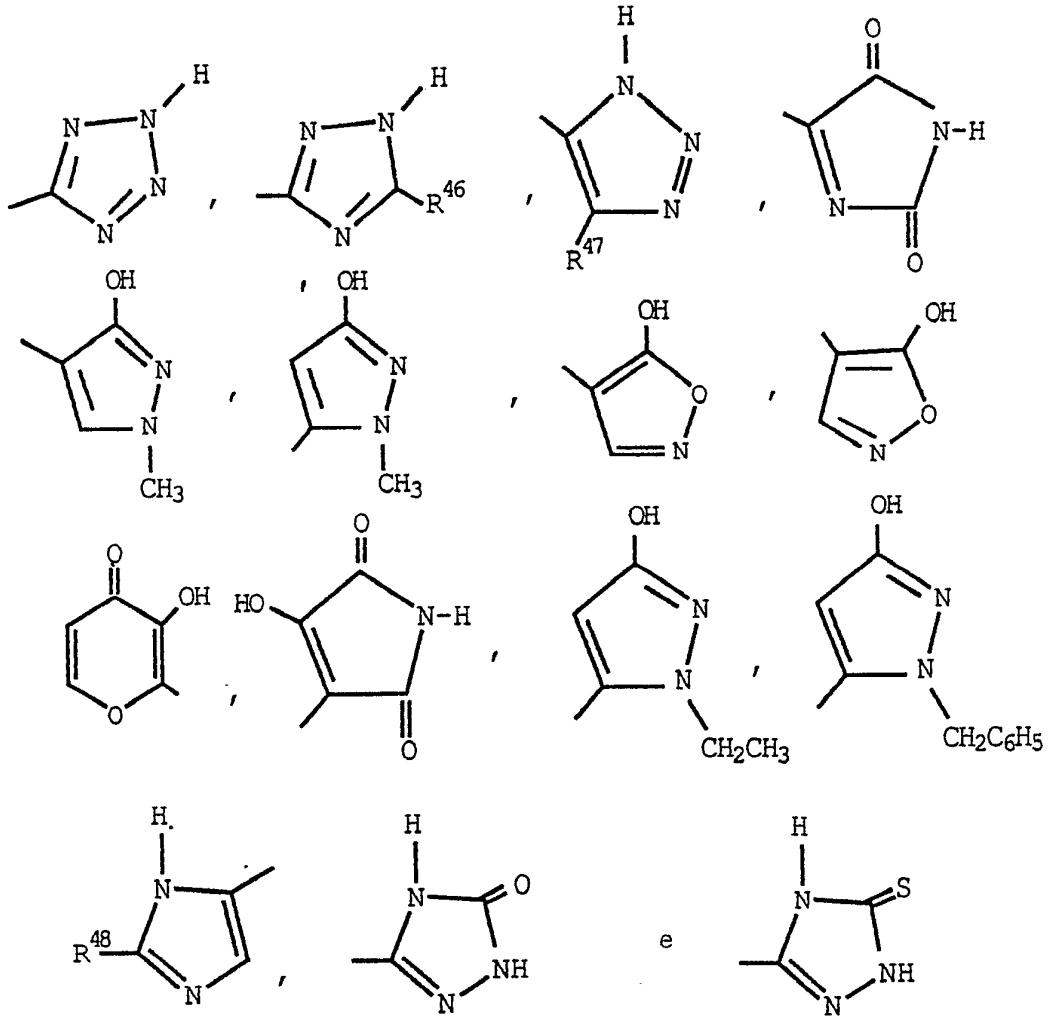
em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre;

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

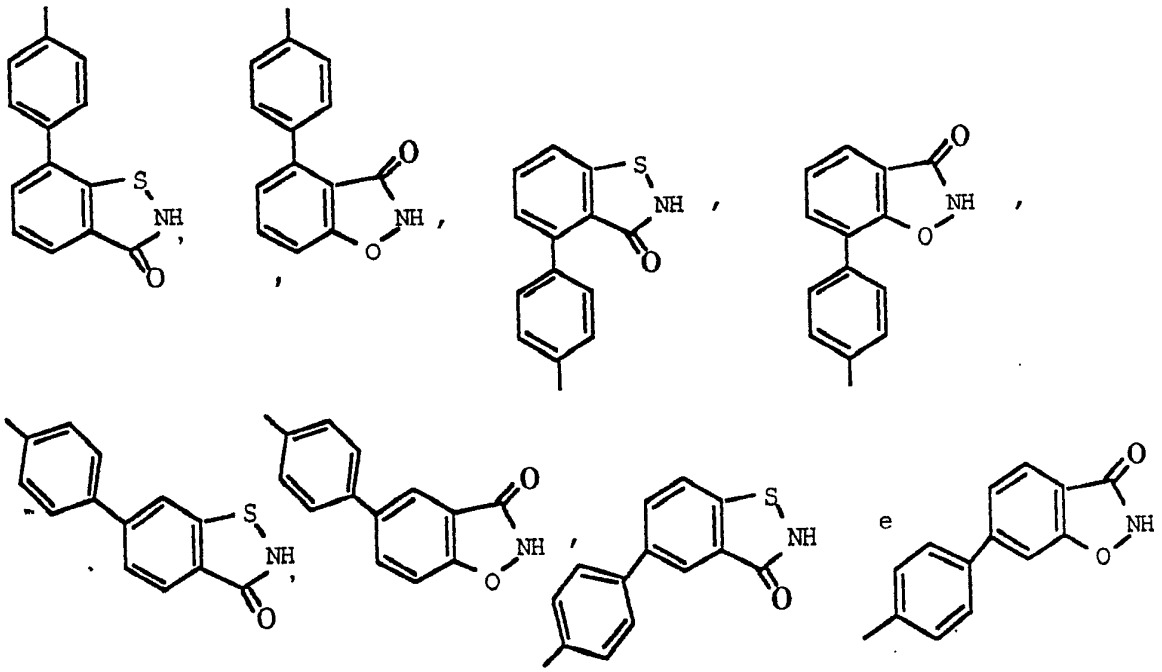
em que cada um de entre R^{3} até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio e mercapto;

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



em que cada um de entre R^{46}, R^{47} e R^{48} é independentemente seleccionado a partir de H, Cl, CN, NO_2, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CHF_2, CH_2F, CO_2CH_3, $CO_2C_2H_5$, SO_2CH_3, SO_2CF_3 e $SO_2C_6F_5$; em que Z é seleccionado a partir de O, S, NR^{49} e CH_2; em que R^{49} é seleccionado a partir de hidrogénio, CH_3 e $CH_2C_6H_5$; e em que a referida porção acídica pode ser um grupo acídico heterocíclico ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado que inclui um dos aneis fenilo da porção bifenilo de Fórmula

I, sendo o referido sistema de anel condensado com bifenilo seleccionado a partir de

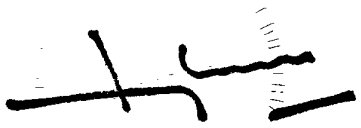


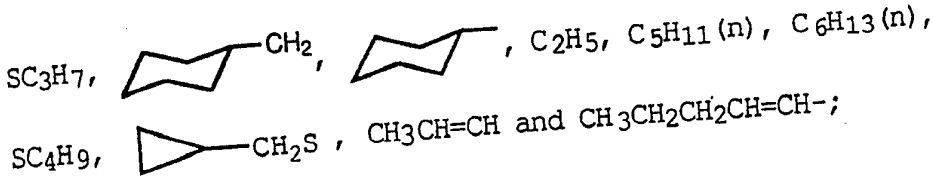
e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

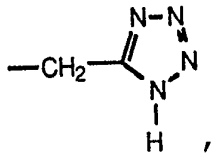
ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

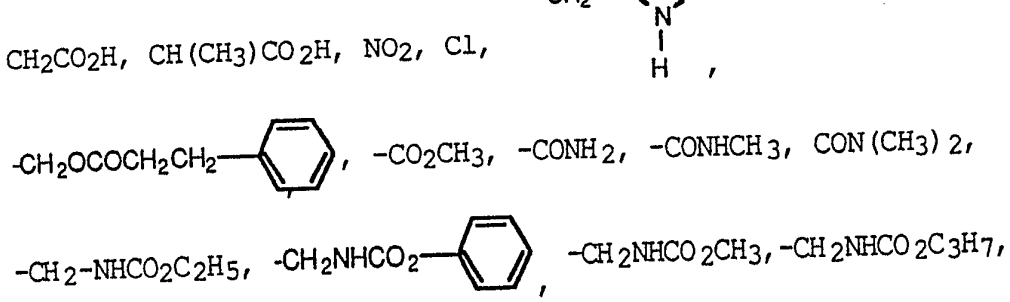
Uma classe de compostos de particular interesse dentro da Fórmula I, consiste naqueles compostos em que m representa um; em que $R^{\emptyset}$ é seleccionado a partir de $C_4H_9(n)$, $CH_3CH_2CH=CH$, $C_3H_7(n)$,

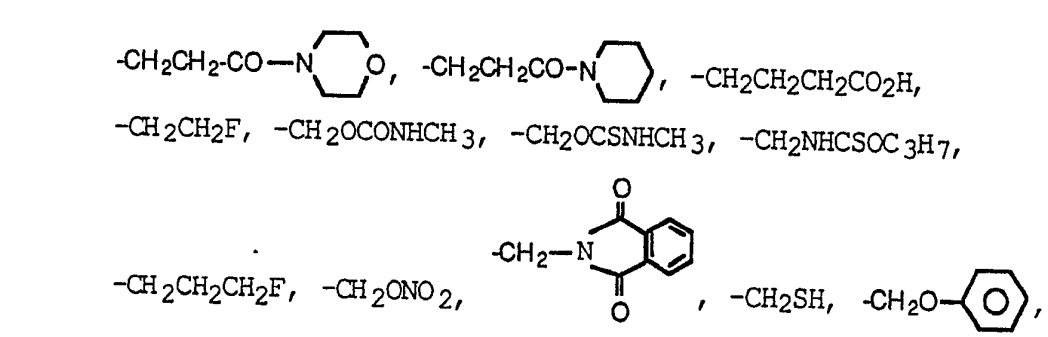




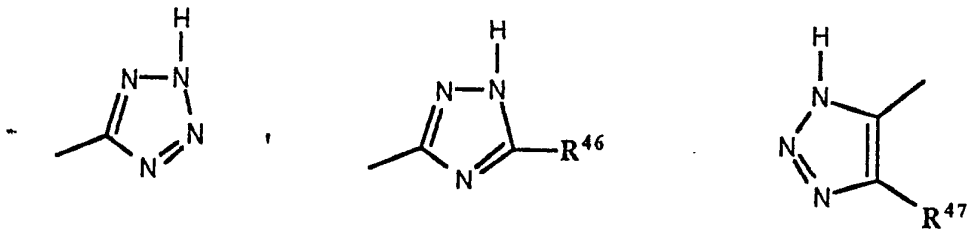
em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH, CH_2OCOCH_3, CH_2Cl, Cl, $CH_2OCH(CH_3)_2$, I, CHO,







H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; e em que cada um de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, coma a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa um grupo acídico seleccionado a partir de CO_2H, SH, PO_3H_2, SO_3H, $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH,



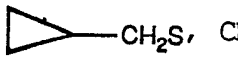
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

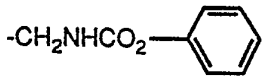
ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

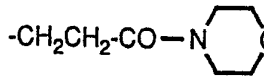
Uma classe de compostos de mais particular interesse dentro da Fórmula I, consiste naqueles compostos em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de $C_4H_9(n)$, $CH_3CH_2CH=CH$, $C_3H_7(n)$,

SC_3H_7,  ,  , C_2H_5, C_5H_{11}(n), C_6H_{13}(n),

SC_4H_9,  , $CH_3CH{=}CH$ and $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH$-;

em que R^1 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo,

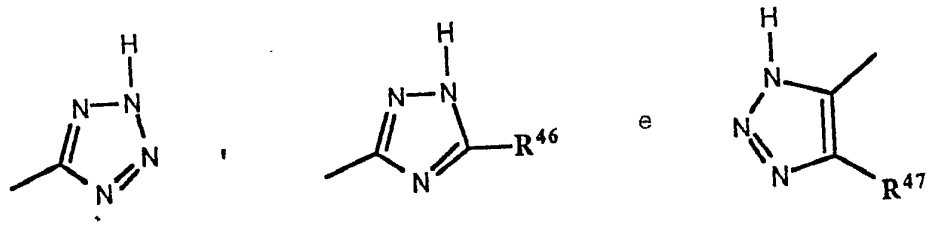
CH_2OH, CH_2OCOCH_3, CH_2Cl, Cl, CH_2OCH_3, $CH_2OCH(CH_3)_2$, I, CHO, CH_2CO_2H, $CH(CH_3)CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, CH_2-$NHCO_2C_2H_5$,  , $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2C_3H_7$, $-CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2C_4H_9$, $-CH_2NHCO_2$-adamantil, $-CH_2NHCO_2$-(1-naftil), $-CH_2NHCONHCH_3$, $-CH_2NHCONHC_2H_5$, $-CH_2NHCONHC_3H_7$, $-CH_2NHCONHC_4H_9$, $-CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$, $-CH_2NHCONH$(1-naftil), $-CH_2NHCONH$(1-adamantil), CO_2H,

 , $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$,

$-CH_2CH_2F$, $-CH_2OCONHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2SH$ and  ;

em que R^2 é seleccionado a partir de H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; e em que cada um

de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, coma a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa um grupo acídico seleccionado a partir de CO_2H, SH, PO_3H_2, SO_3H, $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH,



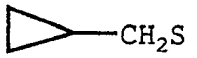
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Uma classe de compostos ainda de mais particular interesse dentro da Fórmula 1, consiste naqueles compostos em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de C_4H_9(n), $CH_3CH_2CH=CH$, C_3H_7(n),

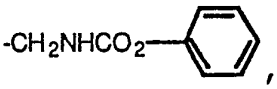
SC_3H_7,  ,  , C_2H_5, C_5H_{11}(n),

C_6H_{13}(n), SC_4H_9,  , $CH_3CH=CH$ and $CH_3CH_2CH_2CH=CH$-;

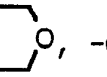
em que R^1 é seleccionado a partir de H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo,

isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; em que R^2 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH,

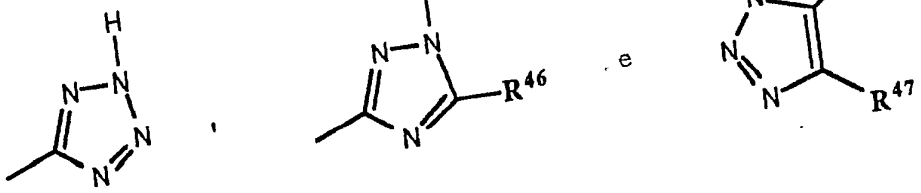
CH_2OCOCH_3, CH_2Cl, Cl, CH_2OCH_3, $CH_2OCH(CH_3)_2$, I, CHO,
CH_2CO_2H, $CH(CH_3)CO_2H$, , $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$,

$-CH_2-NHCO_2C_2H_5$,  , $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2C_3H_7$,

$-CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2C_4H_9$, $-CH_2NHCO_2$-adamantil,
$-CH_2NHCO_2$-(1-naftil), $-CH_2NHCONHCH_3$, $-CH_2NHCONHC_2H_5$,
$-CH_2NHCONHC_3H_7$, $-CH_2NHCONHC_4H_9$, $-CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$,
$-CH_2NHCONH$(1-naftil), $-CH_2NHCONH$(1-adamantil), CO_2H,

$-CH_2CH_2-CO-N$  , $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2OCONHCH_3$, -
$CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2SH$ and $-CH_2O-$  ;

em que cada um de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, com a a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa um grupo acídico seleccionado a partir de CO_2H, SH, PO_3H_2, SO_3H, $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH,

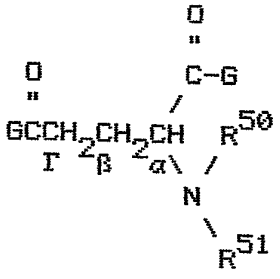


em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

O segundo componente de um conjugado do invento é proporcionado por um resíduo que forma uma ligação amida clivável por enzima no rim com o resíduo do primeiro componente composto antagonista de AII. Este resíduo é de preferência seleccionado a partir de uma classe de compostos de Fórmula II:



(II)

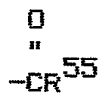
em que cada um de entre R^{50} e R^{51} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo e haloalquilo; e em que G é

seleccionado a partir de hidroxilo, halo, mercapto, $-OR^{52}$, $-SR^{53}$ e

em que cada um de entre R^{52}, R^{53} e R^{54} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; com a condição de que o referido composto da Fórmula II é seleccionado de tal modo que ocorra a formação de uma ligação amida clivável na porção carbonilo ligada ao carbono da posição gama do referido composto de Fórmula II.

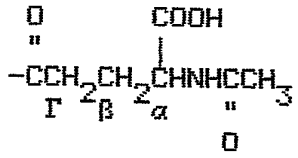
São compostos de Fórmula II mais preferidos, aqueles em que cada G é hidroxi.

Uma classe de compostos mais altamente preferidas dentro da Fórmula II, consiste naqueles compostos em que cada G é hidroxi; em que R^{50} é hidrogénio; e em que R^{51} é seleccionado a partir de



em que R^{55} é seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo e clorometilo.

Um composto mais altamente preferido de Fórmula II é o ácido N-acetil-Γ-glutâmico, o qual fornece um resíduo para o segundo componente de um conjugado do invento como mostrado a seguir:



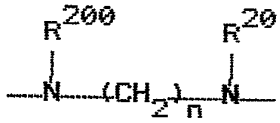
A frase "porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário" caracteriza uma exigência estrutural relativamente à selecção de um composto antagonista de angiotensina II adequado como primeiro resíduo "activo" de um conjugado do invento. Tal porção amino terminal deve estar disponível para reagir com uma porção carboxílica terminal do segundo resíduo clivável de modo a formar uma ligação sepecífica hidrolisável por enzima no rim.

Num modelo de realização do invento, o primeiro componente utilizado para formar um conjugado do invento proporciona um primeiro resíduo derivado de um composto antagonista de angiotensina II contendo uma porção terminal amino primário ou secundário. Exemplos de tal porção terminal amino são porções amino e aminoalquilo linear ou ramificado contendo grupos alquilo linear ou ramificado seleccionadas a partir de aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, amino-isopropilo, aminobutilo, amino--sec-butilo, amino-isobutilo, amino-terc-butilo, aminopentilo, amino-isopentilo e amino-neopentilo.

Noutro modelo de realização do invento, o primeiro componente utilizado para formar um conjugado do invento proporciona um primeiro resíduo derivado de um composto antagonista de AII contendo uma porção convertível numa porção terminal amino primário ou secundário. Um exemplo de uma porção que se pode converter numa porção terminal amino é um grupo ácido carboxílico que foi feito reagir com hidrazina de modo a converter a porção ácido em hidrazida de ácido carboxílico. A porção hidrazida contem, deste modo, a porção terminal amino a qual pode em

seguida ser feita ainda reagir com o resíduo de segundo componente que contem ácido carboxílico de modo a formar uma ligação amida hidrolisável. Tal porção hidrazida constitui, deste modo, um grupo "ligador" entre os primeiro e segundo componentes de um conjugado do invento.

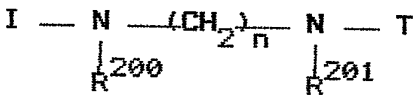
Grupos ligadores adequados podem ser proporcionados por uma classe de grupos ligadores terminados em diamino baseados em hidrazina como definidos pela Fórmula III:



(III)

em que cada um de entre R^{200} e R^{201} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aralquilo, arilo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cianoamino, carboxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo e arilsulfonilo; e em que n é zero ou um número seleccionado a partir de três até sete, inclusive. Na Tabela I é apresentada uma classe de exemplos específicos de grupos ligadores terminados em diamino dentro do âmbito da Fórmula III, identificados como Ligador Nos. 1-73. Estes grupos ligadores podem ser adequados para formar um conjugado entre a porção carbonilo de um antagonista de AII (designado como "I") e uma porção carbonilo de um segundo resíduo terminado em carbonilo tal como a porção carbonilo do carbono gama de um resíduo glutamilo (designado como "T").

TABELA I



I = inibidor
T = acetil-Γ-glutamilo

LIGADOR NO.	n	R^{200}	R^{201}
1	0	H	H
2	0	CH_3	H
3	0	C_2H_5	H
4	0	C_3H_7	H
5	0	$CH(CH_3)_2$	H
6	0	C_4H_9	H
7	0	$CH(CH_3)CH_2CH_3$	H
8	0	$C(CH_3)_3$	H
9	0	C_5H_9	H
10	0	C_6H_{11} (ciclo)	H
11	0	C_6H_5	H
12	0	$CH_2C_6H_5$	H

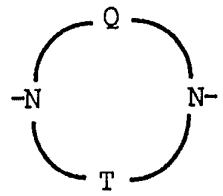
LIGADOR NO.	n	R^{200}	R^{201}
13	0	H	CH_3
14	0	H	C_2H_5
15	0	H	C_3H_7
16	0	H	$C_{H(CH3)2}$
17	0	H	C_4H_9
18	0	H	$CH(CH_3)CH_2CH_3$
19	0	H	$C(CH_3)_3$
20	0	H	C_5H_9
21	0	H	C_6H_{13}
22	0	H	C_6H_5
23	0	H	$CH_2C_6H_5$
24	0	H	C_6H_{11} (ciclo)
25	0	C_6H_{13}	H
26	0	CH_3	CH_3
27	0	C_2H_5	C_2H_5
28	0	C_3H_7	C_3H_7

LIGADOR NO.	n	R^{200}	R^{201}
29	0	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$
30	0	C_4H_9	C_4H_9
31	0	$CH(CH_3)CH_2CH_3$	$CH(CH_3)CH_2CH_3$
32	0	$C(CH_3)_3$	$C(CH_3)_3$
33	0	C_5H_9	C_5H_9
34	0	C_6H_{13}	C_6H_{13}
35	0	C_6H_{11} (ciclo)	C_6H_{11} (ciclo)
36	0	C_6H_5	C_6H_5
37	0	$CH_2C_6H_5$	$CH_2C_6H_5$
38	3	H	H
39	3	CH_3	H
40	3	H	CH_3
41	3	C_6H_5	H
42	3	H	C_6H_5
43	3	CH_3	C_6H_5

LIGADOR NO.	n	R^{200}	R^{201}
44	3	C_6H_5	CH_3
45	3	$CH_2C_6H_5$	H
46	3	H	$CH_2C_6H_5$
47	4	H	H
48	4	CH_3	H
49	4	H	CH_3
50	4	C_6H_5	H
51	4	H	C_6H_5
52	4	CH_3	C_6H_5
53	4	C_6H_5	CH_3
54	4	$CH_2C_6H_5$	H
55	4	H	$CH_2C_6H_5$
56	5	H	H
57	5	CH_3	H
58	5	H	CH_3
59	5	C_6H_5	H

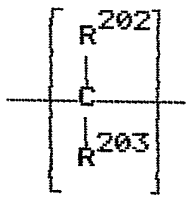
LIGADOR NO.	n	R^{200}	R^{201}
60	5	H	C_6H_5
61	5	CH_3	C_6H_5
62	5	C_6H_5	CH_3
63	5	$CH_2C_6H_5$	H
64	5	H	$CH_2C_6H_5$
65	6	H	H
66	6	CH_3	H
67	6	H	CH_3
68	6	C_6H_5	H
69	6	H	C_6H_5
70	6	CH_3	C_6H_5
71	6	C_6H_5	CH_3
72	6	$CH_2C_6H_5$	H
73	6	H	$CH_2C_6H_5$

Outra classe de grupos ligadores terminados em diamino adequados é definida pela Fórmula IV:

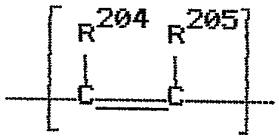


(IV)

em que cada um de entre Q e T representa um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de

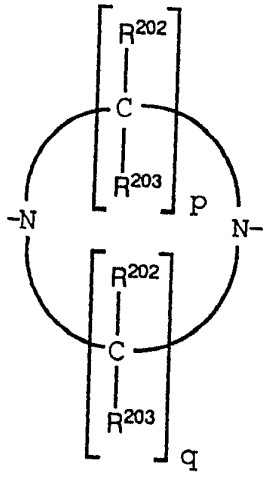


e



em que cada um de entre R^{202} até R^{205} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo, alcanoilo, alquenilo, cicloalquenilo e alquinilo.

Uma classe de grupos ligadores preferida dentro da Fórmula IV é definida pela Fórmula V:



(V)

em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, fenalquilo, fenilo, alcoxi, benziloxi, fenoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, halo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanoilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir de um até seis, inclusive; com a condição de que quando cada um de entre R^{202} e R^{203} é seleccionado a partir de halo, hidroxi, amino, monoalquilamino e dialquilamino, então o carbono ao qual R^{202} ou R^{203} está ligado na Fórmula V não é adjacente a um átomo de azoto da Fórmula V.

Uma classe de grupos ligadores preferida de Fórmula V consiste em radicais divalentes em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanoilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir de dois até quatro, inclusive. inda mais preferidos são os grupos ligadores em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, amino, monoalquilamino e carboxilo; e em que cada um de entre p e q representa um número

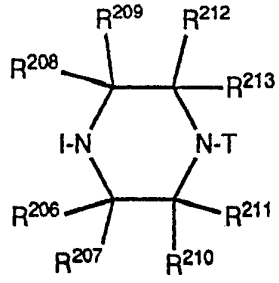
independentemente seleccionado a partir dos números dois e três. O mais preferido é um grupo ligador em que cada um de entre R^{202} e R^{203} representa hidrogénio; e em que cada um de entre p e q representa dois; este grupo ligador mais preferido é derivado de um grupo piperazinilo e tem a estrutura



.

Na Tabela II é apresentada uma classe de exemplos específicos de grupos ligadores terminados em diamino, cicliza-dos, dentro do âmbito da Fórmula V. Estes grupos ligadores, identificados como Ligador Nos. 74-95 podem ser adequados para formar um conjugado entre a porção carbonilo de um antagonista de AII (designado como "I") e uma porção carbonilo de um segundo resíduo terminado em carbonilo tal como a porção carbonilo do carbono gama de um resíduo glutamilo (designado como "T").

TABELA II

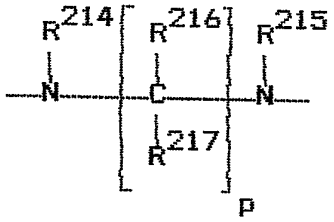


I = inibidor
T = acetil-T-glutamilo

LIGADOR NO.	R^{206}	R^{207}	R^{208}	R^{209}	R^{210}	R^{211}	R^{212}	R^{213}
74	H	H	H	H	H	H	H	H
75	CH_3	H	H	H	H	H	H	H
76	H	H	H	H	CH_3	H	H	H
77	CH_3	H	H	H	CH_3	H	H	H
78	CH_3	H	CH_3	H	H	H	H	H
79	CH_3	H	H	H	H	H	CH_3	H
80	CH_3	CH_3	H	H	H	H	H	H
81	H	H	H	H	CH_3	CH_3	H	H
82	CH_3	CH_3	H	H	CH_3	CH_3	H	H
83	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H	H	H	H
84	CH_3	CH_3	H	H	H	H	CH_3	CH_3

LIGADOR NO.	R^{206}	R^{207}	R^{208}	R^{209}	R^{210}	R^{211}	R^{212}	R^{213}
85	H	H	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
86	C_6H_5	H	H	H	H	H	H	H
87	H	H	H	H	C_6H_5	H	H	H
88	C_6H_5	H	H	H	C_6H_5	H	H	H
89	C_6H_5	H	H	H	H	H	C_6H_5	H
90	C_6H_5	H	C_6H_5	H	H	H	H	H
91	$CH_2C_6H_5$	H	H	H	H	H	H	H
92	H	H	H	H	$CH_2C_6H_5$	H	H	H
93	$CH_2C_6H_5$	H	H	H	$CH_2C_6H_5$	H	H	H
94	$CH_2C_6H_5$	H	H	H	H	H	$CH_2C_6H_5$	H
95	$CH_2C_6H_5$	H	$CH_2C_6H_5$	H	H	H	H	H

Outra classe de grupos ligadores de terminal diamino é definido pela Fórmula VI:



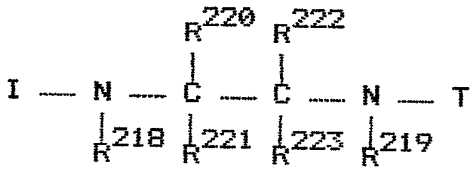
(VI)

em que cada um de entre R^{214} até R^{217} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cianoamino, carboxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo e arilsulfonilo; e em que p representa um número seleccionado a partir de um até seis, inclusive.

Uma classe preferida de grupos ligadores dentro da Fórmula VI consiste em radicais divalentes em que cada um de entre R^{214} e R^{215} representa hidrogénio; em que cada um de entre R^{216} e R^{217} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, fenalquilo, fenilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo e carboxialquilo; e em que p representa dois ou três. Uma classe mais preferida de grupos ligadores dentro da Fórmula VI consiste em radicais divalentes em que cada um de entre R^{214} e R^{215} representa hidrogénio; em que cada um de entre R^{216} e R^{217} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; e em que p representa dois. Um exemplo específico de um ligador mais preferido dentro da Fórmula VI é o radical divalente etilenodiamino. Na Tabela III é apresentada uma classe de exemplos específicos de grupos ligadores terminados em diamino dentro do âmbito da Fórmula VI. Estes grupos ligadores, identificados como Ligador Nos. 96-134 podem ser adequados para

formam um conjugado entre a porção carbonilo de um antagonista de AII (designado como "I") e uma porção carbonilo de um segundo resíduo terminado em carbonilo tal como a porção carbonilo do carbono gama de um resíduo glutamilo (designado como "T").

TABELA II



I = inibidor
T = acetil-T-glutamilo

LIGADOR NO.	R^{218}	R^{219}	R^{220}	R^{221}	R^{222}	R^{223}
96	H	H	H	H	H	H
97	H	H	H	H	H	CH_3
98	H	H	H	CH_3	H	H
99	H	H	H	CH_3	H	CH_3
100	CH_3	H	H	H	H	H
101	H	CH_3	H	H	H	H
102	H	H	H	H	CH_3	CH_3
103	H	H	CH_3	CH_3	H	H

LIGADOR NO.	R^{218}	R^{219}	R^{220}	R^{221}	R^{222}	R^{223}
104	CH_3	CH_3	H	H	H	H
105	H	H	H	H	H	C_6H_5
106	H	H	H	C_6H_5	H	H
107	H	H	H	C_6H_5	H	C_6H_5
108	C_6H_5	H	H	H	H	H
109	H	C_6H_5	H	H	H	H
110	H	H	H	H	C_6H_5	C_6H_5
111	H	H	C_6H_5	C_6H_5	H	H
112	C_6H_5	C_6H_5	H	H	H	H
113	H	H	H	H	H	C_2H_5
114	H	H	H	C_2H_5	H	H
115	H	H	H	C_2H_5	H	C_2H_5
116	C_2H_5	H	H	H	H	H
117	H	C_2H_5	H	H	H	H
118	H	H	H	H	C_2H_5	C_2H_5
119	H	H	C_2H_5	C_2H_5	H	H

LIGADOR NO.	R^{218}	R^{219}	R^{220}	R^{221}	R^{222}	R^{223}
120	C_2H_5	C_2H_5	H	H	H	H
121	CH_3	H	C_6H_5	H	H	H
122	CH_3	H	H	H	C_6H_5	H
123	H	CH_3	C_6H_5	H	H	H
124	H	CH_3	H	H	C_6H_5	H
125	CH_3	CH_3	H	C_6H_5	H	H
126	CH_3	CH_3	H	H	H	C_6H_5
127	H	H	H	H	H	$CH_2C_6H_5$
128	H	H	H	$CH_2C_6H_5$	H	H
129	$CH_2C_6H_5$	H	H	H	H	H
130	H	$CH_2C_6H_5$	H	H	H	H
131	CH_3	H	$CH_2C_6H_5$	H	H	H
132	CH_3	H	H	H	$CH_2C_6H_5$	H
133	H	CH_3	$CH_2C_6H_5$	H	H	H
134	H	CH_3	H	H	$CH_2C_6H_5$	H

O termo "hidrogénio" significa um átomo de hidrogénio único (H), o qual pode ser ligado, por exemplo, a um átomo de oxigénio para formar um grupo hidroxilo. Quando o termo "alquilo" for utilizado, quer isoladamente quer dentro de outros termos, tais como "haloalquilo" e "hidroxialquilo", o termo "alquilo" compreende radicais lineares e ramificados tendo de um até cerca de vinte átomos de carbono ou, preferivelmente, de um até cerca de doze átomos de carbono. Os radicais alquilo mais preferidos são os radicais "alquilo inferior" tendo de um até cerca de dez átomos de carbono. Mais preferidos são os radicais alquilo inferior tendo de um até cerca de cinco átomos de carbono. O termo "cicloalquilo" compreende radicais cíclicos tendo de três a cerca de dez átomos de carbono, tais como ciclopropilo e ciclobutilo. O termo "haloalquilo" compreende radicais em que qualquer um ou mais dos átomos de carbono está substituído com um ou mais grupos halo, de preferência seleccionados a partir de bromo, cloro e fluoro. Especificamente abrangidos pelo termo "haloalquilo" são os grupos mono-haloalquilo, di-haloalquilo e poli-haloalquilo. Um grupo mono-haloalquilo, por exemplo, pode ter um átomo quer de bromo, quer de cloro, quer de fluoro dentro do grupo, tal como monofluorometilo. Os grupos di-haloalquilo e poli-haloalquilo podem estar substituídos com dois ou mais dos mesmos grupos halo, ou pode ter uma combinação de diferentes grupos halo. Um grupo di-haloalquilo, por exemplo, pode ter dois átomos de fluoro, tal como grupos difluorometilo e difluorobutilo, ou dois átomos de cloro, tal como um grupo diclorometilo, ou um átomo de fluoro e um átomo de cloro, tal como um grupo fluoro-clorometilo. Exemplos de um poli-haloalquilo são grupos trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo e 2,2,3,3-tetrafluoropropilo. O termo "difluoroalquilo" compreende grupos alquilo tendo dois átomos de fluoro a substituir qualquer(quaisquer) um ou dois dos átomos de carbono do grupo alquilo. De preferência, quando o grupo difluoroalquilo

está ligado nas posições R^1 e R^2 do anel triazole da Fórmula I, os dois átomos fluoro vão substituir o átomo de carbono que está ligadi directamente ao anel triazole. Este grupo difluoroalquilo preferido pode ser caracterizado como um ""grupo difluoroalquilo substituído por difluoro no carbono alfa. Os termos "alquilol" e "hidroxialquilo" compreendem grupos alquilo lineares ou ramificados tendo de um até cerca de dez átomos de carbono, qualquer um dos quais pode ser substituído com um ou mais grupos hidroxilo. O termo "alquenilo" compreende radicais lineares ou ramificados tendo de dois até cerca de vinte átomos de carbono, preferivelmente de três até cerca dez átomos de carbono, e contendo pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono, a qual dupla ligação carbono-carbono pode ter a geometria quer cis quer trans dentro da porção alquenilo. O termo "alquinilo" compreende radicais lineares ou ramificados tendo de dois até cerca de vinte átomos de carbono, preferivelmente de dois até cerca dez átomos de carbono, e contendo pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono. O termo "cicloalquenilo" compreende radicais cíclicos tendo de três até cerca de dez átomos de carbono de anel incluindo uma ou mais duplas ligações envolvendo átomos de carbono de anel adjacentes. Os termos "alcoxi" e "alcoxialquilo" compreendem radicais contendo oxi lineares ou ramificados tendo cada porções alquilo de um até dez átomos de carbono, tal como o grupo metoxi. O termo "alcoxialquilo" compreende também radicais tendo dois ou mais grupos alcoxi ligados ao radical alquilo, isto é, de modo a formar grupos monoalcoxialquilo ou dialcoxialquilo. Os radicais "alcoxi" ou "alcoxialquilo" podem ser adicionalmente substituídos com um ou mais átomos de halo, tais como fluoro, cloro ou bromo, de modo a fornecerem grupos haloalcoxi ou haloalcoxialquilo. O termo "alquiltio" compreende radicais contendo um grupo alquilo linear ou ramificado, de um até cerca de dez átomos de carbono ligado a um átomo de enxofre divalente, tal como um grupo metiltio. O termo "arilo" compreende radicais aromáticos tais como

fenilo, naftilo e bifenilo. O termo "aralquilo" compreende radicais alquilo substituído com arilo tais como benzilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo, fenilbutilo e difenileti-lo. Os termos "benzilo" e "fenilmetilo" são permutáveis. Os termos "ariloxi" e "ariltio" significam, respectivamente, grupos arilo tendo um átomo de oxigénio ou de enxofre através dos quais o radical está ligado a um núcleo, exemplos dos quais são fenoxi e feniltio. Os termos "sulfinilo" e "sulfonilo", quer utilizados isoladamente quer ligados a outros termos, representam, respectivamente, radicais divalentes SO e SO_2. O termo "aralcoxi", isoladamente ou dentro de outro termo, compreende um radical arilo ligado a um grupo alcoxi de modo a formar, por exemplo, benziloxi. O termo "acilo" quando utilizado isoladamente, ou dentro de um termo tal como aciloxi, significa um radical fornecido pelo resíduo depois de remoção de hidroxi a partir de um ácido orgânico, sendo exemplos de tal radical acetilo e benzoilo. O termo "heteroarilo" compreende sistemas de aneis aromáticos contendo um ou dois heteroátomos 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, pirimidilo e isoxazolilo. Tal heteroarilo pode ser ligado, como substituinte, através de um átomo de carbono do sistema de anel heterocíclico, ou pode ser ligado através de um átomo de carbono de uma porção que substitui um átomo de carbono membro do anel heteroarilo, por exemplo, através do substituinte metileno da porção imidazolilmetilo. De igual modo, este heteroarilo pode ser ligado através de um átomo de azoto de anel desde que a aromaticidade da porção heteroarilo seja conservada depois da ligação.

Exemplos específicos de grupos alquilo são metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, metilbutilo, dimetilbutilo e

neopentilo. Grupos alquenilo e alquinilo típicos podem possuir uma ligação insaturada, tal como um grupo alilo, ou podem ter uma série de ligações insaturadas, sendo tal série de ligações quer adjacentes, tal como estruturas do tipo aleno, quer em conjunção, quer separadas por vários carbonos saturados.

Os conjugados deste invento formados a partir de compostos de Fórmula I mostraram inibir a acção da angiotensina II em mamíferos. A angiotensina II é um potente vasoconstrictor e participa na formação de aldosterona, a qual regula o equilíbrio do sódio e da água em mamíferos. Por exemplo, os compostos específicos bifenilmetil-1H-substituído-imidazole dentro da Fórmula I foram avliados relativamente à ligação a receptores de angiotensina II e aos efeitos anti-hipertensivos em ratazanas hipertensas renais, tal como mostrado na EP #253 310 publicada em 20 de Janeiro de 1988. Deste modo, os compostos de Fórmula I são terapeuticamente úteis em métodos para o tratamento da hipertensão por meio da administração a um paciente hipertenso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um conjugado contendo um composto de Fórmula I, de tal modo que o conjugado seja hidrolisado por uma enzima encontrada predominantemente no rim a fim de libertar uma espécie antagonista activa de angiotensina II. A frase "paciente hipertenso" significa, neste contexto, um sujeito mamífero que sofre dos efeitos de hipertensão ou é susceptível a uma situação hipertensa se não for tratado de modo a prevenir ou controlar tal hipertensão.

Dentro do âmbito do invento estão os conjugados de compostos de Fórmula I que são formas tautoméricas dos compostos descritos, formas isoméricas, incluindo diastereómeros, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" compreende os sais normalmente 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 fundamental, desde que seja farmaceuticamente aceitável. Os sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis adequados dos 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 os ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico e fosfórico. Ácidos orgânicos apropriados podem ser seleccionados a partir das classes alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas e sulfónicas de ácidos orgânicos, exemplos dos quais são os ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metano-sulfónico, etano-sulfónico, 2-hidroxietano-sulfónico, pantoténico, benzeno-sulfónico, tolueno-sulfónico, sulfanílico, mesílico, ciclo-hexilamino-sulfónico, esteárico, algénico, ß-hidroxibutírico, malónico, galactárico e galacturónico. Sais de adição de bases farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I incluem sais metálicos obtidos a partir de alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco ou sais orgânicos obtidos 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 de Fórmula I correspondente através de reacção, por exemplo, do ácido ou base apropriados com o composto de Fórmula I. Também, os sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser formados ou com um composto de Fórmula I que está contido no conjugado, ou tais sais podem ser formados com o próprio conjugado.

Conjugados do invento podem possuir um ou mais átomos de carbono assimétricos e são, por conseguinte, capazes de existir na forma de isómeros ópticos, bem como na forma de suas misturas racémicas e não racémicas. Os isómeros ópticos podem ser obtidos por meio de resolução das misturas racémicas de acordo com processos convencionais, por exemplo por meio da formação de sais diastereoméricos por tratamento um ácido ou base opticamente activo. Exemplos de ácidos apropriados são o ácido tartárico, diacetitartárico, dibenzoiltartárico, ditoluiltartárico e canfo-ro-sulfónico, seguindo-se a separação da mistura de diastereóme-ros por cristalização seguida por libertação das bases opticamen-te activas a partir de tais sais. Um processo diferente para a separação de isómeros ópticos envolve a utilização de um acoluna de cromatografia quiral optimamente escolhida de modo a maximizar a separação dos enantiómeros. Ainda outro método disponível envolve a síntese de moléculas diastereoméricas covalentes por meio de reacção de conjugados com um ácido opticamente puro numa forma activada ou com um isocianato opticamente puro. Os diaste-reómeros sintetizados podem ser separados por meios convencio-nais, tais como cromatografia, destilação, cristalização ou sublimação, e em seguida hidrolisados de modo a libertarem o composto enantiomericamente puro. Os conjugados opticamente activos podem, de igual modo, ser obtidos por meio da utilização de materiais de partida opticamente activos. Estes isómeros podem estar na forma de um ácido livre, de uma base livre, de um éster ou de um sal.

Os conjugados do invento podem ser preparados utilizan-do precursores de antagonistas de angiotensina II altamente activos de Fórmula I. Exemplos de precursores menos activos adequados são o cloreto de ácido, ésteres e amidas de antagonis-tas de angiotensina II de Fórmula I. Por exmplo, os precursores ésteres de antagonistas de angiotensina, tais como como o

precursor éster de metilo feito no Passo 1, do Exemplo 81, podem ser feitos reagir com hidrazina de modo a proporcionar uma porção com terminal amino a qual pode ser feita reagir com um derivado de ácido glutâmico de modo a formar um conjugado do invento. Estes precursores ou intermediários podem eles próprios ser antagonistas de AII relativamente fortes, relativamente fracos ou inactivos. Também, os conjugados do invento podem ser preparados utilizando antagonistas de angiotensina II aos quais falta uma porção com terminal amino reactiva. Tais antagonistas de angiotensina II, como os mostrados nos Exemplos No. 78-80 da Tabela IV, têm falta de uma porção com terminal amino. Estes compostos antagonistas de AII podem ser modificados como descrito nos Exemplos Nos. 711 e 712 de modo a conterem uma porção com terminal ácido, a qual pode ser ligada a um resíduo glutamilo através de um grupo ligador terminado em diamino, tal como mostrado nas Tabelas I-III.

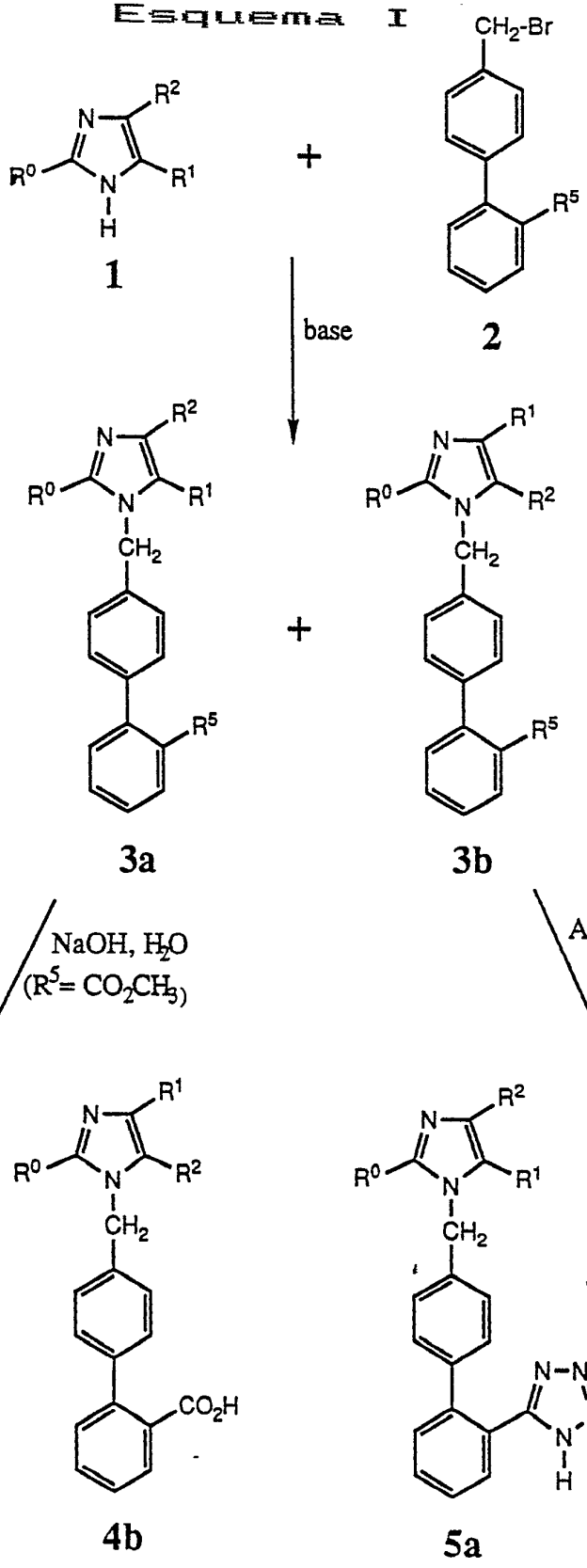
Procedimentos Sintéticos

Os conjugados do invento são sintetizados por meio de reacção entre precursores dos primeiros e segundo resíduos. Um de tais precursores tem de conter uma porção ácido reactiva, e o outro precursor tem de conter uma porção amino reactiva, de modo a ser formado um conjugado tendo uma ligação clivável. Qualquer dos precursores dos primeiro e segundo resíduos pode conter tais porções ácido ou amino reactivas. De preferência, os precursores do primeiro resíduo são antagonistas de angiotensina II e conterão uma porção amino reactiva ou uma porção convertível numa porção amino reactiva. Os compostos inibidores aos quais falta uma porção amino reactiva podem ser quimicamente modificados para proporcionarem tal porção amino reactiva. A modificação química destes compostos inibidores aos quais falta um grupo amino

reactivo pode ser realizada por meio de reacção de um grupo ácido ou éster num composto antagonista de AII com um composto amino tendo pelo menos uma porção amino reactiva. Um composto amino adequado poderá ser um composto diamino tal como hidrazina, ureia e etilenodiamina. A hidrazina, por exemplo, pode ser feita reagir com uma porção ácido ou éster carboxílico de um composto antagonista de AII de modo a formar um derivado hidrazida de tal composto antagonista de AII.

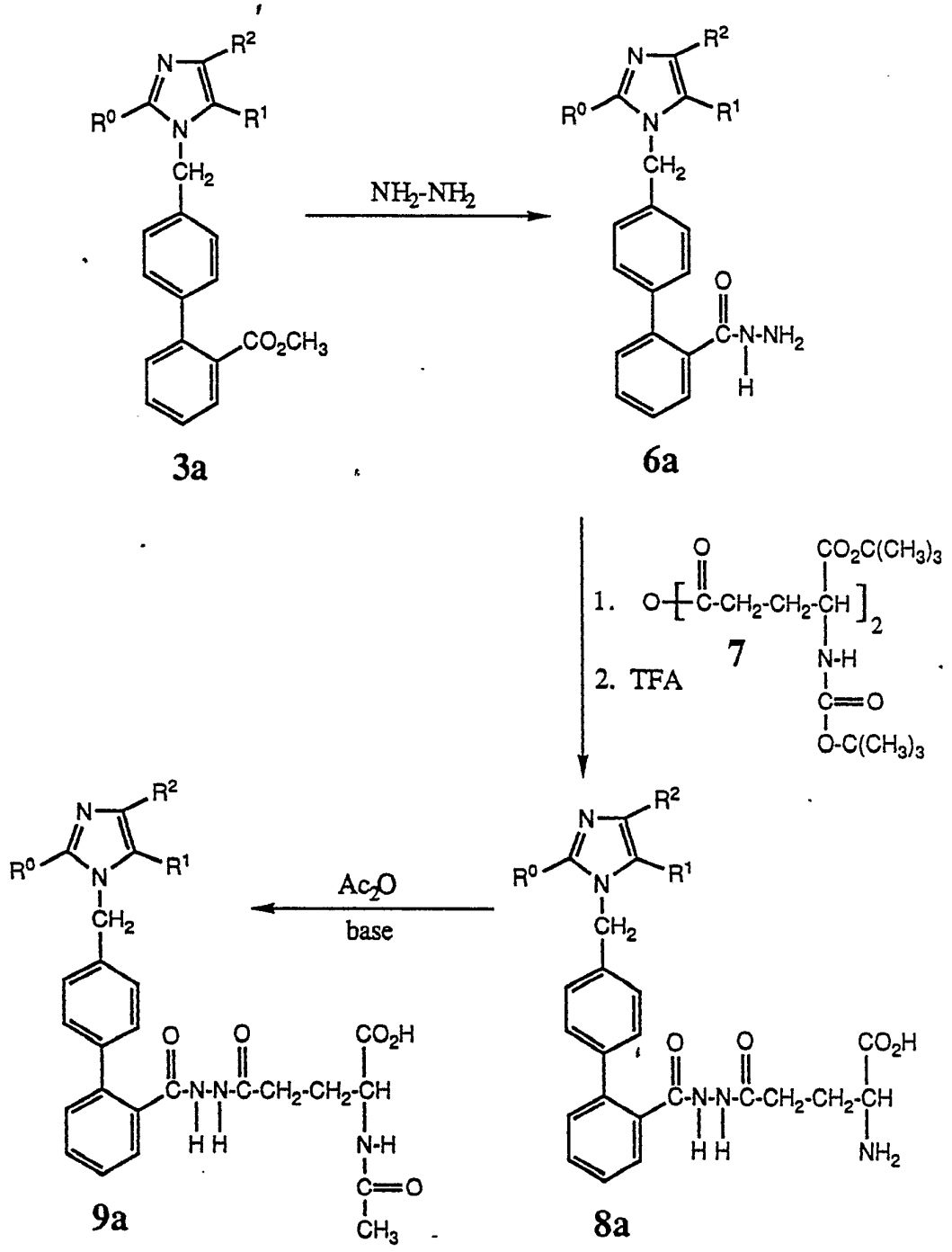
Nos Procedimentos Sintéticos gerais que se seguem, são descritos, em primeiro lugar, no Esquema I, métodos para a obtenção de antagonistas de angiotensina II adequados de Fórmula I para serem seleccionados como primeiro componente do conjugado. Em seguida, nos Esquemas II-VII, são descritos os métodos gerais para a obtenção de um conjugado por meio de reacção de um primeiro componente antagonista de AII de Fórmula I com um segundo componente clivável representado pelo ácido N-acetil-D-glutâmico.

Esquema I


CH2-Br
R2
N
R0
N
R1
H
R5
1
2
base
3a
3b
NaOH, H2O
(R5= CO2CH3)
AcOH, H2O
(R5= CN4CPh3)
CO2H
N-N
N
H
4a
4b
5a
5b

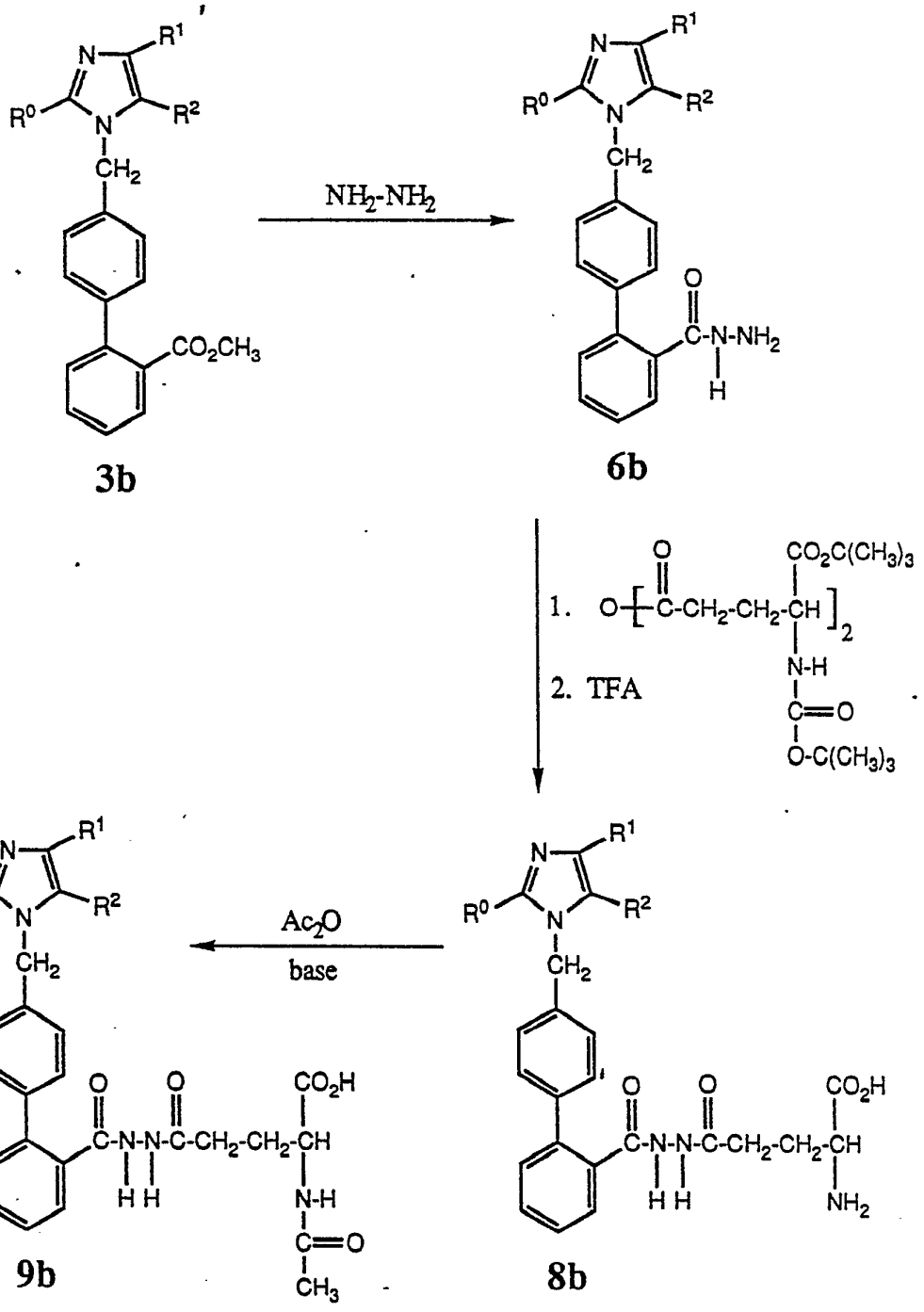
O Esquema Sintético I mostra a reacção de acoplamento de de imidazoles tri-substituídos 1 com o reagente de alquilação 2 apropriado. No primeiro passo, 1 e 2 são feitos reagir em dimetilformamida (DMF) na presença de base, tal como carbonato de césio, e de um agente de desidratação, tal como crivos moleculares, de modo a obter-se uma mistura de regioisómeros acoplados 3a e 3b. A mistura de isómeros pode ser convertida em misturas dos ácidos correspondentes 4a e 4b ou tetrazoles 5a e 5b. Ou, os isómeros 3a e 3b podem ser separados por meio de métodos cromatográficos, e cada isómero pode ser feito reagir com o reagente apropriado de modo a proporcionar o produto final substituído com ácido ou com tetrazole.

Esquema II


R2
N
R0
N
R1
CH2
CO2CH3
NH2-NH2
O
C-N-NH2
H
3a
6a
1.
O
CO2C(CH3)3
C-CH2-CH2-CH
2
7
2. TFA
N-H
C=O
O-C(CH3)3
Ac2O
base
CO2H
C-N-N-C-CH2-CH2-CH
H H
N-H
C=O
CH3
NH2
9a
8a

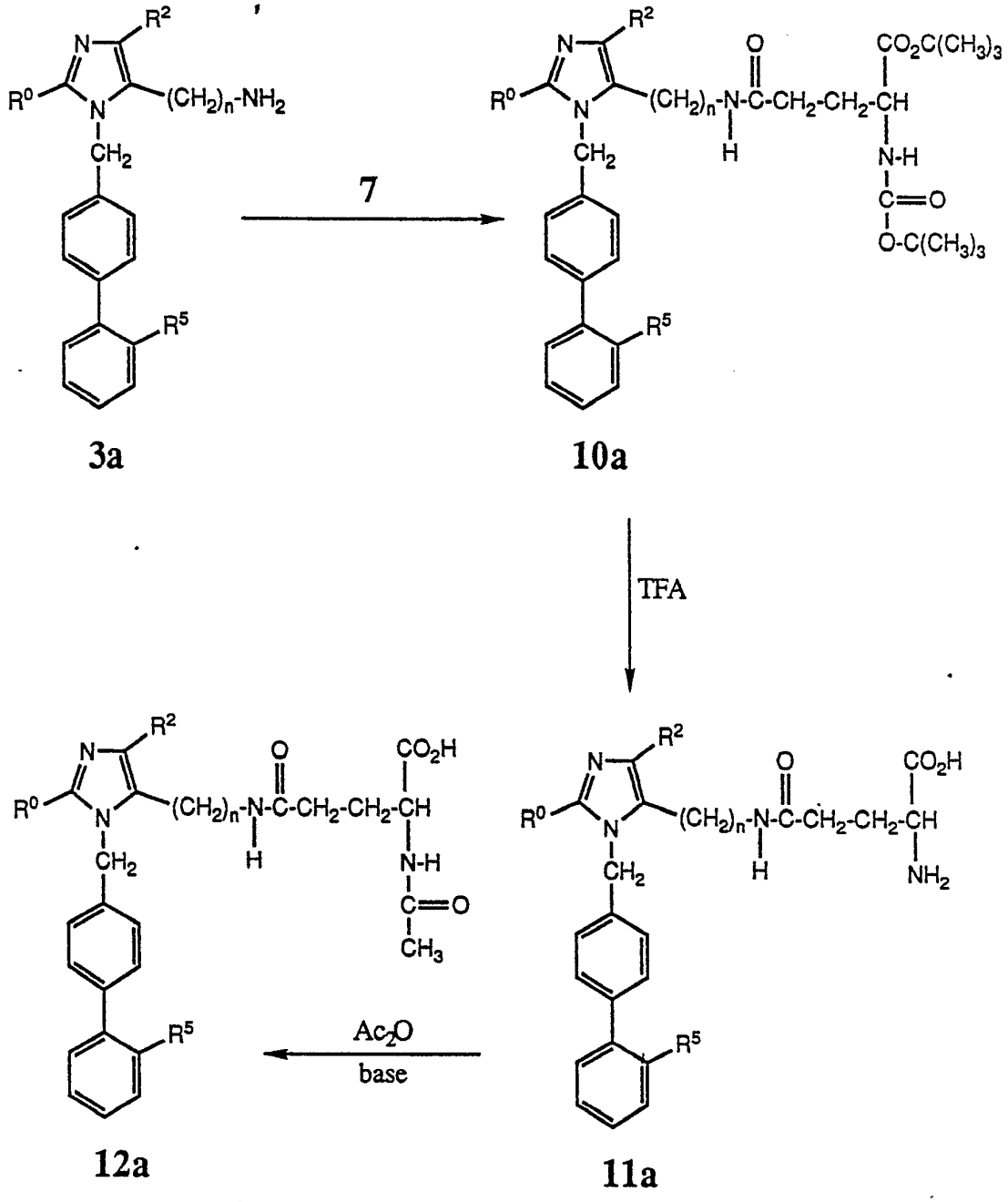
O Esquema Sintético II mostra a preparação dos antagonistas de angiotensina II selectivos renais por meio de acoplamento do ácido Γ-glutâmico com um dos regioisómeros 3a antagonistas de angiotensina II (a síntese do outro regioisómero é mostrada no Esquema III); a porção ácido R^5 do bifenilo do antagonista de AII é acoplada à porção Γ-ácido do ácido glutâmico através de um ligador hidrazina. No passo 1, o éster de metilo do antagonista de AII 3a é convertida na hidrazida 6a por meio da acção da hidrazina. No passo 2, a hidrazida 6a é feita reagir primeiramente com o anidrido simétrico do ácido Γ-glutâmico protegido 7 e feita reagir subsequentemente com ácido trifluoroacético (TFA) de modo a obter-se o material acoplado desprotegido 8a. No passo 3, o grupo amino livre de 8a é acetilado com anidrido acético na presença de base de modo a obter-se o antagonista de angiotensina II selectivo renal 9a.

Esquema III



O Esquema Sintético III mostra a preparação dos antagonistas de angiotensina II selectivos renais por meio de acoplamento do ácido Γ-glutâmico com um dos regioisómeros 3b antagonistas de angiotensina II (a síntese do outro regioisómero é mostrada no Esquema II); a porção ácido R^5 do bifenilo do antagonista de AII é acoplada à porção Γ-ácido do ácido glutâmico através de um ligador hidrazina. No passo 1, o éster de metilo do antagonista de AII 3b é convertida na hidrazida 6b por meio da acção da hidrazina. No passo 2, a hidrazida 6b é feita reagir primeiramente com o anidrido simétrico do ácido Γ-glutâmico protegido 7 e feita reagir subsequentemente com TFA de modo a obter-se o material acoplado desprotegido 8b. No passo 3, o grupo amino livre de 8b é acetilado com anidrido acético na presença de base de modo a obter-se o antagonista de angiotensina II selectivo renal 9b.

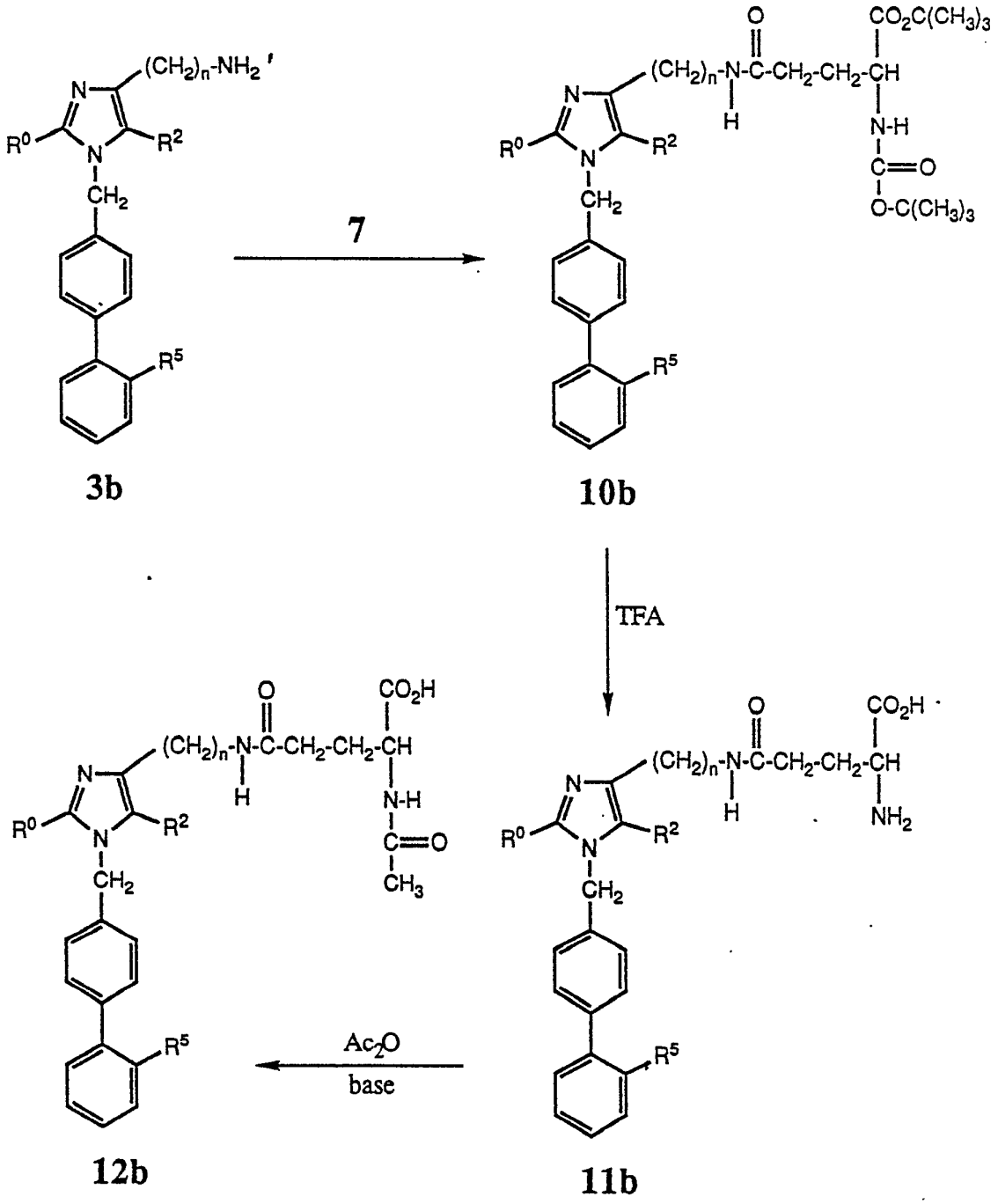
Esquema IV



3a **10a** **11a** **12a**

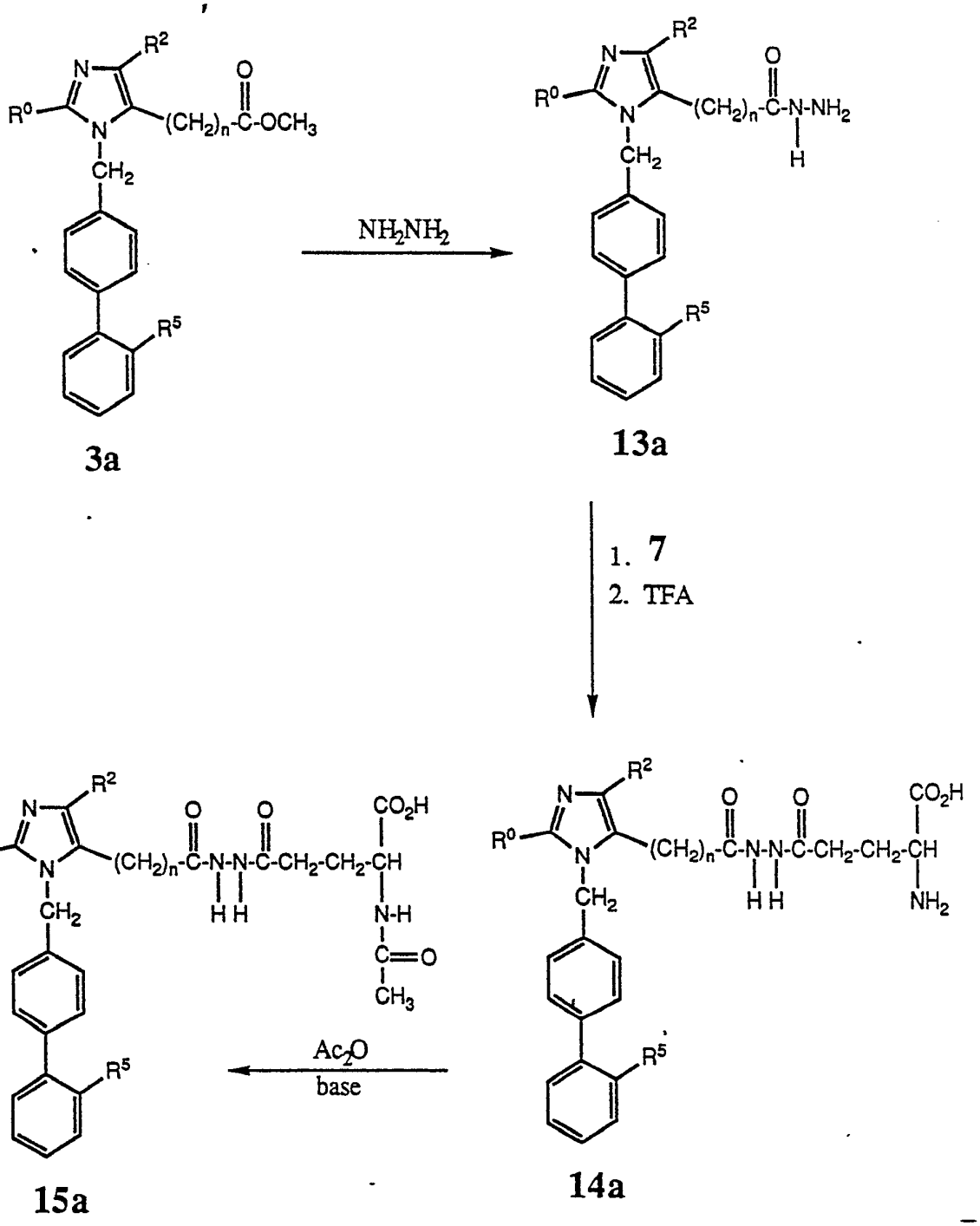
O Esquema Sintético IV mostra a preparação dos antagonistas de angiotensina II selectivos renais por meio de acoplamento do ácido Γ-glutâmico com um dos regioisómeros 3a antagonistas de angiotensina II que contem uma porção amino no grupo R^1 do imidazole (a síntese do outro regioisómero é mostrada no Esquema V). No passo 1, o antagonista de AII 3a é feito reagir com o anidrido simétrico do ácido Γ-glutâmico protegido 7 de modo a obter-se 10a. No passo 2, o material protegido 10a é feito reagir com TFA de modo a obter-se o material acoplado desprotegido 11a. No passo 3, o composto de amino livre 11a é acetilado com anidrido acético na presença de base de modo a obter-se o antagonista de angiotensina II selectivo renal 12a.

Esquema V



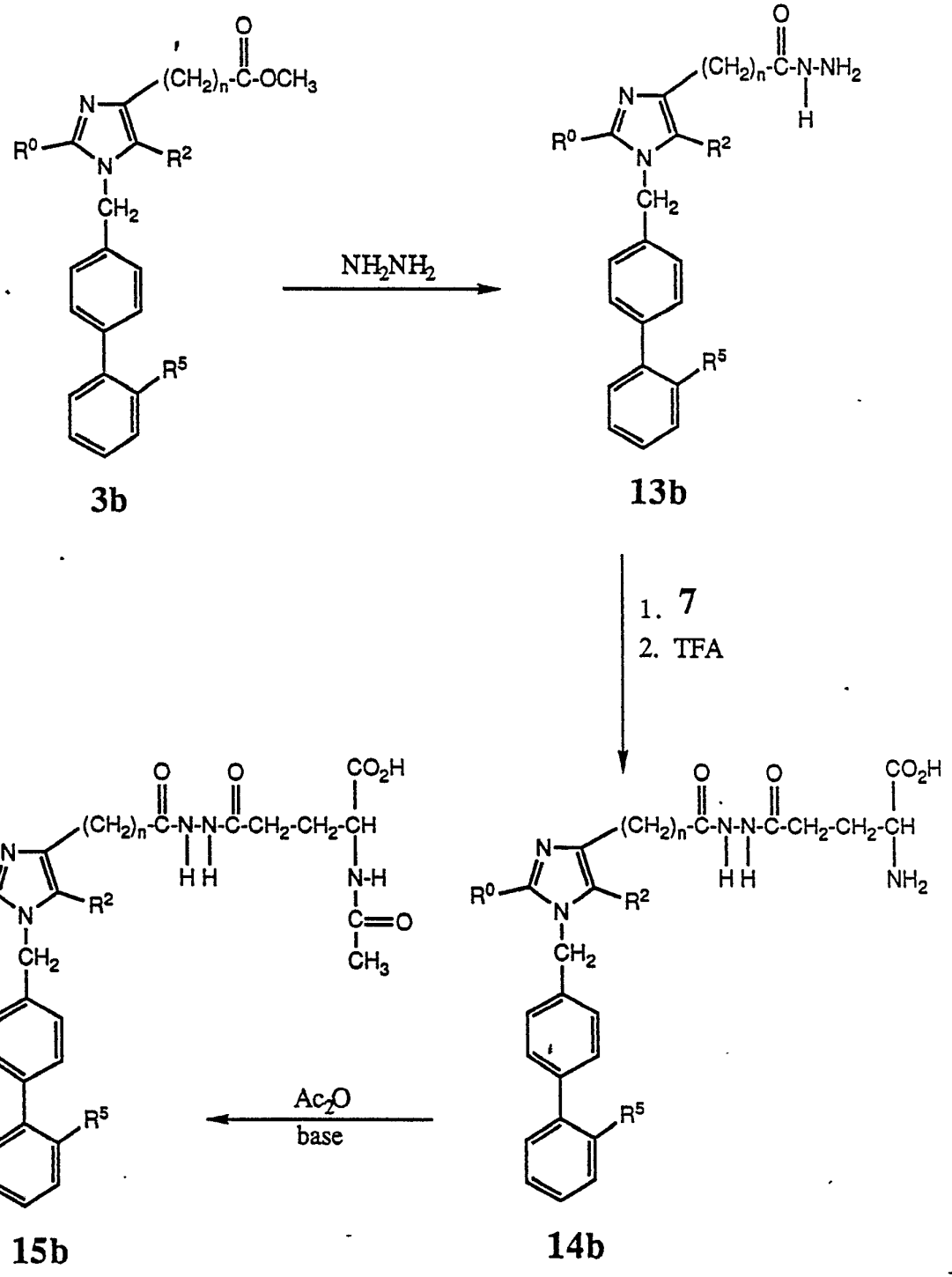
O Esquema Sintético V mostra a preparação dos antagonistas de angiotensina II selectivos renais por meio de acoplamento do ácido Γ-glutâmico com um dos regioisómeros 3b antagonistas de angiotensina II que contem uma porção amino no grupo R^1 do imidazole (a síntese do outro regioisómero é mostrada no Esquema IV). No passo 1, o antagonista de AII 3b é feito reagir com o anidrido simétrico do ácido Γ-glutâmico protegido 7 de modo a obter-se 10b. No passo 2, o material protegido 10b é feito reagir com TFA de modo a obter-se o material acoplado desprotegido 11b. No passo 3, o composto de amino livre 11b é acetilado com anidrido acético na presença de base de modo a obter-se o antagonista de angiotensina II selectivo renal 12b.

Esquema VI


R2
N
O
R0
N
(CH2)n-C-OCH3
CH2
R5
3a
NH2NH2
R2
N
O
R0
N
(CH2)n-C-N-NH2
H
CH2
R5
13a
1. 7
2. TFA
R2
N
O
O
CO2H
R0
N
(CH2)n-C-N-N-C-CH2-CH2-CH
H H
NH2
CH2
R5
14a
Ac2O
base
R2
N
O
O
CO2H
R0
N
(CH2)n-C-N-N-C-CH2-CH2-CH
H H
N-H
C=O
CH3
CH2
R5
15a

O Esquema Sintético VI mostra a preparação dos antagonistas de angiotensina II selectivos renais por meio de acoplamento do ácido Γ-glutâmico com um dos regioisómeros 3a antagonistas de angiotensina II que contem uma porção ácido no grupo R^1 do imidazole (a síntese do outro regioisómero é mostrada no Esquema VII); a porção ácido R^1 do imidazole do antagonista de AII é acoplada à porção Γ-ácido do ácido glutâmico através de um ligador hidrazina. No passo 1, o éster de metilo do antagonista de AII 3a é convertida na hidrazida 13a por meio da acção da hidrazina. No passo 2, a hidrazida 13a é feita reagir primeiramente com o anidrido simétrico do ácido Γ-glutâmico protegido 7 e feita reagir subsequentemente com TFA de modo a obter-se o material acoplado desprotegido 14a. No passo 3, o grupo amino livre de 14a é acetilado com anidrido acético na presença de base de modo a obter-se o antagonista de angiotensina II selectivo renal 15a.

Esquema VII



3b

13b

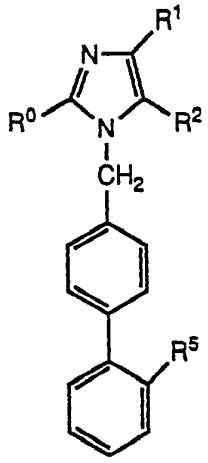
14b

15b

O Esquema Sintético VII mostra a preparação dos antagonistas de angiotensina II selectivos renais por meio de acoplamento do ácido Γ-glutâmico com um dos regioisómeros 3b antagonistas de angiotensina II que contem uma porção ácido no grupo R^1 do imidazole (a síntese do outro regioisómero é mostrada no Esquema VI); a porção ácido R^1 do imidazole do antagonista de AII é acoplada à porção Γ-ácido do ácido glutâmico através de um ligador hidrazina. No passo 1, o éster de metilo do antagonista de AII 3b é convertida na hidrazida 13b por meio da acção da hidrazina. No passo 2, a hidrazida 13b é feita reagir primeiramente com o anidrido simétrico do ácido Γ-glutâmico protegido 7 e feita reagir subsequentemente com TFA de modo a obter-se o material acoplado desprotegido 14b. No passo 3, o grupo amino livre de 14b é acetilado com anidrido acético na presença de base de modo a obter-se o antagonista de angiotensina II selectivo renal 15b.

O Exemplos 1-80 que se seguem, mostrados na Tabela IV são antagonistas de angiotensina II adequados para selecção como precursores para proporcionarem o primeiro resíduo de um conjugado do invento. Estes antagonistas de angiotensina II podem ser preparados geralmente por meio dos procedimentos apresentados anteriormente no Esquema I. Também, os procedimentos específicos para a preparação dos Exemplos 1-80 da Tabela IV podem ser encontrados na EP #253 310 publicada em 20 de Janeiro de 1988.

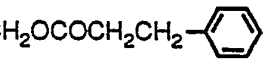
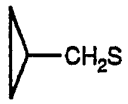
TABELA IV

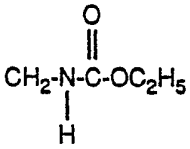


Ex. #	R^0	R^2	R^1	R^5
1	C_4H_9 (n)	CH_2OCOCH_3	Cl	CO_2H
2	C_4H_9 (n)	CH_2OH	NO_2	CO_2H
3	C_4H_9 (n)	CH_2OH	CF_3	CO_2H
4	SC_3H_7	CH_2OH	H	CO_2H
5	C_4H_9 (n)	CH_2OH	Cl	CO_2H
6	C_4H_9 (n)	Cl	CH_2OH	CO_2H

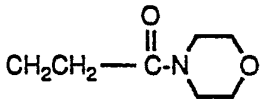
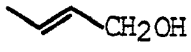
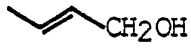
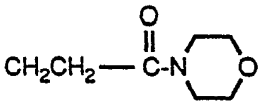
Ex. #	R^0	R^2	R^1	R^5
7	C_4H_9 (n)	H	CH_2OH	CO_2H
8	C_4H_9 (n)	CH_2OH	H	CO_2H
9	C_4H_9 (n)	CH_2OCH_3	Cl	CO_2H
10	C_4H_9 (n)	$CH_2OCH(CH_3)_2$	Cl	CO_2H
11	C_4H_9 (n)	CH_2OH	Br	CO_2H
12	C_4H_9 (n)	CH_2OH	F	CO_2H
13	C_4H_9 (n)	CH_2OH	I	CO_2H
14		CH_2OH	Cl	CO_2H
15		CH_2OH	Cl	CO_2H
16	C_4H_9 (n)	I	CH_2OH	CO_2H
17	C_3H_7 (n)	CH_2OH	Cl	CO_2H

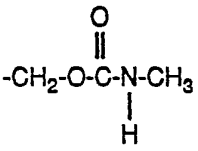
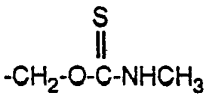
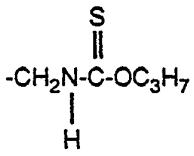
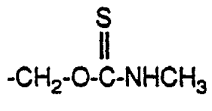
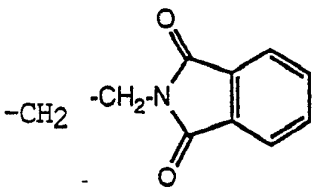
Ex. #	R^0	R^2	R^1	R^5
18	C_2H_5	CH_2OH	Cl	CO_2H
19	C_3H_7 (n)	CH_2OH	Cl	CO_2H
20	C_5H_{11} (n)	CH_2OH	Cl	CO_2H
21	C_6H_{13} (n)	CH_2OH	Cl	CO_2H
22	C_4H_9 (n)	CH_2SH	Cl	CO_2H
23	C_4H_9 (n)	$CH_2OC_6H_5$	Cl	CO_2H
24	C_3H_7 (n)	CHO	Cl	CO_2H
25	C_4H_9 (n)	CH_2CO_2H	Cl	CO_2H
26	C_4H_9 (n)	$CH(CH_3)CO_2H$	Cl	CO_2H
27	C_4H_9 (n)	NO_2	CH_2OH	CO_2H
28	C_4H_9 (n)	CH_2OCOCH_3	Cl	CO_2H

Ex. #	R^0	R^2	R^1	R^5
29	C_4H_9 (n)	$CH_2OCOCH_2CH_2$– 	Cl	CO_2H
30	SC_4H_9 (n)	CH_2OH	H	CO_2H
31		CH_2OH	H	CO_2H
32	C_4H_9 (n)	CHO	Cl	CO_2H
33	C_4H_9 (n)	CO_2CH_3	Cl	CO_2H
34	C_4H_9 (n)	$CONH_2$	Cl	CO_2H
35		CH_2OH	Cl	CO_2H
36		CHO	Cl	CO_2H
37	C_4H_9 (n)	CHO	H	CO_2H
38	C_4H_9 (n)	CHO	CF_3	CO_2H
39	C_4H_9 (n)	$CONHCH_3$	Cl	CO_2H

Ex. #	R^0	R^2	R^1	R^5
40	C_4H_9 (n)	$CON(CH_3)_2$	Cl	CO_2H
41		CH_2OH	Cl	CO_2H
42		CH_2OH	CF_3	CO_2H
43		CHO	Cl	CO2H
44	C_4H_9 (n)		Cl	CO_2H
45	C_4H_9 (n)	CH_2NHCO_2 	Cl	CO_2H
46	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCO_2CH_3$	Cl	CO_2H
47	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCO_2C_3H_7$	Cl	CO_2H
48	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$	Cl	CO_2H

Ex. #	R^0	R^2	R^1	R^5
49	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCO_2C_4H_9$	Cl	CO_2H
50	C_4H_9 (n)	CH_2-$NHCO_2$- adamantil	Cl	CO_2H
51	C_3H_7 (n)	$CH_2NHCO_2CH_3$	Cl	CO_2H
52	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCO_2CH_3$	Cl	CO_2H
53	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCO_2C_2H_5$	Cl	CO_2H
54	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCO_2C_3H_7$	Cl	CO_2H
55	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCO_2C_4H_9$	Cl	CO_2H
56	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCO_2CH(CH_3)_2$	Cl	CO_2H
57	C_4H_9 (n)	CH_2NHCO_2(1-naftil))	Cl	CO_2H
58	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCONHCH_3$	Cl	CO_2H
59	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCONHC_2H_5$	Cl	CO_2H

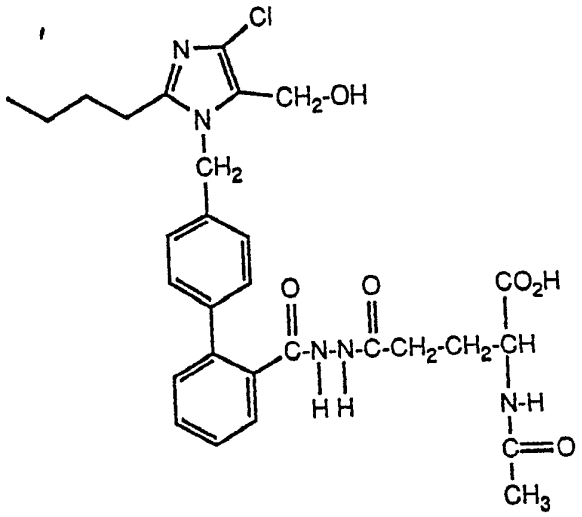
Ex. #	R^0	R^2	R^1	R^5
60	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCONHC_3H_7$	Cl	CO_2H
61	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCONHC_4H_9$	Cl	CO_2H
62	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$	Cl	CO_2H
63	C_4H_9 (n)	$CH_2NHCONH$(1-naftil)	Cl	CO_2H
64	C_3H_7 (n)		H	CO_2H
65	C_3H_7 (n)		Cl	CO_2H
66	C_3H_7 (n)		Cl	CO_2H
67	C_4H_9 (n)		Cl	CO_2H
68	C_4H_9 (n)	$CH_2CH_2CO_2H$	Cl	CO_2H
69	C_4H_9 (n)	$CH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$	Cl	CO_2H

Ex. #	R^0	R^2	R^1	R^5
70		CH_2OH	Cl	CO_2H
71	C_4H_9 (n)		Cl	CO_2H
72	C_4H_9 (n)		Cl	CO_2H
73	C_4H_9 (n)		H	CO_2H
74	C_4H_9 (n)		H	CO_2H
75	C_4H_9 (n)	$-CH_2CH_2CH_2F$	Cl	CO_2H
76	C_4H_9 (n)	$-CH_2ONO_2$	Cl	CO_2H
77	C_4H_9 (n)		Cl	CO_2H

Ex. #	R^0	R^2	R^1	R^5
78	C_4H_9 (n)	CH_2OH	Cl	CN_4H
79	C_4H_9 (n)	Cl	CH_2OH	CN_4H
80	C_4H_9 (n)	CHO	Cl	CN_4H

Uma classe de conjugados específicos altamente preferidos do invento é proporcionada pelos conjugados formados a partir de um composto bifenilmetil-1H-substituído-imidazole antagonista de AII ligado a um resíduo glutamilo clivável. Cada conjugado contem uma porção ligadora diamino a qual liga uma porção ácido carboxílico terminal na porção bifenilmetilo do composto antagonista de angiotensina II com uma porção ácido carboxílico terminal no carbono gama de um resíduo glutamilo clivável. Tais conjugados são aqui mostrados como Exemplos 81-146. Os procedimentos gerais para a preparação dos conjugados dos Exemplos 81-146 são descritos nos Esquemas II-III. Os procedimentos detalhados para a preparação de conjugados representativos são descritos nos Exemplos 81 e 82. Podem ser utilizados procedimentos semelhantes para a preparação dos conjugados identificados como Exemplos 83-146 mostrados na Tabela V.

Exemplo 81



ácido N-acetil-L-glutâmico, 5-[[4'-[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]hidrazida

Passo 1: Preparação de 1-[(2'-metoxicarbonil-bifenil-4-il)metil]--2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazole

Sob azoto, uma solução de 6,69 g (36 mmol) de 2-butil--4-cloro-5-hidroximetilimidazole em 100 ml de dimetilformamida anidra (DMF) foi tratada com crivos moleculares e 11,0 g (36 mmol) de 4-bromometil-2'-metoxicarbonilbifenilo. A reacção foi deixada em agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro e em seguida filtrada. A DMF foi removida in vacuo e o resíduo foi partilhado entre água e clorofórmio; os extractos de clorofórmio foram combinados, secos ($MgSO_4$), e concentrados in vacuo dando origem a 17,4 g de material bruto. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) utilizando acetato de etilo/hexano (40:60) deu origem ao isómero

4-hidroximetilo sob a forma do regioisómero com o valor de R_f menor e 6,27 g (42%) do isómero 5-hidroximetilo:

RMN ($CDCl_3$) δ 0,91 (t, J=7Hz, 3H), 1,29-1,44 (m, 2H), 1,52 (t, J=8Hz, 1H), 1,63-1,76 (m, 2H), 2,62 (t, J=7Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,54 (d, J=8Hz, 2H), 7,02-7,08 (m, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,38-7,47 (m, 1H), 7,50-7,58 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H).

Passo 2: Preparação de 1-[(2'-hidrazinilcarbonil-bifenil-4-il)metil]-2-butil-4-cloro-5-hidroximetilimidazole

Sob azoto, 6,27 g (15 mmol) do éster de 5-hidroximetilo, a partir do passo 1, foram dissolvidos em 100 ml de metanol e tratados com 15 ml (480 mmol) de hidrazina anidra. A reacção foi deixada em agitação ao refluxo de um dia para o outro; a concentração in vacuo deu origem a 4,83 g de material bruto. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) utilizando isopropanol/acetato de etilo (20:80) deu origem a 4,27 g (68%) da hidrazida sob a forma de um vidro incolor:

RMN ($CDCl_3$) δ 0,81 (t, J=7Hz, 3H), 1,18-1,34 (m, 2H), 1,42-1,56 (m, 2H), 2,50 (t, J=Hz, 2H), 4,15-4,35 (sl, 2H), 4,35 (d, J=8Hz, 2H), 5,24 (t, J=8Hz, 1H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 5H), 7,45-7,54 (m, 1H), 9,34 (s, 1H).

Passo 3: Preparacão de ácido N-acetil-L-glutâmico, 5-[[4'-[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]hidrazida

A uma solução de 1,70 g (5,60 mmol) de éster de α-terc-butilo do ácido N-Boc-L-glutâmico (BACHEM) em 50 ml de cloreto de metileno sob azoto foram adicionados 580 mg (2,8 mmol) de

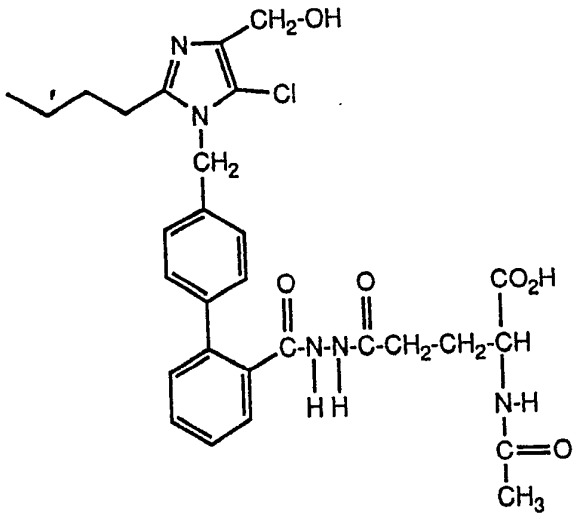
diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) sólida. A reacção foi deixada em agitação durante 2 h e filtrada sob azoto. A solução de anidrido foi em seguida adicionada a uma solução de 1,0 g (2,4 mmol) de hidrazida a partir do passo 2 em 75 ml de cloreto de metileno sob azoto. A reacção foi agitada de um dia para o outro, concentrada até um volume de 25 ml, arrefecida até 0°C, e tratada com 25 ml de TFA sob azoto. A reacção agitada foi deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada in vacuo. O produto bruto foi dissolvido em 100 ml de acetonitrilo/água (1:1) e o pH foi ajustado até 8 com K_2CO_3 1 M. A solução foi arrefecida até 0°C e foram adicionados 0,23 ml (2,4 mmol) de anidrido acético e 2,4 ml (2,4 mmol) de K_2CO_3 1 M, de trinta em trinta minutos, durante 5 horas; o pH foi mantido em 9 e a temperatura da reacção foi mantida abaixo de 5°C. Depois da última adição, a reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. O pH foi ajustado até 4 com HCl 3 M e a reacção foi concentrada até 100 ml. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters-Deltaprep-3000) utilizando acetonitrilo a 25% isocrático/água (0,05% de TFA) deu origem a 1,0 g (75/% do rendimento total a partir da hidrazida do paso 2) de produto incolor:

RMN (DMSO-d_6) δ 0,81 (t, J=7Hz, 3H), 1,20-1,30 (m, 2H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,89-2,05 (m, 2H), 2,21 (t, J=7Hz, 2H), 4,13-4,24 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,37-7,58 (m, 6H), 8,12-8,17 (m, 2H);

EM (BAR) m/e (intensidade real) 584 (18), 568 (100), 225 (64);

EMAR: Calculado para M+H: 584,2276.
Encontrado: 584,2240.

Exemplo 82



ácido N-acetil-L-glutâmico, 5-[[4'-[2-butil-5-cloro-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]hidrazida

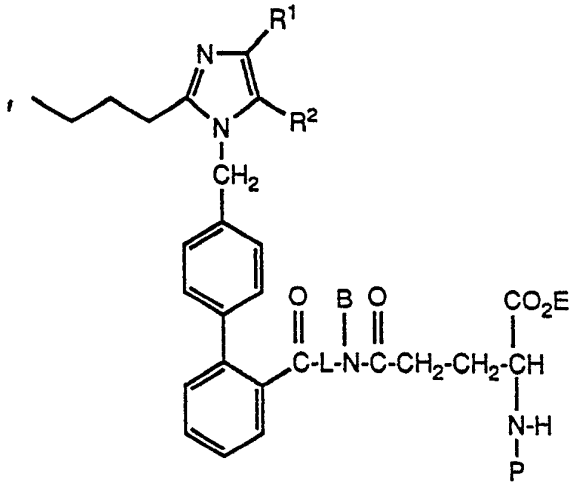
Passo 1: Preparação de 1-[(2'-hidrazinilcarbonil-bifenil-4-il)metil]-2-butil-5-cloro-4-hidroximetilimidazole

Sob azoto, 4,13 g (10 mmol) do éster de 4-hidroximetilo, a partir do passo 1 do Exemplo 81, foram dissolvidos em 100 ml de metanol e tratados com 15 ml (480 mmol) de hidrazina anidra. A reacção foi deixada em agitação ao refluxo de um dia para o outro; a concentração in vacuo deu origem ao material bruto. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) deu origem à hidrazida pura.

Passo 2: Preparação de ácido N-acetil-L-glutâmico, 5-[[4'-[2-butil-5-cloro-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]hidrazida

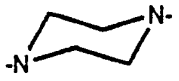
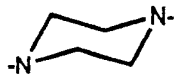
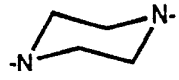
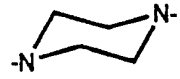
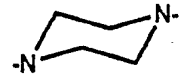
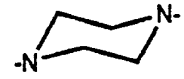
A uma solução de 1,70 g (5,6 mmol) de éster de α-terc-butilo do ácido N-Boc-L-glutâmico (BACHEM) em 50 ml de cloreto de metileno sob azoto são adicionados 580 mg (2,8 mmol) de diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) sólida. A reacção é deixada em agitação durante 2 h e é filtrada sob azoto. A solução de anidrido é em seguida adicionada a uma solução de 1,0 g (2,4 mmol) de hidrazida a partir do passo 1 em 75 ml de cloreto de metileno sob azoto. A reacção é agitada de um dia para o outro, é concentrada até um volume de 25 ml, é arrefecida até 0°C, e é tratada com 25 ml de TFA sob azoto. A reacção agitada é deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro e é concentrada in vacuo. O produto bruto é dissolvido em 100 ml de acetonitrilo/água (1:1) e o pH é ajustado até 8 com K_2CO_3 1 M. A solução é arrefecida até 0°C e são adicionados 0,23 ml (2,4 mmol) de anidrido acético e 2,4 ml (2,4 mmol) de K_2CO_3 1 M, de trinta em trinta minutos, durante 5 horas; o pH é mantido em 9 e a temperatura da reacção é mantida abaixo de 5°C. Depois da última adição, a reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. O pH é ajustado até 4 com HCl 3 M e a reacção é concentrada até 100 ml. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters-Deltaprep-3000) deu origem ao produto.

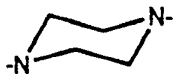
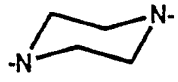
TABLE V



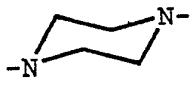
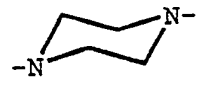
Ex. #	R^2	R^1	L	B	E	P
83	CH_2OH	Cl	-NH-	H	H	H
84	CH_2OH	Cl	-NH-	H	CH_3	H
85	CH_2OH	Cl	-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
86	CH_2OH	Cl	-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
87	CH_2OH	Cl	-NH-	H	C_2H_5	H
88	CH_2OH	Cl	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
89	CH_2OH	Cl	-NH-	H	H	COC_4H_9 (n)

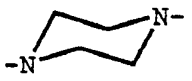
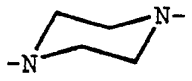
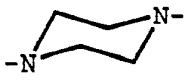
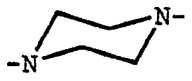
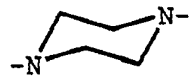
Ex. #	R^2	R^1	L	B	E	P
90	Cl	CH_2OH	-NH-	H	H	H
91	CH_2OH	Cl	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
92	CH_2OH	Cl	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
93	CH_2OH	Cl	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
94	CH_2OH	Cl	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
95	CH_2OH	Cl	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
96	CH_2OH	Cl	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
97	CH_2OH	Cl	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
98	CH_2OH	Cl	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COC_4H_9(n)$
99	Cl	CH_2OH	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
100	Cl	CH_2OH	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H

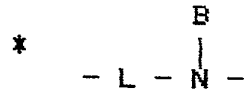
Ex. #	R^2	R^1	L	B	E	P
101	CH_2OH	Cl		*	H	$COCH_3$
102	CH_2OH	Cl		*	H	H
103	CH_2OH	Cl		*	CH_3	H
104	CH_2OH	Cl		*	CH_3	$COCH_3$
105	CH_2OH	Cl		*	C_2H_5	$COCH_3$
106	CH_2OH	Cl		*	C_2H_5	H
107	CH_2OH	Cl		*	H	$COC_4H_9(n)$
108	CH_2OH	Cl		*	H	$COC_4H_9(n)$

Ex. #	R^2	R^1	L	B	E	P
109	Cl	CH_2OH		*	H	$COCH_3$
110	Cl	CH_2OH		*	H	H
111	CH_2OCH_3	Cl	-NH-	H	H	$COCH_3$
112	CH_2OCH_3	Cl	-NH-	H	H	H
113	Cl	CH_2OCH_3	-NH-	H	H	$COCH_3$
114	Cl	CH_2OCH_3	-NH-	H	H	H
115	CH_2OH	CF_3	-NH-	H	H	$COCH_3$
116	CH_2OH	CF_3	-NH-	H	H	H
117	CH_2OH	C_2F_5	-NH-	H	H	$COCH_3$
118	CH_2OH	C_2F_5	-NH-	H	H	H
119	CH_2OH	C_3F_7	-NH-	H	H	$COCH_3$

Ex. #	R^2	R^1	L	B	E	P
120	CH_2OH	C_3F_7	-NH-	H	H	H
121	CHO	Cl	-NH-	H	H	$COCH_3$
122	CHO	Cl	-NH-	H	H	H
123	Cl	CHO	-NH-	H	H	$COCH_3$
124	Cl	CHO	-NH-	H	H	H
125	CO_2H	Cl	-NH-	H	H	$COCH_3$
126	CO_2H	Cl	-NH-	H	H	$COCH_3$
127	Cl	CO_2H	-NH-	H	H	$COCH_3$
128	Cl	CO_2H	-NH-	H	H	H
129	CH_2OH	Br	-NH-	H	H	$COCH_3$
130	CH_2OH	Br	-NH-	H	H	H

Ex. #	R^2	R^1	L	B	E	P
131	Cl	CHO	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
132	Cl	CHO	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
133	CO_2H	Cl	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
134	CO_2H	Cl	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
135	Cl	CO_2H	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
136	Cl	CO_2H	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
137	CH_2OH	Br	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
138	CH_2OH	Br	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
139	Cl	CHO		*	H	$COCH_3$
140	Cl	CHO		*	H	H

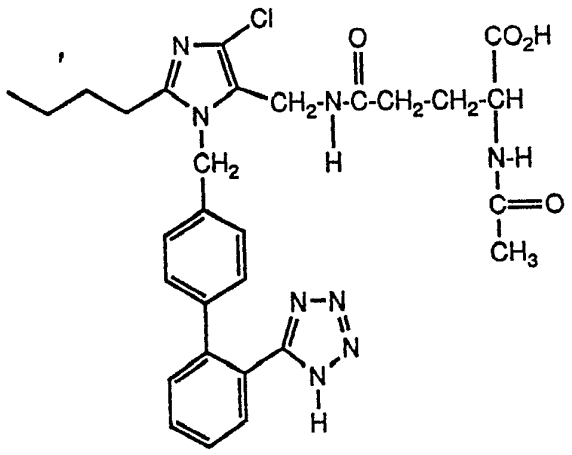
Ex. #	R^2	R^1	L	B	E	P
141	CO_2H	Cl		*	H	$COCH_3$
142	CO_2H	Cl		*	H	H
143	Cl	CO_2H		*	H	$COCH_3$
144	Cl	CO_2H		*	H	H
145	CH_2OH	Br		*	H	$COCH_3$
146	CH_2OH	Br		*	H	H



igual a piperazinilo

Outra classe de conjugados específicos altamente preferidos do invento é proporcionada pelos conjugados formados a partir de um composto bifenilmetil-1H-substituído-imidazole antagonista de AII tendo um grupo amino terminal ligado ao núcleo imidazole. Nesta família de conjugados, o resíduo glutamilo clivável é ligado através de uma ligação amida formada entre o carbonilo no carbono gama do resíduo glutamilo clivável e o azoto do amino terminal do núcleo do antagonista de angiotensina II. Tais conjugados são mostrados como Exemplos #147-#710. Os procedimentos gerais para a preparação dos conjugados dos Exemplos #147-#710 são descritos nos Esquemas IV-V. Os procedimentos detalhados para a preparação de conjugados representativos são descritos nos Exemplos #147 e #148. Podem ser utilizados procedimentos semelhantes aos procedimentos gerais e específicos anteriormente mencionados para a preparação dos conjugados identificados como Exemplos #149-#710 mostrados na Tabela VI.

Exemplo 147



N2-acetil-N-[[2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-il]metil]-L-glutamina

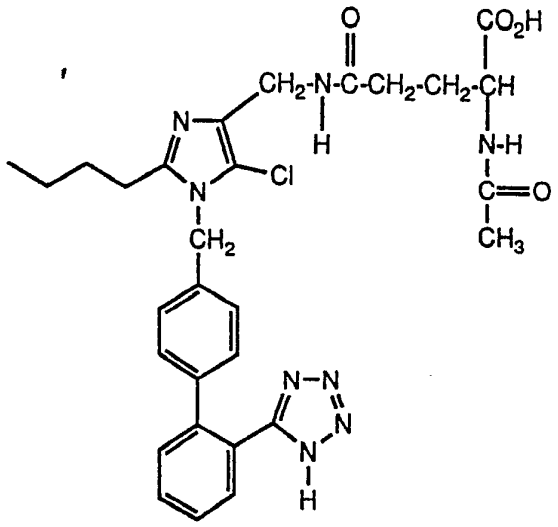
Passo 1: Preparação de 5-aminometil-2-butil-4-cloro-1-[(2'-(1H--tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]imidazole

Uma solução de 4,20 g (10 mmol) do composto do Exemplo 80, 7,7 g (100 mmol) de acetato de amónio, e 439 (7 mmol) de $NaBH_3CN$ em 30 ml de metanol absoluto é agitada à temperatura ambiente durante 48 h. é adicionado HCl concentrado até pH<2, e o metanol é removido in vacuo. O resíduo é dissolvido em água e é extraído com acetato de etilo. A solução aquosa é levada a pH>10 com NaOH a 50%, é saturada com NaCl, e é extraída com cloreto de metileno. Os exractos são combinados, são secos ($MgSO_4$), e são evaporados in vacuo de modo a obter-se o produto bruto. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta-prep-3000) proporciona o produto 5-aminometilo puro.

Passo 2: Preparação de N2-acetil-N-[[2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H--tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-il]metil]-L-glutamina

A uma solução de 1,70 g (5,6 mmol) de éster de α-terc--butilo do ácido N-Boc-L-glutâmico (BACHEM) em 50 ml de cloreto de metileno sob azoto são adicionados 580 mg (2,8 mmol) de diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) sólida. A reacção é deixada em agitação durante 2 h e é filtrada sob azoto. A solução de anidrido é em seguida adicionada a uma solução de 1,01 g (2,4 mmol) do composto 5-aminometilo do passo 1 em 75 ml de cloreto de metileno sob azoto. A reacção é agitada de um dia para o outro, é concentrada até um volume de 25 ml, é arrefecida até 0°C, e é tratada com 25 ml de TFA sob azoto. A reacção agitada é deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro e é concentrada in vacuo. O produto bruto é dissolvido em 100 ml de acetonitrilo/água (1:1) e o pH é ajustado até 8 com K_2CO_3 1 M. A solução é arrefecida até 0°C e são adicionados 0,23 ml (2,4 mmol) de anidrido acético e 2,4 ml (2,4 mmol) de K_2CO_3 1 M, de trinta em trinta minutos, durante 5 horas; o pH é mantido em 9 e a temperatura da reacção é mantida abaixo de 5°C. Depois da última adição, a reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. O pH é ajustado até 4 com HCl 3 M e a reacção é concentrada até 100 ml. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters-Deltaprep-3000) dá origem ao produto puro.

Exemplo 148



N2-acetil-N-[[2-butil-5-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-4-il]metil]-L-glutamina

Passo 1: Preparação de 2-butil-5-cloro-4-formil-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]imidazole

Uma mistura de 2,11 g (5,0 mmol) do composto do Exemplo 79 e 3,08 g (35 mmol) de dióxido de manganésio activado em 30 ml de cloreto de metileno à temperatura ambiente é agitada durante 40 h. A mistura reaccional é filtrada através de celite, e o filtrado é concentrado in vacuo. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa dá origem ao produto 4-formilo puro.

Passo 2: Preparação de 4-aminometil-2-butil-5-cloro-1-[(2'-(1H--tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]imidazole

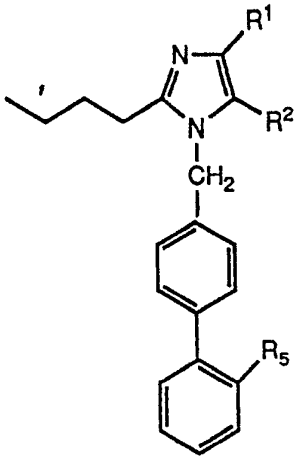
Uma solução de 4,20 g (10 mmol) do composto do aldeído proveniente do passo 1, 7,7 g (100 mmol) de acetato de amónio, e 439 (7 mmol) de $NaBH_3CN$ em 30 ml de metanol absoluto é agitada à

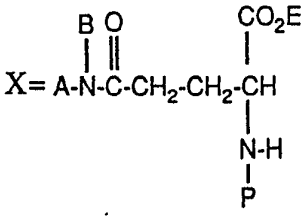
temperatura ambiente durante 48 h. é adicionado HCl concentrado até pH<2, e o metanol é removido in vacuo. O resíduo é dissolvido em água e é extraído com acetato de etilo. A solução aquosa é levada a pH>10 com NaOH a 50%, é saturada com NaCl, e é extraída com cloreto de metileno. Os exractos são combinados, são secos ($MgSO_4$), e são evaporados in vacuo de modo a obter-se o produto bruto. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters DeltaPrep-3000) proporciona o produto 5-aminometilo puro.

Passo 3: Preparação de N2-acetil-N-[[2-butil-5-cloro-1-[[2'-(1H--tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-4-il]metil]-L-glutamina

A uma solução de 1,70 g (5,6 mmol) de éster de α-terc--butilo do ácido N-Boc-L-glutâmico (BACHEM) em 50 ml de cloreto de metileno sob azoto são adicionados 580 mg (2,8 mmol) de diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) sólida. A reacção é deixada em agitação durante 2 h e é filtrada sob azoto. A solução de anidrido é em seguida adicionada a uma solução de 1,01 g (2,4 mmol) do composto 4-aminometilo do passo 2 em 75 ml de cloreto de metileno sob azoto. A reacção é agitada de um dia para o outro, é concentrada até um volume de 25 ml, é arrefecida até 0°C, e é tratada com 25 ml de TFA sob azoto. A reacção agitada é deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro e é concentrada in vacuo. O produto bruto é dissolvido em 100 ml de acetonitrilo/água (1:1) e o pH é ajustado até 8 com K_2CO_3 1 M. A solução é arrefecida até 0°C e são adicionados 0,23 ml (2,4 mmol) de anidrido acético e 2,4 ml (2,4 mmol) de K_2CO_3 1 M, de trinta em trinta minutos, durante 5 h; o pH é mantido em 9 e a temperatura da reacção é mantida abaixo de 5°C. Depois da última adição, a reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. O pH é ajustado até 4 com HCl 3 M e a reacção é concentrada até 100 ml. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters-Deltaprep-3000) dá origem ao produto puro.

TABELA VI





Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
149	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_3$
150	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
151	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
152	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
153	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
154	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_3$

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
155	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
156	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
157	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
158	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
159	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	H
160	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
161	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
162	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	H
163	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
164	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
165	Cl	X	CO_2H	$-CH_2-$	H	H	$COCH_3$

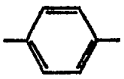
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
166	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
167	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
168	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
169	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
170	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
171	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
172	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
173	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
174	Cl	X	CO_2H	$-CH_2-$	H	H	H
175	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
176	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
177	Cl	X	CN_4H	$-CH_2-$	H	H	H

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
178	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
179	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
180	Cl	X	CN_4H	$-CH_2-$	CH_3	H	H
181	Cl	X	CN_4H	$-CH_2-$	CH_3	H	$COCH_3$
182	Cl	X	CO_2H	$-CH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
183	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
184	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
185	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
186	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
187	Cl	X	CN_4H	$-CH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
188	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$

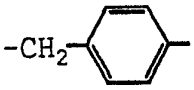
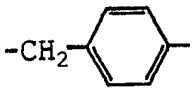
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
189	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
190	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
191	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
192	Cl	X	CO_2H	$-CH_2CH_2-$	H	H	H
193	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
194	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
195	Cl	X	CN_4H	$-CH_2CH_2-$	H	H	H
196	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
197	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
198	Cl	X	CO_2H	C_3H_6 (n)	H	H	$COCH_3$
199	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$

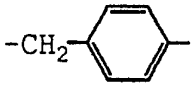
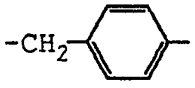
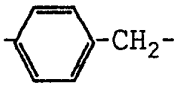
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
200	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
201	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
202	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
203	Cl	X	CN_4H	C_3H_6 (n)	H	H	$COCH_3$
204	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
205	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
206	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
207	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
208	Cl	X	CO_2H	C_3H_6 (n)	H	H	H
209	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
210	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H

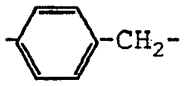
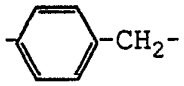
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
211	Cl	X	CN_4H	C_3H_6 (n)	H	H	H
212	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
213	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
214	Cl	X	CO_2H	C_4H_8 (n)	H	H	$COCH_3$
215	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
216	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
217	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
218	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
219	Cl	X	CN_4H	C_4H_8 (n)	H	H	$COCH_3$
220	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
221	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9

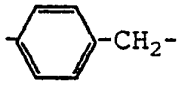
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
222	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
223	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
224	Cl	X	CO_2H	C_4H_8 (n)	H	H	H
225	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
226	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
227	Cl	X	CN_4H	C_4H_8 (n)	H	H	H
228	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
229	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
230	Cl	X	CO_2H		H	H	$COCH_3$
231	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
232	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9

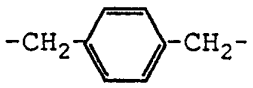
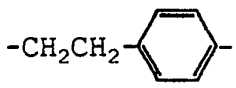
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
233	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
234	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
235	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
236	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
237	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
238	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
239	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
240	Cl	X	CO_2H		H	H	H
241	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
242	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H

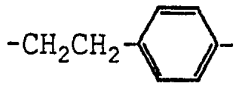
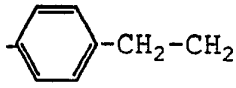
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
243	Cl	X	CN_4H		H	H	H
244	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
245	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
246	Cl	X	CO_2H		H	H	$COCH_3$
247	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
248	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
249	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
250	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
251	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
252	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
253	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9

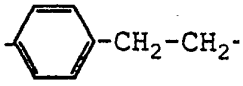
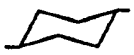
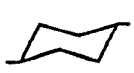
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
254	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
255	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
256	Cl	X	CO_2H		H	H	H
257	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
258	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
259	Cl	X	CN_4H		H	H	H
260	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
261	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
262	Cl	X	CO_2H		H	H	$COCH_3$
263	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$

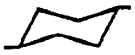
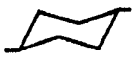
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
264	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
265	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
266	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
267	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
268	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
269	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
270	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
271	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
272	Cl	X	CO_2H		H	H	H
273	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
274	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H

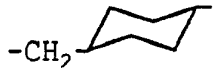
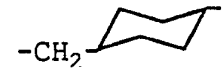
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
275	Cl	X	CN_4H		H	H	H
276	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
277	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
278	Cl	X	CO_2H		H	H	$COCH_3$
279	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
280	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
281	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
282	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
283	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
284	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
285	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9

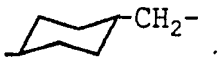
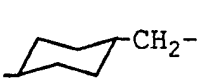
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
286	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
287	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
288	Cl	X	CO_2H		H	H	H
289	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
290	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
291	Cl	X	CN_4H		H	H	H
292	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
293	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
294	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
295	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
296	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
297	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
298	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
299	Cl	X	CN_4H		H	H	H
300	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
301	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	COC_4H_9	
302	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
303	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
304	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
305	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
306	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H

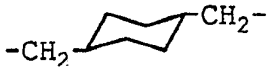
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
307	Cl	X	CN_4H		H	H	H
308	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
309	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
310	Cl	X	CO_2H		H	H	$COCH_3$
311	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
312	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
313	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
314	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
315	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
316	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
317	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9

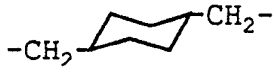
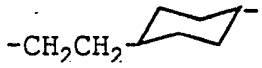
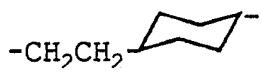
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
318	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
319	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
320	Cl	X	CO_2H		H	H	H
321	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
322	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
323	Cl	X	CN_4H		H	H	H
324	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
325	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
326	Cl	X	CO_2H		H	H	$COCH_3$
327	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
328	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9

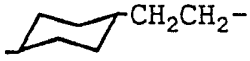
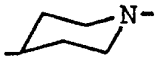
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
329	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
330	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
331	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
332	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
333	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
334	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
335	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
336	Cl	X	CO_2H		H	H	H
337	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
338	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H

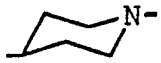
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
339	Cl	X	CN_4H		H	H	H
340	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
341	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
342	Cl	X	CO_2H		H	H	$COCH_3$
343	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
344	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
345	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
346	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
347	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
348	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
349	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9

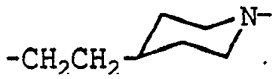
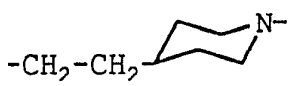
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
350	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
351	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
352	Cl	X	CO_2H		H	H	H
353	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
354	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
355	Cl	X	CN_4H		H	H	H
356	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
357	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
358	Cl	X	CO_2H		H	H	$COCH_3$
359	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
360	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9

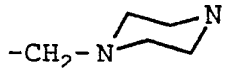
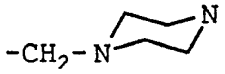
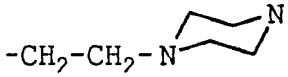
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
361	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
362	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
363	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
364	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
365	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
366	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
367	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
368	Cl	X	CO_2H		H	H	H
369	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
370	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H

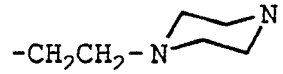
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
371	Cl	X	CN_4H		H	H	H
372	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
373	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
374	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
375	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
376	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
377	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
378	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
379	Cl	X	CN_4H		H	H	H
380	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
381	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
382	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
383	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
384	Cl	X	CN_4H		H	H	$COCH_3$
385	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
386	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
387	Cl	X	CN_4H		H	H	H
388	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
389	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
390	Cl	X	CN_4H		*	H	$COCH_3$
391	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
392	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
393	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
394	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
395	Cl	X	CN_4H		*	H	H
396	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
397	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
398	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
399	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
400	Cl	X	CN_4H		*	H	$COCH_3$
401	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
402	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
403	Cl	X	CN_4H		*	H	H
404	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
405	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
406	Cl	X	CN_4H		*	H	$COCH_3$
407	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
408	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
409	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
410	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
411	Cl	X	CN_4H		*	H	H
412	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
413	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
414	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
415	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
416	Cl	X	CN_4H		*	H	$COCH_3$
417	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
418	Cl	X	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
419	Cl	X	CN_4H		*	H	H
420	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
421	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
422	Cl	X	CN_4H		*	H	$COCH_3$
423	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
424	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
425	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
426	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
427	Cl	X	CN_4H		*	H	H
428	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
429	Cl	X	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
430	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_3$
431	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
432	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
433	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
434	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
435	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_3$
436	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
437	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
438	X	Cl	CN_4H	ligçaão simples	H	CH_3	$COCH_3$
439	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
440	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	H
441	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
442	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
443	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	H
444	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H

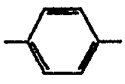
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
445	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
446	X	Cl	CO_2H	$-CH_2-$	H	H	$COCH_3$
447	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
448	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
449	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
450	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
451	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
452	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
453	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
454	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
455	X	Cl	CO_2H	$-CH_2-$	H	H	H

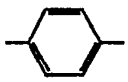
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
456	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
457	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
458	X	Cl	CN_4H	$-CH_2-$	H	H	H
459	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
460	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
461	X	Cl	CN_4H	$-CH_2-$	CH_3	H	H
462	X	Cl	CN_4H	$-CH_2-$	CH_3	H	$COCH_3$
463	X	Cl	CO_2H	$-CH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
464	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
465	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
466	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
467	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$

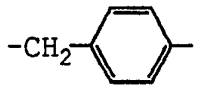
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
468	X	Cl	CN_4H	$-CH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
469	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
470	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
471	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
472	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
473	X	Cl	CO_2H	$-CH_2CH_2-$	H	H	H
474	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
475	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
476	X	Cl	CN_4H	$-CH_2CH_2-$	H	H	H
477	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
478	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H

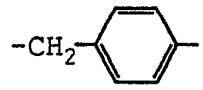
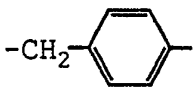
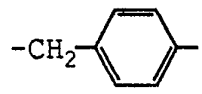
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
479	X	Cl	CO_2H	C_3H_6 (n)	H	H	$COCH_3$
480	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
481	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
482	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
483	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
484	X	Cl	CN_4H	C_3H_6 (n)	H	H	$COCH_3$
485	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
486	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
487	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
488	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
489	X	Cl	CO_2H	C_3H_6 (n)	H	H	H

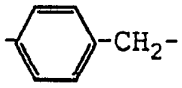
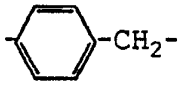
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
490	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
491	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
492	X	Cl	CN_4H	C_3H_6 (n)	H	H	H
493	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
494	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
495	X	Cl	CO_2H	C_4H_8 (n)	H	H	$COCH_3$
496	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
497	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
498	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
499	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
500	X	Cl	CN_4H	C_4H_8 (n)	H	H	$COCH_3$

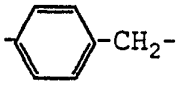
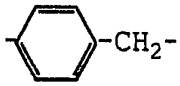
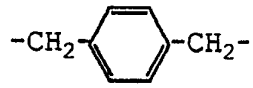
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
501	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
502	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
503	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
504	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
505	X	Cl	CO_2H	C_4H_8 (n)	H	H	H
506	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
507	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
508	X	Cl	CN_4H	C_4H_8 (n)	H	H	H
509	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
510	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
511	X	Cl	CO_2H		H	H	$COCH_3$

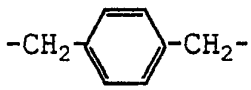
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
512	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
513	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
514	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
515	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
516	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
517	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
518	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
519	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
520	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
521	X	Cl	CO_2H		H	H	H
522	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H

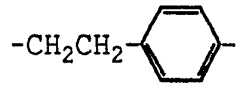
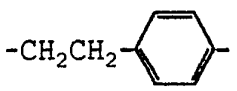
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
523	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
524	X	Cl	CN_4H		H	H	H
525	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
526	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
527	X	Cl	CO_2H		H	H	$COCH_3$
528	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
529	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
530	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
531	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$

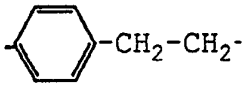
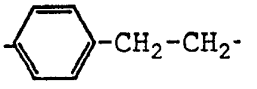
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
532	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
533	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
534	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
535	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
536	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
537	X	Cl	CO_2H		H	H	H
538	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
539	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
540	X	Cl	CN_4H		H	H	H
541	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H

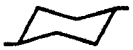
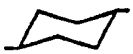
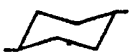
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
542	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
543	X	Cl	CO_2H		H	H	$COCH_3$
544	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
545	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
546	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
547	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
548	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
549	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
550	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
551	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$

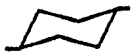
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
552	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
553	X	Cl	CO_2H		H	H	H
554	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
555	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
556	X	Cl	CN_4H		H	H	H
557	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
558	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
559	X	Cl	CO_2H		H	H	$COCH_3$
560	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$

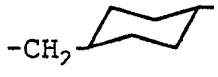
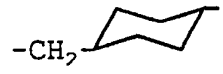
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
561	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
562	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
563	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
564	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
565	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
566	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
567	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
568	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
569	X	Cl	CO_2H		H	H	H
570	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
571	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
572	X	Cl	CN_4H		H	H	H
573	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
574	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
575	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
576	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
577	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
578	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
579	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
580	X	Cl	CN_4H		H	H	H

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
581	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
582	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
583	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
584	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
585	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
586	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
587	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
588	X	Cl	CN_4H		H	H	H
589	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
590	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H

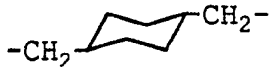
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
591	X	Cl	CO_2H		H	H	$COCH_3$
592	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
593	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
594	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
595	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
596	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
597	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
598	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
599	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
600	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
601	X	Cl	CO_2H		H	H	H

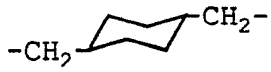
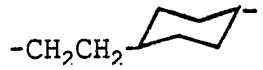
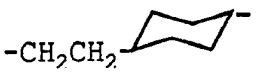
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
602	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
603	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
604	X	Cl	CN_4H		H	H	H
605	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
606	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
607	X	Cl	CO_2H		H	H	$COCH_3$
608	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
609	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
610	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
611	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$

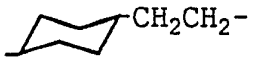
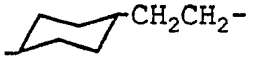
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
612	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
613	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
614	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
615	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
616	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
617	X	Cl	CO_2H		H	H	H
618	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
619	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
620	X	Cl	CN_4H		H	H	H
621	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H

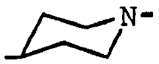
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
622	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
623	X	Cl	CO_2H		H	H	$COCH_3$
624	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
625	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
626	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
627	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
628	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
629	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
630	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
631	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
632	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$

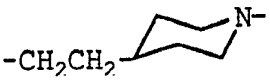
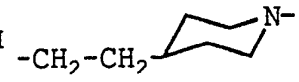
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
633	X	Cl	CO_2H		H	H	H
634	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
635	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
636	X	Cl	CN_4H		H	H	H
637	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
638	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
639	X	Cl	CO_2H		H	H	$COCH_3$
640	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
641	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
642	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$

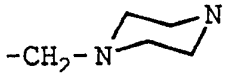
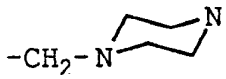
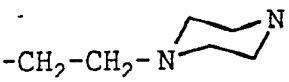
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
643	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
644	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
645	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
646	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
647	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
648	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
649	X	Cl	CO_2H		H	H	H
650	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
651	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H

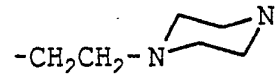
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
652	X	Cl	CN_4H		H	H	H
653	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
654	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
655	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
656	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
657	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
658	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
659	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
660	X	Cl	CN_4H		H	H	H
661	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
662	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
663	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
664	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
665	X	Cl	CN_4H		H	H	$COCH_3$
666	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
667	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
668	X	Cl	CN_4H		H	H	H
669	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
670	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
671	X	Cl	CN_4H		*	H	$COCH_3$
672	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
673	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
674	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
675	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
676	X	Cl	CN_4H		*	H	H
677	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
678	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
679	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
680	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
681	X	Cl	CN_4H		*	H	$COCH_3$
682	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
683	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
684	X	Cl	CN_4H		*	H	H
685	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
686	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
687	X	Cl	CN_4H		*	H	$COCH_3$
688	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
689	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
690	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
691	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
692	X	Cl	CN_4H		*	H	H
693	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$

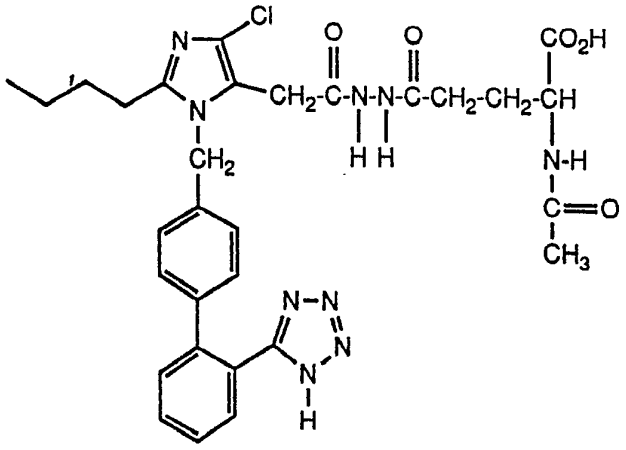
Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
694	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
695	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
696	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
697	X	Cl	CN_4H		*	H	$COCH_3$
698	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	CH_3	H
699	X	Cl	CO_2H	ligação simples	H	C_2H_5	H
700	X	Cl	CN_4H		*	H	H
701	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
702	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H
703	X	Cl	CN_4H		*	H	$COCH_3$

Ex: #	R^1	R^2	R_5	A	B	E	P
704	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	$COCH_2Cl$
705	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	H	COC_4H_9
706	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	$COCH_3$
707	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	$COCH_3$
708	X	Cl	CN_4H		*	H	H
709	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	CH_3	H
710	X	Cl	CN_4H	ligação simples	H	C_2H_5	H

*B está incorporado em A

Uma classe de conjugados específicos altamente preferidos do invento é proporcionada pelos conjugados formados a partir de um composto bifenilmetil-1H-substituído-imidazole antagonista de AII tendo um grupo terminal carboxilo ligado ao núcleo imidazo. Nesta família de conjugados, o resíduo glutamilo clivável é ligado através de uma porção ligadora diamino a qual liga a porção ácido carboxílico terminal na porção bifenilmetilo do composto imidazo antagonista de angiotensina II através de duas ligações amida ao carbono gama de um resíduo glutamilo clivável. Tais conjugados são aqui mostrados como Exemplos 711-1526. Os procedimentos gerais para a preparação dos conjugados dos Exemplos #711-#1526 são descritos nos Esquemas VI-VII. Os procedimentos detalhados para a preparação de conjugados representativos são descritos nos Exemplos #711 e #712. Podem ser utilizados procedimentos semelhantes para a preparação dos conjugados identificados como Exemplos #711-#1526 mostrados na Tabela VII.

Exemplo 711



ácido N-acetil-L-glutâmico, 5-[2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-il]acetil-hidrazida

Passo 1: Preparação de 2-butil-5-cianometil-4-cloro-1-[(2'-(1H--tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]imidazole

É adicionado gota a gota, lentamente, cloreto de tionilo (7,2 ml, 98 mmol) a uma solução de 8,45 g (20,0 mmol) do composto do Exemplo 78 numa quantidade mínima de clorofórmio. A mistura é agitada durante 2 h à temperatura ambiente e o solvente é removido in vacuo. O cloreto é dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO) e é adicionado a uma solução de 5,80 g (118 mmol) de cianeto de sódio em 400 ml de DMSO. A solução é agitada de um dia para o outro sob azoto à temperatura ambiente; é adicionada água e a camada aquosa é extraída com acetato de etilo. Os extractos são combinados, são secos ($MgSO_4$), e são concentrados in vacuo de modo a obter-se o poduto bruto. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) deu origem ao derivado 5-cianometilo puro.

Passo 2: Preparação de 2-butil-5-carboximetil-4-cloro-1-[(2'-(1H--tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]imidazole

Uma solução de 6,5 g (15 mmol) de derivado 5-cianometilo proveniente do passo 1 em 150 ml de ácido cloridrico concentrado/ácido acético (1:1) é agitado ao refluxo de um dia para o outro. Os solventes são removidos in vacuo de modo a obter-se o poduto bruto. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Deltaprep-3000) deu origem ao derivado ácido 5-acético.

Passo 3: Preparação de 2-butil-4-cloro-5-metoxicarbonilmetil-1--[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]imidazole

Uma solução de 4,5 g (10 mmol) do derivado ácido 5-acético proveniente do passo 2 em 150 ml de etanol absoluto é arrefecida até -10°C e é tratada com 1,5 ml (20 mmol) de cloreto de tionilo sob azoto. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada ao refluxo de um dia para o outro. O metanol é removido in vacuo e o produto bruto é dissolvido em água. O pH é ajustado até pH 4 com NaOH 1N e a solução é extraída com acetato de etilo. Os extractos são combinados, são secos ($MgSO_4$), e são concentrados in vacuo de modo a obter-se o poduto bruto. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) deu origem ao derivado 5-acetato de metilo puro.

Passo 4: Preparação de 2-butil-4-cloro-5-hidrazinilcarbonilmetil--1-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]imidazole

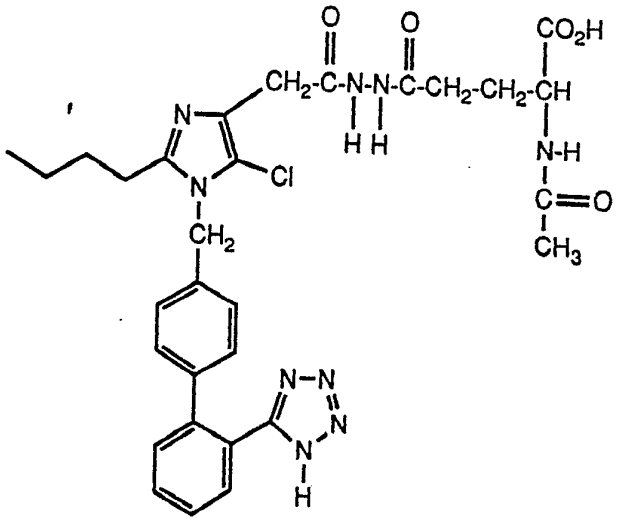
Sob azoto, 2,32 g (5,0 mmol) do derivado 5-acetato de metilo, proveniente do passo 3, são dissolvidos em 50 ml de metanol e tratados com 5 ml (160 mmol) de hidrazina anidra. A

reacção é deixada em agitação ao refluxo de um dia para o outro; a concentração in vacuo dá origem ao material bruto. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) dá origem à hidrazida do ácido 5-acético puro.

Passo 5: Preparação de ácido N-acetil-L-glutâmico, 5-[2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-il]acetil-hidrazida

A uma solução de 1,70 g (5,6 mmol) de éster de α-terc-butilo do ácido N-Boc-L-glutâmico (BACHEM) em 50 ml de cloreto de metileno sob azoto são adicionados 580 mg (2,8 mmol) de diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) sólida. A reacção é deixada em agitação durante 2 h e é filtrada sob azoto. A solução de anidrido é em seguida adicionada a uma solução de 1,0 g (2,4 mmol) de hidrazida a partir do passo 4 em 75 ml de cloreto de metileno sob azoto. A reacção é agitada de um dia para o outro, é concentrada até um volume de 25 ml, é arrefecida até 0°C, e é tratada com 25 ml de TFA sob azoto. A reacção agitada é deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro e é concentrada in vacuo. O produto bruto é dissolvido em 100 ml de acetonitrilo/água (1:1) e o pH é ajustado até 8 com K_2CO_3 1 M. A solução é arrefecida até 0°C e são adicionados 0,23 ml (2,4 mmol) de anidrido acético e 2,4 ml (2,4 mmol) de K_2CO_3 1 M, de trinta em trinta minutos, durante 5 horas; o pH é mantido em 9 e a temperatura da reacção é mantida abaixo de 5°C. Depois da última adição, a reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. O pH é ajustado até 4 com HCl 3 M e a reacção é concentrada até 100 ml. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters-Deltaprep-3000) deu origem ao produto puro.

Exemplo 712



ácido N-acetil-L-glutâmico, 5-[2-butil-5-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-4-il]acetil-hidrazida

Passo 1: Preparação de 2-butil-4-cianometil-5-cloro-1-[(2'-(1H--tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]imidazole

É adicionado gota a gota, lentamente, cloreto de tionilo (7,2 ml, 98 mmol) a uma solução de 8,45 g (20,0 mmol) do composto do Exemplo 79 numa quantidade mínima de clorofórmio. A mistura é agitada durante 2 h à temperatura ambiente e o solvente é removido in vacuo. O cloreto é dissolvido em dimetilsulfóxido (DMSO) e é adicionado a uma solução de 5,80 g (118 mmol) de cianeto de sódio em 400 ml de DMSO. A solução é agitada de um dia para o outro sob azoto à temperatura ambiente; é adicionada água e a camada aquosa é extraída com acetato de etilo. Os extractos são combinados, são secos ($MgSO_4$), e são concentrados in vacuo de modo a obter-se o poduto bruto. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) deu origem ao derivado 4-cianometilo puro.

Passo 2: Preparação de 2-butil-4-carboximetil-5-cloro-1-[(2'-(1H--tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]imidazole

Uma solução de 6,5 g (15 mmol) de derivado 4-cianometilo proveniente do passo 1 em 150 ml de ácido clorídrico concentrado/ácido acético (1:1) é agitado ao refluxo de um dia para o outro. Os solventes são removidos in vacuo de modo a obter-se o poduto bruto. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Deltaprep-3000) deu origem ao derivado ácido 4-acético.

Passo 3: Preparação de 2-butil-5-cloro-4-metoxicarbonilmetil-1--[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]imidazole

Uma solução de 4,5 g (10 mmol) do derivado ácido 4-acético proveniente do passo 2 em 150 ml de etanol absoluto é arrefecida até -10°C e é tratada com 1,5 ml (20 mmol) de cloreto de tionilo sob azoto. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e é agitada ao refluxo de um dia para o outro. O metanol é removido in vacuo e o produto bruto é dissolvido em água. O pH é ajustado até pH 4 com NaOH 1N e a solução é extraída com acetato de etilo. Os extractos são combinados, são secos ($MgSO_4$), e são concentrados in vacuo de modo a obter-se o poduto bruto. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) deu origem ao derivado 4-acetato de metilo puro.

Passo 4: Preparação de 2-butil-5-cloro-4-hidrazinilcarbonilmetil--1-[(2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-metil]imidazole

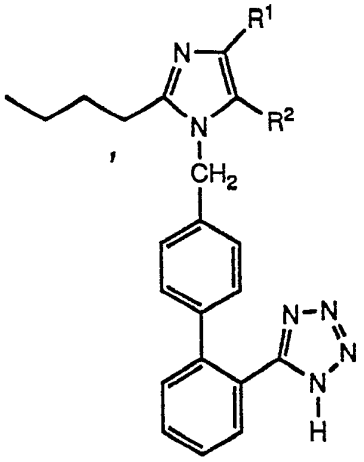
Sob azoto, 2,32 g (5,0 mmol) do derivado 4-acetato de metilo, proveniente do passo 3, são dissolvidos em 50 ml de metanol e tratados com 5 ml (160 mmol) de hidrazina anidra. A

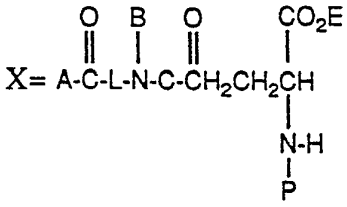
reacção é deixada em agitação ao refluxo de um dia para o outro; a concentração in vacuo dá origem ao material bruto. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) dá origem à hidrazida do ácido 4-acético puro.

Passo 5: Preparação de ácido N-acetil-L-glutâmico, 5-[2-butil-5--cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H--imidazol-4-il]acetil-hidrazida

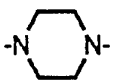
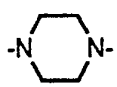
A uma solução de 1,70 g (5,6 mmol) de éster de α-terc--butilo do ácido N-Boc-L-glutâmico (BACHEM) em 50 ml de cloreto de metileno sob azoto são adicionados 580 mg (2,8 mmol) de diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) sólida. A reacção é deixada em agitação durante 2 h e é filtrada sob azoto. A solução de anidrido é em seguida adicionada a uma solução de 1,0 g (2,4 mmol) de hidrazida a partir do passo 4 em 75 ml de cloreto de metileno sob azoto. A reacção é agitada de um dia para o outro, é concentrada até um volume de 25 ml, é arrefecida até 0°C, e é tratada com 25 ml de TFA sob azoto. A reacção agitada é deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro e é concentrada in vacuo. O produto bruto é dissolvido em 100 ml de acetonitrilo/água (1:1) e o pH é ajustado até 8 com K_2CO_3 1 M. A solução é arrefecida até 0°C e são adicionados 0,23 ml (2,4 mmol) de anidrido acético e 2,4 ml (2,4 mmol) de K_2CO_3 1 M, de trinta em trinta minutos, durante 5 horas; o pH é mantido em 9 e a temperatura da reacção é mantida abaixo de 5°C. Depois da última adição, a reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. O pH é ajustado até 4 com HCl 3 M e a reacção é concentrada até 100 ml. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters-Deltaprep-3000) deu origem ao produto puro.

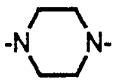
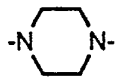
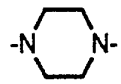
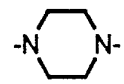
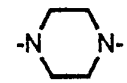
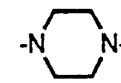
TABELA VII



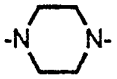
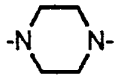
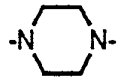
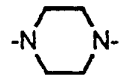
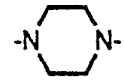
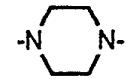


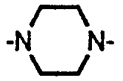
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
713	Cl	X	ligação simples	-NH-	H	H	COCH3
714	Cl	X	ligação simples	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
715	Cl	X	ligação simples	-NH-	H	H	COC_4H_9
716	Cl	X	ligação simples	-NH-	H	CH_3	COCH3
717	Cl	X	ligação simples	-NH-	H	C_2H_5	COCH3
718	Cl	X	ligação simples	-NH-	H	H	H
719	Cl	X	ligação simples	-NH-	H	CH_3	H
720	Cl	X	ligação simples	-NH-	H	C_2H_5	H

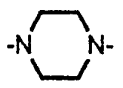
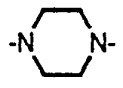
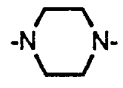
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
721	Cl	X	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
722	Cl	X	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
723	Cl	X	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
724	Cl	X	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
725	Cl	X	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
726	Cl	X	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
727	Cl	X	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
728	Cl	X	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
729	Cl	X	ligação simples		*	H	$COCH_3$
730	Cl	X	ligação simples		H	H	$COCH_2Cl$

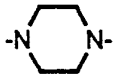
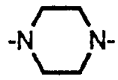
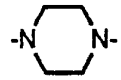
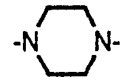
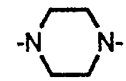
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
731	Cl	X	ligação simples		H	H	COC_4H_9
732	Cl	X	ligação simples		H	CH_3	$COCH_3$
733	Cl	X	ligação simples		H	C_2H_5	$COCH_3$
734	Cl	X	ligação simples		*	H	H
735	Cl	X	ligação simples		H	CH_3	H
736	Cl	X	ligação simples		H	C_2H_5	H
737	Cl	X	CH_2	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
738	Cl	X	CH_2	-NH-	H	H	COC_4H_9

Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
739	Cl	X	CH_2	-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
740	Cl	X	CH_2	-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
741	Cl	X	CH_2	-NH-	H	H	H
742	Cl	X	CH_2	-NH-	H	CH_3	H
743	Cl	X	CH_2	-NH-	H	C_2H_5	H
744	Cl	X	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
745	Cl	X	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
746	Cl	X	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
747	Cl	X	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
748	Cl	X	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
749	Cl	X	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H

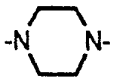
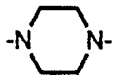
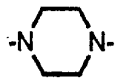
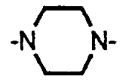
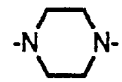
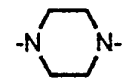
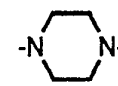
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
750	Cl	X	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
751	Cl	X	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
752	Cl	X	CH_2		*	H	$COCH_3$
753	Cl	X	CH_2		H	H	$COCH_2Cl$
754	Cl	X	CH_2		H	H	COC_4H_9
755	Cl	X	CH_2		H	CH_3	$COCH_3$
756	Cl	X	CH_2		H	C_2H_5	$COCH_3$
757	Cl	X	CH_2		*	H	H

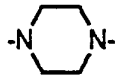
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
758	Cl	X	CH_2		H	CH_3	H
759	Cl	X	CH_2		H	C_2H_5	H
760	Cl	X	CH_2CH_2	-NH-	H	H	$COCH_3$
761	Cl	X	CH_2CH_2	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
762	Cl	X	CH_2CH_2	-NH-	H	H	COC_4H_9
763	Cl	X	CH_2CH_2	-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
764	Cl	X	CH_2CH_2	-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
765	Cl	X	CH_2CH_2	-NH-	H	H	H
766	Cl	X	CH_2CH_2	-NH-	H	CH_3	H
767	Cl	X	CH_2CH_2	-NH-	H	C_2H_5	H
768	Cl	X	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COCH3

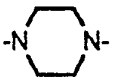
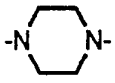
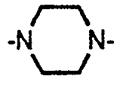
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
769	Cl	X	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
770	Cl	X	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
771	Cl	X	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
772	Cl	X	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
773	Cl	X	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
774	Cl	X	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
775	Cl	X	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
776	Cl	X	CH_2CH_2		*	H	$COCH_3$
777	Cl	X	CH_2CH_2		H	H	$COCH_2Cl$
778	Cl	X	CH_2CH_2		H	H	COC_4H_9

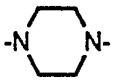
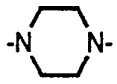
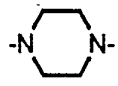
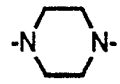
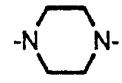
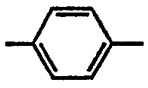
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
779	Cl	X	CH_2CH_2		H	CH_3	$COCH_3$
780	Cl	X	CH_2CH_2		H	C_2H_5	$COCH_3$
781	Cl	X	CH_2CH_2		*	H	H
782	Cl	X	CH_2CH_2		H	CH_3	H
783	Cl	X	CH_2CH_2		H	C_2H_5	H
784	Cl	X	C_3H_6 (n)	-NH-	H	H	$COCH_3$
785	Cl	X	C_3H_6 (n)	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
786	Cl	X	C_3H_6 (n)	-NH-	H	H	COC_4H_9

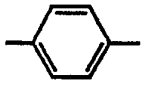
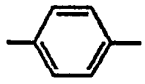
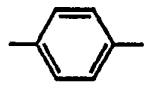
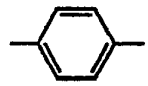
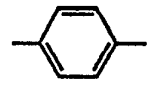
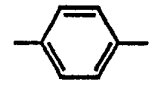
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
787	Cl	X	C_3H_6 (n)	-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
788	Cl	X	C_3H_6 (n)	-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
789	Cl	X	C_3H_6 (n)	-NH-	H	H	H
790	Cl	X	C_3H_6 (n)	-NH-	H	CH_3	H
791	Cl	X	C_3H_6 (n)	-NH-	H	C_2H_5	H
792	Cl	X	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
793	Cl	X	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
794	Cl	X	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
795	Cl	X	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
796	Cl	X	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
797	Cl	X	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
798	Cl	X	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H

Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
799	Cl	X	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
800	Cl	X	C_3H_6 (n)		*	H	$COCH_3$
801	Cl	X	C_3H_6 (n)		H	H	$COCH_2Cl$
802	Cl	X	C_3H_6 (n)		H	H	COC_4H_9
803	Cl	X	C_3H_6 (n)		H	CH_3	$COCH_3$
804	Cl	X	C_3H_6 (n)		H	C_2H_5	$COCH_3$
805	Cl	X	C_3H_6 (n)		*	H	H
806	Cl	X	C_3H_6 (n)		H	CH_3	H

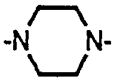
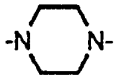
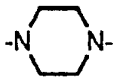
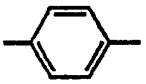
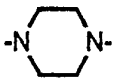
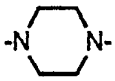
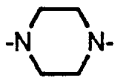
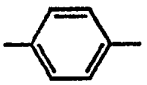
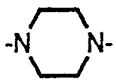
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
807	Cl	X	C_3H_6 (n)		H	C_2H_5	H
808	Cl	X	C_4H_8 (n)	-NH-	H	H	$COCH_3$
809	Cl	X	C_4H_8 (n)	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
810	Cl	X	C_4H_8 (n)	-NH-	H	H	COC_4H_9
811	Cl	X	C_4H_8 (n)	-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
812	Cl	X	C_4H_8 (n)	-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
813	Cl	X	C_4H_8 (n)	-NH-	H	H	H
814	Cl	X	C_4H_8 (n)	-NH-	H	CH_3	H
815	Cl	X	C_4H_8 (n)	-NH-	H	C_2H_5	H
816	Cl	X	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
817	Cl	X	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$

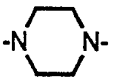
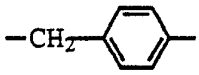
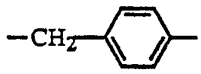
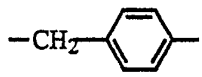
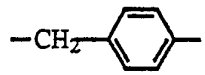
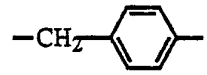
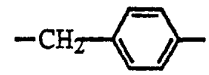
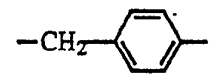
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
818	Cl	X	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
819	Cl	X	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
820	Cl	X	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
821	Cl	X	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
822	Cl	X	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
823	Cl	X	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
824	Cl	X	C_4H_8 (n)		*	H	$COCH_3$
825	Cl	X	C_4H_8 (n)		H	H	$COCH_2Cl$
826	Cl	X	C_4H_8 (n)		H	H	COC_4H_9

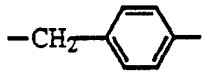
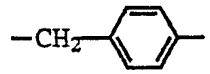
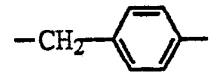
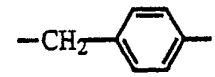
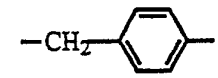
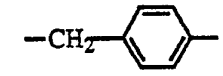
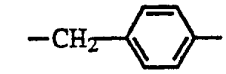
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
827	Cl	X	C_4H_8 (n)		H	CH_3	$COCH_3$
828	Cl	X	C_4H_8 (n)		H	C_2H_5	$COCH_3$
829	Cl	X	C_4H_8 (n)		*	H	H
830	Cl	X	C_4H_8 (n)		H	CH_3	H
831	Cl	X	C_4H_8 (n)		H	C_2H_5	H
832	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$
833	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$

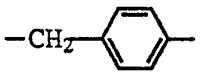
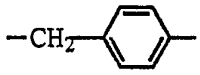
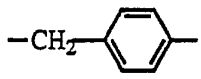
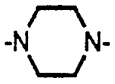
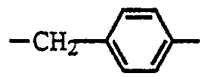
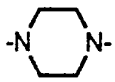
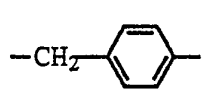
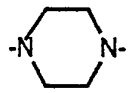
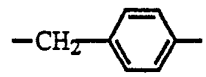
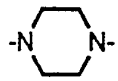
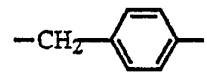
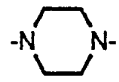
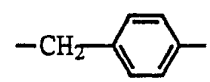
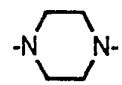
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
834	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
835	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
836	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
837	Cl	X		-NH-	H	H	H
838	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H
839	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H
840	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$

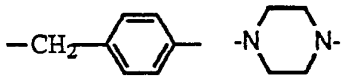
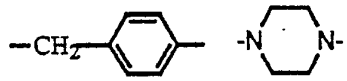
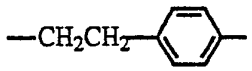
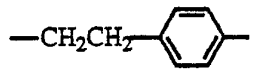
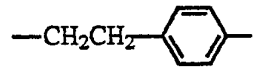
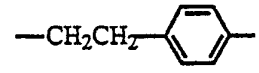
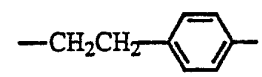
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
841	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
842	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
843	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
844	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
845	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
846	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
847	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H

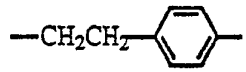
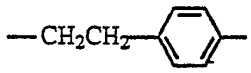
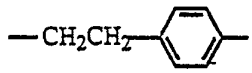
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
848	Cl	X			*	H	$COCH_3$
849	Cl	X			H	H	$COCH_2Cl$
850	Cl	X			H	H	COC_4H_9
851	Cl	X			H	CH_3	$COCH_3$
852	Cl	X			H	C_2H_5	$COCH_3$
853	Cl	X			*	H	H
854	Cl	X			H	CH_3	H

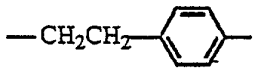
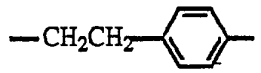
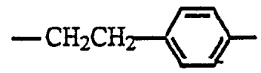
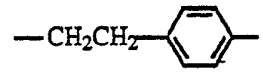
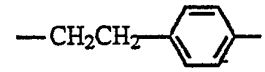
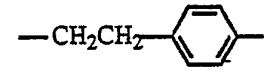
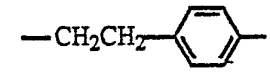
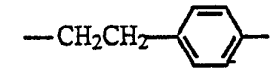
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
855	Cl	X			H	C_2H_5	H
856	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$
857	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
858	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
859	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
860	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
861	Cl	X		-NH-	H	H	H
862	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H

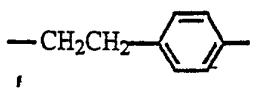
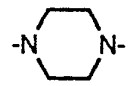
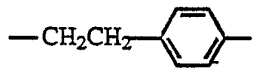
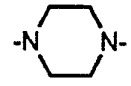
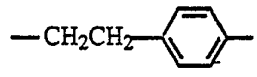
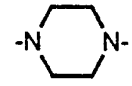
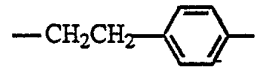
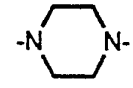
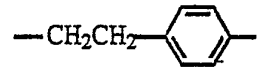
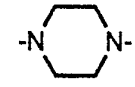
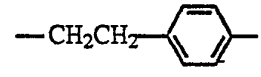
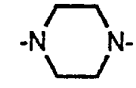
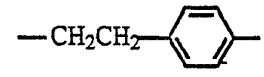
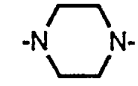
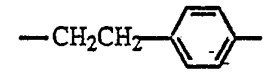
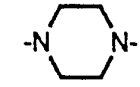
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
863	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H
864	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
865	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
866	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
867	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
868	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
869	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H

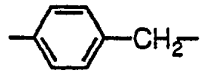
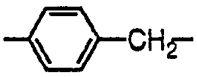
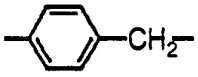
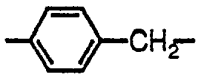
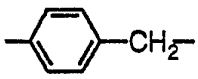
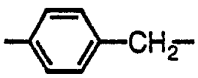
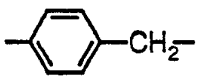
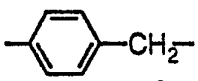
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
870	Cl	X		-NHCH$_2$CH$_2$-	H	CH_3	H
871	Cl	X		-NHCH$_2$CH$_2$-	H	C_2H_5	H
872	Cl	X			*	H	$COCH_3$
873	Cl	X			H	H	$COCH_2Cl$
874	Cl	X			H	H	COC_4H_9
875	Cl	X			H	CH_3	$COCH_3$
876	Cl	X			H	C_2H_5	$COCH_3$
877	Cl	X			*	H	H

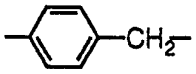
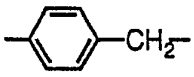
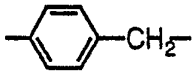
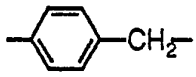
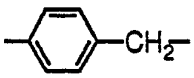
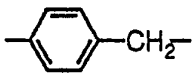
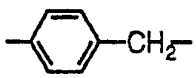
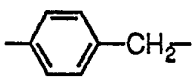
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
878	Cl	X			H	CH_3	H
879	Cl	X			H	C_2H_5	H
880	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$
881	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
882	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
883	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
884	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$

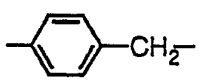
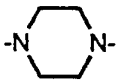
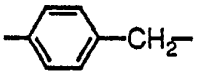
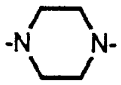
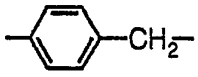
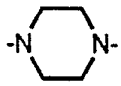
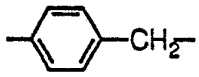
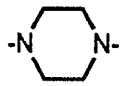
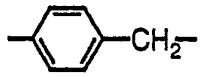
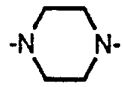
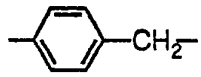
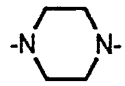
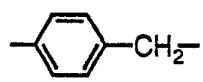
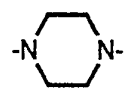
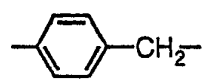
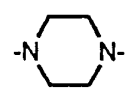
Ex. #	R^1	R^2	A	L	B	E	P
885	Cl	X		-NH-	H	H	H
886	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H
887	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H

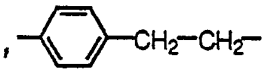
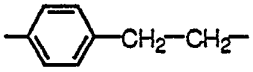
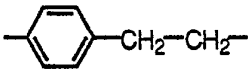
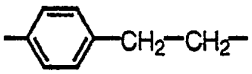
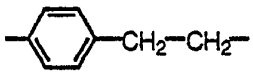
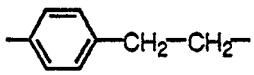
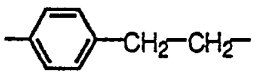
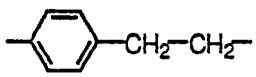
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
888	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
889	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
890	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
891	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
892	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
893	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
894	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
895	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H

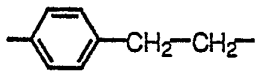
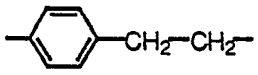
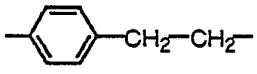
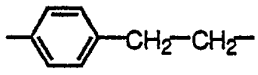
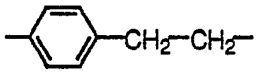
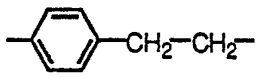
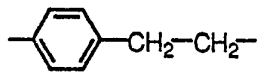
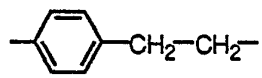
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
896	Cl	X			*	H	$COCH_3$
897	Cl	X			H	H	$COCH_2Cl$
898	Cl	X			H	H	COC_4H_9
899	Cl	X			H	CH_3	$COCH_3$
900	Cl	X			H	C_2H_5	$COCH_3$
901	Cl	X			*	H	H
902	Cl	X			H	CH_3	H
903	Cl	X			H	C_2H_5	H

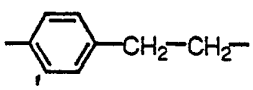
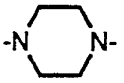
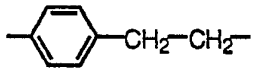
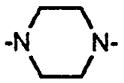
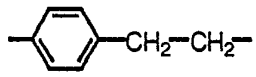
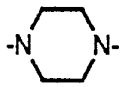
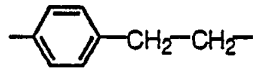
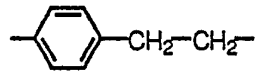
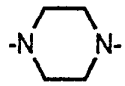
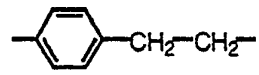
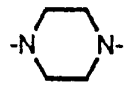
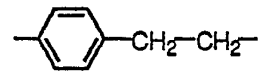
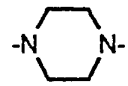
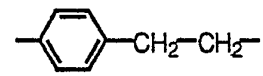
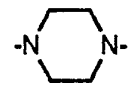
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
904	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$
905	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
906	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
907	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
908	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
909	Cl	X		-NH-	H	H	H
910	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H
911	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H

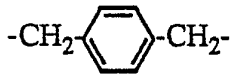
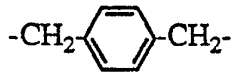
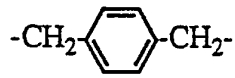
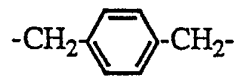
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
912	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
913	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
914	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
915	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
916	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
917	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
918	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
919	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H

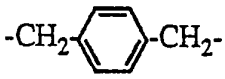
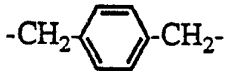
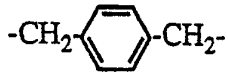
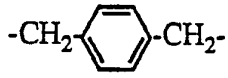
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
920	Cl	X			*	H	$COCH_3$
921	Cl	X			H	H	$COCH_2Cl$
922	Cl	X			H	H	COC_4H_9
923	Cl	X			H	CH_3	$COCH_3$
924	Cl	X			H	C_2H_5	$COCH_3$
925	Cl	X			*	H	H
926	Cl	X			H	CH_3	H
927	Cl	X			H	C_2H_5	H

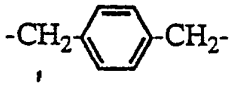
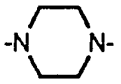
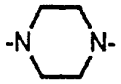
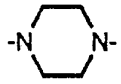
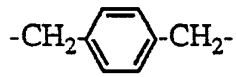
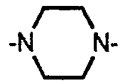
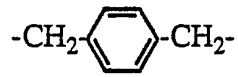
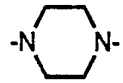
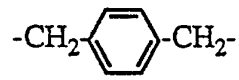
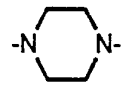
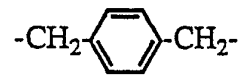
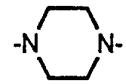
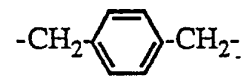
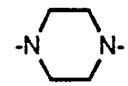
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
928	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$
929	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
930	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
931	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
932	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
933	Cl	X		-NH-	H	H	H
934	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H
935	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H

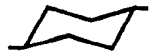
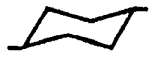
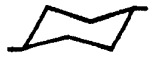
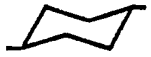
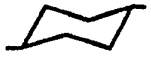
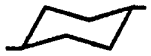
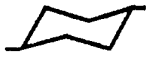
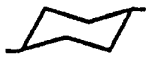
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
936	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
937	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
938	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
939	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
940	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
941	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
942	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
943	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H

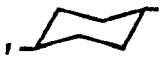
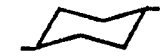
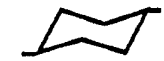
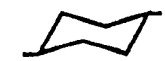
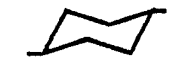
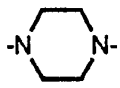
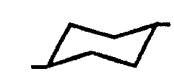
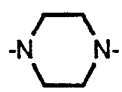
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
944	Cl	X			*	H	$COCH_3$
945	Cl	X			H	H	$COCH_2Cl$
946	Cl	X			H	H	COC_4H_9
947	Cl	X			H	CH_3	$COCH_3$
948	Cl	X			H	C_2H_5	$COCH_3$
949	Cl	X			*	H	H
950	Cl	X			H	CH_3	H
951	Cl	X			H	C_2H_5	H

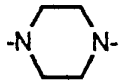
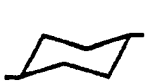
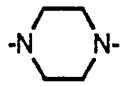
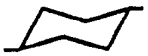
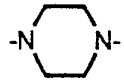
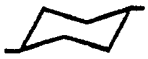
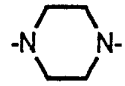
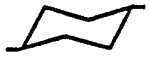
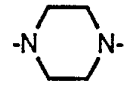
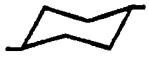
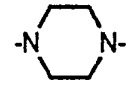
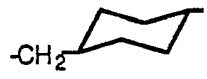
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
952	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$
953	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
954	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
955	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
956	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
957	Cl	X		-NH-	H	H	H
958	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H
959	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H

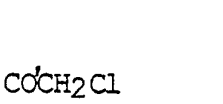
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
960	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
961	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
962	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
963	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
964	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
965	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
966	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
967	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H

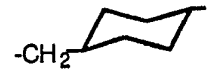
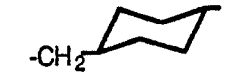
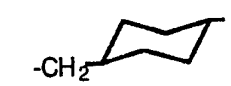
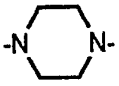
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
968	Cl	X			*	H	$COCH_3$
969	Cl	X			H	H	$COCH_2Cl$
970	Cl	X			H	H	COC_4H_9
971	Cl	X			H	CH_3	$COCH_3$
972	Cl	X			H	C_2H_5	$COCH_3$
973	Cl	X			*	H	H
974	Cl	X			H	CH_3	H
975	Cl	X			H	C_2H_5	H

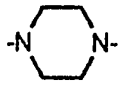
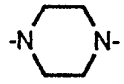
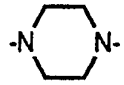
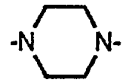
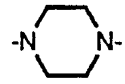
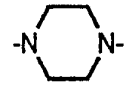
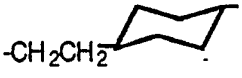
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
976	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$
977	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
978	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
979	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
980	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
981	Cl	X		-NH-	H	H	H
982	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H
983	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H
984	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$

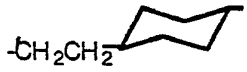
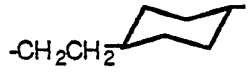
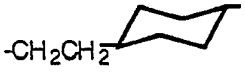
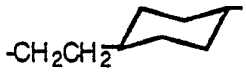
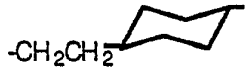
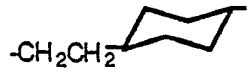
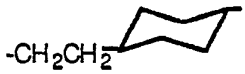
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
985	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
986	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
987	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
988	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
989	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
990	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
991	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
992	Cl	X			*	H	$COCH_3$
993	Cl	X			H	H	$COCH_2Cl$

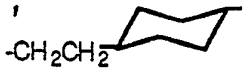
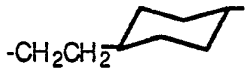
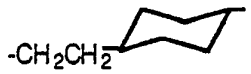
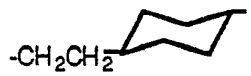
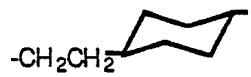
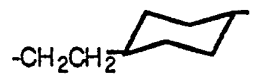
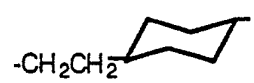
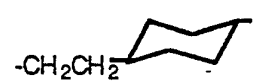
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
994	Cl	X			H	H	COC_4H_9
995	Cl	X			H	CH_3	$COCH_3$
996	Cl	X			H	C_2H_5	$COCH_3$
997	Cl	X			*	H	H
998	Cl	X			H	CH_3	H
999	Cl	X			H	C_2H_5	H
1000	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$

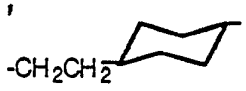
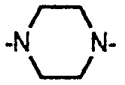
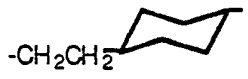
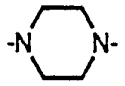
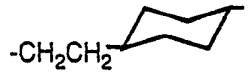
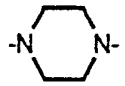
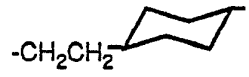
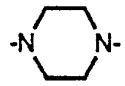
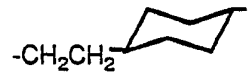
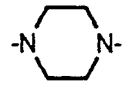
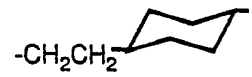
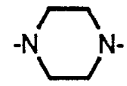
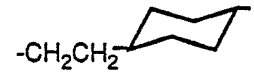
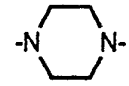
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1001	Cl H	X H	 $COCH_2Cl$	X			-NH-
1002	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
1003	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1004	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1005	Cl	X		-NH-	H	H	H
1006	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H
1007	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H
1008	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$

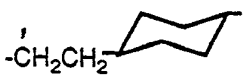
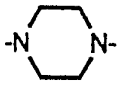
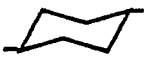
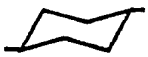
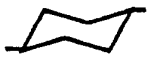
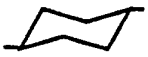
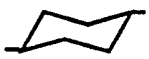
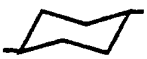
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1009	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1010	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1011	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1012	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1013	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1014	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1015	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1016	Cl	X			*	H	$COCH_3$

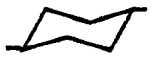
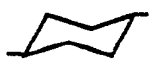
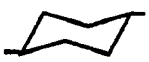
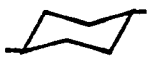
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1017	Cl	X			H	H	$COCH_2Cl$
1018	Cl	X			H	H	COC_4H_9
1019	Cl	X			H	CH_3	$COCH_3$
1020	Cl	X			H	C_2H_5	$COCH_3$
1021	Cl	X			*	H	H
1022	Cl	X			H	CH_3	H
1023	Cl	X			H	C_2H_5	H
1024	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$

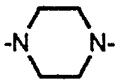
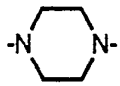
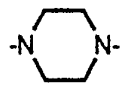
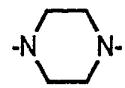
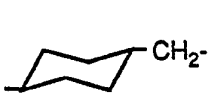
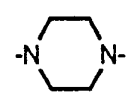
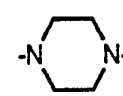
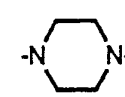
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1025	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1026	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
1027	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1028	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1029	Cl	X		-NH-	H	H	H
1030	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H
1031	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H

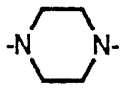
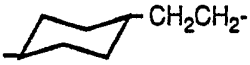
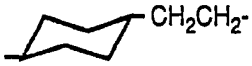
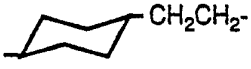
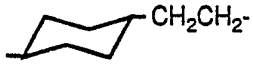
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1032	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1033	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1034	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1035	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1036	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1037	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1038	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1039	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H

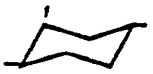
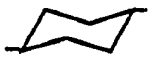
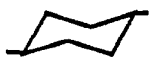
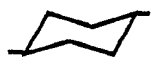
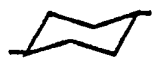
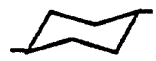
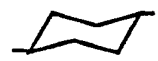
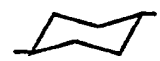
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1040	Cl	X			*	H	$COCH_3$
1041	Cl	X			H	H	$COCH_2Cl$
1042	Cl	X			H	H	COC_4H_9
1043	Cl	X			H	CH_3	$COCH_3$
1044	Cl	X			H	C_2H_5	$COCH_3$
1045	Cl	X			*	H	H
1046	Cl	X			H	CH_3	H

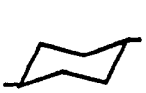
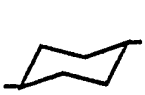
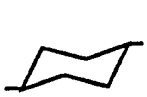
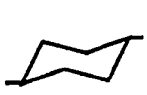
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1047	Cl	X			H	C_2H_5	H
1048	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$
1049	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1050	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
1051	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1052	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1053	Cl	X		-NH-	H	H	H
1054	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H

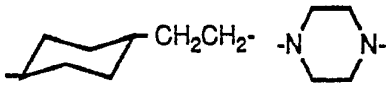
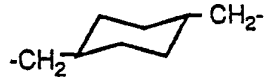
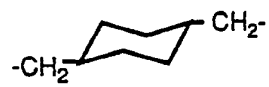
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1055	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H
1056	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1057	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1058	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
1059	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1060	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1061	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1062	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H

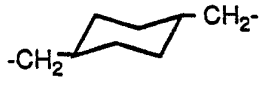
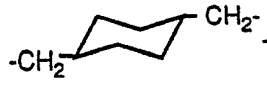
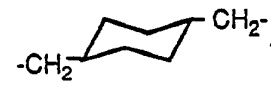
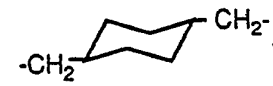
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1063	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1064	Cl	X			*	H	$COCH_3$
1065	Cl	X			H	H	$COCH_2Cl$
1066	Cl	X			H	H	COC_4H_9
1067	Cl	X			H	CH_3	$COCH_3$
1068	Cl	X			C_2H_5		$COCH_3$
1069	Cl	X			*	H	H
1070	Cl	X			H	CH_3	H

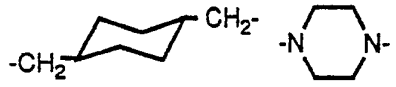
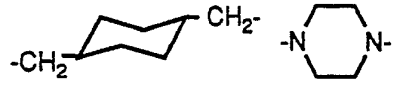
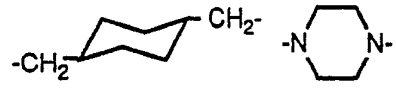
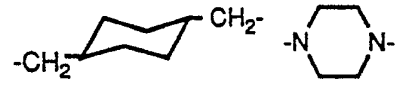
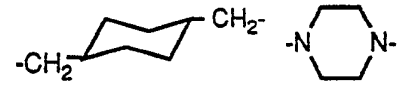
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1071	Cl	X			H	C_2H_5	H
1072	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$
1073	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1074	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
1075	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1076	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1077	Cl	X		-NH-	H	H	H
1078	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H

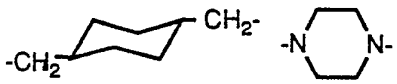
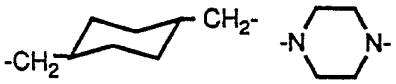
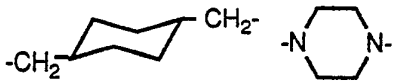
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1079	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H
1080	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1081	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1082	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1083	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1084	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1085	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1086	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H

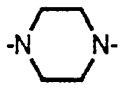
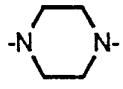
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1087	Cl	X		CH_2CH_2-	-$NHCH_2CH_2$-	H	C_2H_5	H
1088	Cl	X		CH_2CH_2-	-N N-	*	H	$COCH_3$
1089	Cl	X		CH_2CH_2-	-N N-	H	H	$COCH_2Cl$
1090	Cl	X		CH_2CH_2-	-N N-	H	H	COC_4H_9
1091	Cl	X		CH_2CH_2-	-N N-	H	CH_3	$COCH_3$
1092	Cl	X		CH_2CH_2-	-N N-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1093	Cl	X		CH_2CH_2-	-N N-	*	H	H
1094	Cl	X		CH_2CH_2-	-N N-	H	CH_3	H

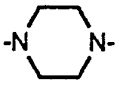
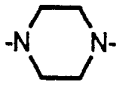
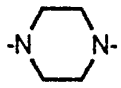
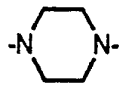
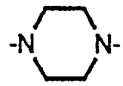
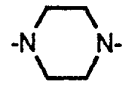
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1095	Cl	X			H	C_2H_5	H
1096	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_3$
1097	Cl	X		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1098	Cl	X		-NH-	H	H	COC_4H_9
1099	Cl	X		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1100	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1101	Cl	X		-NH-	H	H	H

Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1102	Cl	X		-NH-	H	CH_3	H
1103	Cl	X		-NH-	H	C_2H_5	H
1104	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1105	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1106	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1107	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1108	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1109	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H

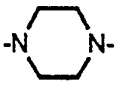
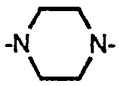
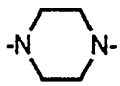
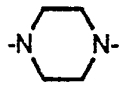
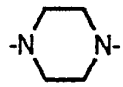
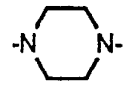
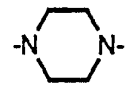
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1110	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1111	Cl	X		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1112	Cl	X			*	H	$COCH_3$
1113	Cl	X			H	H	$COCH_2Cl$
1114	Cl	X			H	H	COC_4H_9
1115	Cl	X			H	CH_3	$COCH_3$
1116	Cl	X			H	C_2H_5	$COCH_3$

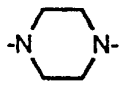
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1117	Cl	X			*	H	H
1118	Cl	X			H	CH_3	H
1119	Cl	X			H	C_2H_5	H
1120	X	Cl	ligação simples	-NH-	H	H	$COCH_3$
1121	X	Cl	ligação simples	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1122	X	Cl	ligação simples	-NH-	H	H	COC_4H_9
1123	X	Cl	ligação simples	-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1124	X	Cl	ligação simples	-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1125	X	Cl	ligação simples	-NH-	H	H	H
1126	X	Cl	ligação simples	-NH-	H	CH_3	H
1127	X	Cl	ligação simples	-NH-	H	C_2H_5	H

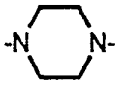
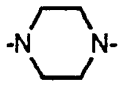
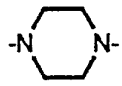
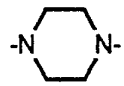
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1128	X	Cl	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1129	X	Cl	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1130	X	Cl	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1131	X	Cl	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1132	X	Cl	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1133	X	Cl	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1134	X	Cl	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1135	X	Cl	ligação simples	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1136	X	Cl	ligação simples		*	H	$COCH_3$
1137	X	Cl	ligação simples		H	H	$COCH_2Cl$

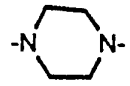
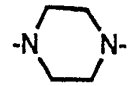
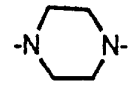
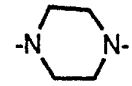
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1138	X	Cl	ligação simples		H	H	COC_4H_9
1139	X	Cl	ligação simples		H	CH_3	$COCH_3$
1140	X	Cl	ligação simples		H	C_2H_5	$COCH_3$
1141	X	Cl	ligação simples		*	H	H
1142	X	Cl	ligação simples		H	CH_3	H
1143	X	Cl	ligação simples		H	C_2H_5	H
1144	X	Cl	CH_2	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1145	X	Cl	CH_2	-NH-	H	H	COC_4H_9
1146	X	Cl	CH_2	-NH-	H	CH_3	$COCH_3$

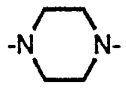
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1147	X	Cl	CH_2	-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1148	X	Cl	CH_2	-NH-	H	H	H
1149	X	Cl	CH_2	-NH-	H	CH_3	H
1150	X	Cl	CH_2	-NH-	H	C_2H_5	H
1151	X	Cl	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1152	X	Cl	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1153	X	Cl	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1154	X	Cl	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1155	X	Cl	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1156	X	Cl	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1157	X	Cl	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H

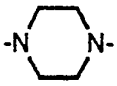
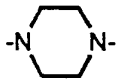
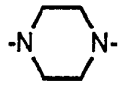
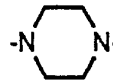
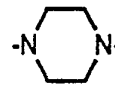
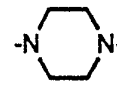
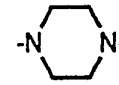
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1158	X	Cl	CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1159	X	Cl	CH_2		*	H	$COCH_3$
1160	X	Cl	CH_2		H	H	$COCH_2Cl$
1161	X	Cl	CH_2		H	H	COC_4H_9
1162	X	Cl	CH_2		H	CH_3	$COCH_3$
1163	X	Cl	CH_2		H	C_2H_5	$COCH_3$
1164	X	Cl	CH_2		*	H	H
1165	X	Cl	CH_2		H	CH_3	H

Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1166	X	Cl	CH_2		H	C_2H_5	H
1167	X	Cl	CH_2CH_2	-NH-	H	H	$COCH_3$
1168	X	Cl	CH_2CH_2	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1169	X	Cl	CH_2CH_2	-NH-	H	H	COC_4H_9
1170	X	Cl	CH_2CH_2	-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1171	X	Cl	CH_2CH_2	-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1172	X	Cl	CH_2CH_2	-NH-	H	H	H
1173	X	Cl	CH_2CH_2	-NH-	H	CH_3	H
1174	X	Cl	CH_2CH_2	-NH-	H	C_2H_5	H
1175	X	Cl	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1176	X	Cl	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1177	X	Cl	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9

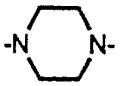
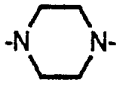
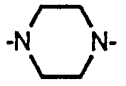
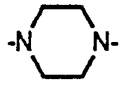
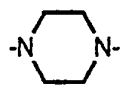
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1178	X	Cl	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1179	X	Cl	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1180	X	Cl	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1181	X	Cl	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1182	X	Cl	CH_2CH_2	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1183	X	Cl	CH_2CH_2		*	H	$COCH_3$
1184	X	Cl	CH_2CH_2		H	H	$COCH_2Cl$
1185	X	Cl	CH_2CH_2		H	H	COC_4H_9
1186	X	Cl	CH_2CH_2		H	CH_3	$COCH_3$

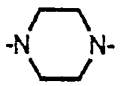
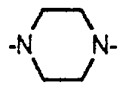
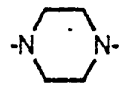
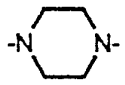
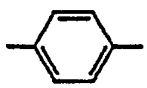
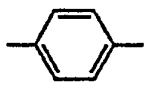
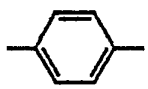
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1187	X	Cl	CH_2CH_2		H	C_2H_5	$COCH_3$
1188	X	Cl	CH_2CH_2		*	H	H
1189	X	Cl	CH_2CH_2		H	CH_3	H
1190	X	Cl	CH_2CH_2		H	C_2H_5	H
1191	X	Cl	C_3H_6 (n)	-NH-	H	H	$COCH_3$
1192	X	Cl	C_3H_6 (n)	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1193	X	Cl	C_3H_6 (n)	-NH-	H	H	COC_4H_9
1194	X	Cl	C_3H_6 (n)	-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1195	X	Cl	C_3H_6 (n)	-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1196	X	Cl	C_3H_6 (n)	-NH-	H	H	H

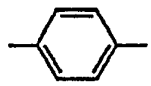
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1197	X	Cl	C_3H_6 (n)	-NH-	H	CH_3	H
1198	X	Cl	C_3H_6 (n)	-NH-	H	C_2H_5	H
1199	X	Cl	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1200	X	Cl	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1201	X	Cl	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1202	X	Cl	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1203	X	Cl	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1204	X	Cl	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1205	X	Cl	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1206	X	Cl	C_3H_6 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1207	X	Cl	C_3H_6 (n)		*	H	$COCH_3$

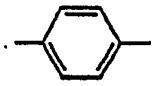
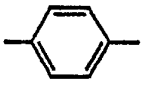
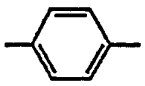
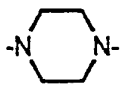
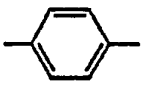
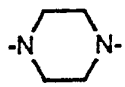
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1208	X	Cl	C_3H_6 (n)		H	H	$COCH_2Cl$
1209	X	Cl	C_3H_6 (n)		H	H	COC_4H_9
1210	X	Cl	C_3H_6 (n)		H	CH_3	$COCH_3$
1211	X	Cl	C_3H_6 (n)		H	C_2H_5	$COCH_3$
1212	X	Cl	C_3H_6 (n)		*	H	H
1213	X	Cl	C_3H_6 (n)		H	CH_3	H
1214	X	Cl	C_3H_6 (n)		H	C_2H_5	H
1215	X	Cl	C_4H_8 (n)	-NH-	H	H	$COCH_3$

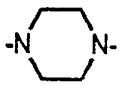
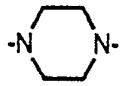
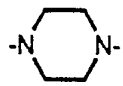
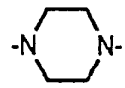
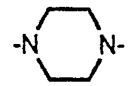
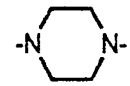
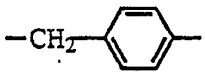
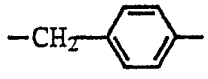
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1216	X	Cl	C_4H_8 (n)	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1217	X	Cl	C_4H_8 (n)	-NH-	H	H	COC_4H_9
1218	X	Cl	C_4H_8 (n)	-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1219	CX	Cl	C_4H_8 (n)	-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1220	X	Cl	C_4H_8 (n)	-NH-	H	H	H
1221	X	Cl	C_4H_8 (n)	-NH-	H	CH_3	H
1222	X	Cl	C_4H_8 (n)	-NH-	H	C_2H_5	H
1223	X	Cl	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1224	X	Cl	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1225	X	Cl	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1226	X	Cl	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1227	X	Cl	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$

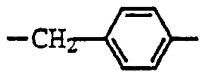
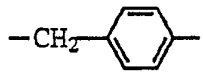
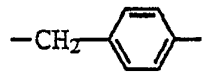
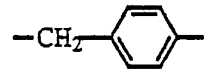
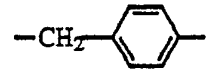
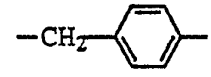
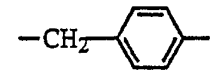
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1228	X	Cl	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1229	X	Cl	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1230	X	Cl	C_4H_8 (n)	$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1231	X	Cl	C_4H_8 (n)		*	H	$COCH_3$
1232	X	Cl	C_4H_8 (n)		H	H	$COCH_2Cl$
1233	X	Cl	C_4H_8 (n)		H	H	COC_4H_9
1234	X	Cl	C_4H_8 (n)		H	CH_3	$COCH_3$
1235	X	Cl	C_4H_8 (n)		H	C_2H_5	$COCH_3$

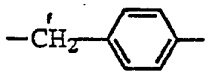
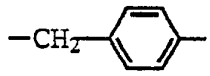
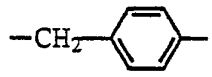
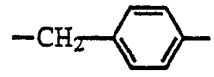
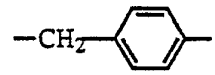
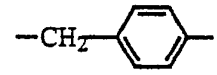
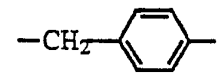
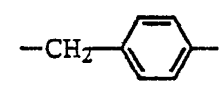
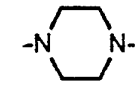
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1236	X	Cl	C_4H_8 (n)		*	H	H
1237	X	Cl	C_4H_8 (n)		H	CH_3	H
1238	X	Cl	C_4H_8 (n)		H	C_2H_5	H
1239	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_3$
1240	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1241	X	Cl		-NH-	H	H	COC_4H_9
1242	X	Cl		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$

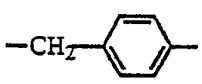
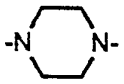
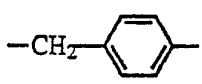
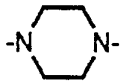
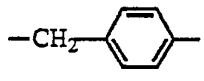
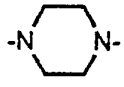
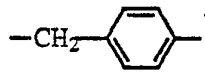
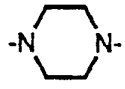
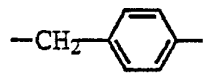
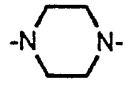
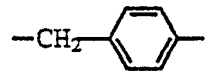
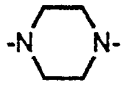
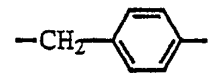
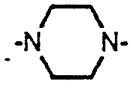
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1243	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1244	X	Cl		-NH-	H	H	H
1245	X	Cl		-NH-	H	CH_3	H
1246	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	H
1247	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1248	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1249	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9

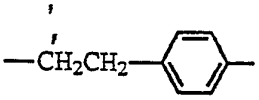
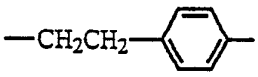
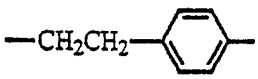
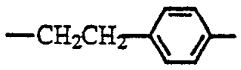
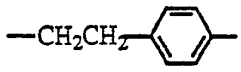
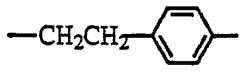
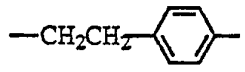
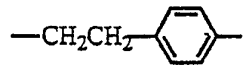
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1250	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1251	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1252	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1253	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1254	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1255	X	Cl			*	H	$COCH_3$
1256	X	Cl			H	H	$COCH_2Cl$

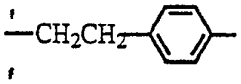
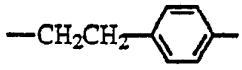
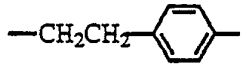
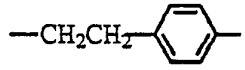
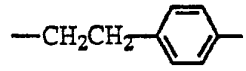
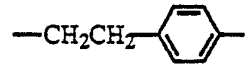
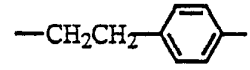
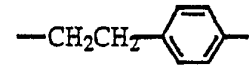
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1257	X	Cl			H	H	COC_4H_9
1258	X	Cl			H	CH_3	$COCH_3$
1259	X	Cl			H	C_2H_5	$COCH_3$
1260	X	Cl			*	H	H
1261	X	Cl			H	CH_3	H
1262	X	Cl			H	C_2H_5	H
1263	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_3$
1264	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$

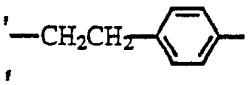
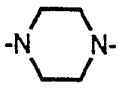
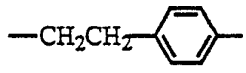
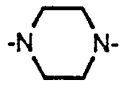
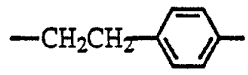
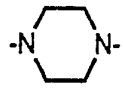
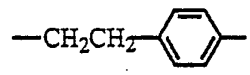
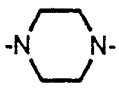
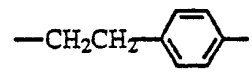
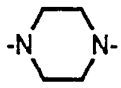
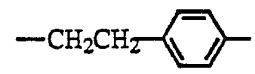
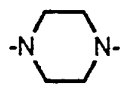
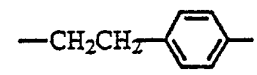
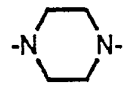
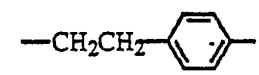
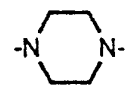
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1265	X	Cl		-NH-	H	H	COC_4H_9
1266	X	Cl		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1267	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1268	X	Cl		-NH-	H	H	H
1269	X	Cl		-NH-	H	CH_3	H
1270	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	H
1271	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$

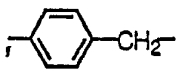
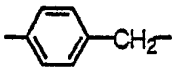
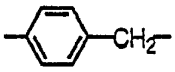
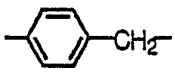
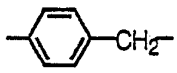
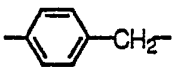
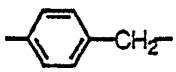
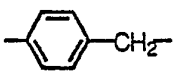
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1272	X	Cl		-NHCH2CH2-	H	H	$COCH_2Cl$
1273	X	Cl		-NHCH2CH2-	H	H	COC_4H_9
1274	X	Cl		-NHCH2CH2-	H	CH_3	$COCH_3$
1275	X	Cl		-NHCH2CH2-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1276	X	Cl		-NHCH2CH2-	H	H	H
1277	X	Cl		-NHCH2CH2-	H	CH_3	H
1278	X	Cl		-NHCH2CH2-	H	C_2H_5	H
1279	X	Cl			*	H	$COCH_3$

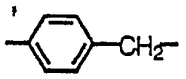
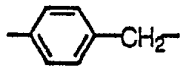
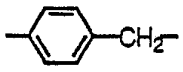
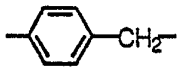
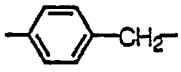
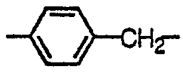
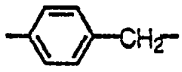
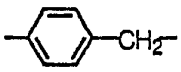
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1280	X	Cl			H	H	$COCH_2Cl$
1281	X	Cl			H	H	COC_4H_9
1282	X	Cl			H	CH_3	$COCH_3$
1283	X	Cl			H	C_2H_5	$COCH_3$
1284	X	Cl			*	H	H
1285	X	Cl			H	CH_3	H
1286	X	Cl			H	C_2H_5	H

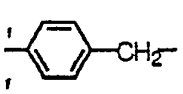
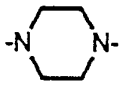
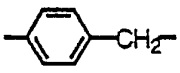
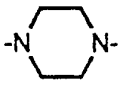
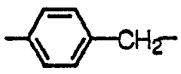
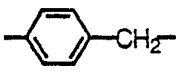
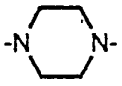
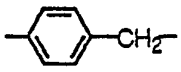
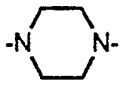
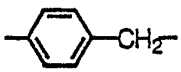
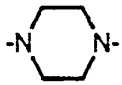
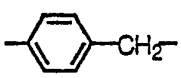
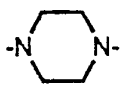
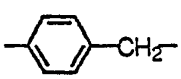
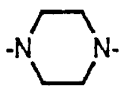
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1287	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_3$
1288	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1289	X	Cl		-NH-	H	H	COC_4H_9
1290	X	Cl		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1291	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1292	X	Cl		-NH-	H	H	H
1293	X	Cl		-NH-	H	CH_3	H
1294	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	H

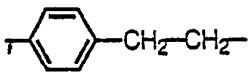
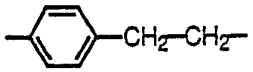
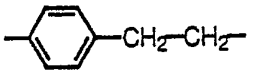
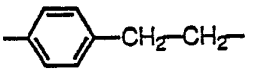
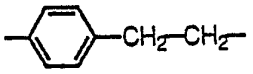
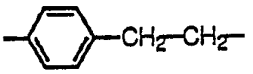
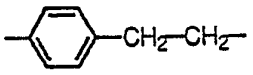
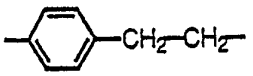
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1295	X	Cl		-NHCH$_2$CH$_2$-	H	H	COCH$_3$
1296	X	Cl		-NHCH$_2$CH$_2$-	H	H	COCH$_2$Cl
1297	X	Cl		-NHCH$_2$CH$_2$-	H	H	COC$_4$H$_9$
1298	X	Cl		-NHCH$_2$CH$_2$-	H	CH$_3$	COCH$_3$
1299	X	Cl		-NHCH$_2$CH$_2$-	H	C$_2$H$_5$	COCH$_3$
1300	X	Cl		-NHCH$_2$CH$_2$-	H	H	H
1301	X	Cl		-NHCH$_2$CH$_2$-	H	CH$_3$	H
1302	X	Cl		-NHCH$_2$CH$_2$-	H	C$_2$H$_5$	H

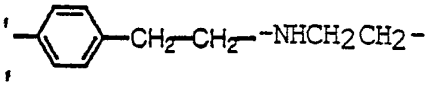
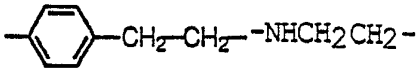
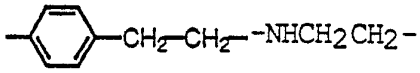
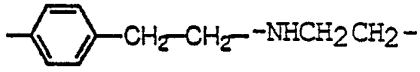
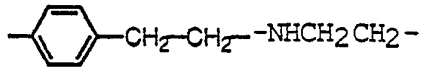
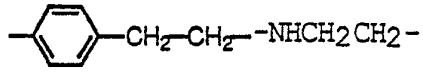
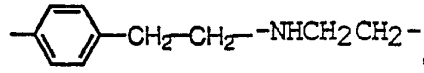
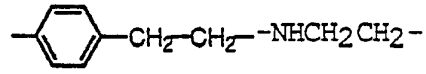
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1303	X	Cl			*	H	$COCH_3$
1304	X	Cl			H	H	$COCH_2Cl$
1305	X	Cl			H	H	COC_4H_9
1306	X	Cl			H	CH_3	$COCH_3$
1307	X	Cl			H	C_2H_5	$COCH_3$
1308	X	Cl			*	H	H
1309	X	Cl			H	CH_3	H
1310	X	Cl			H	C_2H_5	H

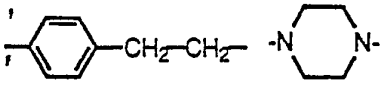
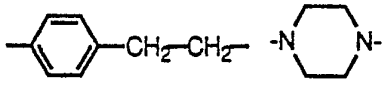
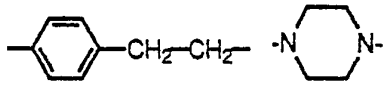
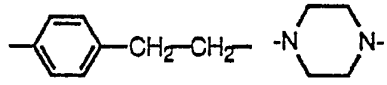
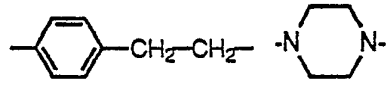
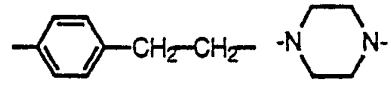
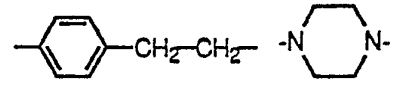
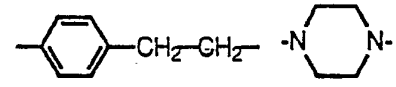
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1311	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_3$
1312	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1313	X	Cl		-NH-	H	H	COC_4H_9
1314	X	Cl		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1315	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1316	X	Cl		-NH-	H	H	H
1317	X	Cl		-NH-	H	CH_3	H
1318	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	H

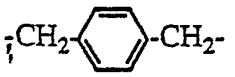
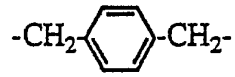
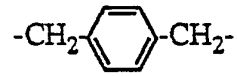
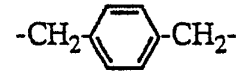
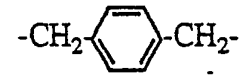
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1319	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1320	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1321	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1322	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1323	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1324	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1325	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1326	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H

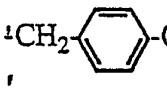
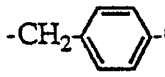
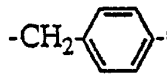
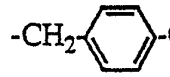
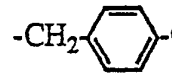
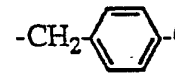
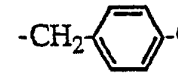
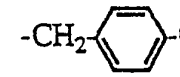
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1327	X	Cl			*	H	$COCH_3$
1328	X	Cl			H	H	$COCH_2Cl$
1329	X	Cl			H	H	COC_4H_9
1330	X	Cl			H	CH_3	$COCH_3$
1331	X	Cl			H	C_2H_5	$COCH_3$
1332	X	Cl			*	H	H
1333	X	Cl			H	CH_3	H
1334	X	Cl			H	C_2H_5	H

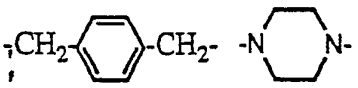
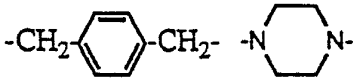
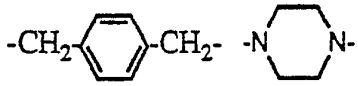
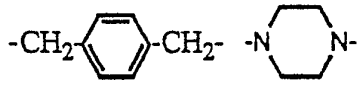
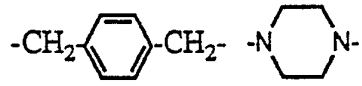
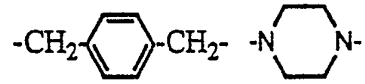
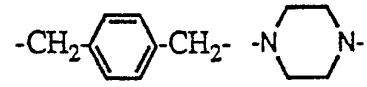
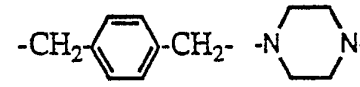
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1335	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_3$
1336	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1337	X	Cl		-NH-	H	H	COC_4H_9
1338	X	Cl		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1339	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1340	X	Cl		-NH-	H	H	H
1341	X	Cl		-NH-	H	CH_3	H
1342	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	H

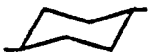
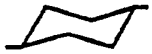
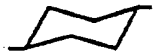
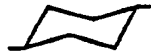
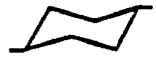
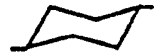
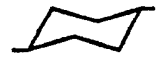
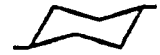
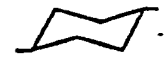
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1343	X	Cl		$-CH_2-CH_2-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1344	X	Cl		$-CH_2-CH_2-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1345	X	Cl		$-CH_2-CH_2-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1346	X	Cl		$-CH_2-CH_2-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1347	X	Cl		$-CH_2-CH_2-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1348	X	Cl		$-CH_2-CH_2-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1349	X	Cl		$-CH_2-CH_2-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1350	X	Cl		$-CH_2-CH_2-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H

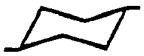
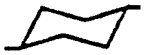
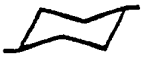
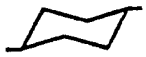
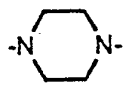
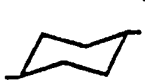
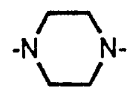
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1351	X	Cl			*	H	$COCH_3$
1352	X	Cl			H	H	$COCH_2Cl$
1353	X	Cl			H	H	COC_4H_9
1354	X	Cl			H	CH_3	$COCH_3$
1355	X	Cl			H	C_2H_5	$COCH_3$
1356	X	Cl			*	H	H
1357	X	Cl			H	CH_3	H
1358	X	Cl			H	C_2H_5	H

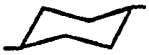
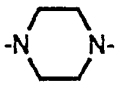
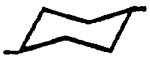
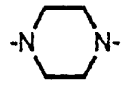
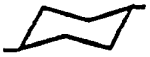
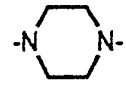
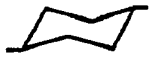
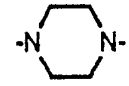
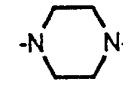
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1359 X	Cl			-NH-	H	H	$COCH_3$
1360 X	Cl			NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1361 X	Cl			-NH-	H	H	COC_4H_9
1362 X	Cl			-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1363 X	Cl			-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1364 X	Cl			-NH-	H	H	H
1365 X	Cl			-NH-	H	CH_3	H
1366 X	Cl			-NH-	H	C_2H_5	H

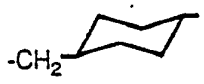
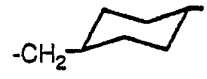
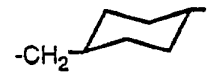
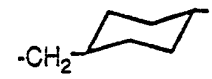
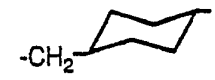
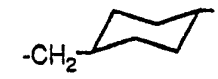
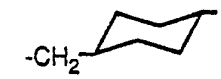
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1367	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1368	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1369	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1370	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1371	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1372	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1373	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1374	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H

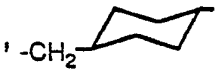
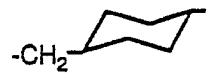
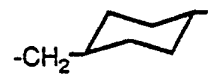
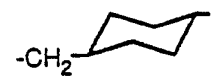
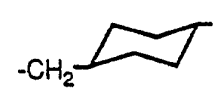
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1375	X	Cl			*	H	$COCH_3$
1376	X	Cl			H	H	$COCH_2Cl$
1377	X	Cl			H	H	COC_4H_9
1378	X	Cl			H	CH_3	$COCH_3$
1379	X	Cl			H	C_2H_5	$COCH_3$
1380	X	Cl			*	H	H
1381	X	Cl			H	CH_3	H
1382	X	Cl			H	C_2H_5	H

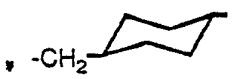
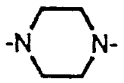
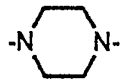
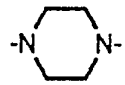
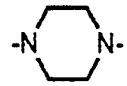
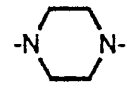
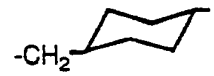
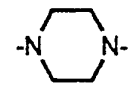
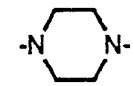
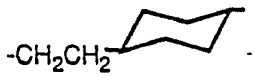
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1383	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_3$
1384	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1385	X	Cl		-NH-	H	H	COC_4H_9
1386	X	Cl		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1387	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1388	X	Cl		-NH-	H	H	H
1389	X	Cl		-NH-	H	CH_3	H
1390	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	H
1391	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$

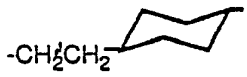
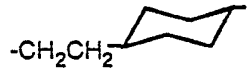
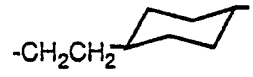
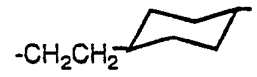
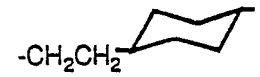
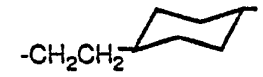
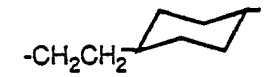
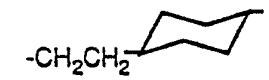
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1392	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1393	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1394	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1395	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1396	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1397	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1398	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1399	X	Cl			*	H	$COCH_3$
1400	X	Cl			H	H	$COCH_2Cl$

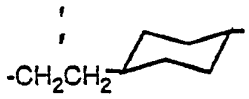
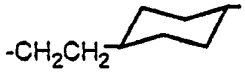
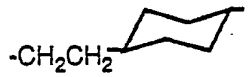
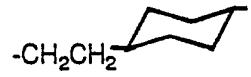
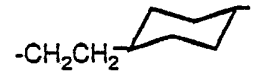
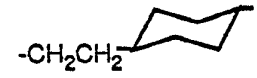
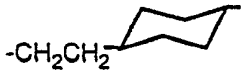
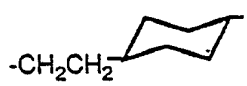
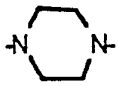
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1401	X	Cl			H	H	COC_4H_9
1402	X	Cl			H	CH_3	$COCH_3$
1403	X	Cl			H	C_2H_5	$COCH_3$
1404	X	Cl			*	H	H
1405	X	Cl			H	CH_3	H
1406	X	Cl			H	C_2H_5	H
1407	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_3$

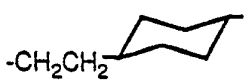
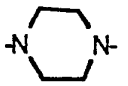
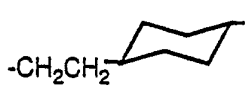
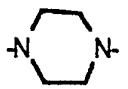
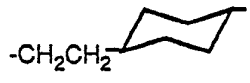
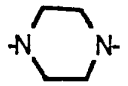
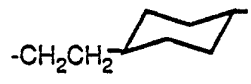
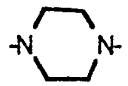
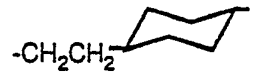
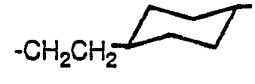
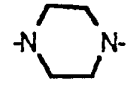
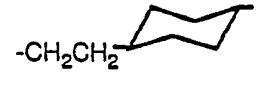
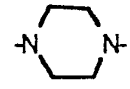
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1408	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1409	X	Cl		-NH-	H	H	COC_4H_9
1410	X	Cl		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1411	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1412	X	Cl		-NH-	H	H	H
1413	X	Cl		-NH-	H	CH_3	H
1414	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	H
1415	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$

Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1416	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1417	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1418	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1419	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1420	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1421	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1422	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1423	X	Cl			*	H	$COCH_3$

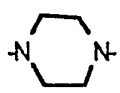
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1424	X	Cl			H	H	$COCH_2Cl$
1425	X	Cl			H	H	COC_4H_9
1426	X	Cl			H	CH_3	$COCH_3$
1427	X	Cl			H	C_2H_5	$COCH_3$
1428	X	Cl			*	H	H
1429	X	Cl			H	CH_3	H
1430	X	Cl			H	C_2H_5	H
1431	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_3$

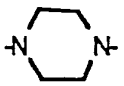
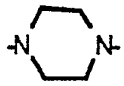
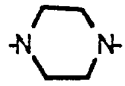
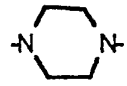
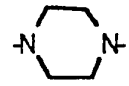
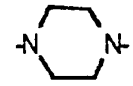
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1432	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1433	X	Cl		-NH-	H	H	COC_4H_9
1434	X	Cl		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1435	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1436	X	Cl		-NH-	H	H	H
1437	X	Cl		-NH-	H	CH_3	H
1438	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	H
1439	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$

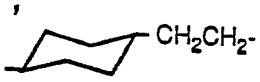
Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1440	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_2Cl$
1441	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	COC_4H_9
1442	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	$COCH_3$
1443	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	$COCH_3$
1444	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1445	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1446	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1447	X	Cl			*	H	$COCH_3$

Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1448	X	Cl			H	H	$COCH_2Cl$
1449	X	Cl			H	H	COC_4H_9
1450	X	Cl			H	CH_3	$COCH_3$
1451	X	Cl			H	C_2H_5	$COCH_3$
1452	X	Cl			*	H	H
1453	X	Cl			H	CH_3	H
1454	X	Cl			H	C_2H_5	H

Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1455	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_3$
1456	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1457	X	Cl		-NH-	H	H	COC_4H_9
1458	X	Cl		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1459	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1460	X	Cl		-NH-	H	H	H
1461	X	Cl		-NH-	H	CH_3	H
1462	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	H

Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1463	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	$COCH_3$
1464	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1465	X	Cl		-NH-	H	H	COC_4H_9
1466	X	Cl		-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
1467	X	Cl		-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
1468	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	H	H
1469	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	CH_3	H
1470	X	Cl		$-NHCH_2CH_2-$	H	C_2H_5	H
1471	X	Cl			*	H	$COCH_3$

Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1472	X	Cl			H	H	$COCH_2Cl$
1473	X	Cl			H	H	COC_4H_9
1474	X	Cl			H	CH_3	$COCH_3$
1475	X	Cl			H	C_2H_5	$COCH_3$
1476	X	Cl			*	H	H
1477	X	Cl			H	CH_3	H
1478	X	Cl			H	C_2H_5	H

Ex.#	R^1	R^2	A	L	B	E	P
1479	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_3$
1480	X	Cl		-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
1481	X	Cl		-NH-	H	H	COC_4H_9

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

Os compostos dos Exemplos 1-80 são antagonistas de angiotensina II adequados para utilização como primeiro componente dos conjugados do invento. A actividade de ligação a receptores de AII de muitos dos compostos dos Exemplos #1-#80, por exemplo, é descrito na EP #253 310, publicada em 20 de Janeiro de 1988. O composto do Exemplo #5 foi posteriormente avaliado em três ensaios biológicos (Ensaios "A", "B" e "C") relativamente às propriedades antagonistas de AII e de abaixamento da pressão sanguínea. Em outros dois ensaios, foram avaliados os efeitos de abaixamento da pressão sanguínea do conjugado do Exemplo #81 (Ensaios "D" e "E").

Ensaio A: Actividade de Ligação a Angiotensina II

O composto do Exemplo #5 foi testado relativamente à capacidade de se ligar ao receptor de angiotensina II dos músculos lisos utilizando uma preparação de membrana uterina de ratazana. A angiotensina II (AII) foi adquirida a partir de Peninsula Labs. A ^{125}I-angiotensina II (actividade específica de 2200 Ci/mmol) foi adquirida a partir de Du Pont-New England Nuclear. Outros produtos químicos foram obtidos a partir de Sigma Chemical Co. Este ensaio foi levado a cabo de acordo com o método de Douglas et al [Endocrinology, 106, 120-124 (1980)]. As membranas uterinas de ratazanas foram preparadas a partir de tecido recente. Todos os procedimentos foram levados a cabo a 4°C. Os úteros foram despojados de gordura e homogeneizados em solução salina tamponada com fosfato a pH 7,4 contendo EDTA 5 mM. O homogenato foi centrifugado a 1 500 x g durante 20 min, e o sobrenadante foi recentrifugado a 100 000 x g durante 60 min. A pelete foi ressuspensa em tampão constituído por EGTA 2 mM e

Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) até uma concentração final de proteína de 4 mg/ml. Os tubos de ensaio foram carregados com 0,25 ml de uma solução contendo $MgCl_2$ 5 nM, EDTA 2 mM, 0,5% de albumina de soro bovino, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 e ^{125}I-AII (aproximadamente 10^5 cpm) na ausência ou na presença de ligando não marcado. A reacção foi iniciada por meio da adição de proteína de membrana e a mistura foi incubada a 25°C durante 60 min. A incubação foi terminada com Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) arrefecido por gelo e a mistura foi filtrada para separar o peptídeo marcado ligado à membrana do ligando livre. O tubo de incubação e o filtro foram lavados com tampão arrefecido por gelo. Os filtros foram ensaiados relativamente à radioactividade num contador gamma Micromedic. A ligação não específica foi definida como sendo a ligação na presença de 10 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 VIII.

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

O composto do Exemplo #5 foi testado 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 foram em seguida colocados num banho de tecido envolvido com água, mantido a 37°C, entre extremidades móveis e fixas de um fio de aço inoxidável com a extremidade móvel ligada a um transdutor Grass FT03 acoplado a um polígrafo Grass Model 7D para se registar as respostas de forças isométricas. O banho foi cheio com 20 ml de solução de Krebs oxigenada (95% de oxigénio/5% de dióxido de carbono) com a seguinte composição (mM): 130 NaCl, 15 $NaHCO_3$, 15 KCl, 1,2 NaH_2PO_4, 1,2 $MgSO_4$, 2,5 $CaCl_2$, e 11,4 glucose. As preparações foram equilibradas durante aproximadamente uma hora antes de se colocar nos anéis um grama de tensão passiva. As curvas de concentração de angiotensina II-resposta foram em seguida registadas (3×10^{-10} a 1×10^{-5} M). Cada concentração de AII foi deixada provocar a sua contracção máxima, e em seguida a AII foi removida por lavagem repetidamente durante 30 minutos antes do re-desafio cum uma concentração mais elevada de AII. Os anéis da aorta foram expostos ao antagonista dde 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 VIII.

TABELA VIII

Actividade de Compostos de Fórmula I sobre a Angiotensina II In Vitro

Composto de Teste	[1]Ensaio A CI_{50} (nM)	[2]Ensaio B PA_2
Ex. #5	216 ± 45	7,13 ± 0,16

[1]Ensaio A: Actividade de ligação a angiotensina II In Vitro
[2]Ensaio B: Resposta dos Músculos Lisos Vasculares In Vitro

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

A actividade antagonista de receptores de AII in vivo do composto do Exemplo #5 foi examinada em ratazanas macho Sprague-Dawley bloquadas nos gânglios (Harlan Sprague-Dawley, Inc.), pesando 300-400 g, anestesiadas com 100 mg/kg i.p. de Inactina. Foram implantados cateteres (PE-50) numa artéria e numa veia femorais de modo a medir a pressão arterial média e a administrar compostos, respectivamente. Um cateter traqueal manteve o impedimento das vias respiratórias. Relativamente às experiências intravenosas, a neurotransmissão autonómica foi bloqueada por meio de tratamento com mecamilamina (3 mg/kg .i.v.) e atropina (400 µg/kg i.v.). A AII (30 ng/kg i.v., 20-25 µl de volume) foi administrada quatro vezes com intervalos de

10 minutos de modo a restabelecer uma resposta pressora de controlo reproduzível. O composto do Exemplo #5 foi em seguida administrado a 1, 3 e 10 mg/kg em grupos separados de ratazanas sob a forma de um "bolus" intravenoso (0,2 ml de volume) antes de serem novamente desafiadas com AII (30 ng/kg, 20-25 µl de volume), durante as duas horas seguintes. Relativamente às experiências intraduodenais, as ratazanas foram anestesiadas como anteriormente, mas o bloqueamento dos gânglios não foi realizado. A AII foi administrada a 100 ng/kg i.v. (20-25 µl de volume), e foi administrada a 10, 30 e 100 mg/kg em grupos separados de ratazanas sob a forma de de um "bolus" intraduodenal (0,2 ml de volume). As injecções de angiotensina II foram em seguida dadas 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, e 120 minutos depois da administração do composto de teste e a resposta da pressão arterial foi monitorizada. A resposta à AII foi calculada sob a forma de uma percentagem da resposta de contrlo e, em seguida, foi calculada a precentagem de inibição como sendo 100 menos a percentagem da resposta de controlo. A duração da acção do composto de teste foi definida como o tempo desde a percentagem de inbição no pico até 50% do pico. O composto de teste foi testado em duas ratazanas e foi feita a média dos valores para as duas ratazanas. Os resultados são apresentados nas Tabelas IX e X sob a forma de percentagem do controlo da resposta pressora a AII, onde "controlo" é definido como sendo a resposta pressora antes do composto de teste antagonista de AII ser administrado.

TABELA IX

Actividade Intravenosa do Composto do Exemplo #5
sobre a Angiotensina II In Vivo
(% Relativamente ao Controlo da Resposta Pressora a AII)

Dose (mg/kg)	Tempo (min) 1	5	10	20	30	40	50	60	75	90	120
1	80	85	92	90	88	86	86	89	93	95	100
n=4	±3	±4	±4	±6	±5	±5	±6	±5	±3	±5	±0
3	39	55	63	68	74	75	75	81	88	92	98
n=4	±5	±7	±8	±6	±7	±5	±3	±7	±7	±5	±1
10	4	16	23	31	40	47	51	60	71	80	96
n=6	±2	±2	±2	±2	±3	±4	±4	±6	±7	±8	±6

TABELA X

Actividade Intraduodenal do Composto do Exemplo #5 sobre a Angiotensina II In Vivo (% Relativamente ao Controlo da Resposta Pressora a AII)

Dose (mg/kg)	Tempo (min) 1	5	10	20	30	40	50	60	75
10	100	94	99	85	91	91	95	93	95
n=3	±0	±4	±1	±11	±9	±9	±5	±7	±5
30	48	48	44	28	34	42	41	53	74
n=4	±4	±7	±11	±5	±4	±6	±0	±2	±7
100	28	19	15	14	9	5	13	10	13
n=4	±3	±4	±3	±8	±5	±2	±6	±4	±5

Ensaio D: Efeitos In Vivo de Infusão Crónica de Conjugado do Invento

Um conjugado do invento, como sintetizado no Exemplo 81, foi avaliado biológicamente por meio de um ensaio in vivo para determinar a capacidade do conjugado para inibir selectivamente a acção renal e deste modo controlar a pressão sanguínea. Esta experiência in vivo foi conduzida para caracterizar os efeitos do conjugado do Exemplo 81 sobre ratazanas espontaneamente hipertensas (REH) por meio de administração aguda i.v. e por meio de administração crónica i.v. O composto de Exemplo 81 ou o

veículo salino foi infundido continuamente durante quatro dias em REH. Foi medida a pressão arterial média (Gould Chart Recorder, modelo 3800); transdutor de pressão Statham P23Db) através um cateter colocado na artéria femoral entre as 10:00 A.M. e as 2:00 P.M. de cada dia. O conjugado do Exemplo 81 (10 mg/h) ou a solução salina foi infundido através de um cateter na veia jugular com uma bomba de infusão Harvard. Depois da administração do conjugado do Exemplo 81, foi ent-ao observado um abaixamento da pressão arterial média quando comparada com o controlo de véiculo salino como referido na Tabela XI e também na Figura 1. Foi conduzido um teste para determinar se o conjugado do Exemplo 81 antagonizaria os reaceptores de angiotensina II vasculares, não renais. Neste teste, a AII foi administrada por meio de injecção "bolus" (100 ng/kg) às ratazanas REH (como anteriomente descrito) no dia de controlo e nos dias 1, 2 e 3, durante a infusão de conjugado. Não foi observada nenhuma prova no que diz respeito ao antagonismo relativamente aos receptores de angiotensina II, em virtude de seterem observado respostas pressoras semelhantes às injecções de angiotensina II no dia de controlo e nos dias 1, 2 e 3 da infusão do conjugado do Exemplo 81, como se mostra na Tabela XII e também na Figura 2.

TABELA XI

Efeito do Conjugado do Exemplo #81 sobre a Pressão Arterial Média: Administração Crónica

Tempo (dias):	Controlo	1	2	3
PAM (mm Hg):	163	148	135	140

TABELA XII

Efeito do Conjugado do Exemplo #81 sobre a Resposta Pressora a AII

Tempo (dias):	Controlo	1	2	3
PAM (mm Hg):	44	45	65	60

Ensaio E: Efeitos In Vivo de Infusão Crónica de Conjugado do Invento

Neste ensaio, foi feita uma comparação entre um composto antagonista de angiotensina II (Ex. #5) e um conjugado de glutamilo (Ex. #81) do composto antagonista de AII do Ex. #5 a fim de determinar a selectividade renal do conjugado. Em ratazanas macho Sprague-Dawley (300-350 g de peso corporal) foram implantados cateteres nas artéria e veia femorais sob anestesia com hidrato de cloral (400 mg/kg, i.p.). Depois de 2 a 4 dias de recuperação, no dia da experiência, foi implantado um cateter na bexiga urinária sob anestesia com meto-hexital (50 mg/kg, i.p.). As ratazanas foram colocadas num dispositivo de internamento para permitir a recolha de urina e as medidas da pressão arterial média. Depois de 1-2 horas de recuperação, em ratazanas conscientes, iniciou-se uma infusão de solução salina isotónica (50 µl/kg) e continuou-se durante a duração da experiência. Depois de uma hora para equilibrar a infusão de solução salina, foram obtidas recolhas de urina de controlo de 20 minutos e da pressão arterial média. Em seguida, foi infundida angiotensina II a 20 ng/min durante 25 minutos. Depois de 5 minutos de infusão de angiotensina II, foi feita uma recolha experimental de 20 minutos. Finalmente, 5 minutos após o fim da infusão de angiotensina II, foi obtida uma recolha de recuperação de 20 minutos. Em

grupos separados de ratazanas, foram administrados veículo (0,3 ml de solução salina isotónica, "bolus" i.v.), composto antagonista de angiotensina II do Exemplo #5 (100 mg/kg, "bolus" i.v.), ou conjugado do Exemplo #81 (100 mg/kg, "bolus" i.v.), 1-2 minutos antes da aplicação da infusão de angiotensina II. A infusão de angiotensina II aumentou a pressão arterial média e diminuiu a excreção urinária de sódio. O composto antagonista de AII do Exemplo #5 evitou ambas as respostas à angiotensina II. O conjugado do Exemplo #81 não teve efeito sobre a resposta da pressão arterial média mas evitou a resposta antinatriurética à angiotensina II. A infusão de angiotensina II a seguir à administração do conjugado do Exemplo #81 aumentou realmente a excreção urinária de sódio, provavelmente devido à natriurese de pressão. Os resultados são mostrados nas Tabelas XII e XIV e também nas Figuras 3 e 4. O dados são apresentados sob a forma de média ± DP. Foi utilizada análise de variância das medidas repetidas relativamente aos efeitos e interacções principais e foi utilizado o teste HSD de Turkey para comparações aos pares ("pairwise") entre médias. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

TABELA XIII

Efeito do Conjugado do Exemplo #81 sobre a Excreção Urinária (µEq/min/100 g PC

	Controlo	AII	Recuperação
Veículo	1,9 ± 0,8	0,8 ± 0,3*	1,7 ± 0,5
Ex. #5	2,4 ± 0,5	2,5 ± 1,1	2,6 ± 0,7
Ex. #81	1,3 ± 0,3	4,1 ± 1,3*	1,8 ± 0,4

TABELA XIV

Efeito do Conjugado do Exemplo #81 sobre a Pressão Arterial Média (mm Hg): Administração Aguda

	Controlo	AII	Recuperação
Veículo (n=6)	121 ± 3	155 ± 3*	123 ± 4
Ex. #5 (n=6)	123 ± 5	125 ± 7	124 ± 7
Ex. #81 (n=6)	117 ± 3	151 ± 4*	121 ± 4

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") farmaceuticamente 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 conjucado do presente invento requeridas para evitar ou fazer parar o progresso da situação médica são rapidamente calculadas por qualquer especialista nesta técnica. Os comjugados 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 conjugado pode também ser administrado por injecção 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. Tipicamente, uma dose ou sub-dose pode conter de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de composto activo por forma de unidade de dosagem. Uma dosagem mais preferida conterá 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 alcanoicos, 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 injecção estéreis isotónicas aquosas ou não aquosas. Estas soluções e suspensões podem ser preparadas a partir de pós ou grânulos estéreis tendo um ou mais veículos ou diluentes mencionados para utilização em formulações para administração oral. Os 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. Vários equivalentes, variações e modificações podem ser feitos sem se afastarem do espírito e do âmbito do presente invento, e deve ser compreendido que tais modelos de realização equivalentes fazem parte deste invento.

Reivindicações

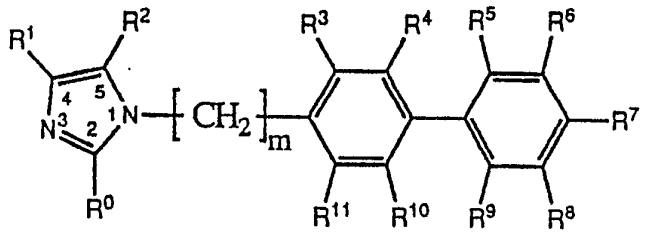
1ª. - Processo para a preparação de um conjugado compreendendo um resíduo de um composto antagonista de angiotensina II, em que o referido conjugado é selectivo renal, em especial um conjugado compreendendo um primeiro e um segundo resíduo, em que o primeiro e o segundo resíduos estão ligados um ao outro por meio de uma ligação clivável, em que o referido primeiro resíduo é fornecido por um composto antagonista de angiotensina II, e em que o referido segundo resíduo é capaz de ser clivado a partir da selectividade do primeiro resíduo no rim, particularmente um conjugado em que os referidos primeiro e segundo resíduos são fornecidos por compostos precursores, em que o composto percursor de um dos referidos primeiro e segundo resíduos tem uma porção ácido carboxílico que pode reagir e o precursor do outro de entre os referidos primeiro e segundo resíduos tem uma porção amino que pode reagir ou uma porção convertível numa porção amino que pode reagir, pelo que pode ser formada uma ligação clivável entre a referida porção ácido carboxílico e a referida porção amino;

caracterizado por se levar a cabo uma reacção entre os precursores dos primeiro e segundo resíduos, em que um dos precursores deve conter uma porção ácido reactiva, e o outro precursor deve conter uma porção amino reactiva, de modo a obter-se um conjugado que possui uma ligação clivável, em que qualquer dos precursores dos primeiro e segundo resíduos pode conter tais porções ácido ou amino reactivas.

2ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido composto antagonista de angiotensina II que fornece o referido primeiro

resíduo é seleccionado a partir de compostos bifenilmetil-1H--substituido-1,3-imidazole.

3ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido composto antagonista de angiotensina II é seleccionado a partir de uma classe de compostos definidos pela Fórmula I:

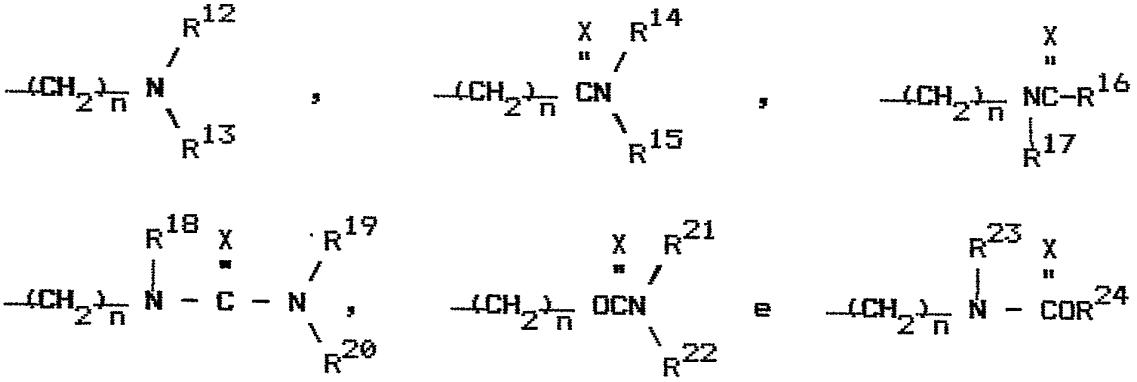


(I)

em que m representa um número seleccionado a partir de um até quatro, inclusive;

em que cada um de entre R^0 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo,

ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiotiocarbonilo, aralquiltiotiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo, e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-hetero, têm um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo; e em que cada um de entre R^{12} e R^{13} tomados conjuntamente, R^{14} e R^{15} tomados conjuntamente, R^{16} e R^{17} tomados conjuntamente, R^{19} e R^{20} tomados

conjuntamente e R^{21} e R^{22} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que cada um de entre R^{12} e R^{13} tomados conjuntamente, R^{14} e R^{15} tomados conjuntamente, R^{19} e R^{20} tomados conjuntamente e R^{21} e R^{22} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

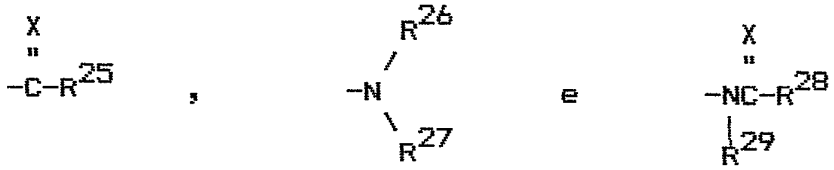
e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

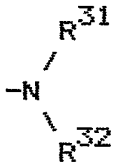
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive, e em que A representa um grupo acídico seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, enxofre e azoto;

e em que qualquer dos grupos R^{1} até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído

por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aralquiltio, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aroilo, cicloalquenilo, ciano, cianoamino, nitro, alquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercapto, mercaptocarbonilo, alquiltio, ariltio, alquiltiocarbonilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino ou amido da fórmula:

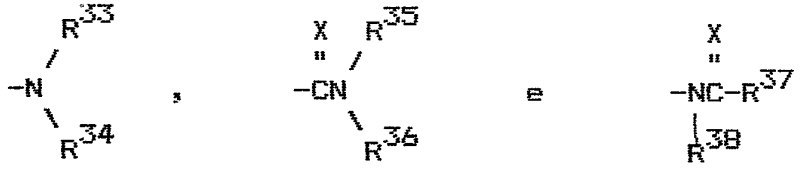


em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{30} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre e R^{30} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo,

cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é também independentemente seleccionado a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

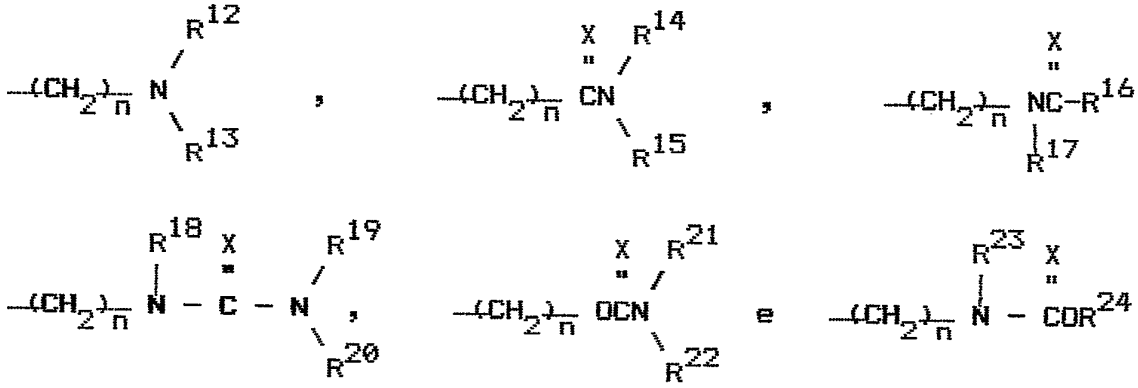
em que cada um de entre R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{26} e R^{27} tomados conjuntamente e cada um de entre R^{28} e R^{29} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido, em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que cada um de entre R^{26} e R^{27} tomados conjuntamente e cada um de entre R^{31} e R^{32} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertivel numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou de um seu tautómero ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável;

4ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por se preparar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R^9 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiotiocarbonilo, aralquiltiotiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e

em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

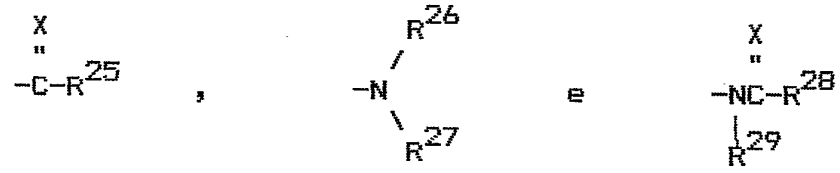
e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

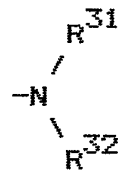
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive; e em que A representa um grupo acídico seleccionado a partir de ácidos contendo um ou mais átomos

seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e em que o referido grupo acídico é seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, enxofre e azoto;

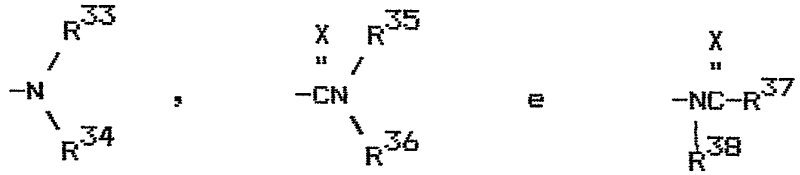
e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituido por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alquenilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino ou amido da fórmula:



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, e DR^{30} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre, e R^{30} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é também independentemente seleccionado a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

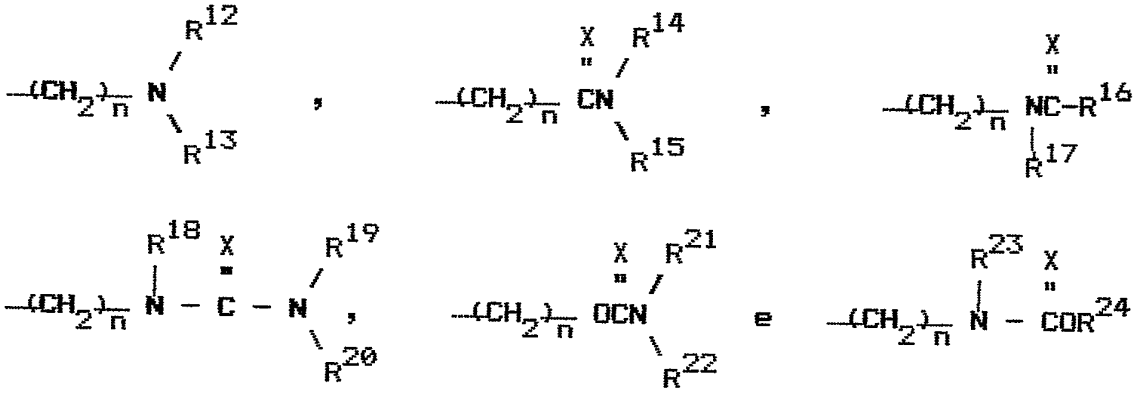
em que cada um de R^{26} até R^{31} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^{1} até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5a. - Processo de acordo com a Reivindicação 4, caracterizado por se preparar um conjugado em que m representa um; em

que cada um de entre R^{0} até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, aralquiltio, aralquiltiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^{0} até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

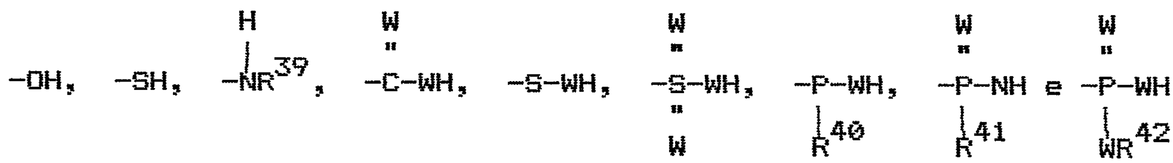
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

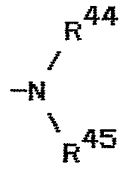
$$-Y_nA$$

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

em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:



em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de entre R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo; em que cada um de entre R^{39}, R^{40}, R^{41} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



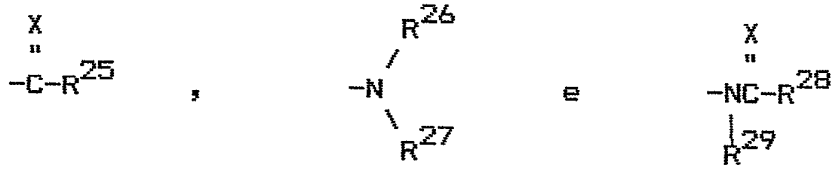
em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino e em que o grupo heterocíclico aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre; em que cada um de entre R^{40} e R^{41} pode ser também independentemente seleccionado a partir de hidroxi, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, aralquiltio e aralcoxi; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^{3} até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições

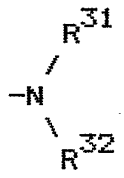
adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

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

e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituido por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, difluoroalquilo, alquenilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino ou amido da fórmula:



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo e DR^{30} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre, em que R^{30} é seleccionado a partir de

hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

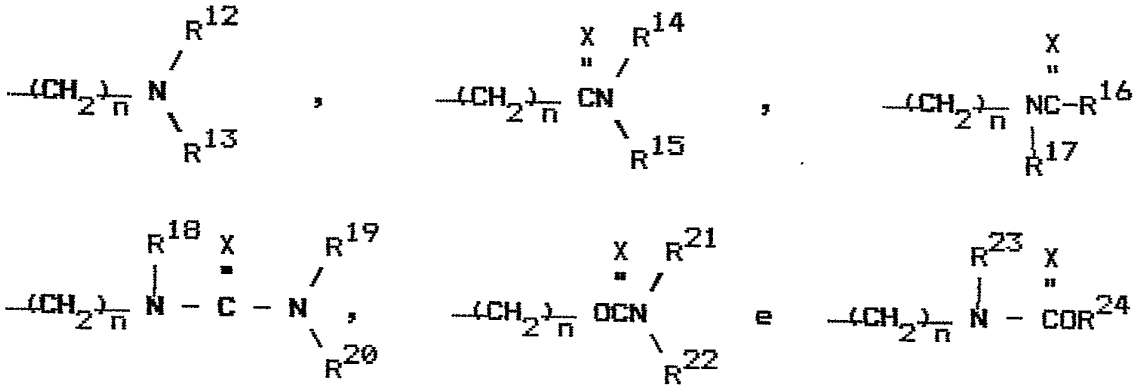
em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 5, caracterizado por se preparar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R^0, R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais

heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, aralquiltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo e heteroarilo tendo

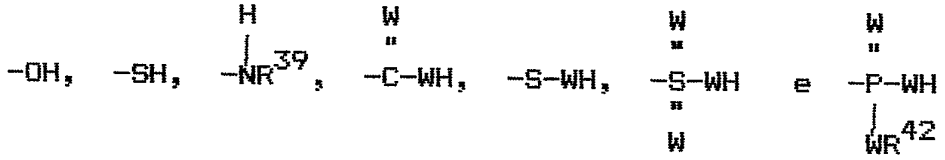
um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de porções acídicas da fórmula:

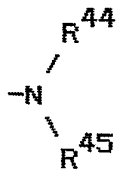
$$-Y_nA$$

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

em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:



em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de entre R^{39}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo; em que cada um de entre R^{39} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino e em que o grupo heterocíclico aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

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

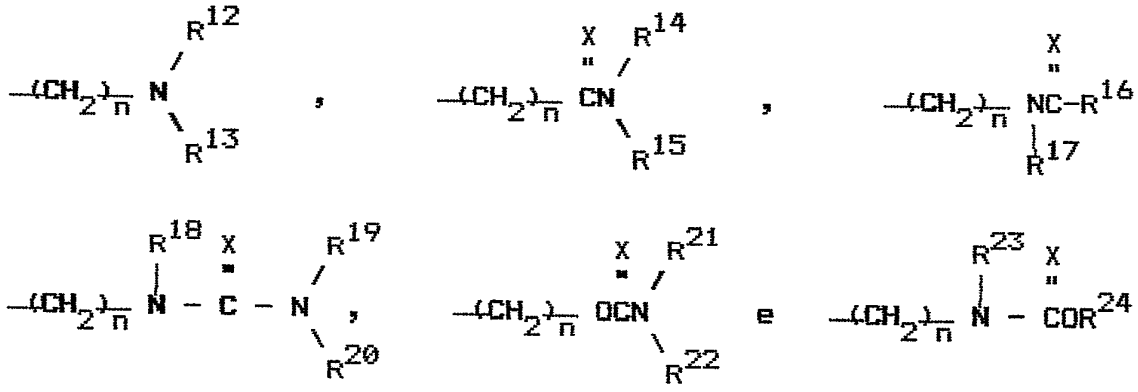
e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituido por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxi, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

7ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado por se preparar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R^0, R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenoxi, fenoxialquilo, fenalcoxi, feniltio, fenalquiltio, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos

grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

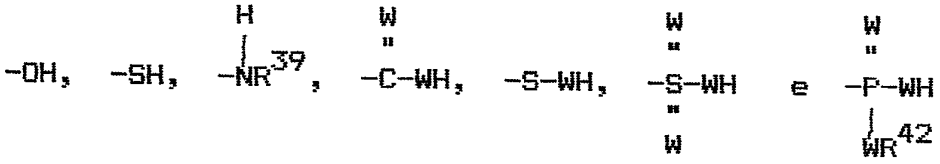
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, mercapto e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

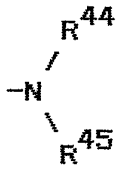
e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser uma porção acídica também independentemente seleccionada a partir de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

em que n representa um número seleccionado a partir de zero até dois, inclusive; e em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:



em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de entre R^{39}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo e benzilo; em que cada um de entre R^{39} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, benzilo e fenilo; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo da prção bifenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

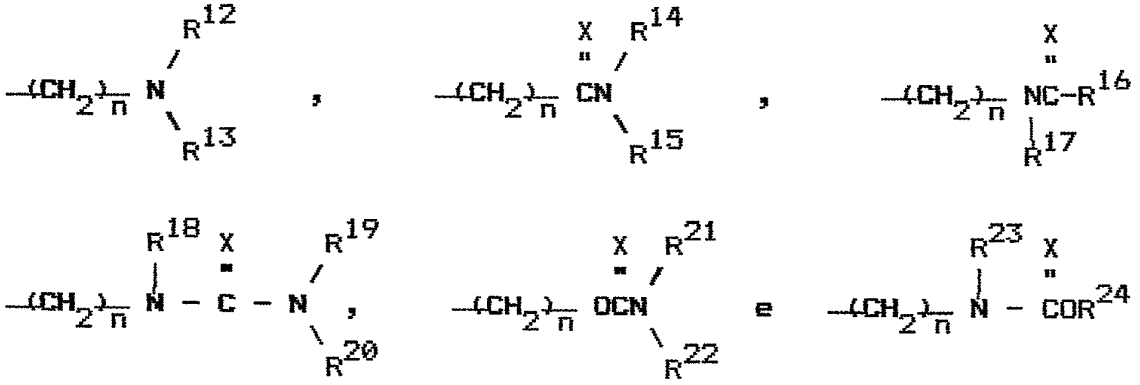
em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, fenilo, fenalquilo e aralquilo;

e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxi, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

8ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 7, caracterizado por se preparar um conjugado em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de alquilo, alquenilo, fenilo, alquiltio, cicloalquilo, cicloalquilalquilo e cicloalquiltio; em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenoxi, fenoxialquilo, fenalcoxi, feniltio, fenalquiltio, aralcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptoalquilo, mercaptocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, tetrazole, tetrazolealquilo, alquiltio, cicloalquiltio, e radicais amino e amido da fórmula:



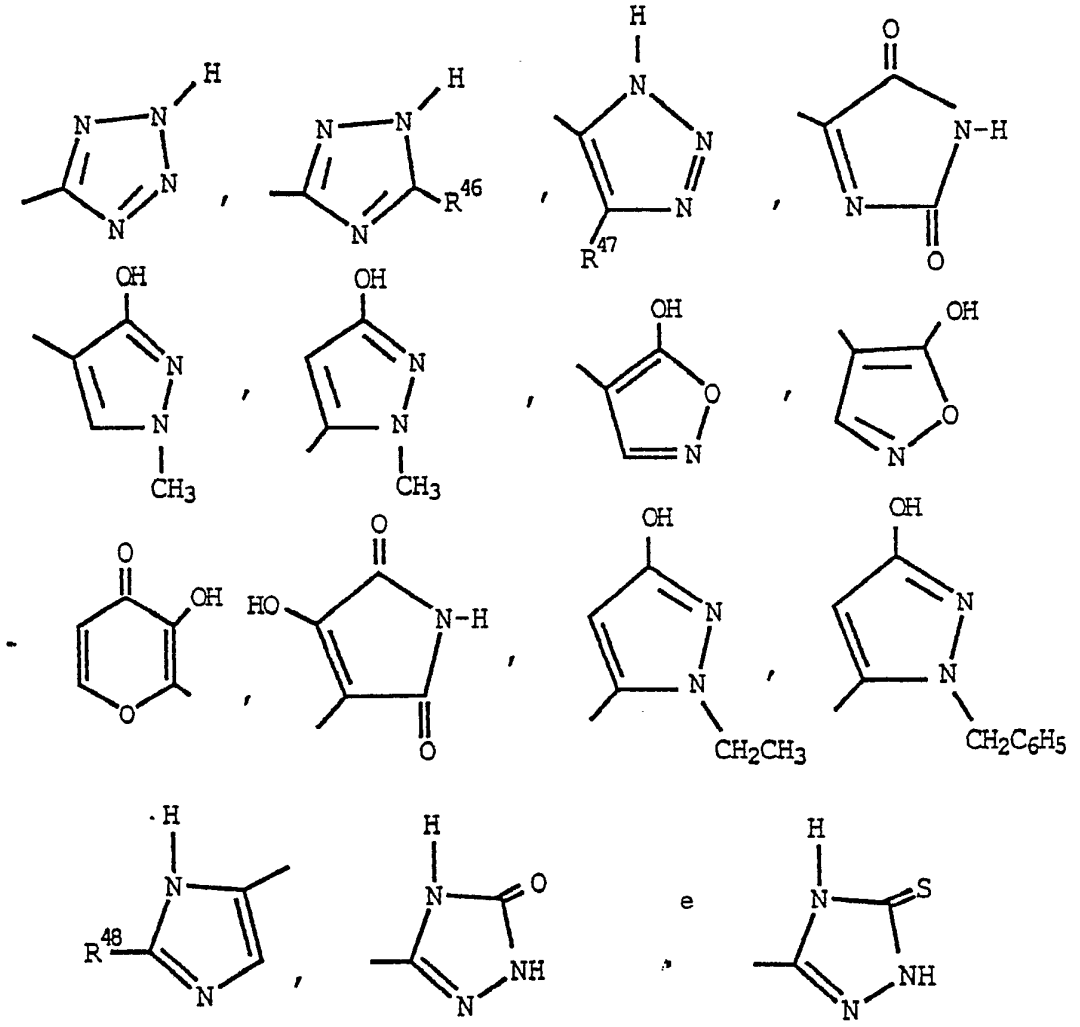
em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre;

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

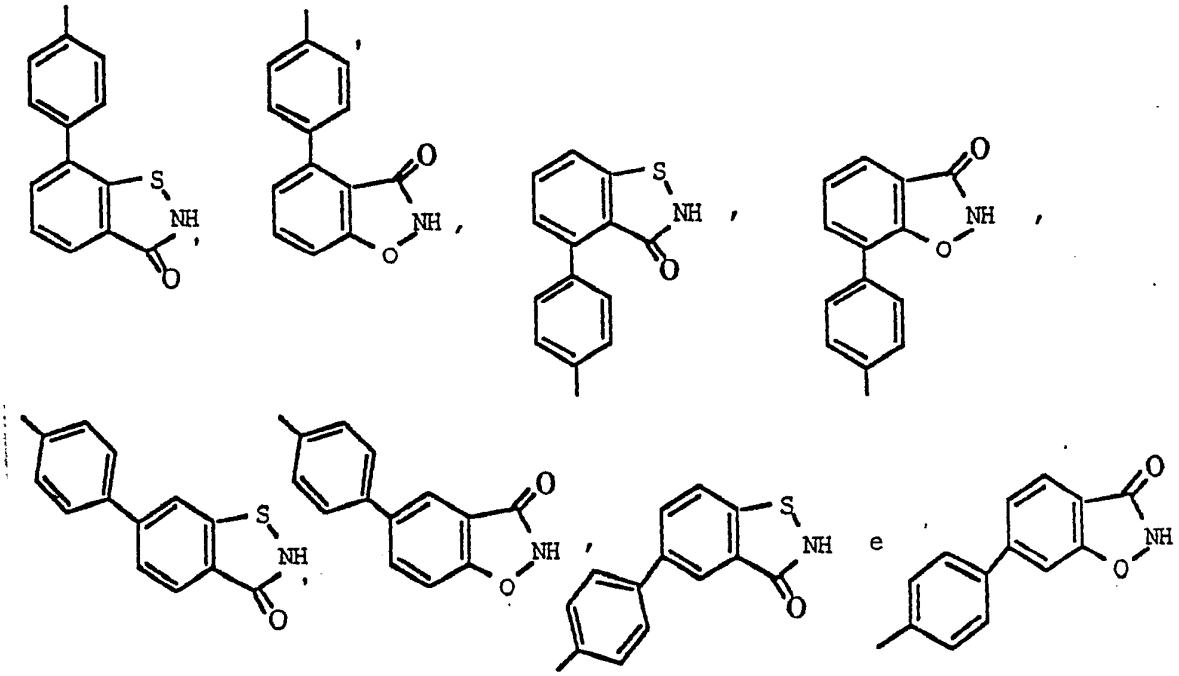
em que cada um de entre R^{3} até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio e mercapto;

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



em que cada um de entre R^{46}, R^{47} e R^{48} é independentemente seleccionado a partir de H, Cl, CN, NO_2, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CHF_2, CH_2F, CO_2CH_3, $CO_2C_2H_5$, SO_2CH_3, SO_2CF_3 e $SO_2C_6F_5$; em que Z é seleccionado a partir de O, S, NR^{49} e CH_2; em que R^{49} é seleccionado a partir de hidrogénio, CH_3 e $CH_2C_6H_5$; e em que a referida porção acídica pode ser um grupo acídico heterocíclico ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado que inclui um dos aneis fenilo da porção bifenilo de Fórmula

I, sendo o referido sistema de anel condensado com bifenilo seleccionado a partir de



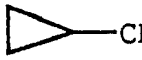
e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

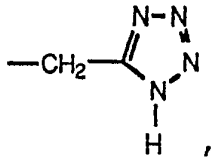
ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

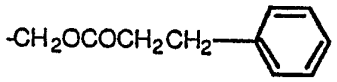
9ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 8, caracterizado por se preparar um conjugado em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de $C_4H_9(n)$, $CH_3CH_2CH{=}CH$, $C_3H_7(n)$,

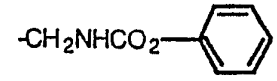
SC_3H_7,  ,  , C_2H_5, $C_5H_{11}(n)$, $C_6H_{13}(n)$,

SC_4H_9,  , $CH_3CH{=}CH$ and $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH$-;

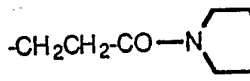
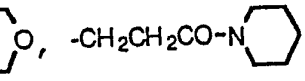
em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH, CH_2OCOCH_3, CH_2Cl, Cl, $CH_2OCH(CH_3)_2$, I, CHO,

CH_2CO_2H, $CH(CH_3)CO_2H$, NO_2, Cl,  ,

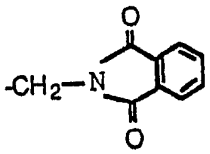
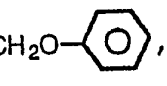
 , $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$,

$-CH_2-NHCO_2C_2H_5$,  , $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2C_3H_7$,

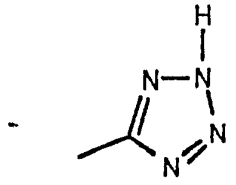
$-CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2C_4H_9$, $-CH_2NHCO_2$-adamantil,
$-CH_2NHCO_2$-(1-naftil), $-CH_2NHCONHCH_3$, $-CH_2NHCONHC_2H_5$,
$-CH_2NHCONHC_3H_7$, $-CH_2NHCONHC_4H_9$, $-CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$,
$-CH_2NHCONH$(1-naftil), $-CH_2NHCONH$(1-adamantil), CO_2H,

 ,  , $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$,

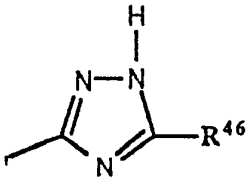
$-CH_2CH_2F$, $-CH_2OCONHCH_3$, $-CH_2OCSNHCH_3$, $-CH_2NHCSOC_3H_7$,

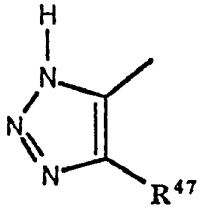
$-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2ONO_2$,  , $-CH_2SH$,  ,

H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; e em que cada um de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, coma a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa um grupo acídico seleccionado a partir de CO_2H, SH, PO_3H_2, SO_3H, $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH,



,





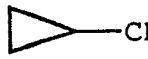
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

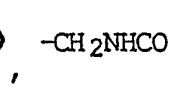
10ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 9, caracterizado por se preparar um conjugado em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de C_4H_9(n), $CH_3CH_2CH{=}CH$, C_3H_7(n),

SC_3H_7,  ,  , C_2H_5, C_5H_{11}(n), C_6H_{13}(n),

SC_4H_9,  , $CH_3CH{=}CH$ and $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH$-;

em que R^1 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo,

CH_2OH, CH_2OCOCH_3, CH_2Cl, Cl, CH_2OCH_3, $CH_2OCH(CH_3)_2$, I, CHO, CH_2CO_2H, $CH(CH_3)CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, -

CH_2-$NHCO_2C_2H_5$, $-CH_2NHCO_2$  , $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2C_3H_7$, -

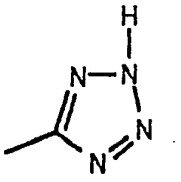
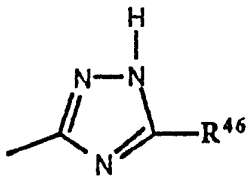
$-CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2C_4H_9$, $-CH_2NHCO_2$-adamantil, $-CH_2NHCO_2$-(1-naftil), $-CH_2NHCONHCH_3$, $-CH_2NHCONHC_2H_5$, $-CH_2NHCONHC_3H_7$, $-CH_2NHCONHC_4H_9$, $-CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$, $-CH_2NHCONH$(1-naftil), $-CH_2NHCONH$(1-adamantil), CO_2H,

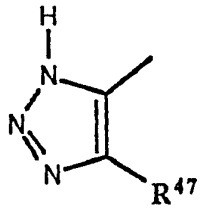
$-CH_2CH_2-CO-N$  , $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$,

$-CH_2CH_2F$, $-CH_2OCONHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2SH$ and $-CH_2O-$  ;

em que R^2 é seleccionado a partir de H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; e em que cada um

de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, coma a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa 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 entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

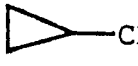
com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

11ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 9, caracterizado por se preparar um conjugado em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de $C_4H_9(n)$, $CH_3CH_2CH{=}CH$, $C_3H_7(n)$,

SC_3H_7, 

, 
, C_2H_5, $C_5H_{11}(n)$, $C_6H_{13}(n)$,

SC_4H_9, 

, $CH_3CH{=}CH$ and $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH$-;

em que R^1 é seleccionado a partir de H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo,

fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; em que R^2 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH,

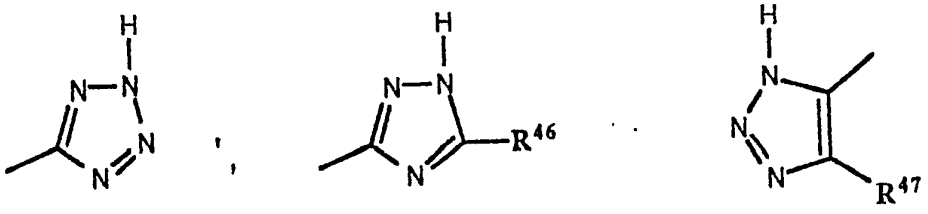
CH_2OCOCH_3, CH_2Cl, Cl, CH_2OCH_3, $CH_2OCH(CH_3)_2$, I, CHO,
CH_2CO_2H, $CH(CH_3)CO_2H$, , $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$,

$-CH_2-NHCO_2C_2H_5$, $-CH_2NHCO_2$—  , $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2C_3H_7$,

$-CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2C_4H_9$, $-CH_2NHCO_2$-adamantil,
$-CH_2NHCO_2$-(1-naftil), $-CH_2NHCONHCH_3$, $-CH_2NHCONHC_2H_5$,
$-CH_2NHCONHC_3H_7$, $-CH_2NHCONHC_4H_9$, $-CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$,
$-CH_2NHCONH$(1-naftil), $-CH_2NHCONH$(1-adamantil), CO_2H,

$-CH_2CH_2-CO-N$  , $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2OCONHCH_3$, -
$CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2SH$ and $-CH_2O-$  ;

em que cada um de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, com a a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa um grupo acídico seleccionado a partir de CO_2H, SH, PO_3H_2, SO_3H, $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH,



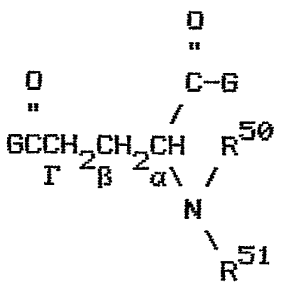
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

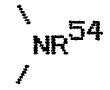
12ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido segundo resíduo forma uma ligação amida clivável por enzima do rim com o resíduo do referido composto antagonista de angiotensina II.

13ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 12, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido segundo resíduo é fornecido por um composto de Fórmula II:



(II)

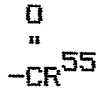
em que cada um de entre R^{50} e R^{51} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo e haloalquilo; e em que G é seleccionado a partir de hidroxilo, halo, mercapto, $-OR^{52}$, $-SR^{53}$ e



em que cada um de entre R^{52}, R^{53} e R^{54} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; com a condição de que o referido composto da Fórmula II é seleccionado de tal modo que ocorra a formação de uma ligação amida clivável na porção carbonilo ligada ao carbono da posição gama do referido composto de Fórmula II.

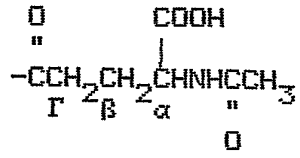
14ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 13, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada substituinte G é hidroxi.

15ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 14, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada substituinte G é hidroxi; em que R^{50} é hidrogénio; e em que R^{51} é seleccionado a partir de



em que R^{55} é seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo e clorometilo.

16ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 15, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido segundo resíduo é:



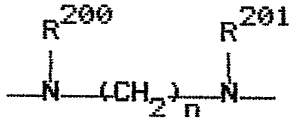
17ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido primeiro resíduo é um composto antagonista de angiotensina II contendo uma porção terminal amino primário ou secundário seleccionado a partir de amino e de porções aminoalquilo linear ou ramificado contendos grupos alquilo linear ou ramificado seleccionadas a partir de aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, amino-isopropilo, aminobutilo, amino-sec-butilo, amino-isobutilo, amino-terc-butilo, aminopentilo, amino-isopentilo e amino-neopentilo.

18ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido primeiro resíduo é um composto antagonista de angiotensina II contendo uma porção convertível numa porção terminal amino primário ou secundário.

19ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 18, caracterizado por se preparar um conjugado em que a referida porção que se pode converter numa porção terminal amino é um grupo ácido carboxílico que pode reagir com uma porção amino de um grupo ligador terminado em diamino de modo a fornecer uma porção terminal amino a qual pode em seguida ser feita ainda reagir com uma porção ácido carboxílico de um composto que

fornece o referido segundo resíduo de modo a formar uma ligação amida hidrolisável.

20ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 19, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula III:

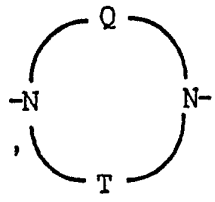


(III)

em que cada um de entre R^{200} e R^{201} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aralquilo, arilo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cianoamino, carboxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo e arilsulfonilo; e em que n é zero ou um número seleccionado a partir de três até sete, inclusive.

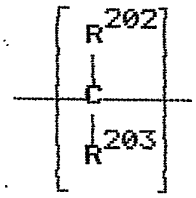
21ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 20, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada um de entre R^{200} e R^{201} representa hidrogénio.

22ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 19, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula IV:

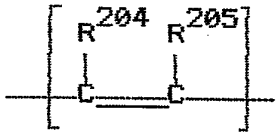


(IV)

em que cada um de entre Q e T representa um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de

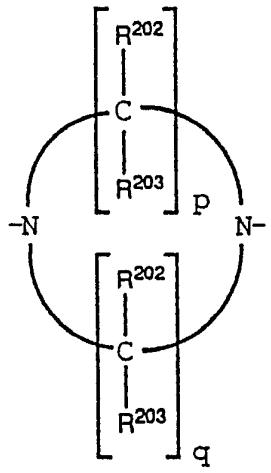


e



em que cada um de entre R^{202} até R^{205} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo, alcanoilo, alquenilo, cicloalquenilo e alquinilo.

23a. - Processo de acordo com a Reivindicação 22, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula V:



(V)

em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, fenalquilo, fenilo, alcoxi, benziloxi, fenoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, halo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanoilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir de um até seis, inclusive; com a condição de que quando cada um de entre R^{202} e R^{203} é seleccionado a partir de halo, hidroxi, amino, monoalquilamino e dialquilamino, então o carbono ao qual R^{202} ou R^{203} está ligado na Fórmula V não é adjacente a um átomo de azoto da Fórmula V.

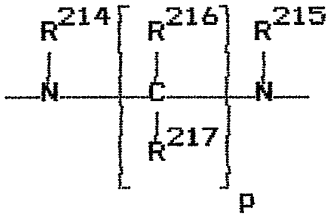
24ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 23, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanoilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir de dois até quatro, inclusive.

25ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 24, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada um de

entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, amino, monoalquilamino e carboxilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir dos números dois e três.

26ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 25, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada um de entre R^{202} e R^{203} representa hidrogénio; e em que cada um de entre p e q representa dois.

27ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 19, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula VI:



(VI)

em que cada um de entre R^{214} até R^{217} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cianoamino, carboxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo e arilsulfonilo; e em que p representa um número seleccionado a partir de um até seis, inclusive.

28ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 27, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada um de entre R^{214} e R^{215} representa hidrogénio; em que cada um de entre R^{216} e R^{217} é independentemente seleccionado a partir de

hidrogénio, alquilo, fenalquilo, fenilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo e carboxialquilo; e em que p representa dois ou três.

29ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 28, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada um de entre R^{214} e R^{215} representa hidrogénio; em que cada um de entre R^{216} e R^{217} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; e em que p representa dois.

30ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 29, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada um de entre R^{214}, R^{215}, R^{216} e R^{217} representa hidrogénio; e em que p representa dois.

31ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 10, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido antagonista de angiotensina II é o ácido 4'-[2-butil-5-cloro-4--(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico.

32ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 31, caracterizado por se preparar um conjugado que é a 5-[[4'-[2--butil-5-cloro-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'--bifenil]-2-il]carbonil]hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

33ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 31, caracterizado por se preparar um conjugado que é a N^2-acetil-N--[[2-butil-5-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-imidazol-4-il]metil]-L-glutamina.

34ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 31, caracterizado por se preparar um conjugado que é a

5-[2-butil-5-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil-1H-imidazol-4-il]acetil-hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

35ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 11, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido antagonista de angiotensina II é o ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5--(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico.

36ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 35, caracterizado por se preparar um conjugado que é a 5-[[4'-[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

37ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 35, caracterizado por se preparar um conjugado que é a N^2-acetil-N--[[2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-il]metil]-L-glutamina.

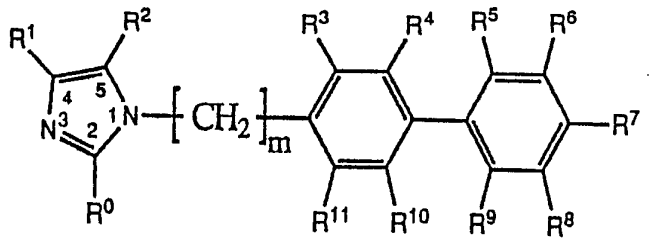
38ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 35, caracterizado por se preparar um conjugado que é a 5-[2-butil-4--cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H--imidazol-5-il]acetil-hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

39ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incluir na referida composição farmacêutica um ou mais veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis e uma quantidade terapeuticamente eficaz um conjugado selectivo renal, em que o referido conjugado compreende um resíduo de um composto antagonista de angiotensina II, em especial um conjugado compreendendo um primeiro e um segundo resíduo, em que o primeiro e o segundo resíduos estão ligados um ao outro

por meio de uma ligação clivável, em que o referido primeiro resíduo é fornecido por um composto antagonista de angiotensina II, e em que o referido segundo resíduo é capaz de ser clivado a partir da selectividade do primeiro resíduo no rim, particularmente um conjugado em que os referidos primeiro e segundo resíduos são fornecidos por compostos precursores, em que o composto percursor de um dos referidos primeiro e segundo resíduos tem uma porção ácido carboxílico que pode reagir e o precursor do outro de entre os referidos primeiro e segundo resíduos tem uma porção amino que pode reagir ou uma porção convertível numa porção amino que pode reagir, pelo que pode ser formada uma ligação clivável entre a referida porção ácido carboxílico e a referida porção amino.

- 40a. - Processo de acordo com a Reivindicação 39, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto antagonista de angiotensina II que fornece o referido primeiro resíduo é seleccionado a partir de compostos bifenilmetil-1H-substituído-1,3-imidazole.

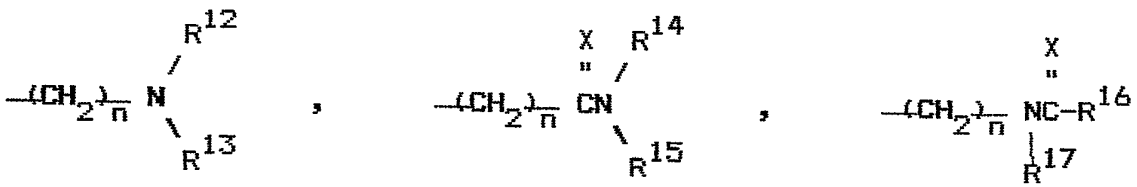
41a. - Processo de acordo com a Reivindicação 40, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto antagonista de angiotensina II é seleccionado a partir de uma classe de compostos definidos pela Fórmula I:

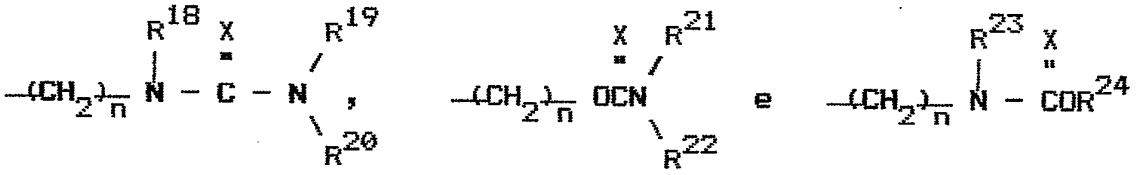


(I)

em que m representa um número seleccionado a partir de um até quatro, inclusive;

em que cada um de entre R^0 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiotiocarbonilo, aralquiltiotiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo, e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-hetero, têm um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:





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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

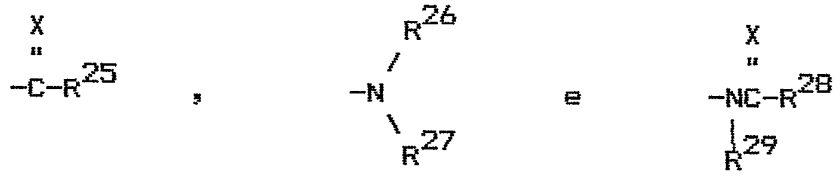
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo; e em que cada um de entre R^{12} e R^{13} tomados conjuntamente, R^{14} e R^{15} tomados conjuntamente, R^{16} e R^{17} tomados conjuntamente, R^{19} e R^{20} tomados conjuntamente e R^{21} e R^{22} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que cada um de entre R^{12} e R^{13} tomados conjuntamente, R^{14} e R^{15} tomados conjuntamente, R^{19} e R^{20} tomados conjuntamente e R^{21} e R^{22} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

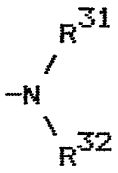
$-Y_nA$

em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive, e em que A representa um grupo acídico seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, enxofre e azoto;

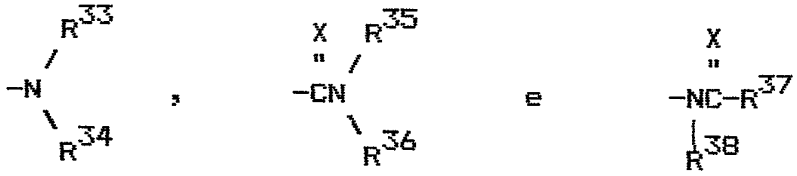
e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aralquiltio, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aroilo, cicloalquenilo, ciano, cianoamino, nitro, alquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercapto, mercaptocarbonilo, alquiltio, ariltio, alquiltiocarbonilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino ou amido da fórmula:



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{30} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre e R^{30} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é também independentemente seleccionado a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada um de entre R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo,

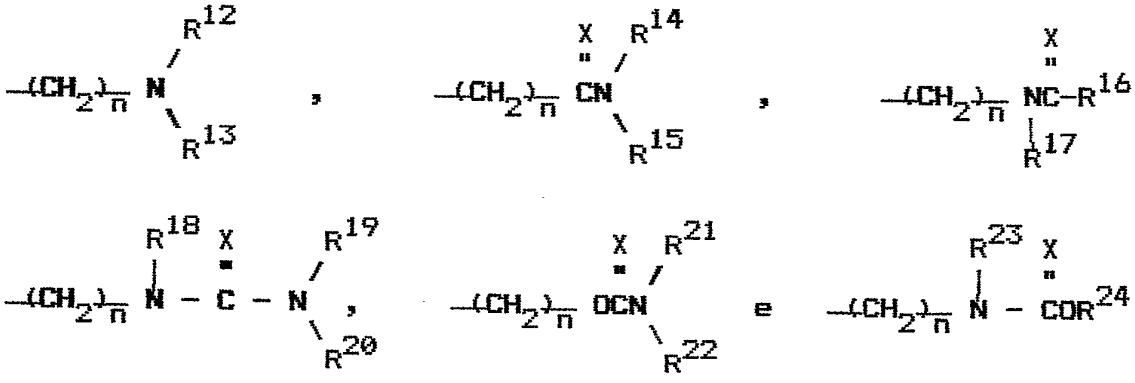
haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{26} e R^{27} tomados conjuntamente e cada um de entre R^{28} e R^{29} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido, em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que cada um de entre R^{26} e R^{27} tomados conjuntamente e cada um de entre R^{31} e R^{32} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^{1} até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou de um seu tautómero ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável;

42ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 41, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que cada um de entre R^{0} até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo,

alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiotiocarbonilo, aralquiltiotiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

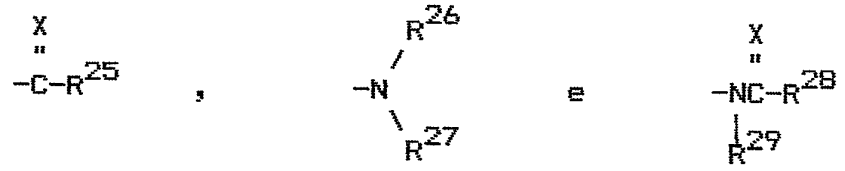
e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

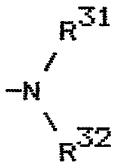
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive; e em que A representa um grupo acídico seleccionado a partir de ácidos contendo um ou mais átomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e em que o referido grupo acídico é seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, enxofre e azoto;

e em que qualquer dos grupos R^{1} até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alquenilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo,

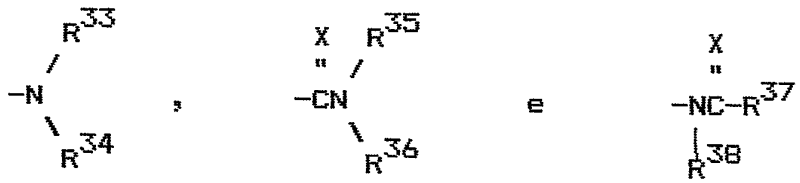
alcoxicarbonilo, carboxilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino ou amido da fórmula:



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, e DR^{30} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre, e R^{30} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é também independentemente seleccionado a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

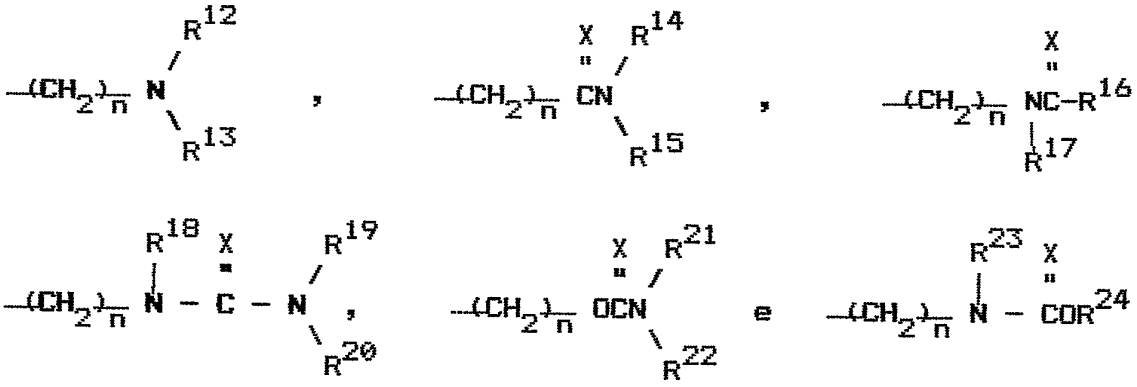
em que cada um de R^{26} até R^{31} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^{1} até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

43a. - Processo de acordo com a Reivindicação 42, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que cada um de entre R^{0} até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, aralquiltio, aralquiltiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e

ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre $R^{\emptyset}$ até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

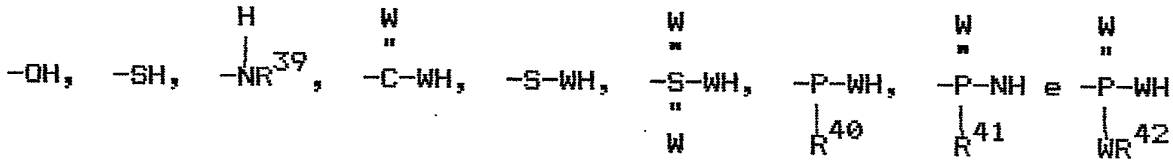
em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

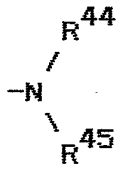
e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

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

em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:



em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de entre R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo; em que cada um de entre R^{39}, R^{40}, R^{41} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser

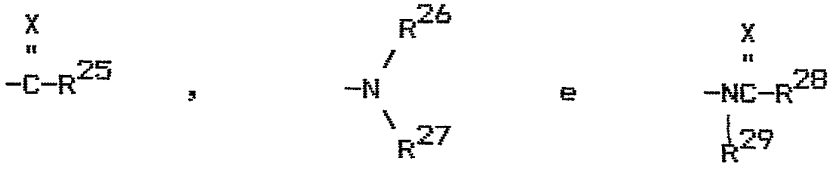
saturado ou parcialmente insaturado; em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino e em que o grupo heterocíclico aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre; em que cada um de entre R^{40} e R^{41} pode ser também independentemente seleccionado a partir de hidroxi, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, aralquiltio e aralcoxi; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

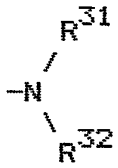
em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, arilo e aralquilo;

e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, difluoroalquilo, alquenilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo,

alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino ou amido da fórmula:



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo e DR^{30} e



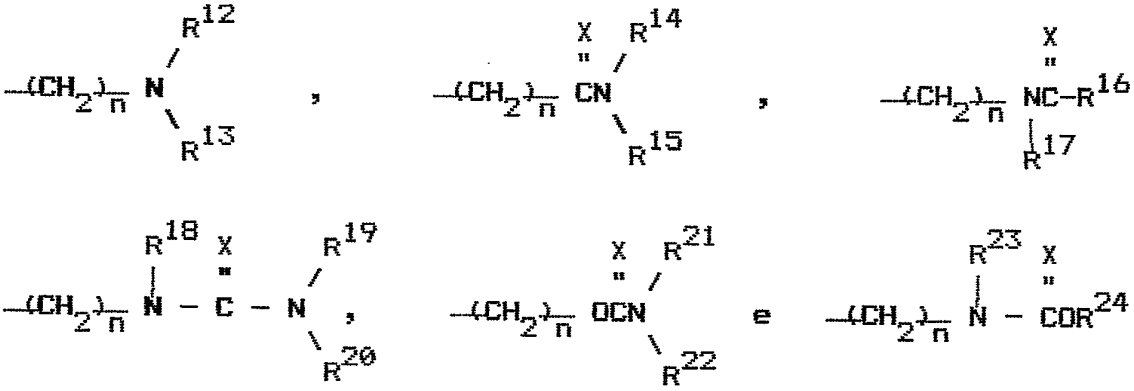
em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre, em que R^{30} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

44a. - Processo de acordo com a Reivindicação 43, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que cada um de entre R^0, R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

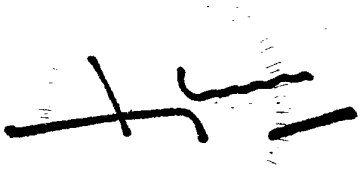
em que cada um de entre R^{3} até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, aralquiltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

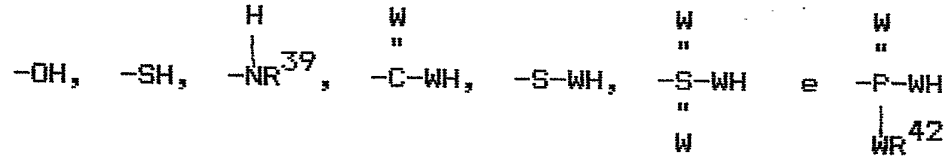
e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

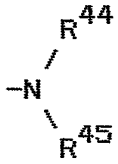
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive;

em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:





em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de entre R^{39}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo; em que cada um de entre R^{39} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino e em que o grupo heterocíclico aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel

seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

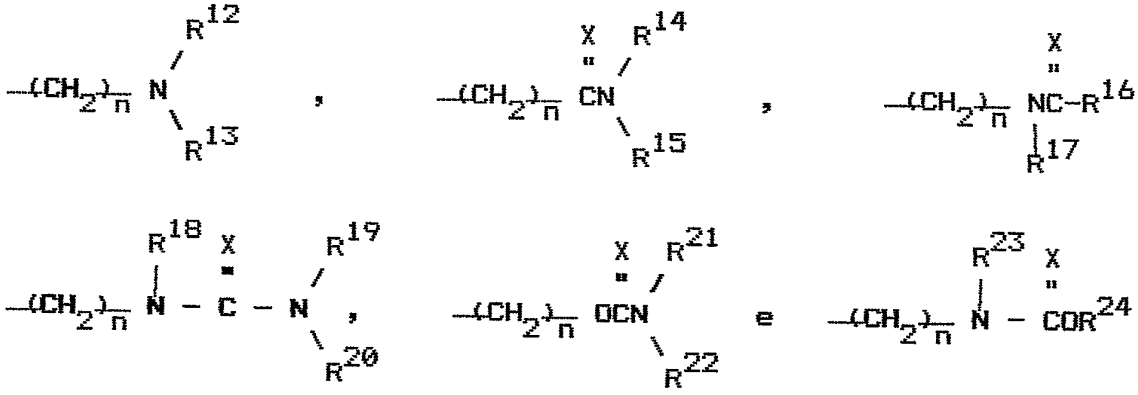
em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, arilo e aralquilo;

e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxi, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

45ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 44, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que cada um de entre R^0, R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenoxi, fenoxialquilo, fenalcoxi, feniltio, fenalquiltio, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

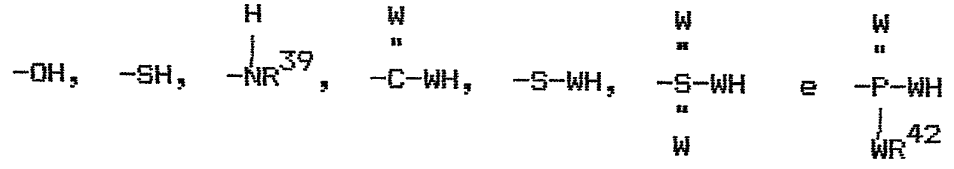
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

em que cada um de entre R^{3} até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, mercapto e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser uma porção acídica também independentemente seleccionada a partir de porções acídicas da fórmula:

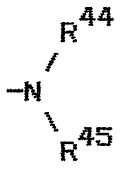
$$-Y_nA$$

em que n representa um número seleccionado a partir de zero até dois, inclusive; e em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:



em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de

entre R^{39}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo e benzilo; em que cada um de entre R^{39} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, benzilo e fenilo; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo da prção bifenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

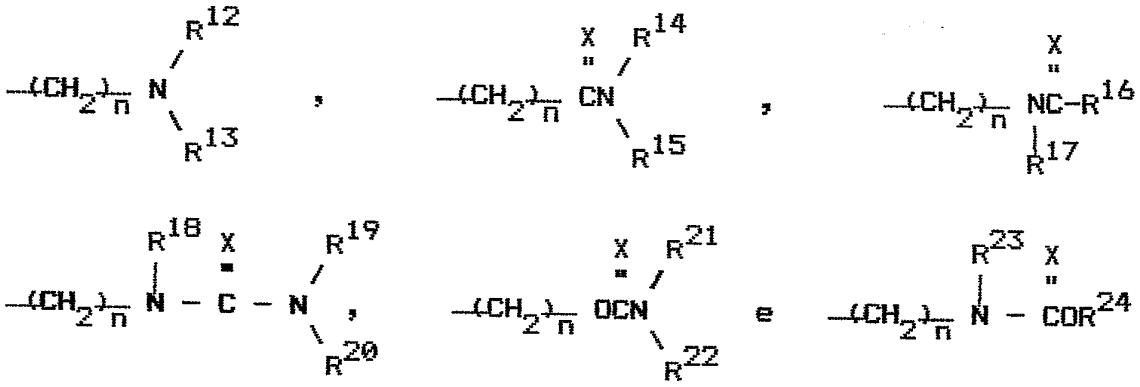
em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, fenilo, fenalquilo e aralquilo;

e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilalquilo, hidroxi, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

462. - Processo de acordo com a Reivindicação 45, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de alquilo, alquenilo, fenilo, alquiltio, cicloalquilo, cicloalquilalquilo e cicloalquiltio; em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenoxi, fenoxialquilo, fenalcoxi, feniltio, fenalquiltio, aralcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptoalquilo, mercaptocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, tetrazole, tetrazolealquilo, alquiltio, cicloalquiltio, e radicais amino e amido da fórmula:



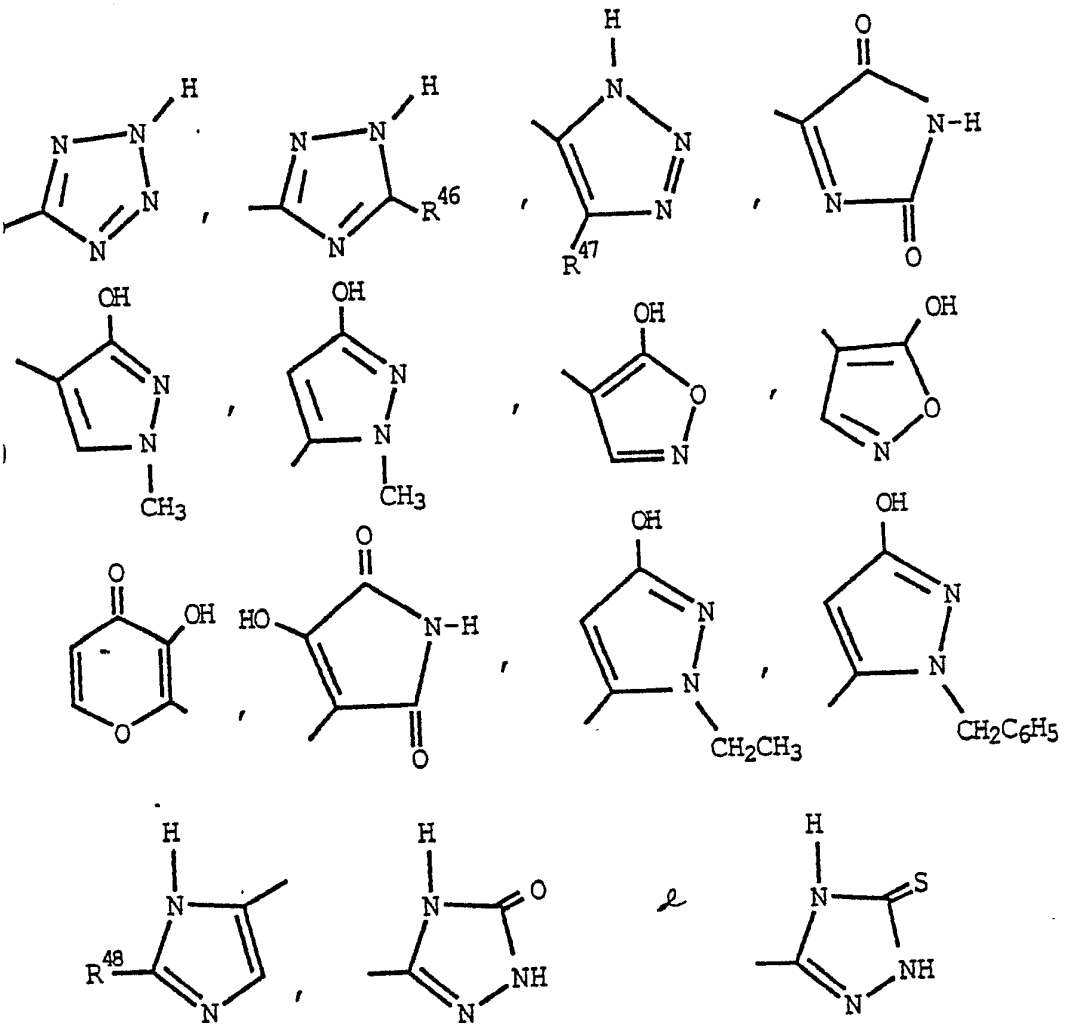
em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre;

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

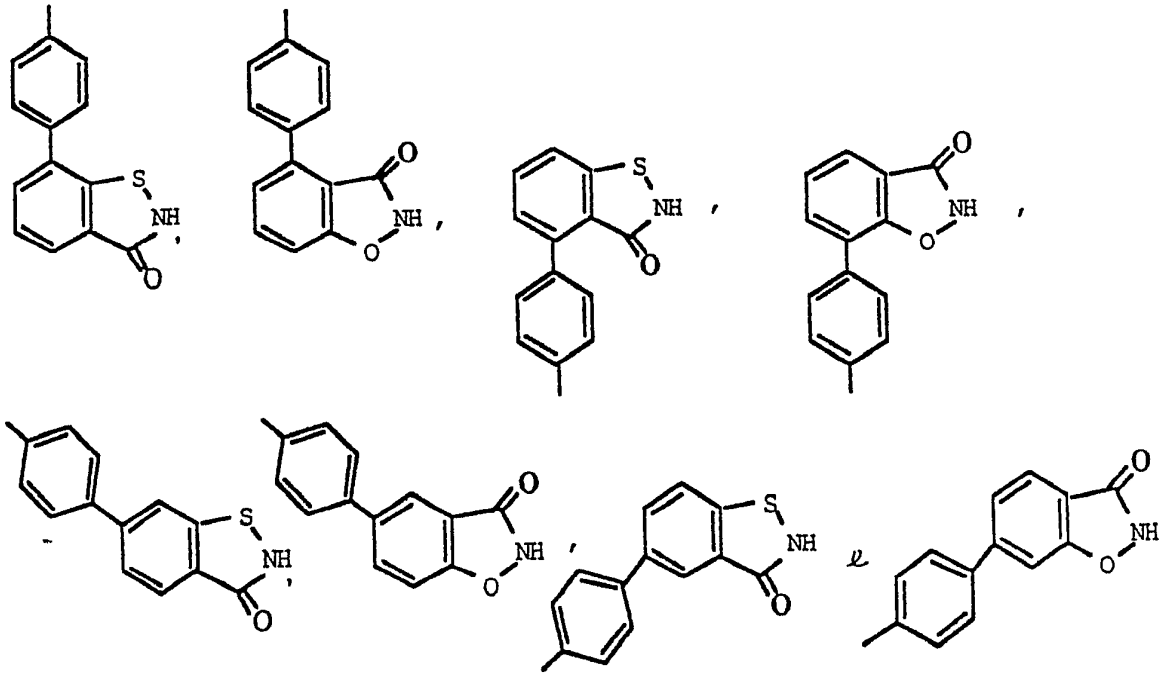
em que cada um de entre R^{3} até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio e mercapto;

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



em que cada um de entre R^{46}, R^{47} e R^{48} é independentemente seleccionado a partir de H, Cl, CN, NO_2, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CHF_2, CH_2F, CO_2CH_3, $CO_2C_2H_5$, SO_2CH_3, SO_2CF_3 e $SO_2C_6F_5$; em que Z é seleccionado a partir de O, S, NR^{49} e CH_2; em que R^{49} é seleccionado a partir de hidrogénio, CH_3 e $CH_2C_6H_5$; e em que a referida porção acídica pode ser um grupo acídico heterocíclico ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado que inclui um dos aneis fenilo da porção bifenilo de Fórmula

I, sendo o referido sistema de anel condensado com bifenilo seleccionado a partir de



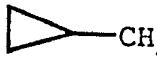
e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

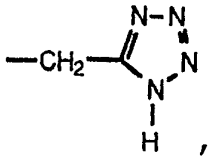
ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

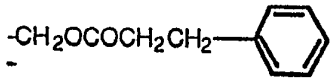
47ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 46, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que $R^{\emptyset}$ é seleccionado a partir de $C_4H_9(n)$, $CH_3CH_2CH{=}CH$, $C_3H_7(n)$,

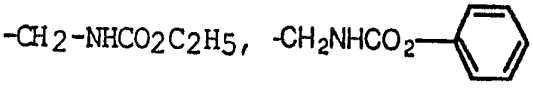
SC_3H_7,  ,  , C_2H_5, C_5H_{11}(n), C_6H_{13}(n),

SC_4H_9,  , $CH_3CH{=}CH$ and $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH-$;

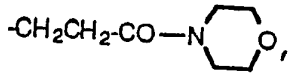
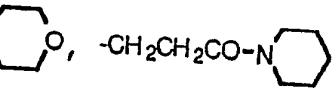
em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH, CH_2OCOCH_3, CH_2Cl, Cl, $CH_2OCH(CH_3)_2$, I, CHO,

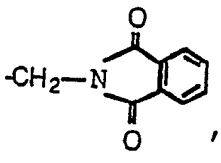
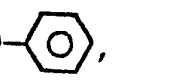
CH_2CO_2H, $CH(CH_3)CO_2H$, NO_2, Cl,  ,

 , $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$,

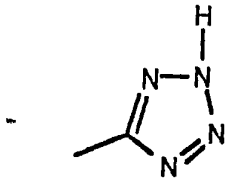
$-CH_2-NHCO_2C_2H_5$,  , $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2C_3H_7$,

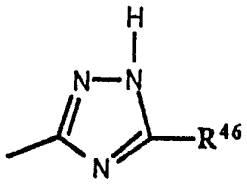
$-CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2C_4H_9$, $-CH_2NHCO_2$-adamantil,
$-CH_2NHCO_2$-(1-naftil), $-CH_2NHCONHCH_3$, $-CH_2NHCONHC_2H_5$,
$-CH_2NHCONHC_3H_7$, $-CH_2NHCONHC_4H_9$, $-CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$,
$-CH_2NHCONH$(1-naftil), $-CH_2NHCONH$(1-adamantil), CO_2H,

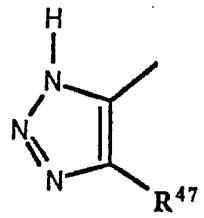
 ,  , $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$,
$-CH_2CH_2F$, $-CH_2OCONHCH_3$, $-CH_2OCSNHCH_3$, $-CH_2NHCSOC_3H_7$,

$-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2ONO_2$,  , $-CH_2SH$,  ,

H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; e em que cada um de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, coma a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa 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 entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

48a. - Processo de acordo com a Reivindicação 47, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de C_4H_9(n), $CH_3CH_2CH=CH$, C_3H_7(n),

SC_3H_7,  ,  , C_2H_5, C_5H_{11}(n), C_6H_{13}(n),

SC_4H_9,  , $CH_3CH{=}CH$ and $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH$-;

em que R^1 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo,

CH_2OCOCH_3, CH_2Cl, Cl, CH_2OCH_3, $CH_2OCH(CH_3)_2$, I, CHO,
CH_2CO_2H, $CH(CH_3)CO_2H$, , $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$,

$-CH_2-NHCO_2C_2H_5$, $-CH_2NHCO_2$  , $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2C_3H_7$,

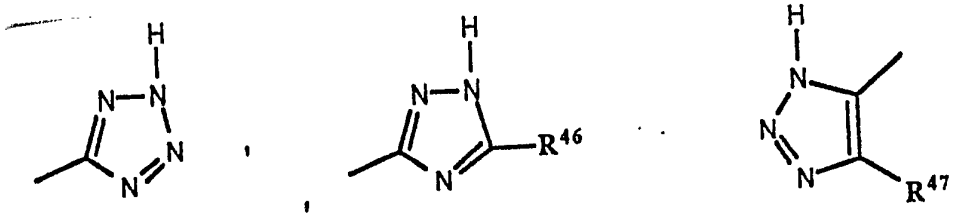
$-CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2C_4H_9$, $-CH_2NHCO_2$-adamantil,
$-CH_2NHCO_2$-(1-naftil), $-CH_2NHCONHCH_3$, $-CH_2NHCONHC_2H_5$,
$-CH_2NHCONHC_3H_7$, $-CH_2NHCONHC_4H_9$, $-CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$,
$-CH_2NHCONH$(1-naftil), $-CH_2NHCONH$(1-adamantil), CO_2H,

$-CH_2CH_2-CO-N\langle\rangle O$, $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$,

$-CH_2CH_2F$, $-CH_2OCONHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2SH$ and $-CH_2O-\langle O \rangle$;

em que R^2 é seleccionado a partir de H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; e em que cada um

de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, coma a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa 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 entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertivel numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

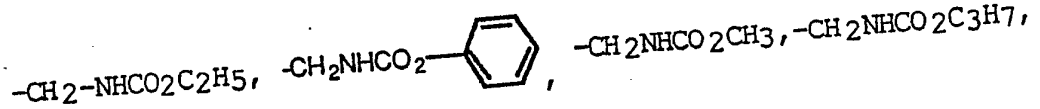
49ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 47, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de C_4H_9(n), $CH_3CH_2CH=CH$, C_3H_7(n),

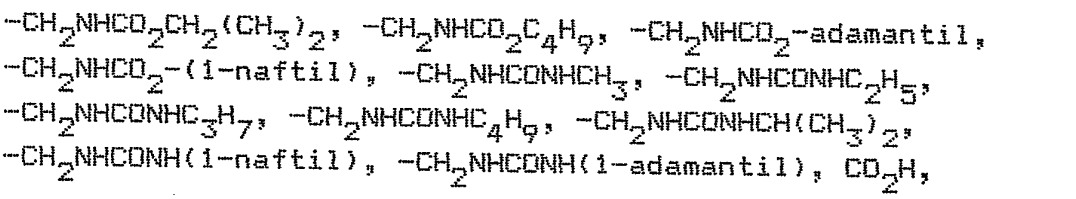
SC_3H_7,  ,  , C_2H_5, C_5H_{11}(n), C_6H_{13}(n),

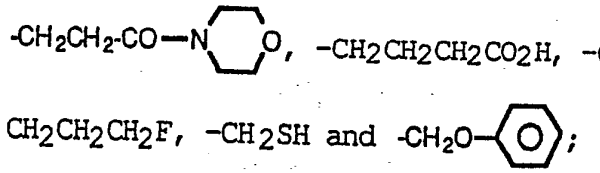
SC_4H_9,  , $CH_3CH=CH$ and $CH_3CH_2CH_2CH=CH-$;

em que R^1 é seleccionado a partir de H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo,

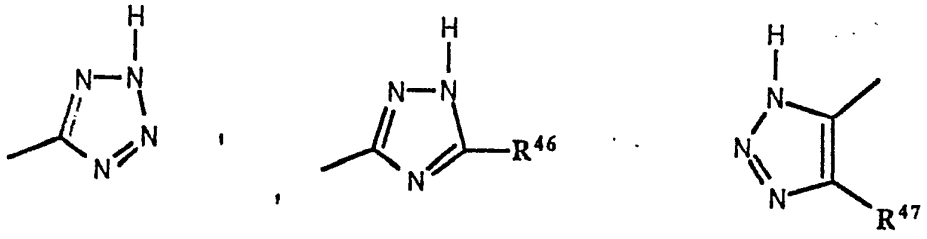
isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; em que R^2 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH,







em que cada um de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, com a a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa um grupo acídico seleccionado a partir de CO_2H, SH, PO_3H_2, SO_3H, $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH,



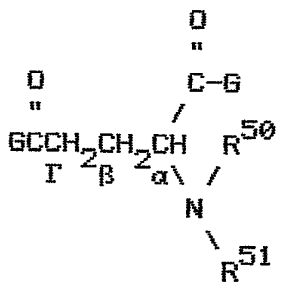
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

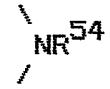
50ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 39, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido segundo resíduo forma uma ligação amida clivável por enzima do rim com o resíduo do referido composto antagonista de angiotensina II.

51ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 50, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido segundo resíduo é fornecido por um composto de Fórmula II:



(II)

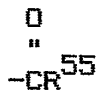
em que cada um de entre R^{50} e R^{51} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo e haloalquilo; e em que G é seleccionado a partir de hidroxilo, halo, mercapto, $-OR^{52}$, $-SR^{53}$ e



em que cada um de entre R^{52}, R^{53} e R^{54} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; com a condição de que o referido composto da Fórmula II é seleccionado de tal modo que ocorra a formação de uma ligação amida clivável na porção carbonilo ligada ao carbono da posição gama do referido composto de Fórmula II.

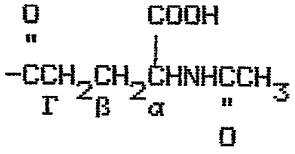
52a. - Processo de acordo com a Reivindicação 51, caracterizado por se preparar uma composição em que cada substituinte G é hidroxi.

53a. - Processo de acordo com a Reivindicação 52, caracterizado por se preparar uma composição em que cada substituinte G é hidroxi; em que R^{50} é hidrogénio; e em que R^{51} é seleccionado a partir de



em que R^{55} é seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo e clorometilo.

54ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 53, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido segundo resíduo é:



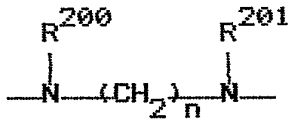
55ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 39, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido primeiro resíduo é um composto antagonista de angiotensina II contendo uma porção terminal amino primário ou secundário seleccionado a partir de amino e de porções aminoalquilo linear ou ramificado contendos grupos alquilo linear ou ramificado seleccionadas a partir de aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, amino-isopropilo, aminobutilo, amino-sec-butilo, amino-isobutilo, amino-terc-butilo, aminopentilo, amino-isopentilo e amino-neopentilo.

56ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 39, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido primeiro resíduo é um composto antagonista de angiotensina II contendo uma porção convertível numa porção terminal amino primário ou secundário.

57ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 56, caracterizado por se preparar uma composição em que a referida porção que se pode converter numa porção terminal amino é um grupo ácido carboxílico que pode reagir com uma porção amino de um grupo ligador terminado em diamino de modo a fornecer uma porção terminal amino a qual pode em seguida ser feita ainda reagir com uma porção ácido carboxílico de um composto que

fornece o referido segundo resíduo de modo a formar uma ligação amida hidrolisável.

58ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 57, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula III:

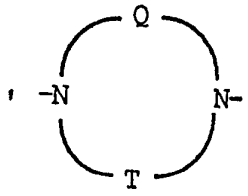


(III)

em que cada um de entre R^{200} e R^{201} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aralquilo, arilo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cianoamino, carboxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo e arilsulfonilo; e em que n é zero ou um número seleccionado a partir de três até sete, inclusive.

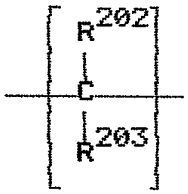
59ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se preparar uma composição em que cada um de entre R^{200} e R^{201} representa hidrogénio.

60ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 57, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula IV:

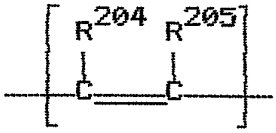


(IV)

em que cada um de entre Q e T representa um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de

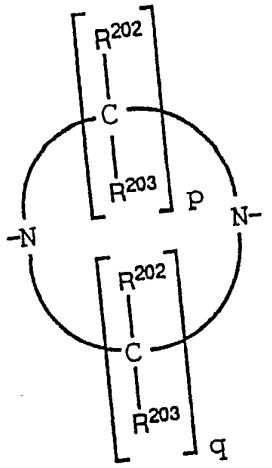


e



em que cada um de entre R^{202} até R^{205} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo, alcanoilo, alquenilo, cicloalquenilo e alquinilo.

61ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 60, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula V:



(V)

em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, fenalquilo, fenilo, alcoxi, benziloxi, fenoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, balo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanoilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir de um até seis, inclusive; com a condição de que quando cada um de entre R^{202} e R^{203} é seleccionado a partir de halo, hidroxi, amino, monoalquilamino e dialquilamino, então o carbono ao qual R^{202} ou R^{203} está ligado na Fórmula V não é adjacente a um átomo de azoto da Fórmula V.

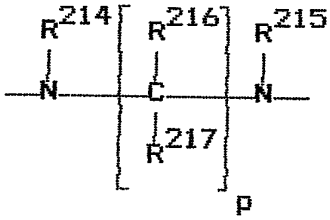
62ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 61, caracterizado por se preparar uma composição em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanoilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir de dois até quatro, inclusive.

63ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 62, caracterizado por se preparar uma composição em que cada um de

entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, amino, monoalquilamino e carboxilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir dos números dois e três.

64ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 63, caracterizado por se preparar uma composição em que cada um de entre R^{202} e R^{203} representa hidrogénio; e em que cada um de entre p e q representa dois.

65ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 57, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula VI:



(VI)

em que cada um de entre R^{214} até R^{217} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cianoamino, carboxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo e arilsulfonilo; e em que p representa um número seleccionado a partir de um até seis, inclusive.

66ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 65, caracterizado por se preparar uma composição em que cada um de entre R^{214} e R^{215} representa hidrogénio; em que cada um de entre R^{216} e R^{217} é independentemente seleccionado a partir de

hidrogénio, alquilo, fenalquilo, fenilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo e carboxialquilo; e em que p representa dois ou três.

67ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 66, caracterizado por se preparar uma composição em que cada um de entre R^{214} e R^{215} representa hidrogénio; em que cada um de entre R^{216} e R^{217} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; e em que p representa dois.

68ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 67, caracterizado por se preparar uma composição em que cada um de entre R^{214}, R^{215}, R^{216} e R^{217} representa hidrogénio; e em que p representa dois.

69ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 48, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido antagonista de angiotensina II é o ácido 4'-[2-butil-5-cloro-4--(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-carboxilico.

70ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 69, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido conjugado é a 5-[[4'-[2-butil-5-cloro-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

71ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 69, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido conjugado é a N^2-acetil-N-[[2-butil-5-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol--5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-4-il]metil]-L-glutamina.

72ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 69, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido conjugado é a 5-[2-butil-5-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'--bifenil]-4-il]metil-1H-imidazol-4-il]acetil-hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

73ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 49, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido antagonista de angiotensina II é o ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5--(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico.

74ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 73, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido conjugado é a 5-[[4'-[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

75ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 73, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido conjugado é a N^2-acetil-N-[[2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol--5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-il]metil]-L-glutamina.

76ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 73, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido conjugado é a 5-[2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'--bifenil]-4-il]metil-1H-imidazol-5-il]acetil-hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

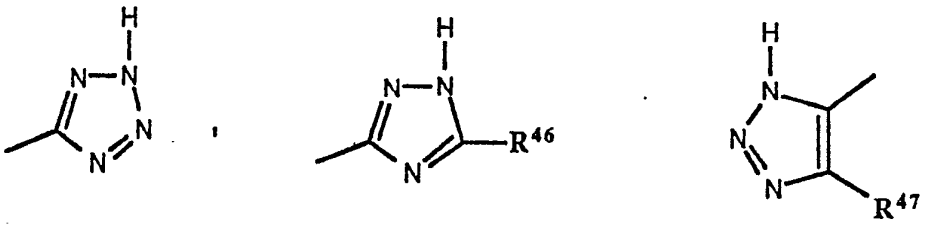
77ª. - Método para o tratamento de uma perturbação relacionada com a hipertensão, em especial hipertensão crónica, ou de uma perturbação devida à retenção de sódio, em especial

insuficiência cardíaca congestiva, cirrose e nefrose, caracterizado por compreender a administração a um paciente afectado pela, ou susceptível à, referida perturbação, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um conjugado selectivo renal, em que o referido conjugado compreende um resíduo de um composto antagonista de angiotensina II, em especial um conjugado compreendendo um primeiro e um segundo resíduo, em que o primeiro e o segundo resíduos estão ligados um ao outro por meio de uma ligação clivável, em que o referido primeiro resíduo é fornecido por um composto antagonista de angiotensina II, e em que o referido segundo resíduo é capaz de ser clivado a partir da selectividade do primeiro resíduo no rim, particularmente um conjugado em que os referidos primeiro e segundo resíduos são fornecidos por compostos precursores, em que o composto percursor de um dos referidos primeiro e segundo resíduos tem uma porção ácido carboxílico que pode reagir e o precursor do outro de entre os referidos primeiro e segundo resíduos tem uma porção amino que pode reagir ou uma porção convertível numa porção amino que pode reagir, pelo que pode ser formada uma ligação clivável entre a referida porção ácido carboxílico e a referida porção amino;

sendo a gama de dosagem de conjugado de 0,1 a 3000 mg por quilograma de peso corporal por dia, particularmente de cerca de 1 a cerca de 100 mg/kg/dia, por via oral, ou de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/kg/dia por meio de injecção.

78ª. - Método de acordo com a Reivindicação 77, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido composto antagonista de angiotensina II que fornece o referido primeiro resíduo é seleccionado a partir de compostos bifenilmetil-1H--substituído-1,3-imidazole.

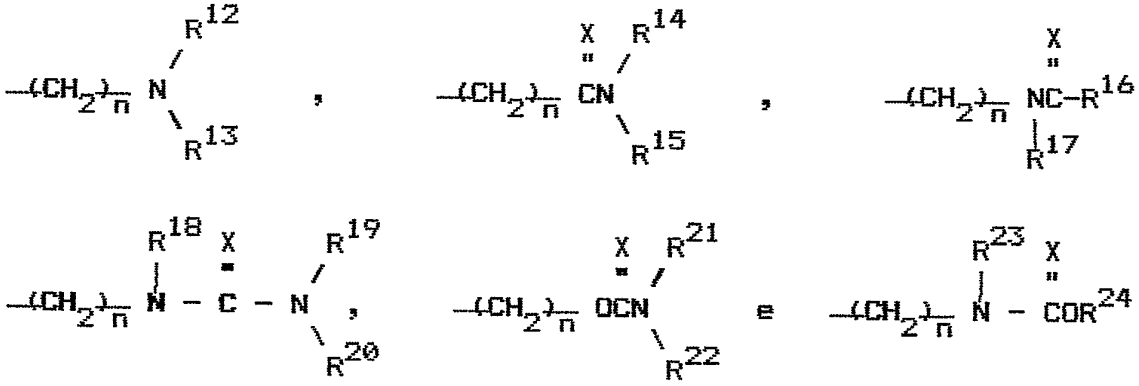
79a. - Método de acordo com a Reivindicação 78, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido composto antagonista de angiotensina II é seleccionado a partir de uma classe de compostos definidos pela Fórmula I:



em que m representa um número seleccionado a partir de um até quatro, inclusive;

em que cada um de entre R^{0} até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiotiocarbonilo, aralquiltiotiocarboniltio, mercapto,

alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo, e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que cont@m heteroarilo e ciclo-hetero, t@m um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^{0} até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo; e em que cada um de entre R^{12} e R^{13} tomados conjuntamente, R^{14} e R^{15} tomados conjuntamente, R^{16} e R^{17} tomados conjuntamente, R^{19} e R^{20} tomados conjuntamente e R^{21} e R^{22} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o

grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que cada um de entre R^{12} e R^{13} tomados conjuntamente, R^{14} e R^{15} tomados conjuntamente, R^{19} e R^{20} tomados conjuntamente e R^{21} e R^{22} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

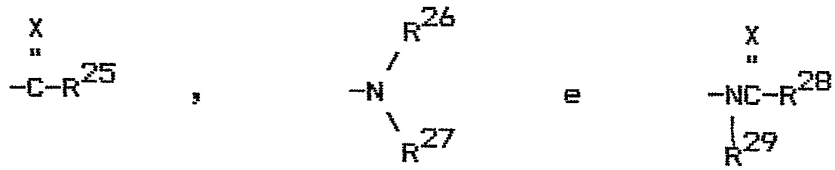
e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

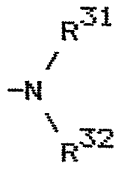
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive, e em que A representa um grupo acídico seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, enxofre e azoto;

e em que qualquer dos grupos R^{1} até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aralquiltio,

alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aroilo, cicloalquenilo, ciano, cianoamino, nitro, alquilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercapto, mercaptocarbonilo, alquiltio, ariltio, alquiltiocarbonilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino ou amido da fórmula:

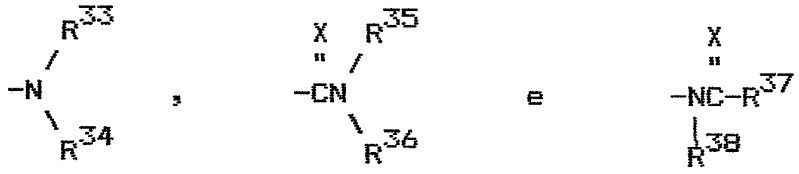


em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{30} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre e R^{30} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo,

arilsulfonilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é também independentemente seleccionado a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada um de entre R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{26} e R^{27} tomados conjuntamente e cada um de entre R^{28} e R^{29} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterociclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido, em que o grupo heterociclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterociclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que cada um de entre R^{26} e R^{27} tomados conjuntamente e cada um de entre R^{31} e R^{32} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterociclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino ou amido e em que o grupo heterociclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre;

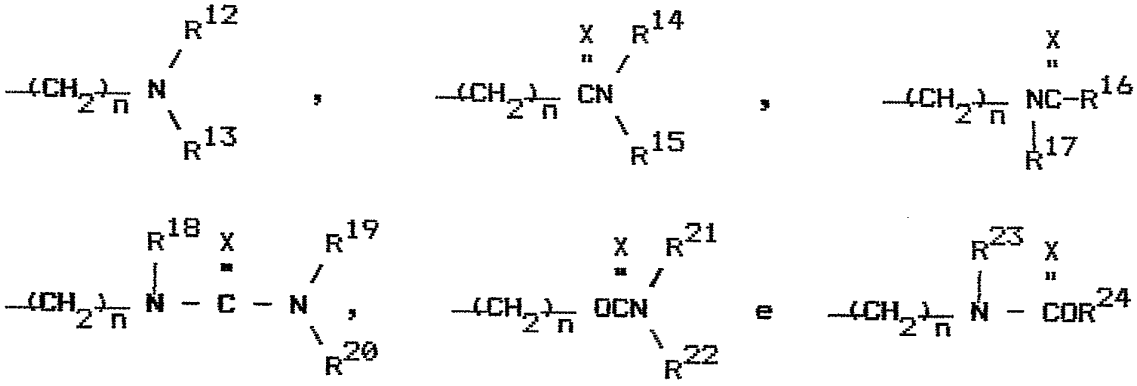
com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^{1} até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou

secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou de um seu tautómero ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável;

80ª. - Método de acordo com a Reivindicação 79, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R^0 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiotiocarbonilo, aralquiltiotiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente

ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

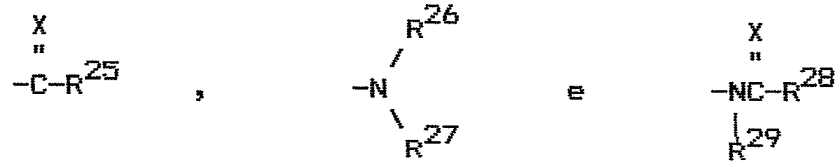
e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

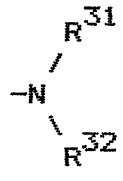
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive; e em que A representa um grupo acídico seleccionado a partir de ácidos contendo um ou mais átomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e

em que o referido grupo acídico é seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo e heteroarilo, tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos oxigénio, enxofre e azoto;

e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alquenilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino ou amido da fórmula:

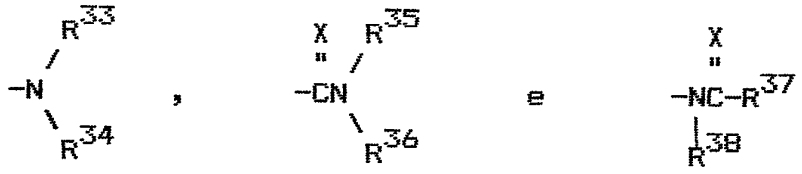


em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, e DR^{30} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre, e R^{30} é seleccionado a partir de hidrogénio,

alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo; em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é também independentemente seleccionado a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

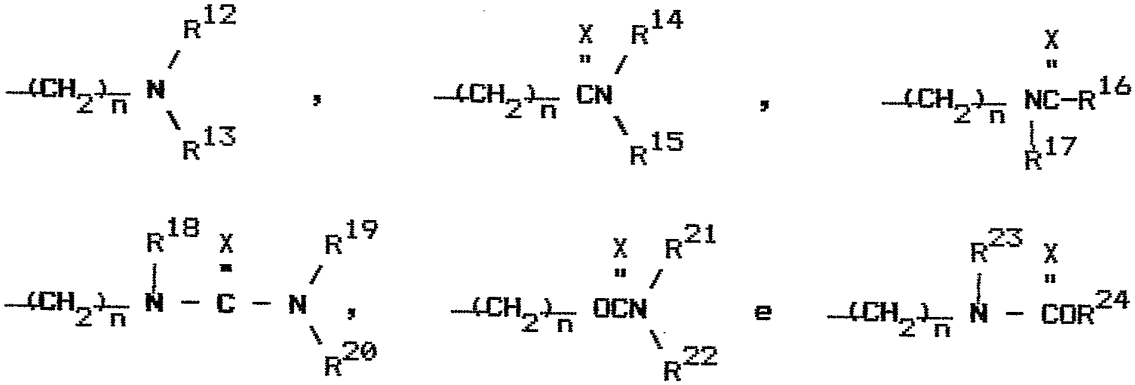
em que cada um de R^{26} até R^{31} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^{1} até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

81ª. - Método de acordo com a Reivindicação 80, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R^{0} até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, aralquiltio, aralquiltiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^{0} até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

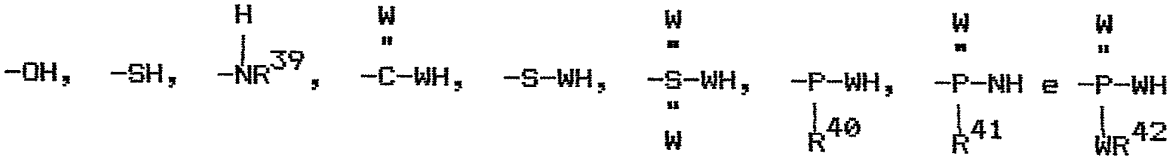
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

e em que cada um de entre R^{3} até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

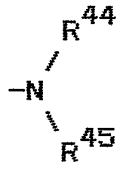
$$-Y_nA$$

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

em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:



em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de entre R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo; em que cada um de entre R^{39}, R^{40}, R^{41} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



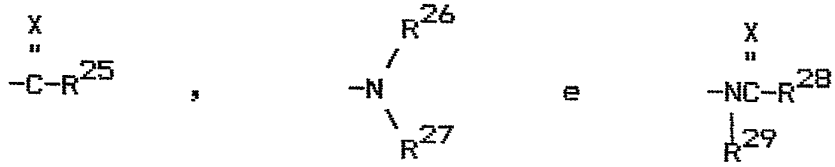
em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino e em que o grupo heterocíclico aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre; em que cada um de entre R^{40} e R^{41} pode ser também independentemente seleccionado a partir de hidroxi, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, aralquiltio e aralcoxi; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições

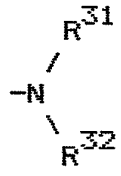
adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

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

e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituivel, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, difluoroalquilo, alquenilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino ou amido da fórmula:



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que R^{25} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo e DR^{30} e



em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre, em que R^{30} é seleccionado a partir de

hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

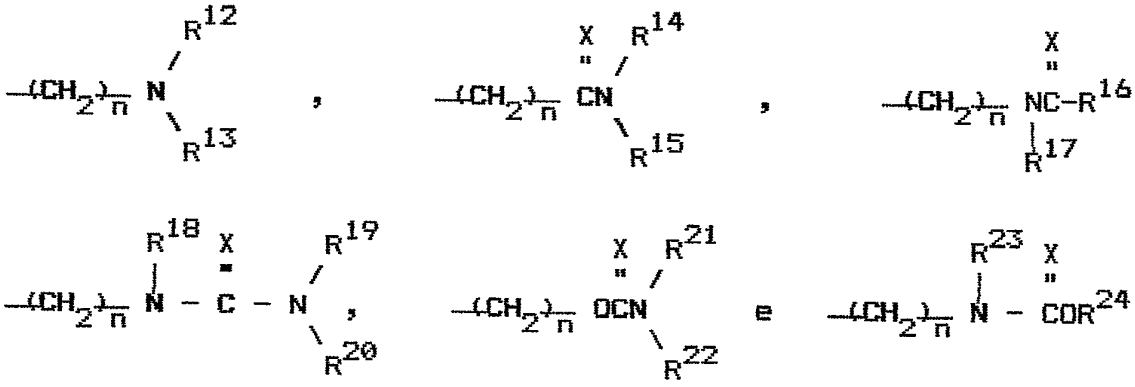
em que cada um de entre R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

828. - Método de acordo com a Reivindicação 81, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R^0, R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, aralquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais

heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, aralquiltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo e heteroarilo

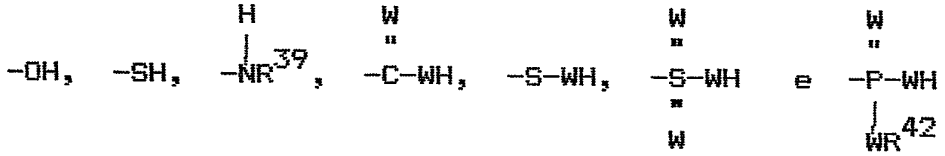
tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de porções acídicas da fórmula:

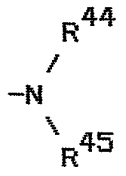
$$-Y_nA$$

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

em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:



em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de entre R^{39}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo e aralquilo; em que cada um de entre R^{39} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino, em que o grupo heterocíclico pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto do referido radical amino e em que o grupo heterocíclico aromático pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

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

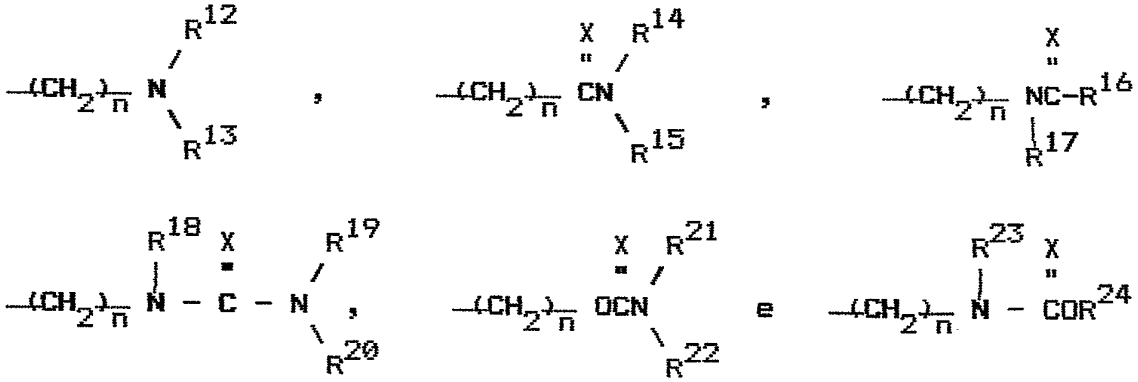
e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxi, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

83ª. - Método de acordo com a Reivindicação 82, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R^0, R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenoxi, fenoxialquilo, fenalcoxi, feniltio, fenalquiltio, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos

grupos que contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^0 até R^{11} podem adicionalmente ser independentemente seleccionados a partir de radicais amino e amido da fórmula:



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

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

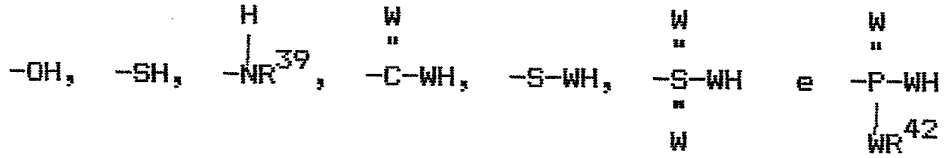
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, mercapto e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

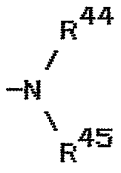
e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser uma porção acídica também independentemente seleccionada a partir de porções acídicas da fórmula:

$$-Y_nA$$

em que n representa um número seleccionado a partir de zero até dois, inclusive; e em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:



em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43}, em cada um de entre R^{39}, R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo e benzilo; em que cada um de entre R^{39} e R^{42} pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxialquilo, benzilo e fenilo; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, em que o referido anel heterocíclico pode ser saturado, totalmente insaturado ou parcialmente insaturado, e em que o anel heterocíclico pode ser ligado numa posição única seleccionada a partir de R^3 até R^{11} ou pode ser ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado com um dos aneis fenilo da prção bifenilo de Fórmula I; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos heterocíclicos;

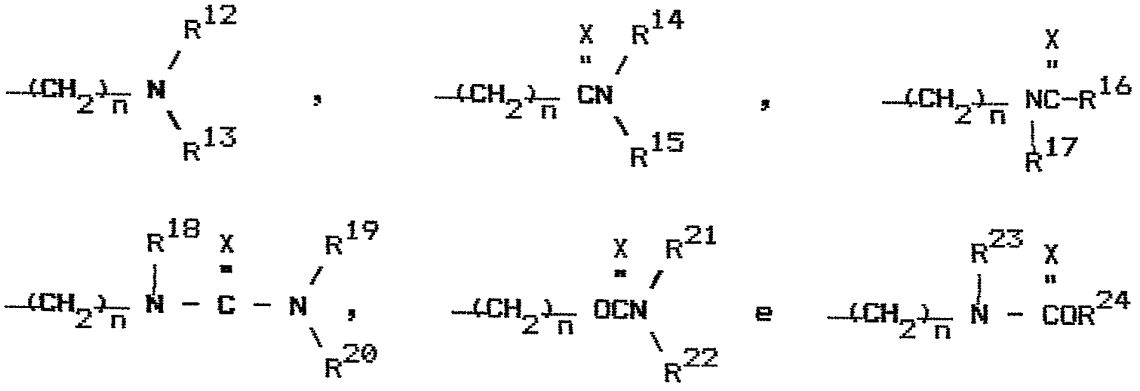
em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, fenilo, fenalquilo e aralquilo;

e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24}, Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituido por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxi, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi e aralcoxi;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

84ª. - Método de acordo com a Reivindicação 83, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de alquilo, alquenilo, fenilo, alquiltio, cicloalquilo, cicloalquilalquilo e cicloalquiltio; em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenoxi, fenoxialquilo, fenalcoxi, feniltio, fenalquiltio, aralcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptoalquilo, mercaptocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, tetrazole, tetrazolealquilo, alquiltio, cicloalquiltio, e radicais amino e amido da fórmula:



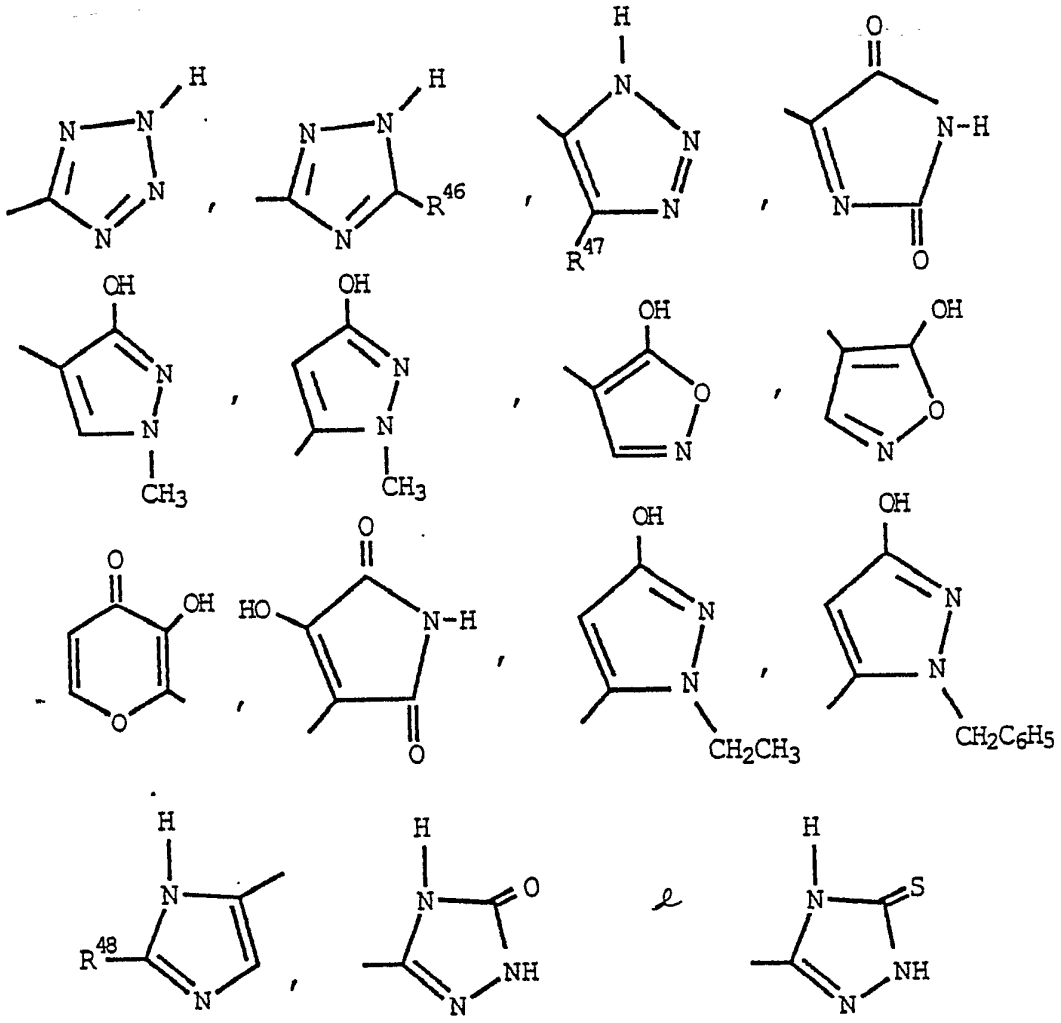
em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre;

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

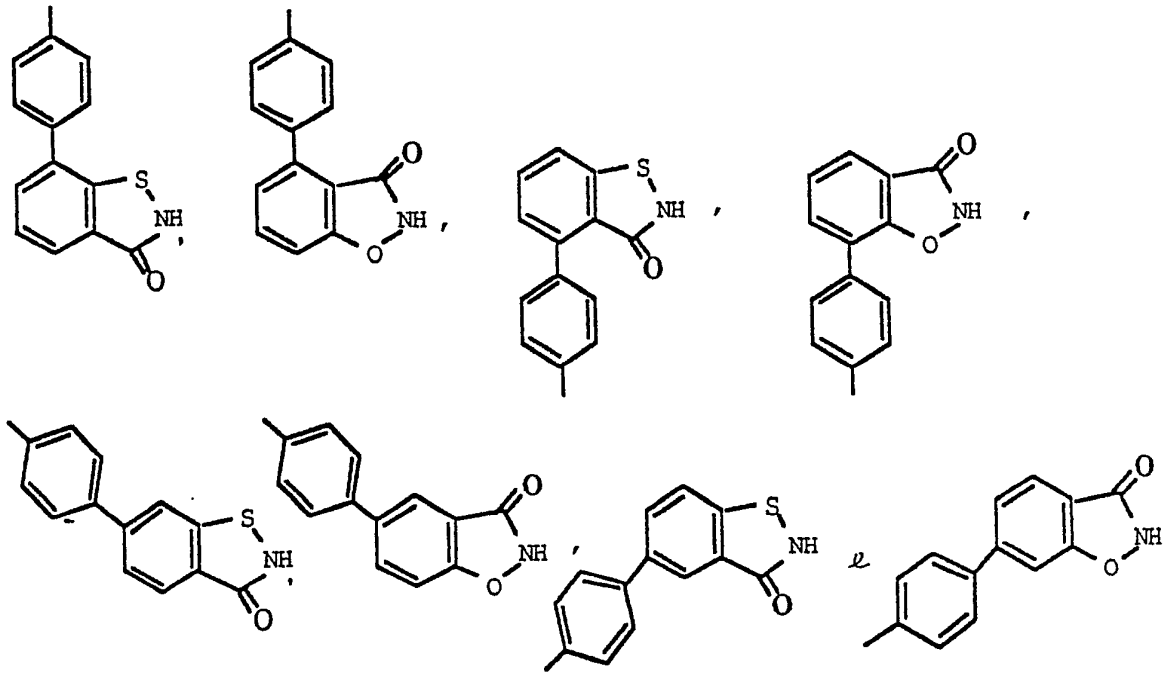
em que cada um de entre R^{3} até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio e mercapto;

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



em que cada um de entre R^{46}, R^{47} e R^{48} é independentemente seleccionado a partir de H, Cl, CN, NO_2, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CHF_2, CH_2F, CO_2CH_3, $CO_2C_2H_5$, SO_2CH_3, SO_2CF_3 e $SO_2C_6F_5$; em que Z é seleccionado a partir de O, S, NR^{49} e CH_2; em que R^{49} é seleccionado a partir de hidrogénio, CH_3 e $CH_2C_6H_5$; e em que a referida porção acídica pode ser um grupo acídico heterocíclico ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R^3 até R^{11} de modo a formar um sistema de anel condensado que inclui um dos aneis fenilo da porção bifenilo de Fórmula

I, sendo o referido sistema de anel condensado com bifenilo seleccionado a partir de



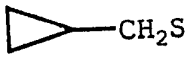
e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

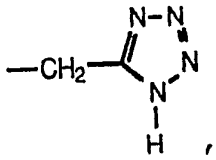
ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

85a. - Método de acordo com a Reivindicação 84, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de C_4H_9(n), $CH_3CH_2CH{=}CH$, C_3H_7(n),

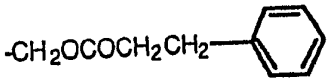
SC_3H_7,  ,  , C_2H_5, $C_5H_{11}(n)$, $C_6H_{13}(n)$,

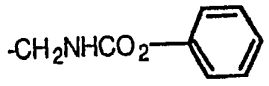
SC_4H_9,  , $CH_3CH{=}CH$ and $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH-$;

em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH, CH_2OCOCH_3, CH_2Cl, Cl, $CH_2OCH(CH_3)_2$, I, CHO,

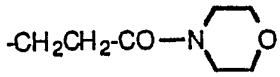
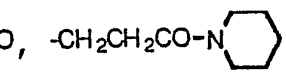
 ,

CH_2CO_2H, $CH(CH_3)CO_2H$, NO_2, Cl,

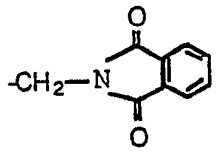
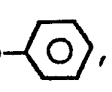
 , $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$,

$-CH_2-NHCO_2C_2H_5$,  , $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2C_3H_7$,

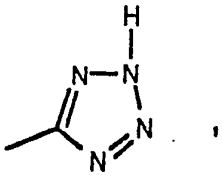
$-CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2C_4H_9$, $-CH_2NHCO_2$-adamantil,
$-CH_2NHCO_2$-(1-naftil), $-CH_2NHCONHCH_3$, $-CH_2NHCONHC_2H_5$,
$-CH_2NHCONHC_3H_7$, $-CH_2NHCONHC_4H_9$, $-CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$,
$-CH_2NHCONH$(1-naftil), $-CH_2NHCONH$(1-adamantil), CO_2H,

 ,  , $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$,

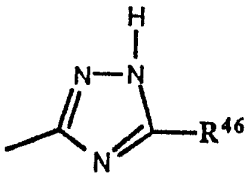
$-CH_2CH_2F$, $-CH_2OCONHCH_3$, $-CH_2OCSNHCH_3$, $-CH_2NHCSOC_3H_7$,

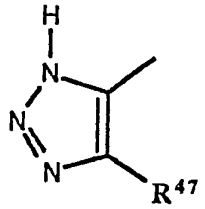
$-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2ONO_2$,  , $-CH_2SH$,  ,

H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; e em que cada um de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, coma a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa um grupo acídico seleccionado a partir de CO_2H, SH, PO_3H_2, SO_3H, $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH,



,





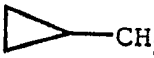
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

86ª. - Método de acordo com a Reivindicação 85, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de C_4H_9(n), $CH_3CH_2CH{=}CH$, C_3H_7(n),

SC_3H_7,  ,  , C_2H_5, C_5H_{11}(n), C_6H_{13}(n),

SC_4H_9,  , $CH_3CH{=}CH$ and $CH_3CH_2CH_2CH{=}CH$-;

em que R^1 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo,

CH_2OCOCH_3, CH_2Cl, Cl, CH_2OCH_3, $CH_2OCH(CH_3)_2$, I, CHO,
CH_2CO_2H, $CH(CH_3)CO_2H$, , $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$,

$-CH_2-NHCO_2C_2H_5$, $-CH_2NHCO_2$  , $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2C_3H_7$,

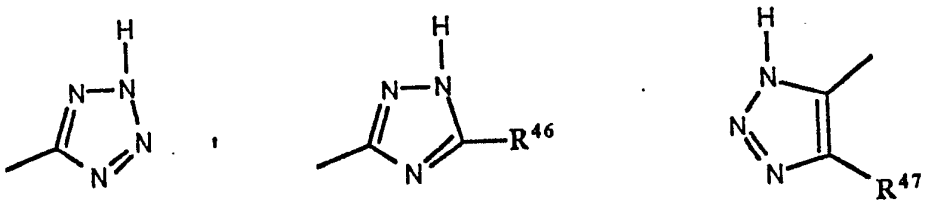
$-CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2C_4H_9$, $-CH_2NHCO_2$-adamantil,
$-CH_2NHCO_2$-(1-naftil), $-CH_2NHCONHCH_3$, $-CH_2NHCONHC_2H_5$,
$-CH_2NHCONHC_3H_7$, $-CH_2NHCONHC_4H_9$, $-CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$,
$-CH_2NHCONH$(1-naftil), $-CH_2NHCONH$(1-adamantil), CO_2H,

$-CH_2CH_2-CO-N$  , $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$,

$-CH_2CH_2F$, $-CH_2OCONHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2SH$ and $-CH_2O-$  ;

em que R^2 é seleccionado a partir de H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; e em que cada um

de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, coma a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa 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 entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

87ª. - Método de acordo com a Reivindicação 85, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que R^0 é seleccionado a partir de C_4H_9(n), $CH_3CH_2CH=CH$, C_3H_7(n),

SC_3H_7,  ,  , C_2H_5, C_5H_{11}(n), C_6H_{13}(n),

SC_4H_9,  , $CH_3CH=CH$ and $CH_3CH_2CH_2CH=CH$-;

em que R^1 é seleccionado a partir de H, Cl, NO_2, CF_3, CH_2OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo,

fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, 1-oxopentilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dimetoxipentilo, hidroxialquilo, halo, difluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1-difluoropropilo, 1,1-difluorobutilo e 1,1-difluoropentilo; em que R^2 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH,

CH_2OCOCH_3, CH_2Cl, Cl, CH_2OCH_3, $CH_2OCH(CH_3)_2$, I, CHO,
CH_2CO_2H, $CH(CH_3)CO_2H$, , $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$,

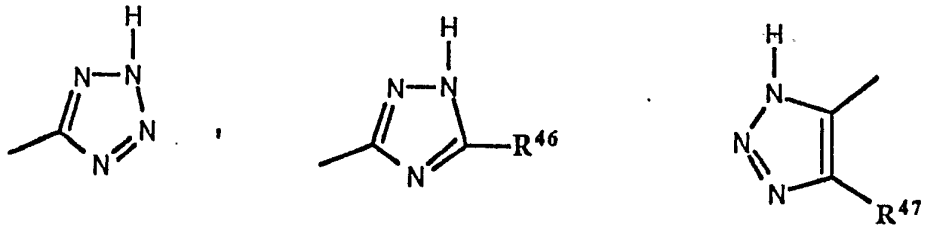
$-CH_2-NHCO_2C_2H_5$, $-CH_2NHCO_2$, $-CH_2NHCO_2CH_3$, $-CH_2NHCO_2C_3H_7$,

$-CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2C_4H_9$, $-CH_2NHCO_2$-adamantil,
$-CH_2NHCO_2$-(1-naftil), $-CH_2NHCONHCH_3$, $-CH_2NHCONHC_2H_5$,
$-CH_2NHCONHC_3H_7$, $-CH_2NHCONHC_4H_9$, $-CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$,
$-CH_2NHCONH$(1-naftil), $-CH_2NHCONH$(1-adamantil), CO_2H,

$-CH_2CH_2-CO-N$  , $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2OCONHCH_3$, -

$CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2SH$ and $-CH_2O-$  ;

em que cada um de entre R^3 até R^{11} é hidrogénio, com a a condição de que pelo menos um de entre R^5, R^6, R^8 e R^9 representa um grupo acídico seleccionado a partir de CO_2H, SH, PO_3H_2, SO_3H, $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH,



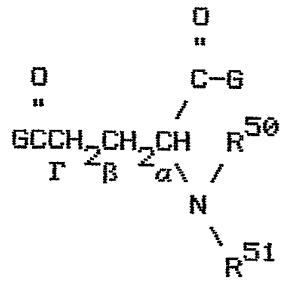
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl, CN, NO_2, CF_3, CO_2CH_3 e SO_2CF_3;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24}, Y e A contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

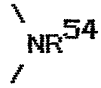
88ª. - Método de acordo com a Reivindicação 77, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido segundo resíduo forma uma ligação amida clivável por enzima do rim com o resíduo do referido composto antagonista de angiotensina II.

89ª. - Método de acordo com a Reivindicação 88, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido segundo resíduo é fornecido por um composto de Fórmula II:



(II)

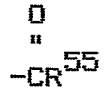
em que cada um de entre R^{50} e R^{51} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo e haloalquilo; e em que G é seleccionado a partir de hidroxilo, halo, mercapto, $-OR^{52}$, $-SR^{53}$ e



em que cada um de entre R^{52}, R^{53} e R^{54} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; com a condição de que o referido composto da Fórmula II é seleccionado de tal modo que ocorra a formação de uma ligação amida clivável na porção carbonilo ligada ao carbono da posição gama do referido composto de Fórmula II.

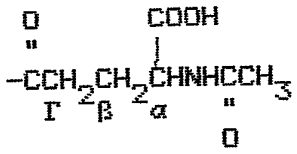
90ª. - Método de acordo com a Reivindicação 89, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada substituinte G é hidroxi.

91ª. - Método de acordo com a Reivindicação 90, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada substituinte G é hidroxi; em que R^{50} é hidrogénio; e em que R^{51} é seleccionado a partir de



em que R^{55} é seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo e clorometilo.

92ª. - Método de acordo com a Reivindicação 91, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido segundo resíduo é:

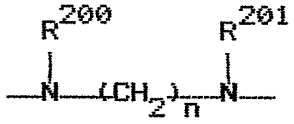


93ª. - Método de acordo com a Reivindicação 77, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido primeiro resíduo é um composto antagonista de angiotensina II contendo uma porção terminal amino primário ou secundário seleccionado a partir de amino e de porções aminoalquilo linear ou ramificado contendos grupos alquilo linear ou ramificado seleccionadas a partir de aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, amino-isopropilo, aminobutilo, amino-sec-butilo, amino-isobutilo, amino-terc-butilo, aminopentilo, amino-isopentilo e amino-neopentilo.

94ª. - Método de acordo com a Reivindicação 77, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido primeiro resíduo é um composto antagonista de angiotensina II contendo uma porção convertível numa porção terminal amino primário ou secundário.

95ª. - Método de acordo com a Reivindicação 94, caracterizado por se utilizar um conjugado em que a referida porção que se pode converter numa porção terminal amino é um grupo ácido carboxílico que pode reagir com uma porção amino de um grupo ligador terminado em diamino de modo a fornecer uma porção terminal amino a qual pode em seguida ser feita ainda reagir com uma porção ácido carboxílico de um composto que fornece o referido segundo resíduo de modo a formar uma ligação amida hidrolisável.

96ª. - Método de acordo com a Reivindicação 95, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula III:

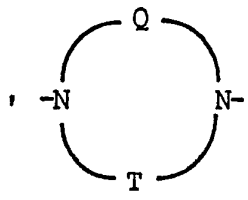


(III)

em que cada um de entre R^{200} e R^{201} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aralquilo, arilo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cianoamino, carboxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo e arilsulfonilo; e em que n é zero ou um número seleccionado a partir de três até sete, inclusive.

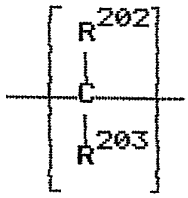
97ª. - Método de acordo com a Reivindicação 96, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada um de entre R^{200} e R^{201} representa hidrogénio.

98ª. - Método de acordo com a Reivindicação 95, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula IV:

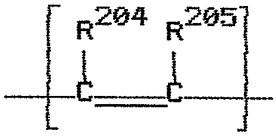


(IV)

em que cada um de entre Q e T representa um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de

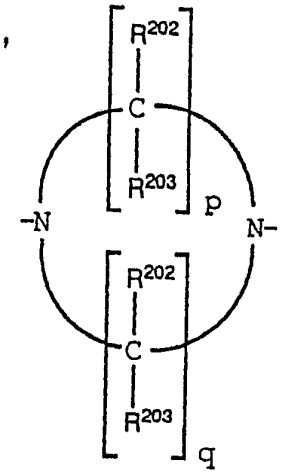


e



em que cada um de entre R^{202} até R^{205} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo, alcanoilo, alquenilo, cicloalquenilo e alquinilo.

99a. - Método de acordo com a Reivindicação 98, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula V:



(V)

em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, fenalquilo,

fenilo, alcoxi, benziloxi, fenoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, halo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanoilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir de um até seis, inclusive; com a condição de que quando cada um de entre R^{202} e R^{203} é seleccionado a partir de halo, hidroxi, amino, monoalquilamino e dialquilamino, então o carbono ao qual R^{202} ou R^{203} está ligado na Fórmula V não é adjacente a um átomo de azoto da Fórmula V.

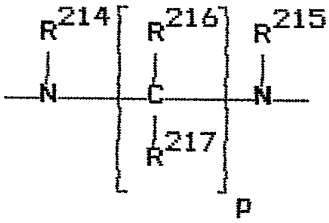
100ª. - Método de acordo com a Reivindicação 99, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxi, alquilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanoilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir de dois até quatro, inclusive.

101ª. - Método de acordo com a Reivindicação 100, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, amino, monoalquilamino e carboxilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir dos números dois e três.

102ª. - Método de acordo com a Reivindicação 101, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada um de entre R^{202} e R^{203} representa hidrogénio; e em que cada um de entre p e q representa dois.

103ª. - Método de acordo com a Reivindicação 95, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido

grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula VI:



(VI)

em que cada um de entre R^{214} até R^{217} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cianoamino, carboxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo e arilsulfonilo; e em que p representa um número seleccionado a partir de um até seis, inclusive.

104ª. - Método de acordo com a Reivindicação 103, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada um de entre R^{214} e R^{215} representa hidrogénio; em que cada um de entre R^{216} e R^{217} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, fenalquilo, fenilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo e carboxialquilo; e em que p representa dois ou três.

105ª. - Método de acordo com a Reivindicação 104, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada um de entre R^{214} e R^{215} representa hidrogénio; em que cada um de entre R^{216} e R^{217} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; e em que p representa dois.

106ª. - Método de acordo com a Reivindicação 105, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada um de

entre R^{214}, R^{215}, R^{216} e R^{217} representa hidrogénio; e em que p representa dois.

107ª. - Método de acordo com a Reivindicação 86, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido antagonista de angiotensina II é o ácido 4'-[2-butil-5-cloro-4--(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico.

108ª. - Método de acordo com a Reivindicação 107, caracterizado por se utilizar um conjugado que é a 5-[[4'-[2-butil-5-cloro-4-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

109ª. - Método de acordo com a Reivindicação 107, caracterizado por se utilizar um conjugado que é a N^2-acetil-N--[[2-butil-5-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-imidazol-4-il]metil]-L-glutamina.

110ª. - Método de acordo com a Reivindicação 107, caracterizado por se utilizar um conjugado que é a 5-[2-butil-5--cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H--imidazol-4-il]acetil-hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

111ª. - Método de acordo com a Reivindicação 87, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido antagonista de angiotensina II é o ácido 4'-[2-butil-4-cloro-5--(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico.

112ª. - Método de acordo com a Reivindicação 111, caracterizado por se utilizar um conjugado que é a

5-[[4'-[2-butil-4-cloro-5-(hidroximetil)-1H-imidazol-1-ilmetil][-1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

113ª. - Método de acordo com a Reivindicação 111, caracterizado por se utilizar um conjugado que é a N^2-acetil-N--[[2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]-metil]-1H-imidazol-5-il]metil]-L-glutamina.

114ª. - Método de acordo com a Reivindicação 111, caracterizado por se utilizar um conjugado que é a 5-[2-butil--4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H--imidazol-5-il]acetil-hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

Lisboa, 12 de Agosto de 1991

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

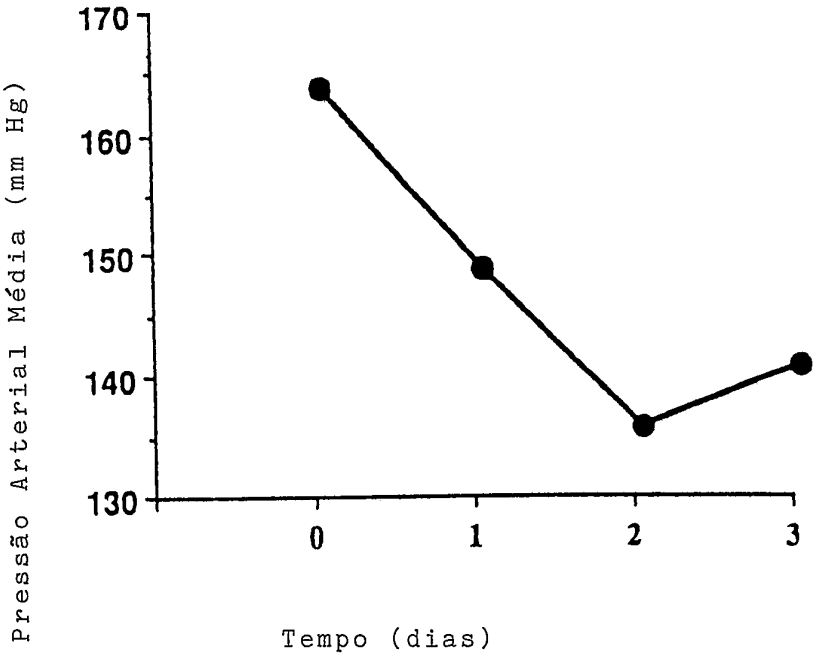

Infusão Crónica de Conjugado do Exemplo #81
Pressão Arterial Média (mm Hg)
170
160
150
140
130
0
1
2
3
Tempo (dias)

FIG. 1

Resposta Pressora Aguda a Angiotensina II Durante a Infusão Crónica de Conjugado do Exemplo #81

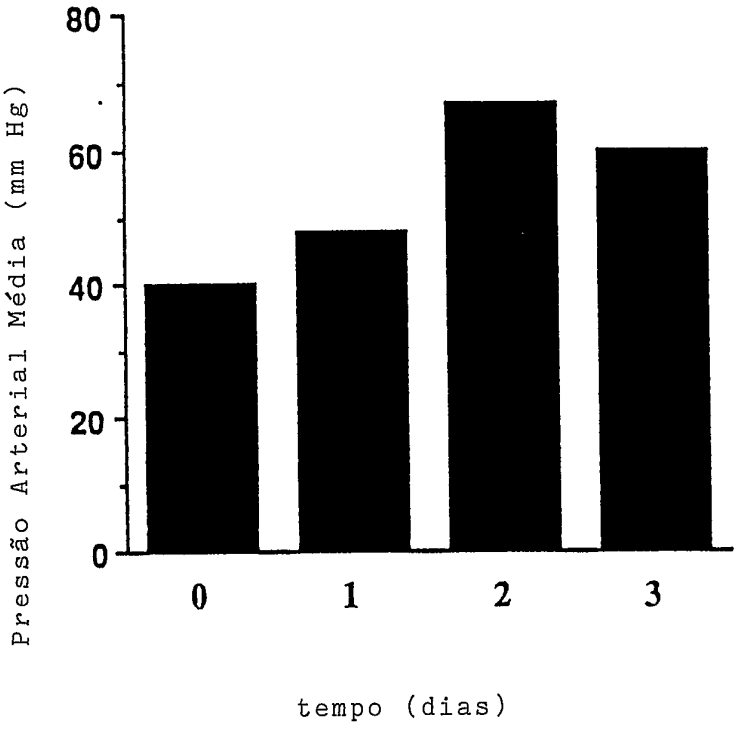


FIG. 2

PORTUGAL

Respostas de Excreção Urinária de Sódio
à Infusão Aguda de Angiotensina II

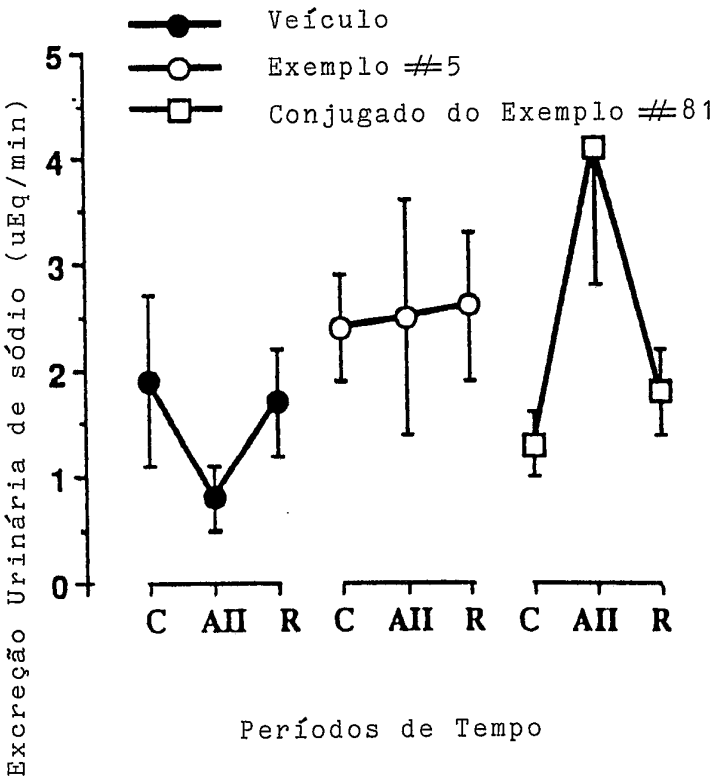


FIG. 3

Respostas da Pressão Arterial Média à
Inclusão Aguda de Angiotensina II

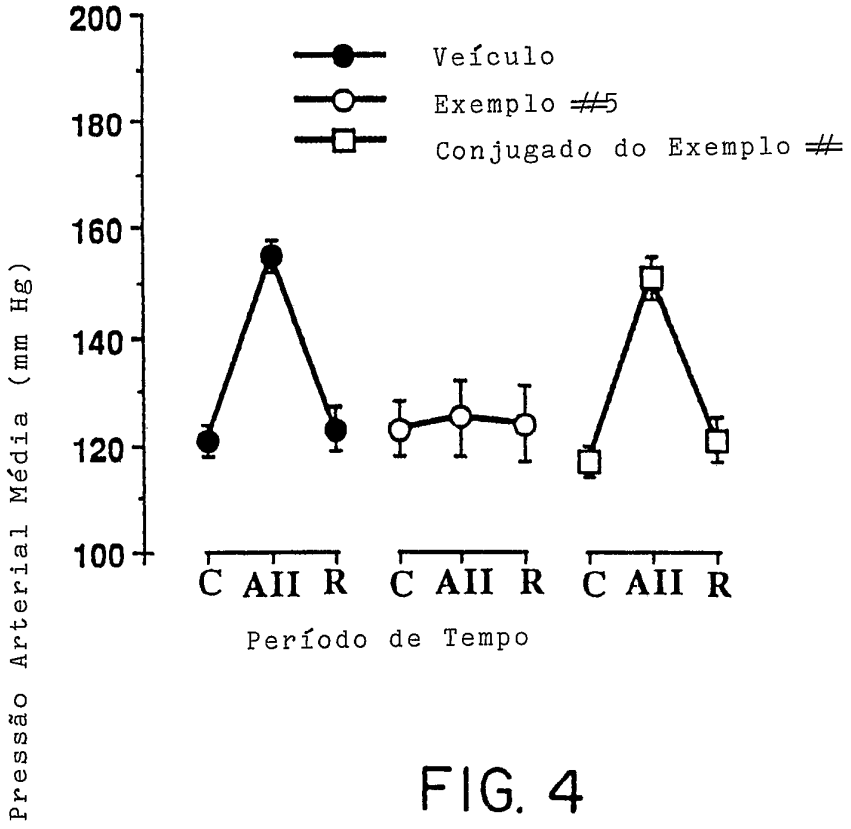


FIG. 4