

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.807

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

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS SELECTIVOS RENAIAS ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, CONTENDO UM RESÍDUO PROVENIENTE DE UM COMPOSTO BIFENILMETIL-1H-SUBSTITUÍDO-1,2,4-TRIAZOLE, ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO"

INVENTORES: DAVID B. BEITZ e ROBERT E. MANNING

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. 28 de Agosto de 1990 e 26 de Agosto de 1991, sob os nos. 07/574.314 e PCT/US91/05897 nos E.U.A.

G. D. SEARLE & CO.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE CONJUGADOS SELECTIVOS RENAIIS ANTAGONISTAS DE ANGIOTENSINA II, CONTENDO UM RESÍDUO PROVENIENTE DE UM COMPOSTO BIFENILMETIL-1H-SUBSTITUÍDO-1,2,4-TRIAZOLE, ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO"

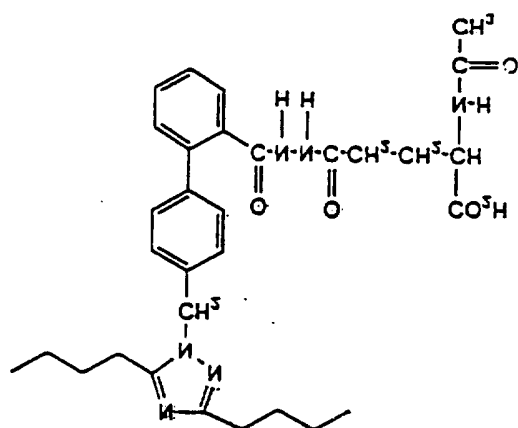
=====

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-triazole, dos quais a 5-[[4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil-hidrazida do ácido N-acetilglutâmico 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.

Pedido de Patente Afim

Este pedido de patente é uma continuação em parte do Pedido de Patente dos E.U.A. No. de Série 07/574 314 apresentado em 28 de Agosto de 1990.

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 pressão/volume e na expressão da hipertensão. A activação da cascata renina-angiotensina começa com a secreção 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 angiotensina 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 Saralasin) 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 et 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 químicamente. A clivagem da droga relativamente 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 vivo por meio de clivagem enzimática específica por Γ -glutamil-transpeptidase [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. Orłowski 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 relativamente ao rim e aumentar o fluxo sanguíneo renal, a filtração glomerular e a excreção 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. Pharmacol.,

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 ratas durante um período de quatro dias.

A Fig. 2 representa um gráfico que mostra a resposta pressora à angiotensina II por meio de administração de um conjugado do invento a ratas durante um período de quatro dias.

A Fig. 3 representa um gráfico que mostra a variação no ritmo cardíaco depois da administração intravenosa de um conjugado do invento a ratas durante um período de quatro dias.

Descrição do Invento

O tratamento das perturbações circulatórias, as quais incluem perturbações cardiovasculares, tais como hipertensão crônica, 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 segundo 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.

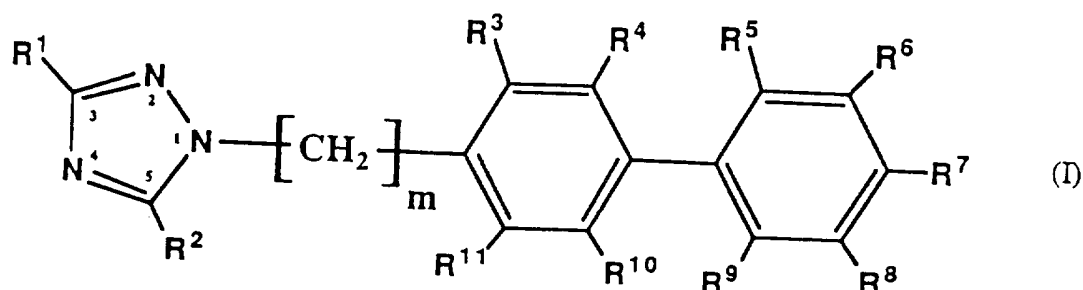
O resíduo que proporciona o primeiro componente pode ser caracterizado como o resíduo "activo antagonista de AII". Este resíduo "activo" pode ser proporcionado por meio de um composto tendo uma actividade antagonista de AII ou por meio de um metabolito de tal composto tendo actividade antagonista de 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

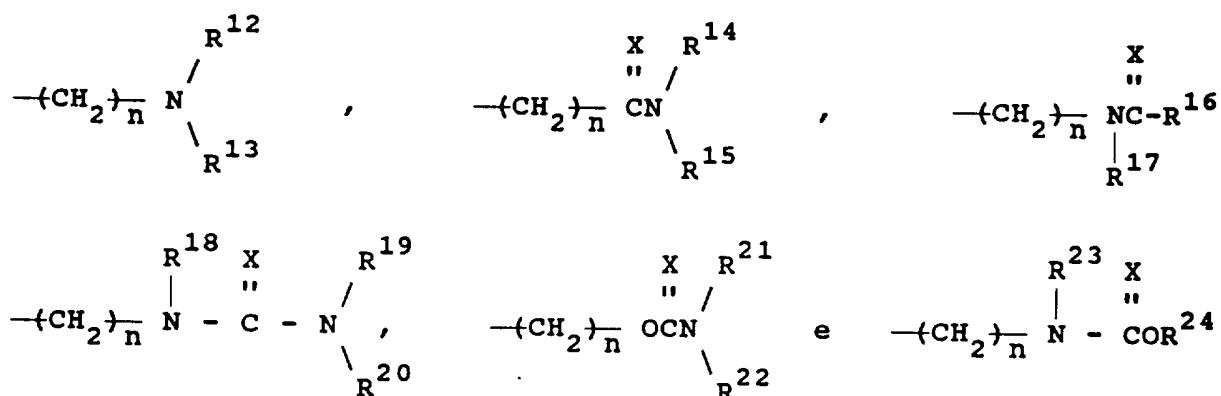
O primeiro resíduo do conjugado pode ser seleccionado a partir de qualquer classe de compostos, ou de seus metabolitos, tendo actividade antagonista de angiotensina II. Um exemplo de uma de tais classes compostos antagonistas de angiotensina II é proporcionada por uma classe de compostos bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole 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^1 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alc oxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alc oxicarbonilo, alqu enilo, cicloalqu enilo, alqu inilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alc oxicarbonilalquilo, aralc oxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alc oxicarboniloxi, 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^1 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;

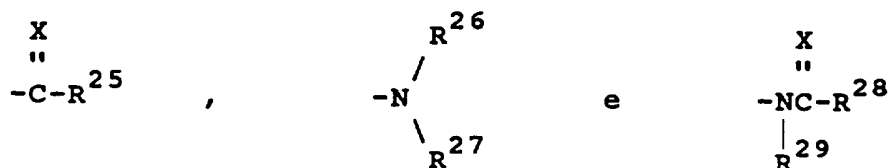
e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:



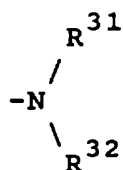
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive, e em que A representa um grupo acídico seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente 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,

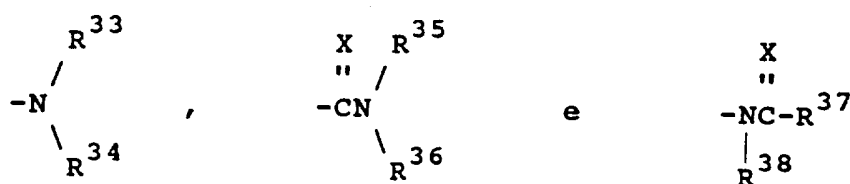
aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino ou amido da fórmula:



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e R^{29} 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^{25} , 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 farmacêuticamente 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 quais um componente clivável pode ser seleccionado, são todos caracterizados por possuírem 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. Também especialmente úteis são os compostos tendo um dos substituintes R^1 e R^2 seleccionados a partir de grupos alquilcarbonilo, monoalcoxialquilo, dialcoxialquilo e difluoroalquilo. Quando o substituinte seleccionado para R^1 e R^2 é difluoroalquilo, então é particularmente útil que ambos os átomos de fluoro do grupo difluoroalquilo vão substituir o átomo de carbono do grupo difluoroalquilo ligado às posições R^1 ou R^2 do anel triazole. Tal grupo difluoroalquilo pode ser caracterizado como um "grupo difluoroalquilo difluoro-substituído no carbono alfa", ou como um "grupo alquilo alfa, alfa-difluoro-substituído". Quando o substituinte seleccionado para R^1 ou R^2 é monoalcoxialquilo ou dialcoxialquilo, então é particularmente útil relativamente ao grupo alcoxi único ou aos dois grupos alcoxi, respectivamente, irem substituir o átomo de carbono do substituinte seleccionado, o qual está ligado às posições R^1 ou R^2 do anel triazole. Tais grupos alcoxialquilo podem ser caracterizados como "grupos alcoxialquilo monoalcoxi- ou dialcoxi-substituídos no carbono alfa", respectivamente, ou

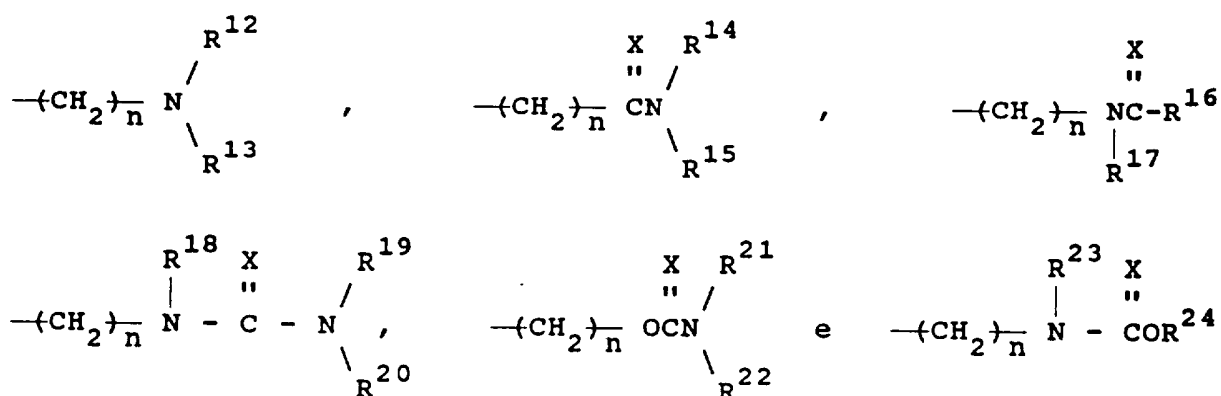
"grupos alquilo alfa-monoalcoxi-substituídos ou alfa,alfa-dialcoxi-substituídos", respectivamente. Quando o substituinte seleccionado é alcóxicarbonilo, então é particularmente útil relativamente ao grupo carbonilo estar ligado nas posições R^1 ou R^2 do anel triazole. Tal grupo alquilcarbonilo pode ser caracterizado como "um grupo alquilo alfa-oxo-substituído" e pode ser exemplificado pelos substituintes 1-oxoetilo, 1-oxopropilo e 1-oxobutilo. Quando compostos de Fórmula I contêm qualquer destes grupos R^1 ou R^2 substituídos no carbono alfa, particularmente úteis, anteriormente mencionados, na posição três ou cinco do anel triazole, é preferido que tal grupo particularmente útil esteja ligado à posição três, isto é, como um substituinte R^1 .

A frase "grupo ácido seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio ácido", tal como utilizada para definir a porção $-Y_nA$, tem por objectivo englobar grupos químicos que, quando ligados a qualquer das posições R^3 a R^{11} da Fórmula I, conferem carácter ácido ao composto de Fórmula I. "Carácter ácido" 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 ácido 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 sete. Um exemplo de um grupo ácido contendo pelo menos um átomo de hidrogénio ácido 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". Exemplos 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^1 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilalquilo, 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^1 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;

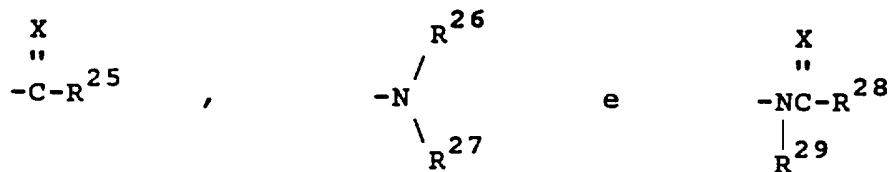
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

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:

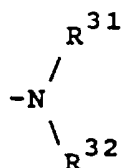


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive; e em que A representa um grupo ácido seleccionado a partir de ácidos contendo um ou mais átomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e em que o referido grupo ácido é seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio ácido, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções ácidas; 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;

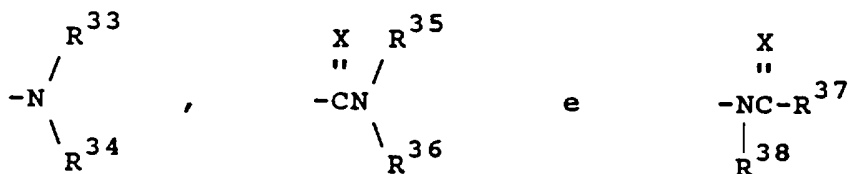
e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24} , Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alquenilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, 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 cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e R^{29} 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^{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, alcanoilo, alcoxycarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{25} , 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;

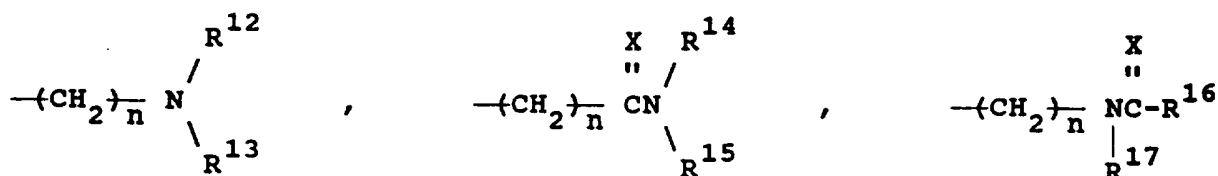
em que cada um de R^{33} até R^{38} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

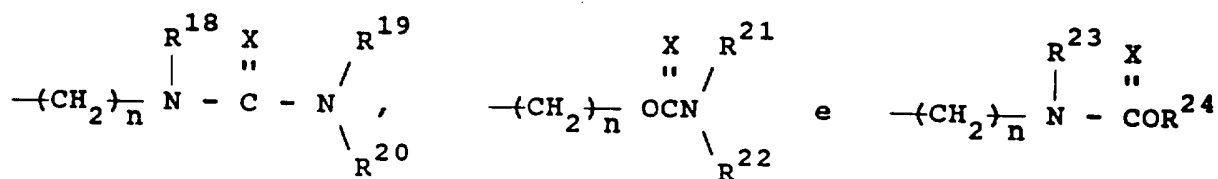
com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24} , Y e A contem uma porção amino terminal primário ou

secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautômero 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^1 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonilo, alcoxycarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilalquilo, 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^1 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;

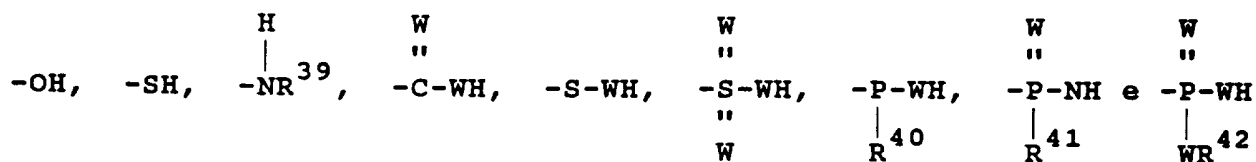
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

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:

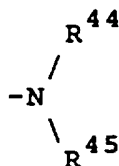


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive;

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:

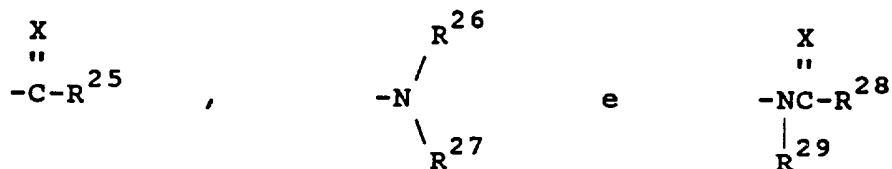


em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete 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 bioisómero 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 contém 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;

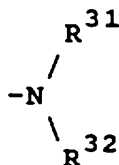
em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, arilo e aralquilo;

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, alcóxicarbonilo, 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 cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e

R^{29} 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;

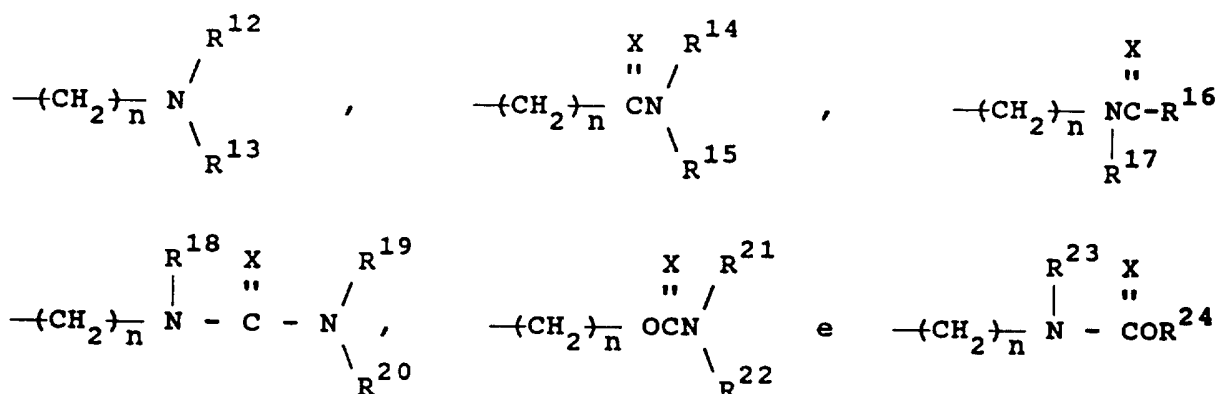
em que cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, 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 farmacêuticamente 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^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, alquilcarboniloxi-
alquilo, alcóxicarbonilalquilo, aralcóxicarbonilalquilo, aral-
quilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptoalquilo,
alcóxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, ariltio, aral-
quiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo,
aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido,
ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroal-
quilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroalquilcarbonilal-
quilo, em que cada um dos referidos grupos que contêm heteroarilo
e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais heteroátomos de anel selec-
cionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e em
que cada um de entre R^1 até R^{11} podem adicionalmente ser indepen-
dentemente 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 selec-
cionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano,

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

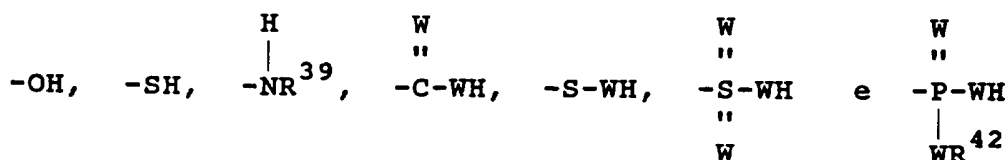
em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, 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:



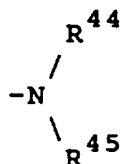
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive;

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 que cada um de entre R^{39} , R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir de 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 bioisómero 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 contém 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, alqueno, arilo e aralquilo;

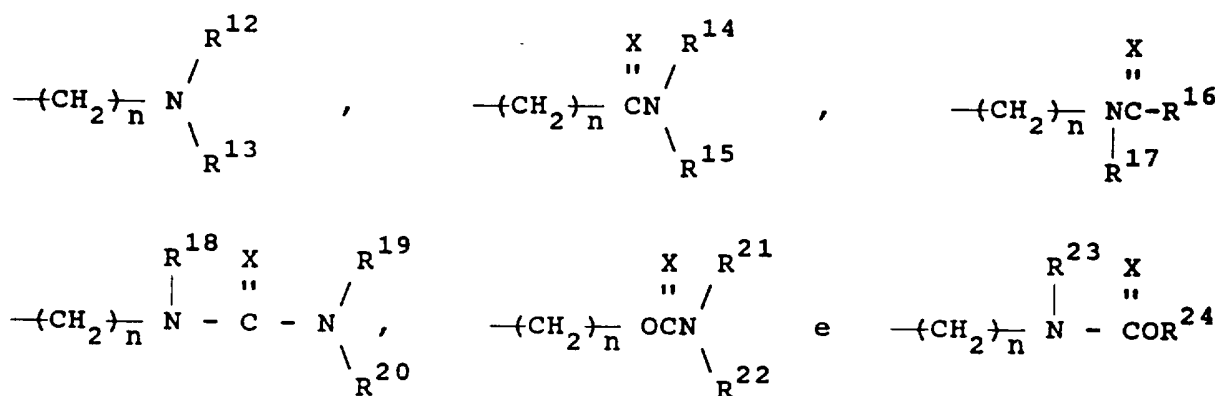
e em que cada um de entre R^1 até R^{11} , Y e A, podem ser substituídos, independentemente, em qualquer posição substituível com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxil, oxo, trifluorometil, difluoroalquilo, alcóxicarbonil, ciano, nitro, alquilsulfonil, haloalquilsulfonil, arilo, aralquilo, alcóxi, arilóxi e aralcóxi;

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 farmacêuticamente 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^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, benzoil, fenóxi, fenoxialquilo, fenalcóxi, feniltio, fenalquiltio, aralcóxi, alcóxialquilo, alquilcarbonil, alcóxicarbonil, alqueno, cicloalqueno, alquinil, ciano,

nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aralcoxycarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxycarboniloxi, 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^1 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;

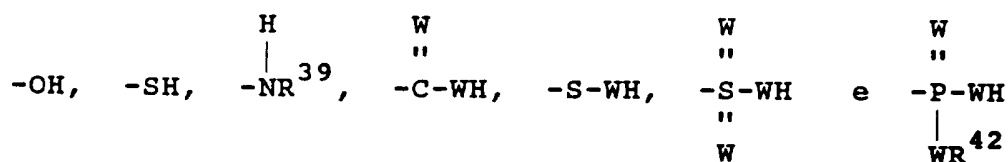
em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo,

halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alqueno, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, mercapto e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

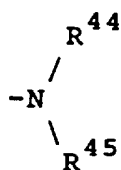
e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser uma porção acídica também independentemente seleccionada a partir de porções acídicas da fórmula:



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 seleccionada 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 bioisómero 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 contém 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;

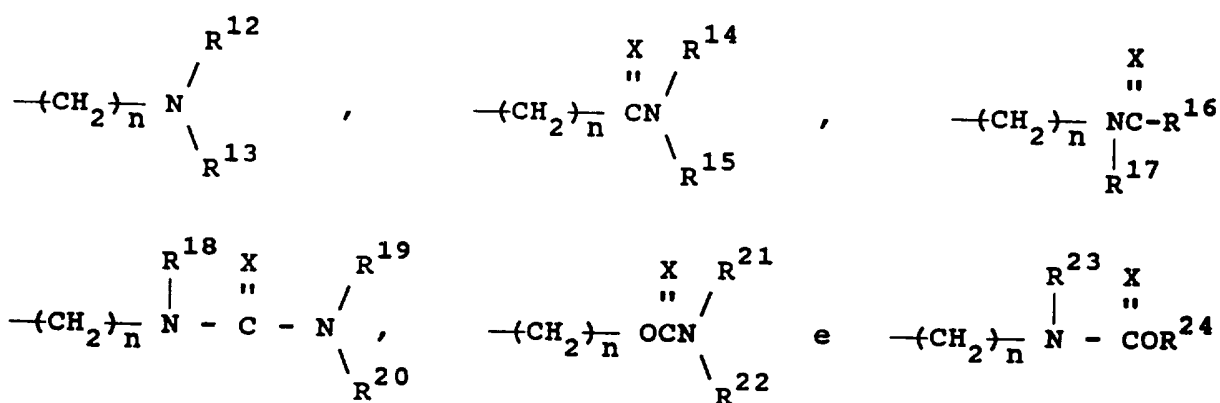
em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, fenilo, fenalquilo e aralquilo;

e em que cada um de entre R^1 até R^{11} , Y e A pode ser substituído, independentemente, em qualquer posição substituível, com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxil, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcóxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcóxi, arilóxi e aralcóxi;

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 tautômero 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 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, fenalquiloxi, feniltio, fenalquiltio, aralcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcoxi-carbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptoalquilo, mercaptocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcovicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, tetrazole, tetrazolealquilo, alquiltio, cicloalquiltio, e radicais amino e amido da fórmula:



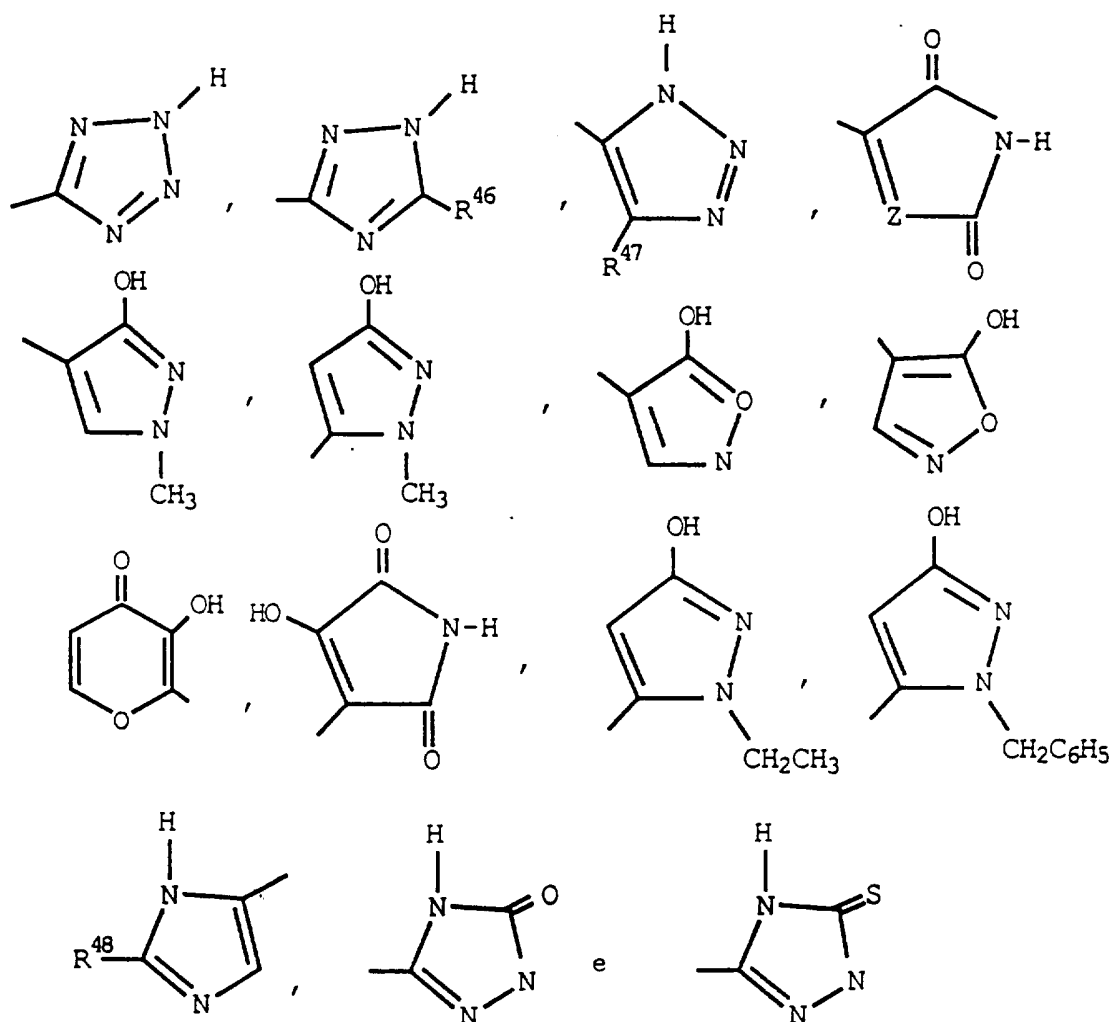
em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre;

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;

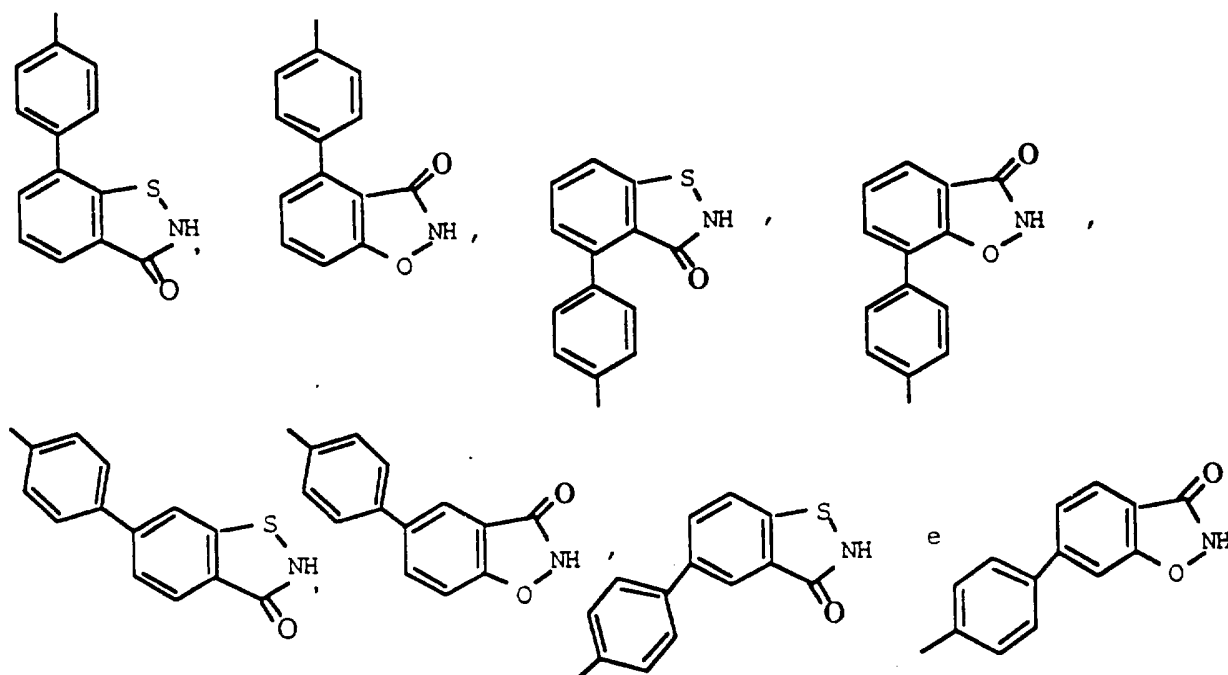
em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcóxicarbonilo, alquenilo, ciano, nitro, 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 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{SH}$, PO_3H_2 , NHSO_2CF_3 , $\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{F}_5$, SO_3H , CONHNH_2 , $\text{CONHNHSO}_2\text{CF}_3$, CONHOCH_3 , $\text{CONHOC}_2\text{H}_5$, CONHCF_3 , OH , CH_2OH , $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, OPO_3H_2 , OSO_3H ,



em que cada um de entre R⁴⁶, R⁴⁷ e R⁴⁸ é independentemente seleccionado a partir de H, Cl, CN, NO₂, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CHF₂, CH₂F, CO₂CH₃, CO₂C₂H₅, SO₂CH₃, SO₂CF₃ e SO₂C₆F₅; em que Z é seleccionado a partir de O, S, NR⁴⁹ e CH₂; em que R⁴⁹ é seleccionado a partir de hidrogénio, CH₃ e CH₂C₆H₅; e em que a referida porção acídica pode ser um grupo acídico heterocíclico ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R³ até R¹¹ de modo a formar um sistema de anel condensado que inclui um dos anéis fenilo da porção bifenilo de Fórmula

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



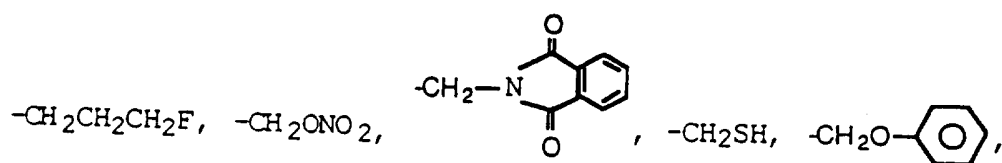
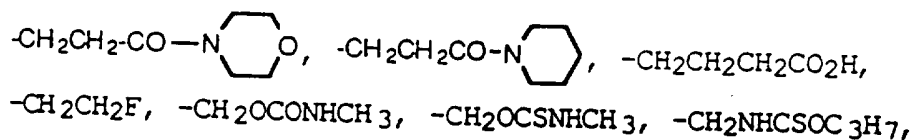
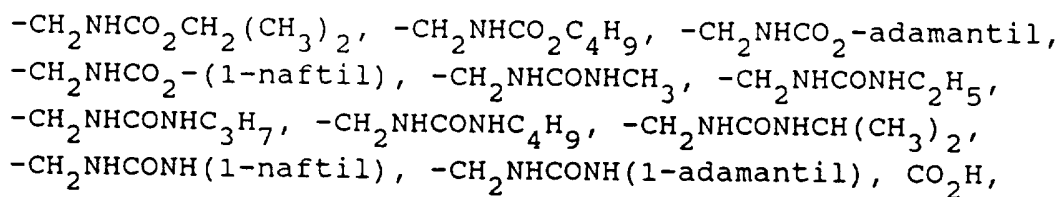
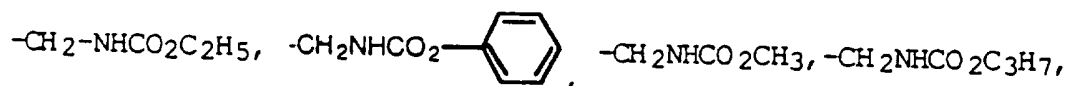
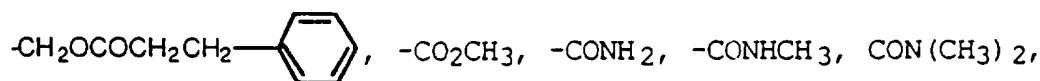
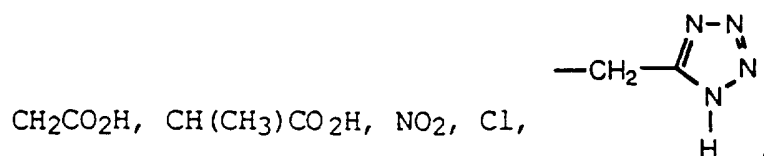
e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas;

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

ou um seu tautômero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

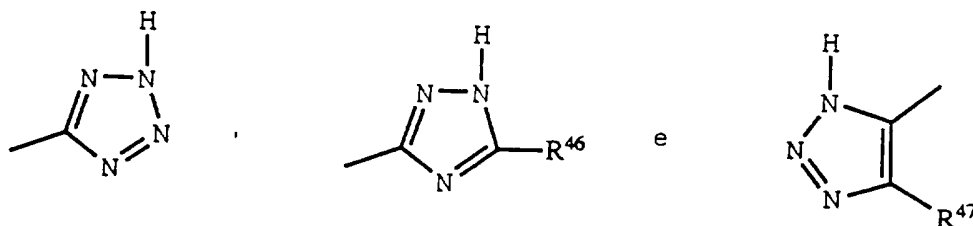
Uma classe de compostos de particular interesse dentro da sub-classe definida pela Fórmula I, consiste naqueles compostos em que m representa um; em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de amino, aminometilo,

aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, CH_2Cl , Cl ,
 $\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, 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-pen-
tilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-
-hexilo, ciclo-hexilmetilo, 1-oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobu-
tilo, 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 ,



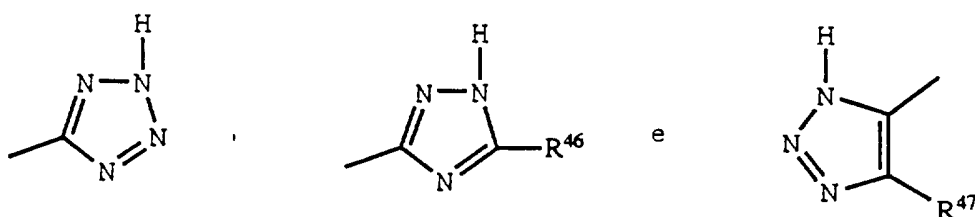
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{11} 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 farmacêuticamente aceitável.

Uma classe de compostos de mais particular interesse dentro da sub-classe definida pela Fórmula I, consiste naqueles compostos em que m representa um; em que R^1 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, 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 etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo,

4-metilbutilo, terc-butilo, n-pentilo e neopentilo; em que cada um de entre R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , e R^{11} é hidrogénio; em um de entre R^5 e R^9 representa hidrogénio e o outro de entre R^5 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 ,

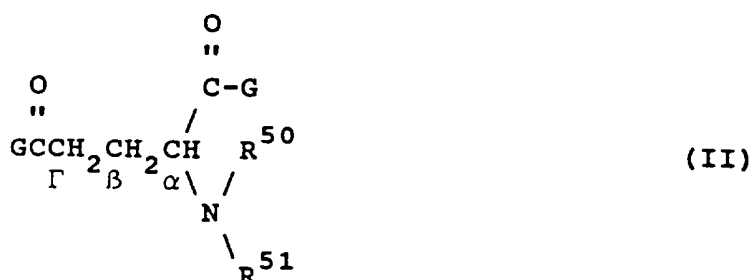


em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{11} 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 farmacêuticamente 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:



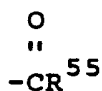
em que cada um de entre R^{50} e R^{51} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alcóxialquilo, hidroxialquilo e haloalquilo; e em que G é seleccionado a partir de hidroxilo, halo, mercapto, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{53}$ e



em que cada um de entre R^{52} , R^{53} e R^{54} é independentemente seleccionado a partir de alquilo; e em que R^{54} pode ser adicionalmente seleccionado a partir de hidrogénio; com a condição da referida ligação clivável se situar dentro de um grupo amida formado entre o primeiro e o segundo resíduos, em que o referido primeiro resíduo tem uma porção amino primário ou secundário terminal proporcionada por um dos referidos substituintes R^1 até R^{11} do referido composto de Fórmula I ou proporcionada por um grupo ligador ligado a um dos referidos substituintes R^1 - R^{11} da Fórmula I, e em que o referido segundo resíduo tem uma porção carbonilo ligada ao carbono da posição gama do referido composto de Fórmula II, em que referida ligação amida é formada a partir da porção amina do referido primeiro resíduo e da porção carbonilo do referido segundo resíduo.

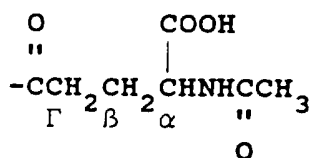
São compostos de Fórmula II mais preferidos, aqueles em que cada G é hidroxilo.

Uma classe de compostos mais altamente preferidas dentro da Fórmula II, consiste naqueles compostos em que cada G é hidroxil; em que R⁵⁰ é hidrogénio; e em que R⁵¹ é seleccionado a partir de



em que R⁵⁵ 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:



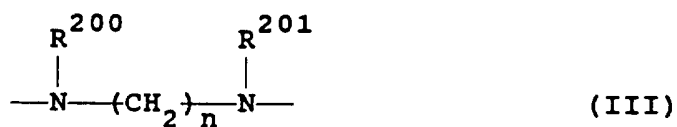
A frase "porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário" caracteriza uma exigência estrutural relativamente à selecção de um composto antagonista de angiotensina II adequado como primeiro resíduo "activo" de um conjugado do invento. 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.

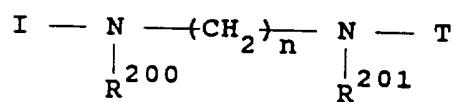
Noutro modelo de realização do invento, o primeiro componente utilizado para formar um conjugado do invento proporciona um primeiro resíduo derivado de um composto antagonista de AII contendo uma porção convertível numa porção terminal amino primário ou secundário. Um exemplo de uma porção que se pode 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:



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 ligados 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 ₂ H ₅	H
4	0	C ₃ H ₇	H
5	0	CH(CH ₃) ₂	H
6	0	C ₄ H ₉	H
7	0	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H
8	0	C(CH ₃) ₃	H
9	0	C ₅ H ₉	H
10	0	C ₆ H ₁₁ (ciclo)	H
11	0	C ₆ H ₅	H
12	0	CH ₂ C ₆ H ₅	H

LIGADOR NO.	n	R ²⁰⁰	R ²⁰¹
13	0	H	CH ₃
14	0	H	C ₂ H ₅
15	0	H	C ₃ H ₇
16	0	H	C _H (CH ₃) ₂
17	0	H	C ₄ H ₉
18	0	H	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
19	0	H	C(CH ₃) ₃
20	0	H	C ₅ H ₉
21	0	H	C ₆ H ₁₃
22	0	H	C ₆ H ₅
23	0	H	CH ₂ C ₆ H ₅
24	0	H	C ₆ H ₁₁ (ciclo)
25	0	C ₆ H ₁₃	H
26	0	CH ₃	CH ₃
27	0	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
28	0	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇

LIGADOR NO.	n	R ²⁰⁰	R ²⁰¹
29	0	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
30	0	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉
31	0	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃
32	0	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃
33	0	C ₅ H ₉	C ₅ H ₉
34	0	C ₆ H ₁₃	C ₆ H ₁₃
35	0	C ₆ H ₁₁ (ciclo)	C ₆ H ₁₁ (ciclo)
36	0	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
37	0	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
38	3	H	H
39	3	CH ₃	H
40	3	H	CH ₃
41	3	C ₆ H ₅	H
42	3	H	C ₆ H ₅
43	3	CH ₃	C ₆ H ₅

LIGADOR NO.	n	R ²⁰⁰	R ²⁰¹
44	3	C ₆ H ₅	CH ₃
45	3	CH ₂ C ₆ H ₅	H
46	3	H	CH ₂ C ₆ H ₅
47	4	H	H
48	4	CH ₃	H
49	4	H	CH ₃
50	4	C ₆ H ₅	H
51	4	H	C ₆ H ₅
52	4	CH ₃	C ₆ H ₅
53	4	C ₆ H ₅	CH ₃
54	4	CH ₂ C ₆ H ₅	H
55	4	H	CH ₂ C ₆ H ₅
56	5	H	H
57	5	CH ₃	H
58	5	H	CH ₃
59	5	C ₆ H ₅	H

LIGADOR NO.	n	R ²⁰⁰	R ²⁰¹
60	5	H	C ₆ H ₅
61	5	CH ₃	C ₆ H ₅
62	5	C ₆ H ₅	CH ₃
63	5	CH ₂ C ₆ H ₅	H
64	5	H	CH ₂ C ₆ H ₅
65	6	H	H
66	6	CH ₃	H
67	6	H	CH ₃
68	6	C ₆ H ₅	H
69	6	H	C ₆ H ₅
70	6	CH ₃	C ₆ H ₅
71	6	C ₆ H ₅	CH ₃
72	6	CH ₂ C ₆ H ₅	H
73	6	H	CH ₂ C ₆ H ₅

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

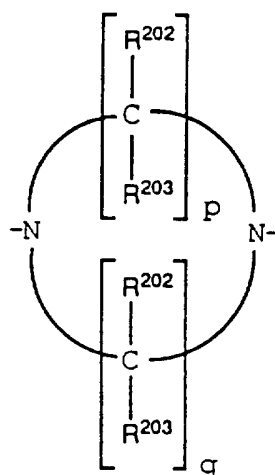


em que cada um de entre Q e T representa um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de



em que cada um de entre R²⁰² até R²⁰⁵ pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, 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:

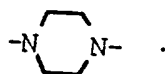


(V)

em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, fenilquilo, fenilo, alcoxi, benziloxi, fenoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, halo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanóilo; 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, hidroxí, 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.

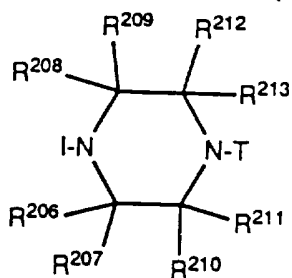
Uma classe de grupos ligadores preferida de Fórmula V consiste em radicais divalentes em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanóilo; e em que cada um de entre p e 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, ciclizados, 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

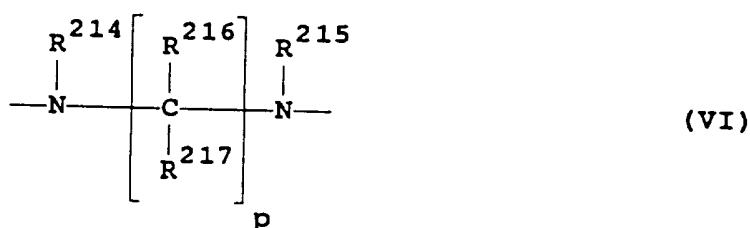


I = inibidor
T = acetil- Γ -glutamilo

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 ₆ H ₅	H	H	H	H	H	H	H
87	H	H	H	H	C ₆ H ₅	H	H	H
88	C ₆ H ₅	H	H	H	C ₆ H ₅	H	H	H
89	C ₆ H ₅	H	H	H	H	H	C ₆ H ₅	H
90	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	H	H	H	H
91	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	H	H	H	H
92	H	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
93	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
94	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H
95	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	H	H

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

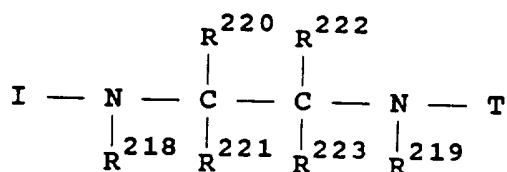


em que cada um de entre R^{214} até R^{217} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aralquilo, arilo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cianoamino, carboxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, 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

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- Γ -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 ₆ H ₅
106	H	H	H	C ₆ H ₅	H	H
107	H	H	H	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅
108	C ₆ H ₅	H	H	H	H	H
109	H	C ₆ H ₅	H	H	H	H
110	H	H	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
111	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H
112	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	H	H
113	H	H	H	H	H	C ₂ H ₅
114	H	H	H	C ₂ H ₅	H	H
115	H	H	H	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅
116	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H
117	H	C ₂ H ₅	H	H	H	H
118	H	H	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
119	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H

LIGADOR NO.	R ²¹⁸	R ²¹⁹	R ²²⁰	R ²²¹	R ²²²	R ²²³
120	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	H
121	CH ₃	H	C ₆ H ₅	H	H	H
122	CH ₃	H	H	H	C ₆ H ₅	H
123	H	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	H
124	H	CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	H
125	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	H	H
126	CH ₃	CH ₃	H	H	H	C ₆ H ₅
127	H	H	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅
128	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
129	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	H	H
130	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	H
131	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
132	CH ₃	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H
133	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
134	H	CH ₃	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H

O termo "hidrogénio" significa um átomo de hidrogénio único (H). Este átomo pode ser ligado, por exemplo, a um átomo de carbono de modo a formar um grupo



ou ligado a um átomo de oxigénio para formar um grupo hidroxilo; ou como outro exemplo, dois grupos hidrogénio podem ser ligados a um átomo de carbono de modo a formar um grupo $-\text{CH}_2-$. 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 ou, preferivelmente, de um a cerca de doze átomos de carbono. Mais preferidos são os radicais "alquilo inferior" tendo de um até cerca de dez átomos de carbono. Os 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. 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(qualsquer) 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 ligado 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 de 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 de 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 difeniletilo. Os termos "benzilo" e "fenilmetilo" são permutáveis. Os termos "ariloxi" e "ariltio" significam, respectivamente, grupos arilo tendo um átomo de oxigênio 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 hidroxí a partir de um ácido orgânico, sendo exemplos de tal radical acetilo e benzoilo. O termo "heteroarilo" compreende sistemas de anéis aromáticos contendo um ou dois heteroátomos seleccionados a partir de oxigênio, 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. O termo "amido" representa um radical que consiste num átomo de azoto ligado a um grupo carbonilo, radical esse que pode adicionalmente estar substituído do modo descrito nesta Memória Descritiva. O radical amido pode ser ligado ao núcleo de um composto do invento através da porção carbonilo ou do átomo de azoto do radical amido. O termo "alquenilalquilo" representa um radical tendo um local de insaturação de dupla ligação entre dois carbonos, e em que o radical pode consistir em apenas dois carbonos ou pode adicionalmente ser substituído com grupos alquilo os quais podem adicionalmente conter insaturação adicional de dupla ligação. Relativamente a qualquer dos radicais anteriormente definidos, os radicais preferidos são aqueles que contêm entre um e cerca de dez átomos de carbono.

Exemplos específicos de grupos alquilo são metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 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. 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, ciclohexilamino-sulfónico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico,

malónico, galactárico e galacturónico. Sais de adição de bases farmacêuticamente 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 farmacêuticamente 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 optica-men-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

convencionais, 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.

O primeiro e o segundo resíduos são proporcionados pelos compostos precursores tendo porções químicas adequadas as quais reagem umas com as outras de modo a formar uma ligação clivável entre os primeiro e segundo resíduos. Por exemplo, o composto precursor de um dos resíduos deverá ter uma porção amino que pode reagir ou uma porção convertível numa porção amino que pode reagir, de modo a que uma ligação amida clivável possa ser formada entre a porção ácido carboxílico e a porção amino.

Os conjugados do invento podem ser preparados utilizando 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 antagonistas de angiotensina II de Fórmula I. Por exemplo, os precursores ésteres de antagonistas de angiotensina II 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 podem ser modificados 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.

Uma família de compostos de Fórmula I antagonistas de angiotensina II específicos, a partir dos quais um primeiro componente adequado do conjugado pode ser seleccionado, consiste em compostos bifenilmetil-1H-substituído-1,2,4-triazole a seguir apresentados tendo uma porção com terminal ácido carboxílico ou uma porção ácido carboxílico modificada de modo a ser uma porção com terminal hidrazida. Todos estes compostos são caracterizados por terem tal ácido carboxílico numa das posições R^5 até R^9 da Fórmula I. Esses compostos tendo uma porção carboxílica terminal podem ser feitos reagir com um dos grupos ligadores anteriormente mencionados, tais como um ligador hidrazina ou piperazina, de modo a fornecer uma porção com terminal amino a qual pode em seguida ser feita reagir com a porção ácido carboxílico de um segundo componente do conjugado, tal como um resíduo de ácido glutâmico, de modo a formar uma ligação clivável por enzima. Exemplos específicos destes compostos são a seguir apresentados:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

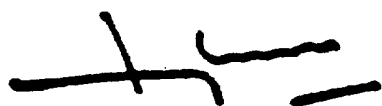
ácido 4'-[[3-butil-5-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4'-[(5-etil-3-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4'-[(5-sec-butil-3-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4'-[(5-isobutil-3-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4'-[(5-terc-butil-3-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4'-[[5-(1-butenil)-3-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4'-[[5-(2-butenil)-3-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4'-[[5-(3-butenil)-3-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4'-[[5-(1-butinil)-3-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4'-[[5-(2-butinil)-3-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

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

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

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

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

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

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

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

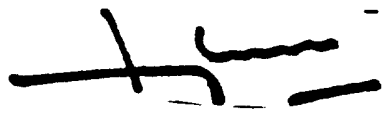
ácido 4'-[[5-(2-butilil)-3-tioetil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4'-[[5-(3-butinil)-3-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Outra família de compostos de Fórmula I antagonistas de angiotensina II específicos, a partir dos quais um primeiro componente adequado do conjugado pode ser seleccionado, consiste em compostos bifenilmetil-1H-substituído-1,2,4-triazole a seguir apresentados tendo uma porção com terminal amino às posições R¹ ou R² da Fórmula I. Tal porção com terminal amino pode ser feita reagir com a porção ácido carboxílico de um segundo componente do conjugado, tal como um resíduo de ácido glutâmico, de modo a formar uma ligação clivável por enzima. Exemplos específicos destes compostos são a seguir apresentados:

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

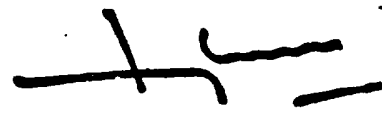
5-[4'-[[(3-isopropil-5-(4-aminofenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminofenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]me-
til][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminofeniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]me-
til][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

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

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]me-
til][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminoetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]me-
til][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]me-
til][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

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

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

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-tria-
zol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-aminofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]me-
til][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

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

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

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

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

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

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

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-aminociclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-tria-
zol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Outra família de compostos de Fórmula I antagonistas de angiotensina II específicos, a partir dos quais um primeiro componente adequado do conjugado pode ser seleccionado, consiste em compostos bifenilmetil-1H-substituído-1,2,4-triazole a seguir apresentados tendo uma porção com terminal ácido carboxílico ligada numa das posições R¹ ou R² da Fórmula I. Esses compostos tendo uma porção carboxílica terminal podem ser feitos reagir com um dos grupos ligadores anteriormente mencionados, tais como um ligador hidrazina ou piperazina, de modo a fornecer uma porção com terminal amino a qual pode em seguida ser feita reagir com a porção ácido carboxílico de um segundo componente do conjugado, tal como um resíduo de ácido glutâmico, de modo a formar uma ligação clivável por enzima. Exemplos específicos destes compostos são a seguir apresentados:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5-[4'-[(5-isobutil-3-carboximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-isobutil-3-carboxietil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-isobutil-3-carboxipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-isobutil-3-carboxibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboxifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboxifeniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboximetilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboximetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboxietilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboxiciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboxiciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboxiciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboximetilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboximetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isobutil-5-(4-carboxietilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-terc-butil-3-carboxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-terc-butil-3-carboximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-terc-butil-3-carboxietil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-terc-butil-3-carboxipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-terc-butil-3-carboxibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboxifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboxifeniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboximetilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboximetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboxietilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboxiciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboxiciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboxiciclo-hexiletal)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboximetilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboximetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-terc-butil-5-(4-carboxietilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-pentil-3-carboxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-pentil-3-carboximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-pentil-3-carboxietil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-pentil-3-carboxipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-pentil-3-carboxibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-
[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]me-
til)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboxifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-
metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboxifeniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-
metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboximetilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-
-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboximetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-
metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboxietilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-
metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboxiciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-
-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboxiciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-
-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboxiciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-
1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboximetilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-
-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboximetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-pentil-5-(4-carboxietilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-isopentil-3-carboxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-isopentil-3-carboximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-isopentil-3-carboxietil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-isopentil-3-carboxipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-isopentil-3-carboxibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboxifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboxifeniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboximetilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboximetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboxietilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboxiciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboxiciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboxiciclo-hexiletal)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboximetilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboximetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-isopentil-5-(4-carboxietilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-hexil-3-carboxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-hexil-3-carboximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-hexil-3-carboxietil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-hexil-3-carboxipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-
[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-hexil-3-carboxibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-
-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-
[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboxifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-
metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboxifeniletal)-1H-1,2,4-triazol-1-il)me-
til][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboximetilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-
-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboximetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-
metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboxietilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)me-
til][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboxiciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-
metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboxiciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-
-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboxiciclo-hexiletal)-1H-1,2,4-triazol-1-
-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboximetilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboximetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-hexil-5-(4-carboxietilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole.

Outra família de compostos antagonistas de angiotensina II específicos do mais alto interesse dentro do âmbito da Fórmula I, a partir dos quais um primeiro componente adequado do conjugado pode ser seleccionado, consiste em compostos bifenilmetil-1H-substituído-1,2,4-triazole terminados em amino a seguir apresentados. Tais compostos são adequados para formar um conjugado com porção ácido carboxílico de um segundo componente do conjugado, tal como um resíduo de ácido glutâmico, de modo a formar uma ligação amida clivável por enzima, por meio de reacção directa ou por meio de reacção através de um ligador contendo diamino do tipo anteriormente mencionado. Estes compostos antagonistas de angiotensina II de Fórmula I do mais alto interesse são a seguir apresentados:

4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

ácido 4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, hidrazida;

ácido 4'-[(5-butil-3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3-butil-5-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-propil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-sec-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-pentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isopentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexilmetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexanoil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxo-2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-fenil-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-fenilmetil-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-benzoil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxo-2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1,1-dimetoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1,1-dimetoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxopropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1-oxobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1-oxopentil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[3-butil-5-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoropentil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-dipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-sec-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-terc-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-pentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isopentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

5-[4'-[(5-butil-3-amino-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminometil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminoetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(3-butil-5-(4-aminofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(3-butil-5-(4-aminofenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(3-butil-5-(4-aminofeniletal)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminoetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexiletal)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminoetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxietil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifeniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxietilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole; e

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxietilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole.

Procedimentos Gerais Sintéticos

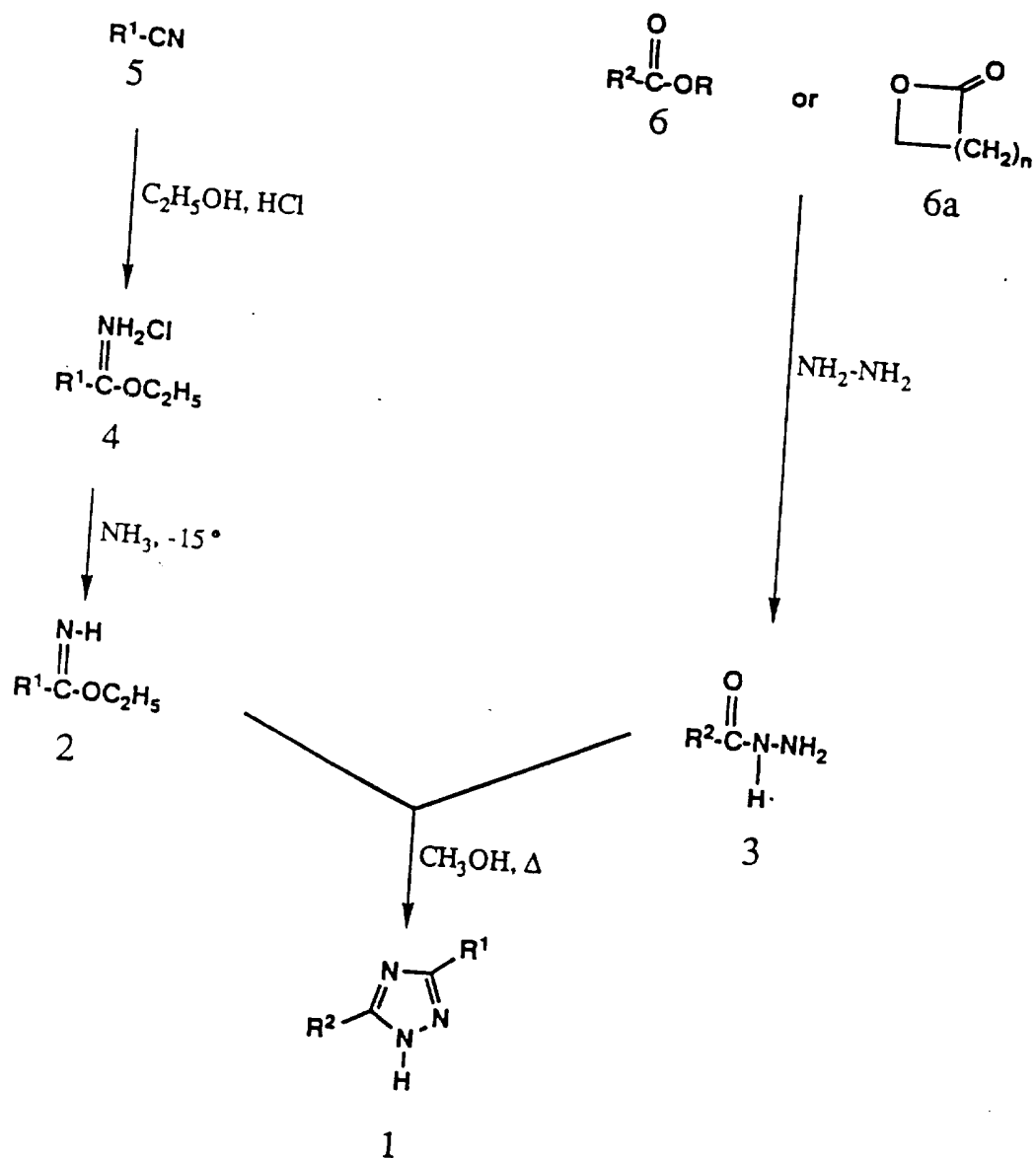
Os conjugados do invento são sintetizados por meio de reacção entre precursores dos primeiros e segundo resíduos. Um de tais precursores tem de conter uma porção ácido reactiva, e o outro precursor tem de conter uma porção amino reactiva, de modo a ser formado um conjugado tendo uma ligação clivável. 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 e outro heteroátomo reactivo seleccionado a partir de O, S e N. Um composto amino adequado poderá ser um composto diamino tal como hidrazina ou ureia. 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.

O composto antagonista de angiotensina II ácido 4'-
-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-ca-
rboxílico pode ser utilizado como composto modelo para ilustrar a
modificação química de um composto contendo ácido carboxílico
para se tornar num precursor contendo amino reactivo para a
síntese de um conjugado do invento. Nos Procedimentos Gerais
Sintéticos gerais que se seguem, são descritos, em primeiro
lugar, nos Esquema I-VI, 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 VII-XII, 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- Γ -glutâmico.

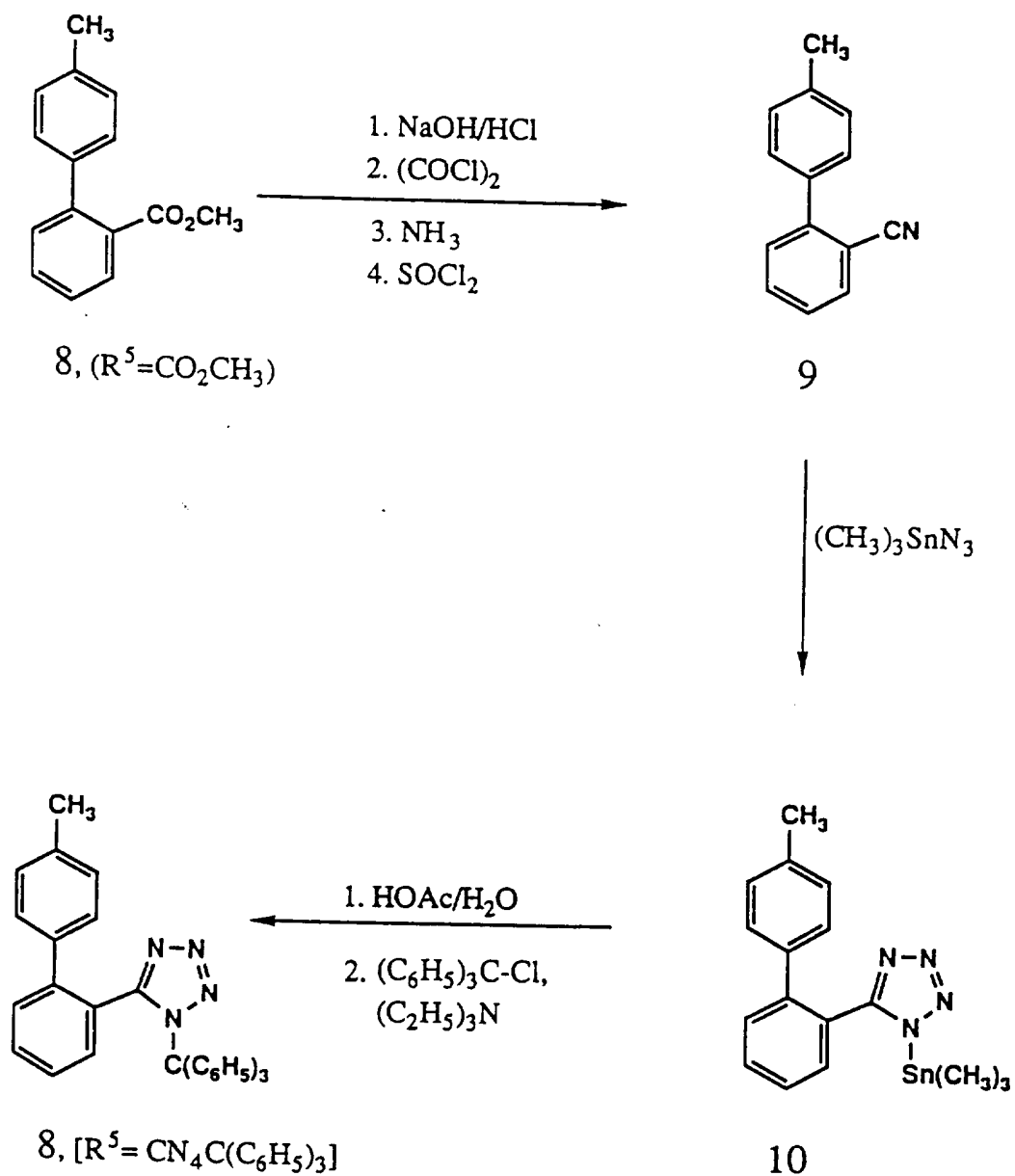
Os conjugados do invento pode ser preparado utilizando precursores de antagonistas de angiotensina II altamente activos de Fórmula I. Exemplos de precursores adequados, menos activos, são o cloreto de ácido, ésteres e amidas de antagonistas de angiotensina II de Fórmula I. Por exemplo, os precursores éster de antagonistas mais activos de angiotensina II, tais como antagonistas de AII do tipo éster dos Exemplos Nos. 1, 34, 35, 67 e 68, bem como antagonistas de AII contendo porções de terminal ácido carboxílico, dos Exemplos Nos. 2, 6, 8, 18-20, 36, 52, 63, 64, 71-72 e 75-78, podem ser feitos reagir de modo a fornecer um intermediário que tem uma porção de terminal amino a qual pode ser feita reagir com derivado de ácido glutâmico de modo a formar um conjugado do invento. Tais precursores ou intermediários, em si mesmo, podem ser antagonistas de AII relativamente fortes, relativamente fracos, ou inactivos. Também, os conjugados do invento podem ser preparados utilizando antagonistas de angiotensina II a que falta uma porção amino ou acídica terminal reactiva. A tais antagonistas de angiotensina II, como mostrado nos Exemplo Nos. 3, 5, 7, 9-16, 21-33, 37-40, 42-51, 53-62, 65, 69-70, 73 e 74, falta uma porção de terminal amino. Estes antagonistas de AII podem ser modificados de modo a conterem uma porção de terminal amino a qual pode em seguida ser ligada a um resíduo glutamilo através de um grupo ligador terminado em diamino, tal como mostrado nas Tabelas I-III.

ESQUEMA I



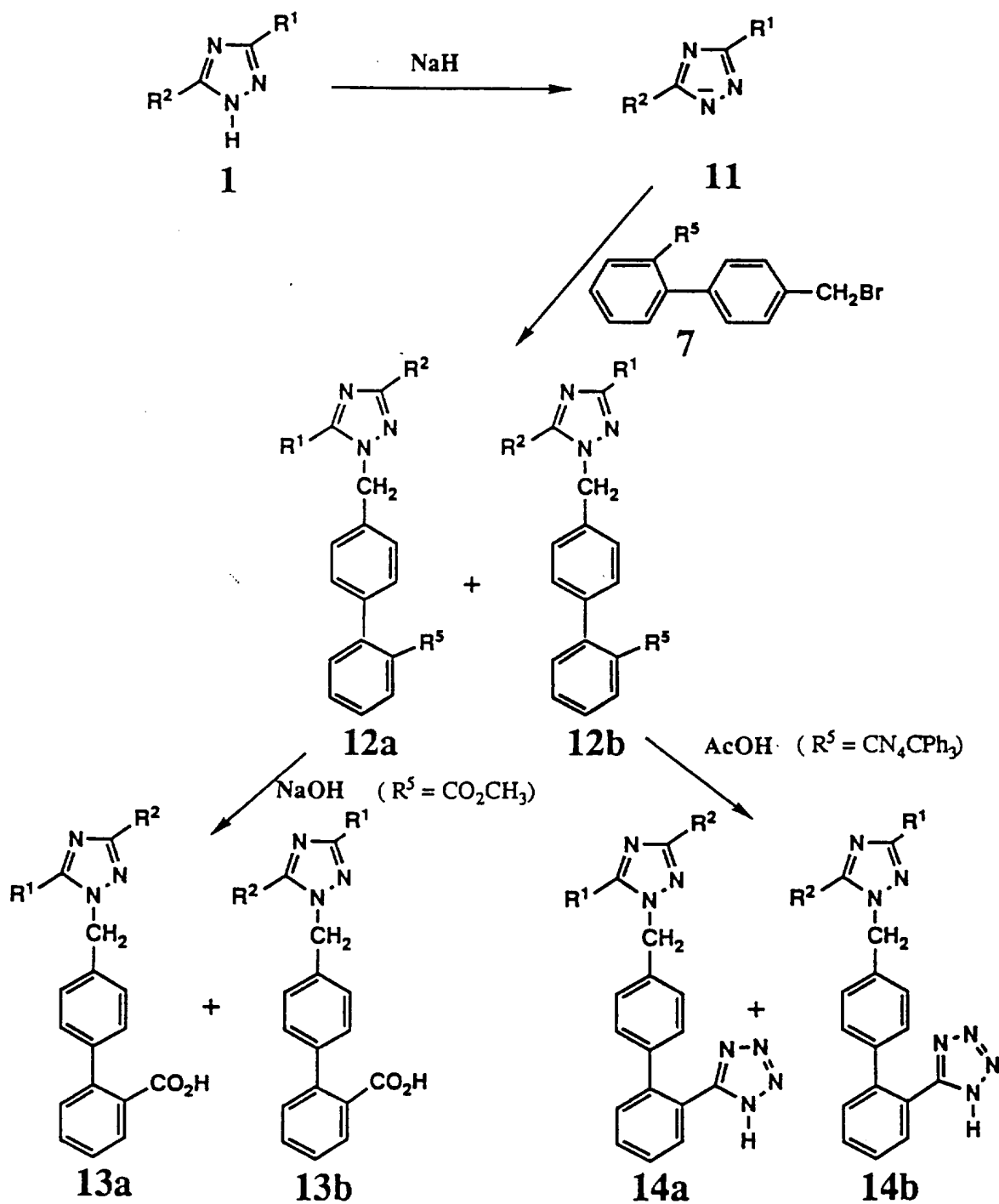
$R = H, CH_3, \text{ ou } C_2H_5$

ESQUEMA III



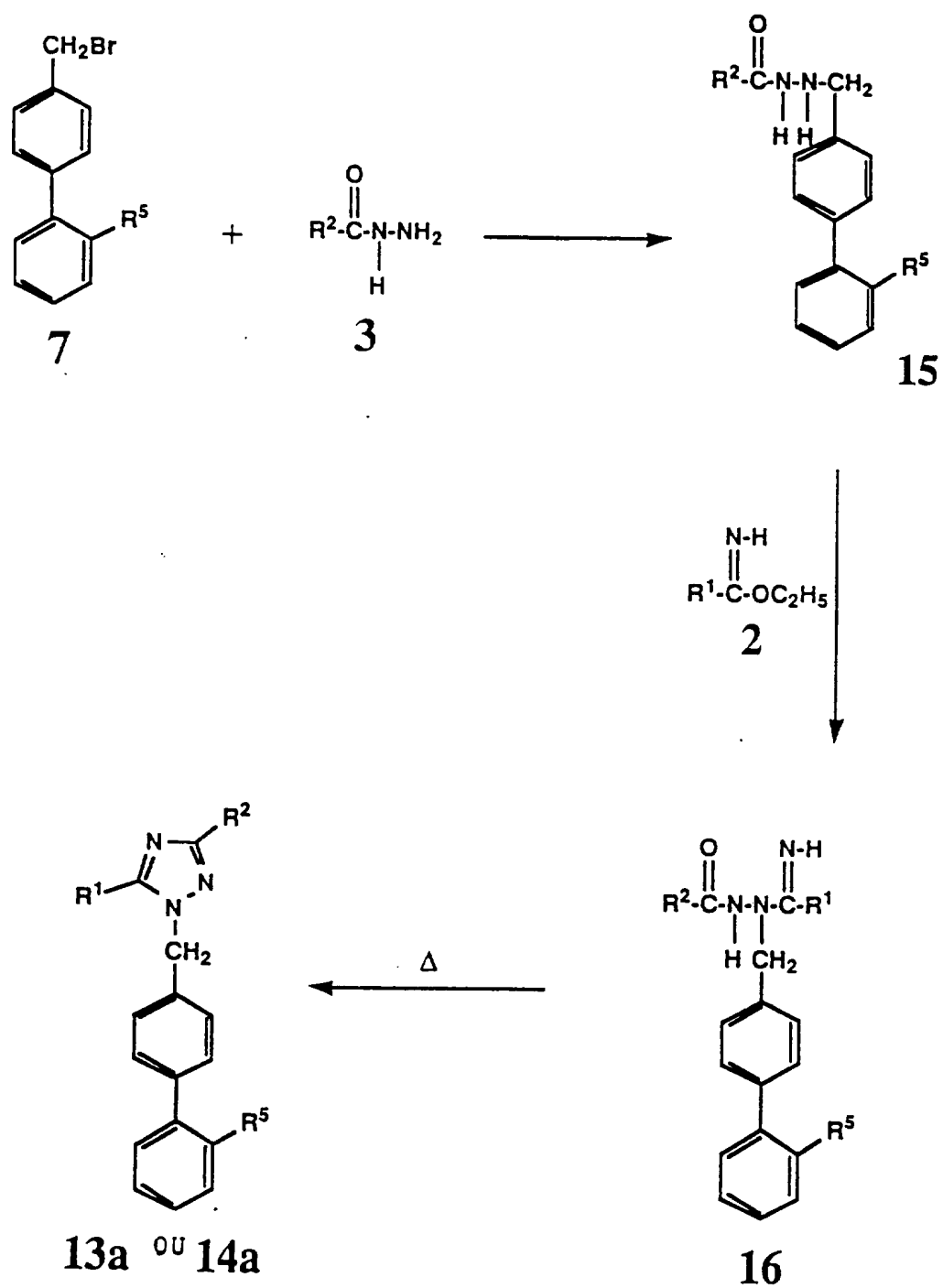
O Esquema Sintético III mostra a preparação do precursor do agente de alquilação 8 em que R^5 é igual a $CN_4C(C_6H_5)_3$ a partir do éster de metilo correspondente 8 ($R^5=CO_2CH_3$). No passo 1, o éster de metilo é convertido no ácido correspondente ($R^5=CO_2H$) ppor meio da acção do hidróxido de sódio/ácido clorídrico. No passo 2, o ácido é convertido no cloreto de ácido correspondente ($R^5=COCl$) por meio da acção do cloreto de oxalilo. No passo 3, o cloreto de ácido é convertido na amida primária correspondente ($R^5=CONH_2$) por meio da acção do amoníaco. No passo 4, a amida é convertida no nitrilo correspondente 9 por meio da acção do cloreto de tionilo ao refluxo. O nitrilo 9 é feito reagir com azeto de trimetilestanho em tolueno ao refluxo de modo a obter-se o tetrazole protegido com trimetilestanho correspondente 10; a desprotecção com ácido acético/água e a reprottecção com cloreto de trifenilmetilo/trietilamina dá origem ao N-tritil-tetrazole 8 ($R^5=CN_4C(C_6H_5)_3$).

ESQUEMA IV



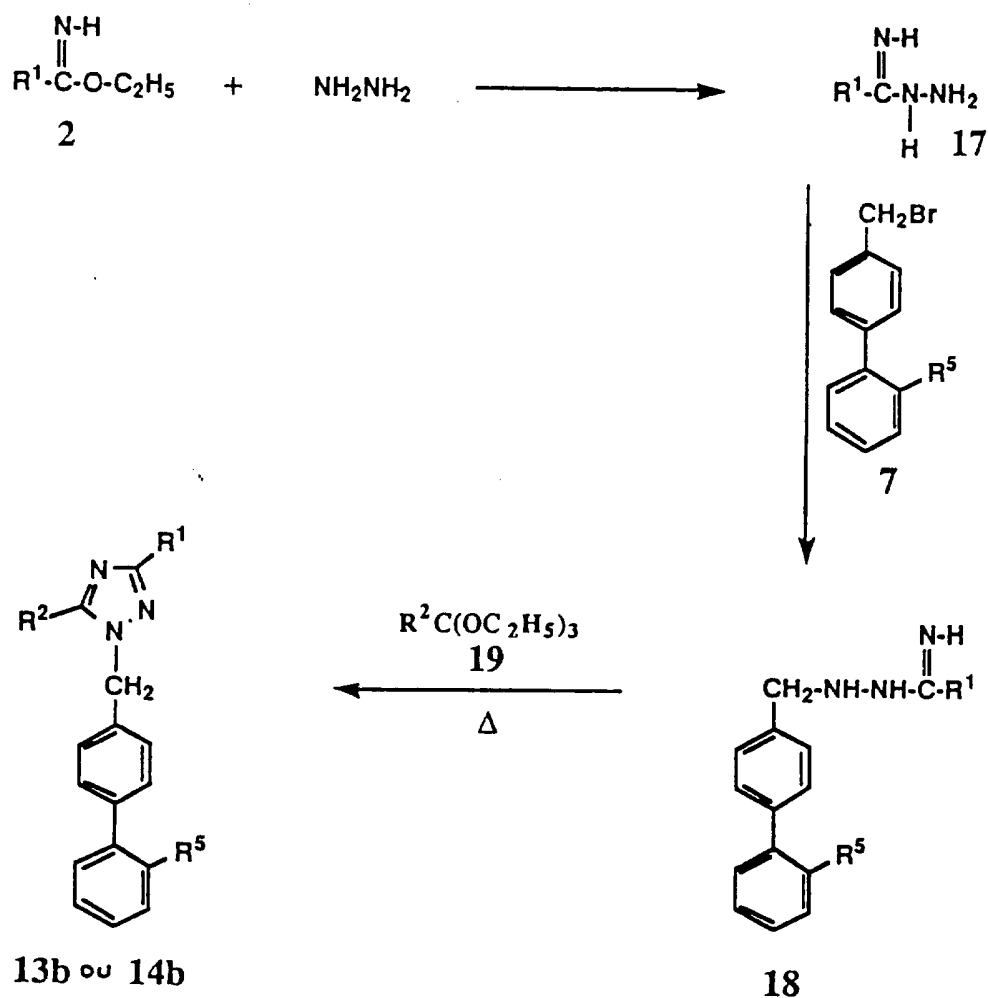
O Esquema Sintético IV mostra a reacção de acoplamento do 1H-1,2,3-triazole 1 com o reagente de alquilação apropriado 7. No primeiro passo, 1 é tratado com uma base, tal como hidreto de sódio, de modo a gerar o anião correspondente 11. O anião 11 é feito reagir com o agente de alquilação 7 de modo a obter-se uma mistura de regioisómeros 12a e 12b. A mistura de isómeros pode ser convertida em misturas dos correspondentes ácidos 13a e 13b ou tetrazoles 14a ou 14b por meio de tratamento com o reagente apropriado. Ou, os isómeros 12a e 12b podem ser separados por meio de métodos cromatográficos, e cada isómero pode ser feito reagir com o reagente apropriado de modo a fornecer o produto final substituído com ácido ou com tetrazole.

ESQUEMA V



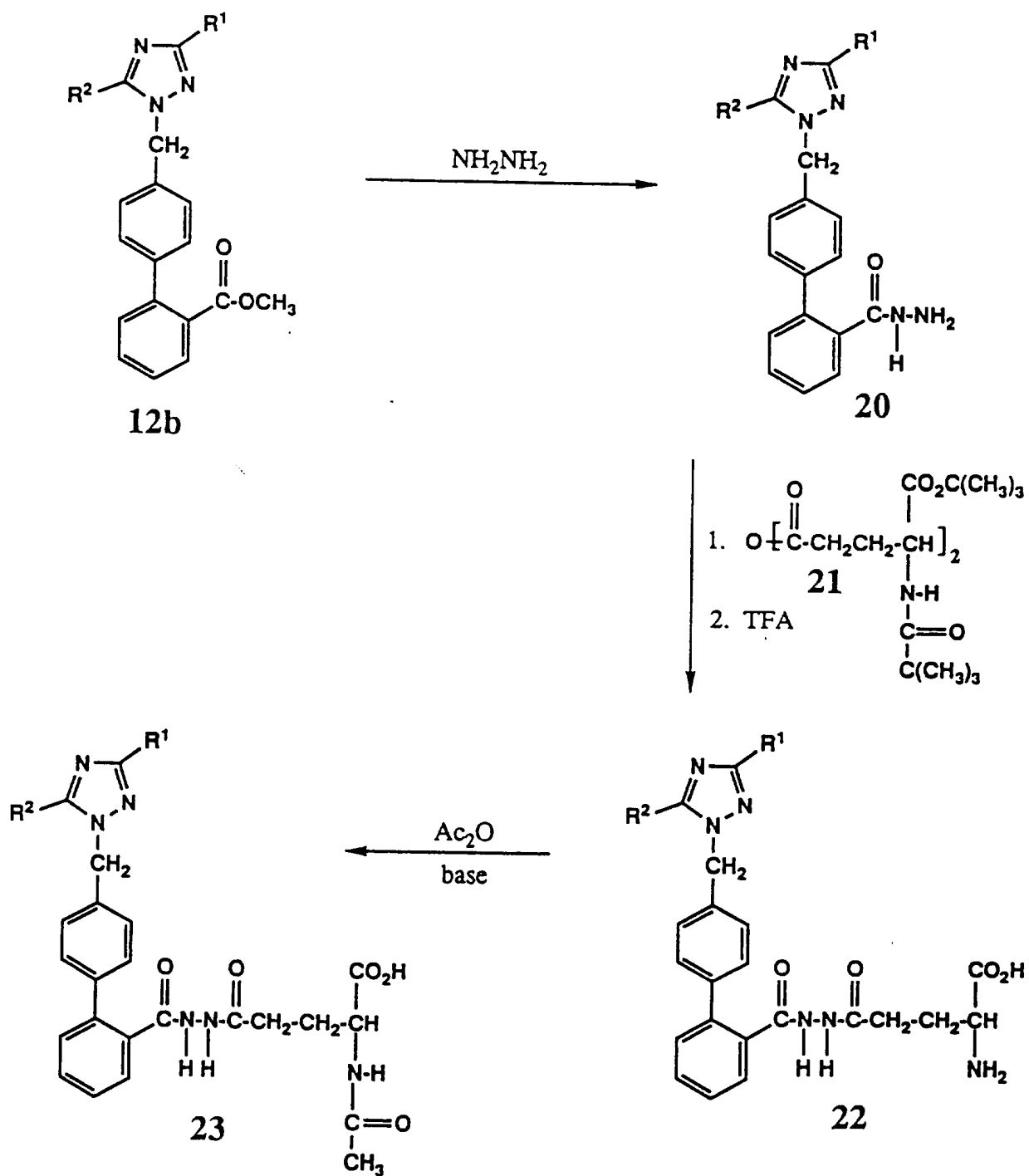
O Esquema Sintético V mostra a síntese regiosseletiva do isômero 13a ou 14a a partir do Esquema IV. No primeiro passo da reacção, um agente de alquilação é feito reagir com uma hidrazida apropriada 3 de modo a fornecer a hidrazida substituída 15. Um imidato 2 é feito reagir com a hidrazida 15 de modo a fornecer o intermediário 16, o qual cicliza depois de aquecimento de modo a fornecer o composto produto correspondente 13a ou 14a.

ESQUEMA VI



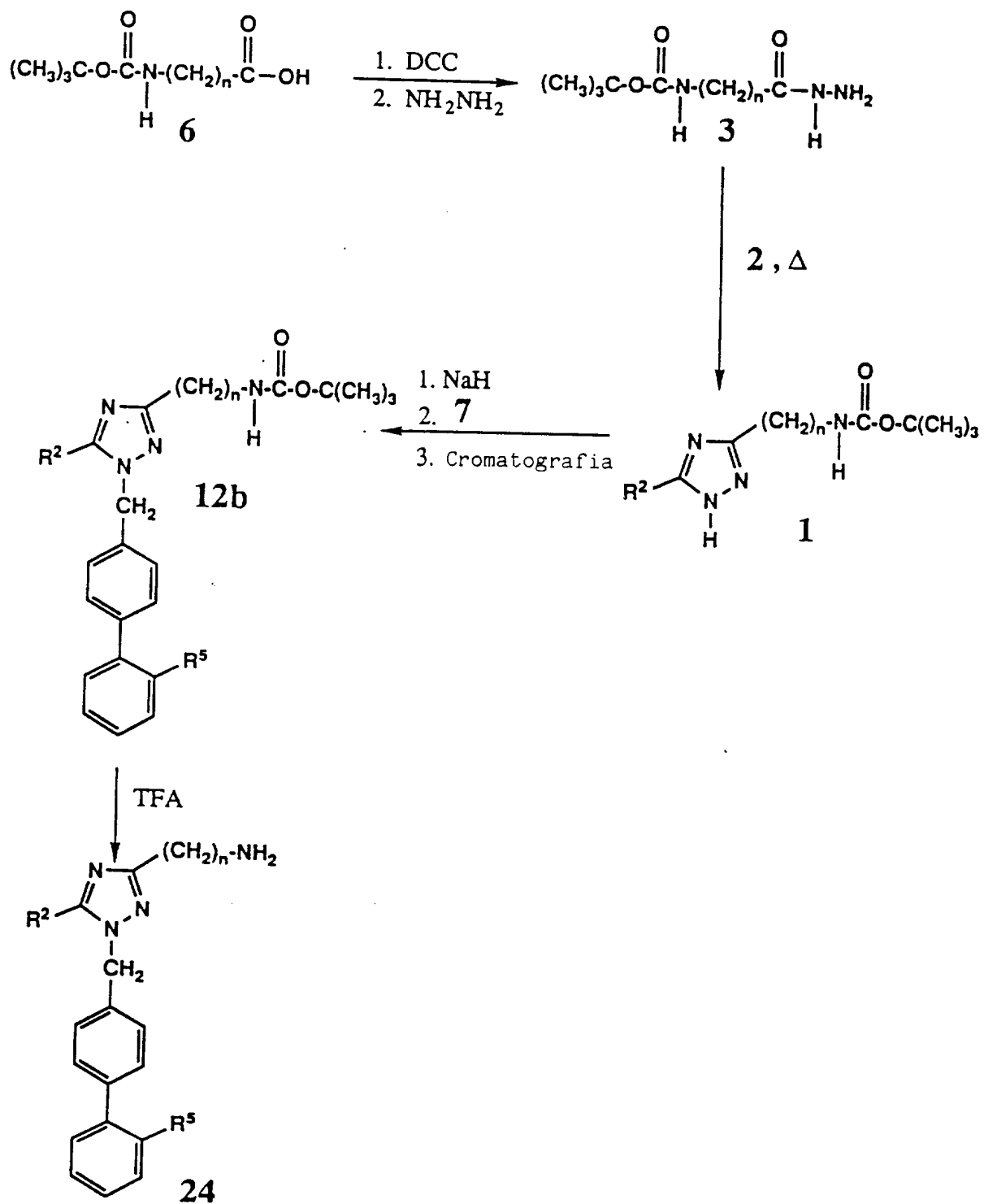
O Esquema Sintético VI mostra a síntese regiosselectiva do isómero 13b ou 14b a partir do Esquema IV. No primeiro passo da reacção, um imidato 2 é feito reagir com hidrazina de modo a dar origem à imidazona 17. Este intermediário é feito reagir com o agente de alquilação 7 de modo a dar origem ao intermediário 18, o qual é em seguida ciclizado na presença de aquecimento e de um ortoéster apropriado 19 de modo a produzir o composto produto correspondente 13b ou 14b.

ESQUEMA VII



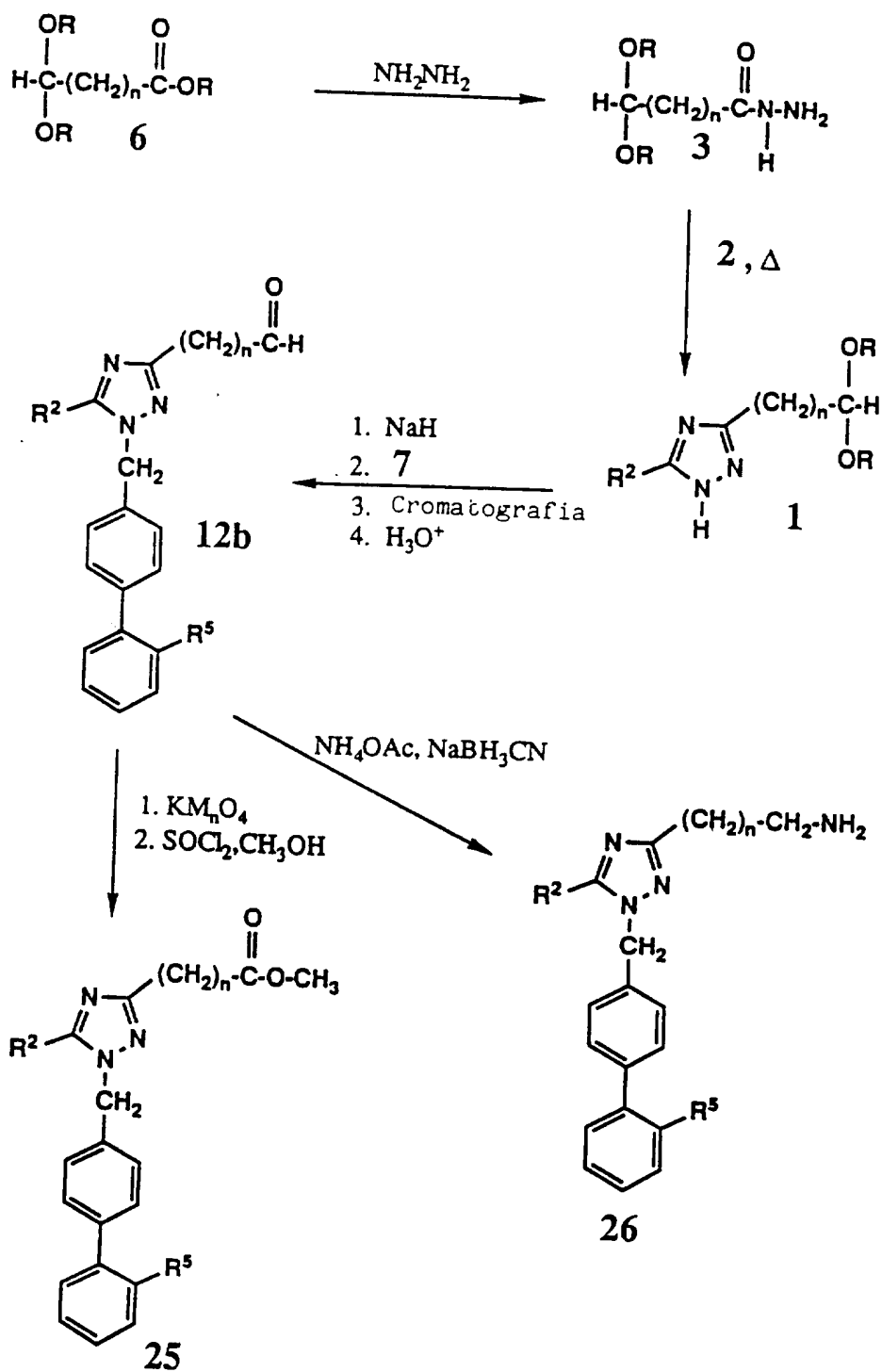
O Esquema Sintético VII mostra a preparação dos antagonistas de angiotensina II selectivos renais por meio de acoplamento do ácido Γ -glutâmico com um antagonista de angiotensina II; a porção ácido R⁵ do bifenilo do antagonista de AII é acoplada à porção Γ -ácido do ácido glutâmico através de um ligador hidrazina. No passo 1, o éster de metilo do antagonista de AII 12b é convertido na hidrazida 20 por meio da acção da hidrazina. No passo 2, a hidrazida 20 é feita reagir primeiramente com o anidrido simétrico do ácido Γ -glutâmico protegido 21 e feita reagir subsequentemente com ácido trifluoroacético (TFA) de modo a obter-se o material acoplado desprotegido 22. No passo 3, o grupo amino livre de 22 é acetilado com anidrido acético na presença de base de modo a obterem-se os antagonistas de angiotensina II selectivos renais 9a.

ESQUEMA VIII



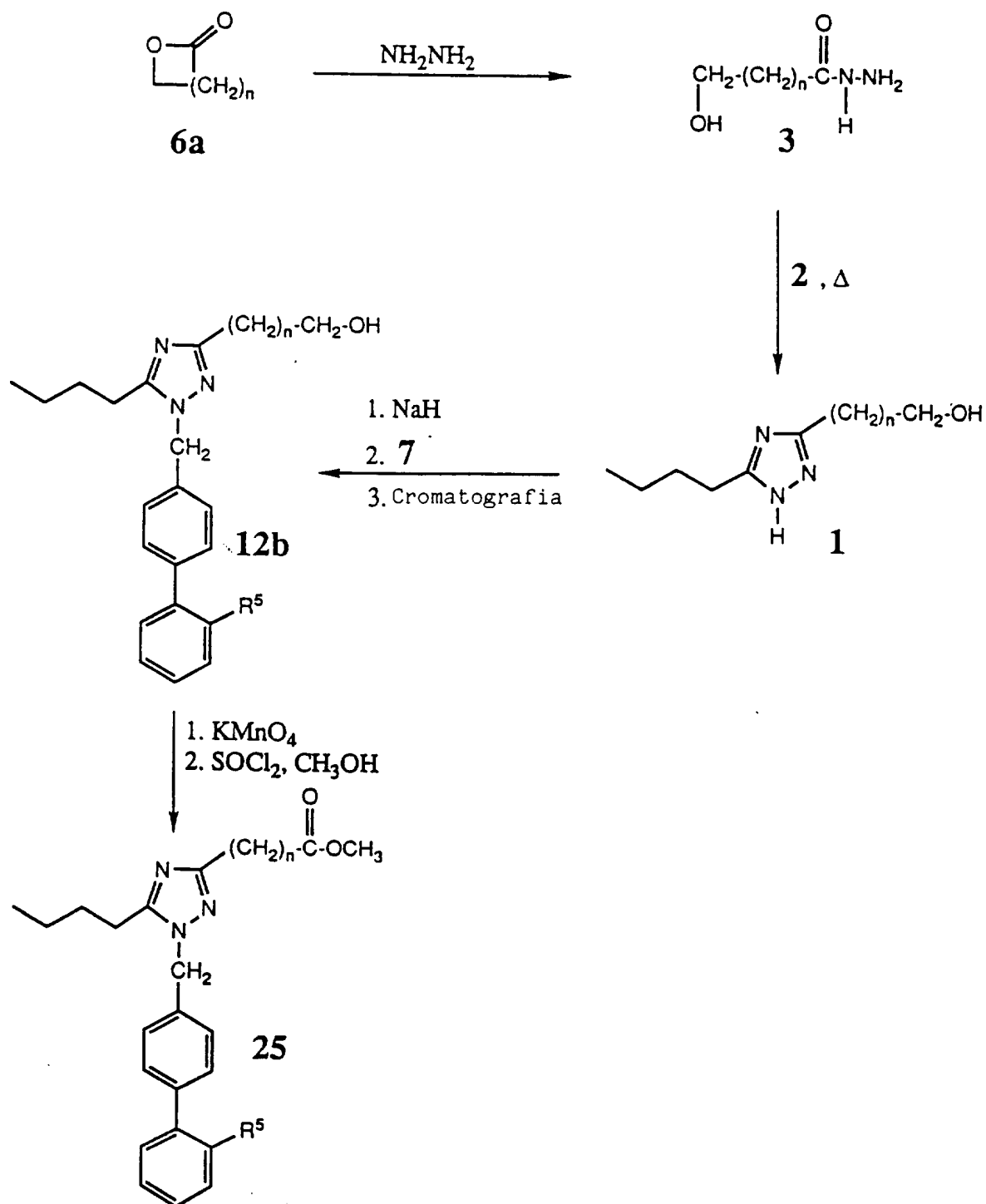
O Esquema Sintético VIII mostra a preparação de antagonistas de angiotensina II 24 os quais têm uma porção amino incorporada em R¹. No passo 1, o amino-ácido protegido 6 é feito reagir, em primeiro lugar, com diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC) e subsequentemente feito reagir com hidrazina de modo a obter-se a hidrazida 3. No passo 2, a hidrazida 3 é feita reagir com o iminoéster 2 e subsequentemente ciclizada até se obter o 1H-1,2,4-triazole 1 correspondente. No passo 3, o anião de 1 é feito reagir com o agente de alquilação apropriado 7 de modo a obter-se uma mistura de regioisômeros 12a e 12b os quais podem ser separados por meio de cromatografia. No passo 4, o isômero desejado 12b é desprotegido com TFA de modo a obter-se o ácido livre 24 antagonista de AII.

ESQUEMA IX



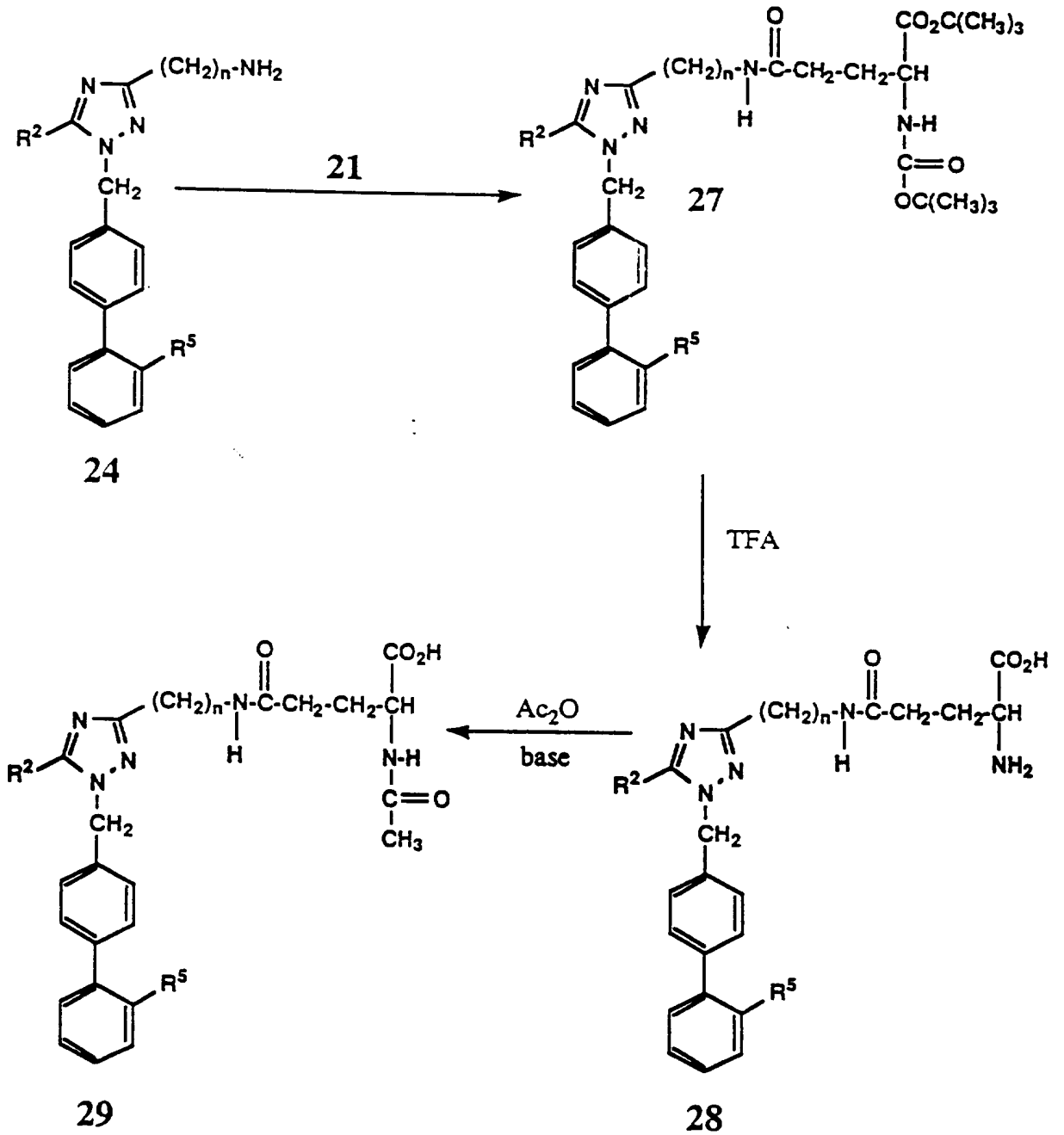
O Esquema Sintético IX mostra a preparação de antagonistas de angiotensina II 25 e 26 os quais têm uma porção carbo-metoxi e uma porção amino, respectivamente, incorporadas em R^1 . No passo 1, o éster de alquilo do dialquilacetal 6 é feito reagir com hidrazina de modo a obter-se a hidrazida 3. No passo 2, a hidrazida 3 é feita reagir com o iminoéster 2 e subsequentemente ciclizada até se obter o 1H-1,2,4-triazole 1 correspondente. No passo 3, o anião de 1 é feito reagir com o agente de alquilação apropriado 7 de modo a obter-se uma mistura de regioisômeros os quais podem ser separados por meio de cromatografia antes da geração do aldeído livre 12b com ácido aquoso. No passo 4, o aldeído 12b é oxidado até ao ácido correspondente com $KMnO_4$ e subsequentemente convertido no éster de metilo 25 por meio de $SOCl_2/CH_3OH$ a -10° ou reduzido até ao análogo aminometilo correspondente 26 (homólogo de 24) por meio de $NH_4OAc/NaBH_3CN$.

ESQUEMA X



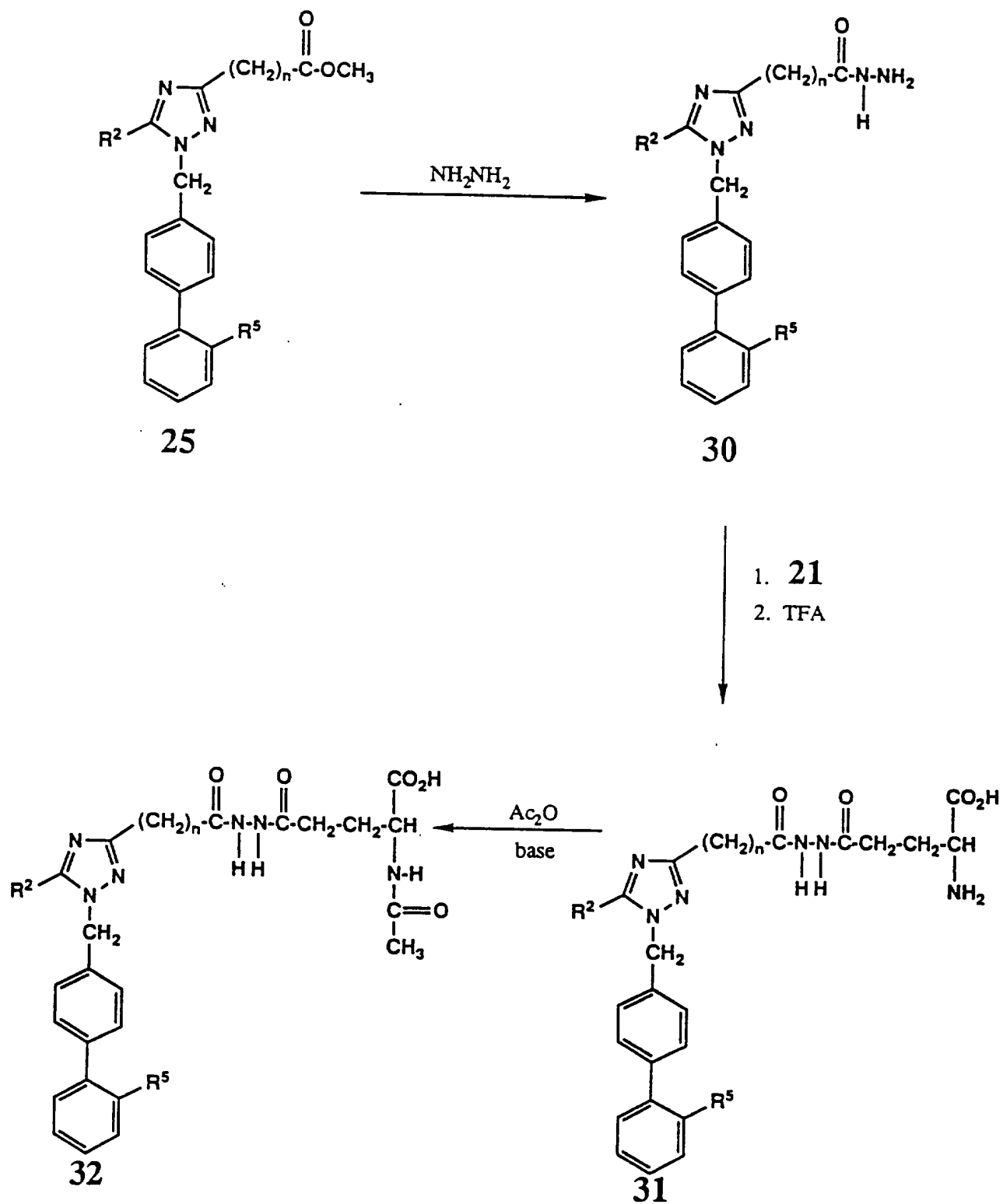
O Esquema Sintético X mostra uma preparação alternativa de antagonistas de angiotensina II 25 os quais têm uma porção carbometoxi incorporada em R¹. No passo 1, a lactona 6 é feita reagir com hidrazina de modo a obter-se a hidrazida 3. No passo 2, a hidrazida 3 é feita reagir com o iminoéster 2 e subsequentemente ciclizada até se obter o 1H-1,2,4-triazole 1 correspondente. No passo 3, o anião de 1 é feito reagir com o agente de alquilação apropriado 7 de modo a obter-se uma mistura de regioisômeros os quais podem ser separados por meio de cromatografia de modo a obter-se 12b. No passo 4, o álcool primário 12b é oxidado até ao ácido correspondente com KMnO₄ e subsequentemente convertido no éster de metilo 25 por meio de SOCl₂/CH₃OH a -10°.

ESQUEMA XI



O Esquema Sintético XI mostra a preparação dos antagonistas de angiotensina II selectivos renais por meio de acoplamento de antagonistas de angiotensina II 24 contendo amino com ácido Γ -glutâmico. No passo 1, o antagonista de AII é feito reagir com o anidrido simétrico do ácido Γ -glutâmico protegido 21 de modo a obter-se 27. No passo 2, o material protegido 27 é feito reagir TFA de modo a obter-se o material acoplado desprotegido 28. No passo 3, o composto com amino livre 28 é acetilado com anidrido acético na presença de base de modo a obterem-se os antagonistas de angiotensina II selectivos renais 29.

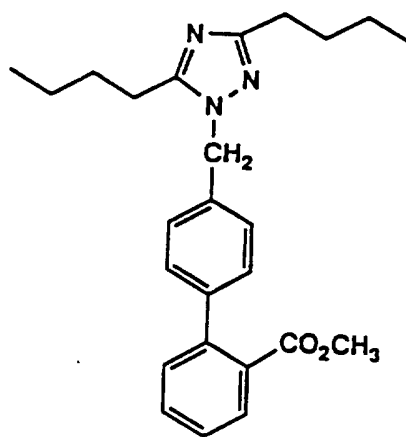
ESQUEMA XII



O Esquema Sintético XII mostra a preparação dos antagonistas de angiotensina II selectivos renais por meio de acoplamento do ácido Γ -glutâmico com um antagonista de angiotensina II; a porção ácido R⁵ do triazole 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 25 é convertido na hidrazida 30 por meio da acção da hidrazina. No passo 2, a hidrazida 20 é feita reagir primeiramente com o anidrido simétrico do ácido Γ -glutâmico protegido 21 e feita reagir subsequentemente com TFA de modo a obter-se o material acoplado desprotegido 31. No passo 3, o grupo amino livre de 31 é acetilado com anidrido acético na presença de base de modo a obterem-se os antagonista de angiotensina II selectivos renais 32.

Os Exemplos que se seguem 1-78 são descrições pormenorizadas dos métodos de preparação de compostos específicos antagonistas de angiotensina II, no âmbito da Fórmula I. Estas preparações pormenorizadas caem dentro do âmbito de, e servem para exemplificar, os Procedimentos Gerais Sintéticos anteriormente descritos, os quais constituem parte do invento. Estes Exemplos #1-#78, bem como os métodos descritos nos outros exemplos de preparação que se seguem, são apresentados para fins unicamente ilustrativos e não têm como finalidade restringir o âmbito do invento. Todas as partes são em peso e as temperaturas são expressas em graus centígrados, a menos que de outro modo indicado.

Exemplo 1



4'-[(3,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo

Passo 1: Preparação de 4-bromometil-2'-metoxycarbonilbifenilo

Uma amostra de 47,46 g (210 mmol) de 2-(p-tolil)benzoato de metilo (Chemo Dynamics Inc.) foi dissolvida em 3 l de tetracloreto de carbono e tratada com 37,33 g (209 mmol) de N-bromo-succinimida (NBS) e 1,17 g (7,13 mmol) de azobis-isobutironitrilo (AIBN) ao refluxo sob azoto durante 24 horas. A mistura reaccional foi novamente tratada com 1,0 g (6,1 mmol) de AIBN e agitada ao refluxo durante um período de tempo adicional de 24 horas. A reacção foi filtrada e o solvente removido in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A), utilizando acetato de etilo/hexano (5:95) como eluente forneceu 50,0 g (78%) de um sólido incolor:

p.f. 48-51°C;

RMN (CDCl_3) δ 3,64 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 7,23-7,63 (m, 7H), 7,81-7,89 (m, 1H).

A RMN indicou que este material era somente 91% puro; ele continha 9% do composto dibromo correspondente (δ 6,70); contudo, não foram feitas tentativas adicionais para purificação e esta mistura foi utilizada em todas as reacções de alquilação subsequentes.

Passo 2: Preparação de 3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazole

Uma solução de 64,5 g de (0,50 mol) de iminovalerato de etilo [P. Reynaud e R. C. Moreau, Bull. Soc. Chim. France, 2997 (1964)] em 100 ml de metanol foi adicionada lentamente a 58,0 g (0,50 mol) de hidrazida de ácido valérico (Lencaster Synthesis) em 400 ml de metanol a 0°C sob uma atmosfera de azoto. Depois da adição ficar completa, a reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e em seguida agitou-se ao refluxo durante 2 dias. O solvente foi removido in vacuo; a purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A), utilizando acetato de etilo/hexano (80:20) como eluente deu origem a 78,9 g (93%) de um sólido incolor:

p.f. 50,5-51,5°C;

RMN (CDCl_3) δ 0,88 (t, J = 7Hz, 6H), 1,28-1,33 (m, 4H), 1,63-1,77 (m, 4H), 2,72 (t, J = 7Hz, 4H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 183 (12%), 182 (100), 181 (3), 180 (6), 152 (8), 139 (4);

EMAR: Calculado para M+H: 182,1657.

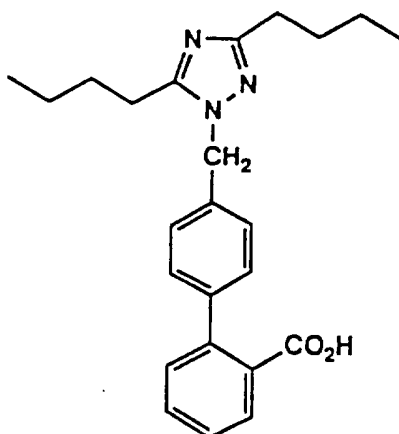
Encontrado: 182,1661.

Passo 3: Preparação de 4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1-bifenil]-2-carboxilato de metilo

Sob uma atmosfera estática de azoto, 2,01 g (11,0 mmol) de 3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazole foram adicionados em pequenas porções a 12 mmol de hidreto de sódio em 50 ml de dimetilformamida (DMF); a agitação continuou até ter cessado a libertação de hidrogénio. A solução do anião foi arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada com uma soluçãc de 3,37 g (11,0 mmol) de 4-bromometil-2'-metoxycarbonil-bifenilo em 20 ml de DMF seca. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Foi adicionado metanol (10 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF foi removida in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO₄). A cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A), utilizando acetato de etilo a 40%/hexano deu origem a 2,0 g (41%) do composto sob a forma de um óleo.

RMN (CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 7Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7Hz, 3H), 1,28-1,47 (m, 4H), 1,62-1,80 (m, 4H), 2,63-2,75 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H).

Exemplo 2



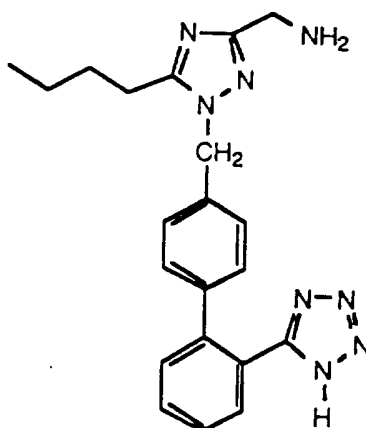
Ácido 4'-[(3,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Uma amostra de 2,0 g (4,9 mmol) do composto produto éster de metilo do Exemplo 1 foi dissolvida em 80 ml de etanol e tratada com 80 ml de NaOH a 10% à temperatura ambiente durante 3 dias. O etanol foi removido in vacuo e a fase aquosa foi acidificada até pH 1 com ácido clorídrico, o que causou a precipitação do produto; a filtração e secagem in vacuo deu origem a 1,65 g (86%) de composto incolor:

p.f. 134-135°C;

RMN (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 7Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7Hz, 3H), 1,23-1,39 (m, 4H), 1,53-1,68 (m, 4H), 2,59 (t, J = 7Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H).

Exemplo 3



5-[4'-[(3,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole

Passo 1: Preparação de N-Trifenilmetil-5-[2-[4'-bromometilbifen-2-yl]tetrazole

Uma amostra de 542,5 g (2,4 mmol) de 2-(p-tolil)benzoato de metilo (Chemo Dynamics Inc.) foi dissolvida em 5,5 l de etanol e tratada com 3 l (7,5 mol) de hidróxido de sódio 2,5 N. A reacção foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e tratada com uma quantidade adicional de 480 ml (6,0 mol) de hidróxido de sódio; a agitação continuou durante um período de tempo adicional de 24 horas e o etanol foi removido in vacuo. A solução restante foi arrefecida em gelo e acidificada até pH 1 com ácido clorídrico, o que causou a precipitação do produto; a filtração e secagem in vacuo deu origem a 510 g (100%) de ácido 2-(p-tolil)benzoico bruto:

p.f. 145,0-147,5°C;

RMN (CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H), 7,17-7,28 (m, 4H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,90-7,97 (m, 1H).

O ácido bruto foi suspenso em 1 l de tolueno e tratado lentamente com 400 g (3,15 mol) de cloreto de oxalilo sob azoto. A reacção foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 4,5 h e concentrada in vacuo de modo a remover o excesso de cloreto oxalilo. O resíduo foi redissolvido em 2 l de tolueno e tratado com 92,8 g (5,46 mmol) de amoníaco anidro. A reacção foi filtrada e o filtrado concentrado in vacuo, produzindo 424 g (84%) de 2-(p-tolil)benzamida:

p.f. 128-130°C;

RMN (CDCl_3) δ 2,40 (s, 3H), 5,28 (sl, 1H), 5,77 (sl, 1H), 7,21-7,53 (m, 7H), 7,76-7,83 (m, 1H).

A amida bruta foi tratada com 1420 ml (19,5 mol) de cloreto de tionilo ao refluxo durante 3,5 h. A reacção foi filtrada e o cloreto de tionilo removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em 800 ml de tolueno e reconcentrado in vacuo. Após repousar de um dia para o outro, o resíduo cristalizou. Os cristais foram recolhidos e lavados com hexano de modo a originarem 296 g (64%) de 2-(p-tolil)benzonitrilo:

p.f. 50,5-52,0°C;

RMN (CDCl_3) δ 2,42 (s, 3H), 7,22-7,34 (m, 2H), 7,37-7,52 (m, 3H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H).

Uma amostra de 286 g (1,48 mol) do nitrilo bruto foi dissolvida em 1630 ml de tolueno e tratada com 377 g (1,8 mol) de azeto de trimetilestanho ao refluxo durante 24 h. A reacção foi

arrefecida; a filtração deu origem a 600 g de N-trimetilestanil-5-[2-(4'-bifen-2-il)]tetrazole:

p.f. 271-272°C (dec.);

RMN (DMSO-d₆) δ 0,36 (tl, J = 34Hz, 9H), 2,24 (s, 3H), 6,89-7,06 (m, 4H), 7,35-7,55 (m, 4H).

O N-trimetiestanil-tetrazole bruto foi suspenso em 4270 ml de tolueno e 287 ml de tetra-hidrofurano anidro (THF) e tratado com 63,4 ml (1,73 mol) de cloreto de hidrogénio anidro à temperatura ambiente sob azoto com agitação. A reacção foi deixada a repousar de um dia para o outro e filtrada; a recristalização a partir de tolueno deu origem a 217 g (62%) de 5-[2-(4'-metilbifen-2-il)]tetrazole sob a forma de um sólido:

p.f. 149-152°C;

RMN (DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 6,94-7,02 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,62-7,72 (m, 2H).

Uma amostra de 200 g (0,85 mol) do tetrazole foi suspensa em 3,3 l de diclorometano e tratada com 262 g (0,91 mmol) de cloreto de trifenilmetilo e 141 ml (1,0 mol) de trietilamina anidra. A reacção foi agitada ao refluxo durante 3 h sob azoto, lavada com água, seca (MgSO₄), e concentrada in vacuo. A recristalização deu origem a 338 g (83%) de N-trifenilmetil-5-[2(4'-metilbifen-2-il)]tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 170-173°C;

RMN (CDCl₃) δ 2,27 (s, 3H), 6,86-6,96 (m, 8H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,09-7,52 (m, 12H), 7,86-7,94 (m, 1H).

O N-trifenilmetil-tetrazole foi dissolvida em 4260 ml de tetracloreto de carbono e tratado com 126,4 g (0,71 mol) de N-bromo-succinimida (NBS) e 11,9 g (49 mmol) de peróxido de benzoilo ao refluxo durante 3,5 h. A reacção foi filtrada e o solvente removido in vacuo. A recristalização a partir de tolueno deu origem a 277 g (59%) de N-trifenilmetil-5-[2-(4'-bromometil-bifen-2-il)tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 140-142°C;

RMN (CDCl₃) δ 4,39 (s, 2H), 6,85-6,95 (m, 7H), 7,06-7,15 (m, 4H), 7,22-7,43 (m, 9H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,94-8,01 (m, 1H).

A RMN indicou que este material era somente 85% puro; ele continha 7% do composto dibromo correspondente (δ 6,50); contudo, não foram feitas tentativas adicionais para purificação e esta mistura foi utilizada em todas as reacções de alquilação subsequentes.

Passo 2: Preparação de 5-butil-3-terc-butoxicarbonilaminometil-1H-1,2,4-triazole

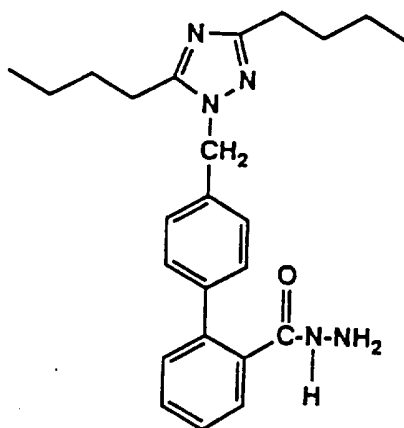
Sob azoto, uma solução de 5,0 g (15,6 mmol) de hidrazina anidra em 100 ml de metanol é arrefecida até 0°C e tratada com uma solução de 25,0 g (13,2 mmol) de éster de metilo de N-BOC-glicina (Chemical Dynamics Corporation) em 50 ml de metanol. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A concentração in vacuo dá origem à hidrazida bruta, a qual é purificada ou por meio de recristalização ou por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A). Uma amostra de 18,9 g (100 mmol) da hidrazida é dissolvida em 100 ml de metanol e é tratada com 12,9 g (100 mmol) de iminova-lerato de etilo sob azoto. A reacção é agitada ao refluxo de um dia para o outro e concentrada in vacuo. A purificação por meio

de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) dá origem ao 5-butil-3-terc-butoxicarbonilaminometil-1H-1,2,4-triazole.

Passo 3: Preparação de 5-[4'-[(3-aminometil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Sob uma atmosfera estática de azoto, 3,81 g (15,0 mmol) de 3-butil-5-terc-butoxicarbonilamino-1H-1,2,4-triazole são adicionados lentamente a 15 mmol de hidreto de sódio em 50 ml de dimetilformamida (DMF); a agitação continuou até ter cessado a libertação de hidrogénio. A solução do anião é arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada com uma solução de 8,45 g (15,0 mmol) de N-trifenilmetil-5-[2-(4'-bromometilbifen-2-il)]-tetrazole em 20 ml de DMF seca. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. É adicionado metanol (10 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF é removida in vacuo. O resíduo é dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO₄). A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica dá origem ao isómero desejado o qual é dissolvido em 100 ml de TFA e é armazenado à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reacção é arrefecida até 0°C, são adicionados 100 ml de água, e é deixada em agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente é removido in vacuo e o resíduo é dissolvido em acetonitrilo/água. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000), proporciona o 5-[4'-[(3-aminometil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole puro, sob a forma de sal TFA.

Exemplo 4

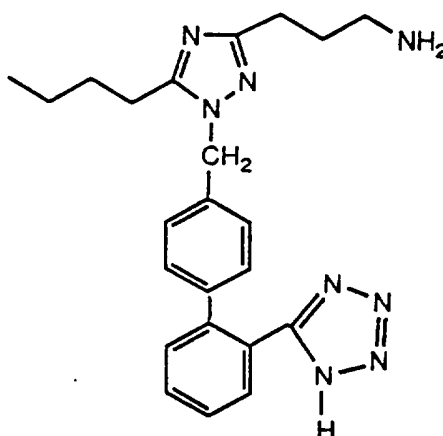


Ácido 4'-[(3,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, hidrazida

Uma amostra de 7,10 g (17,5 mmol) do composto produto éster de metilo do Exemplo 1 foi dissolvida em 150 ml de etanol e tratada com 22 ml (22,2 g, 695 mmol) de hidrazina anidra sob uma atmosfera estática de azoto. A reacção foi agitada ao refluxo durante 2 dias e concentrada in vacuo de modo a originar 7,03 g (99%) de composto, o qual era um vidro incolor:

RMN (CDCl_3) δ 0,88 (t, J = 7Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7Hz, 3H), 1,28-1,47 (m, 4H), 1,62-1,78 (m, 4H), 2,62-2,73 (m, 4H), 3,5-4,1 (sl, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,13-7,63 (m, 8H).

Exemplo 5



5-[4'-[[3-(3-aminopropyl)-5-butyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Passo 1: Preparação de 5-butyl-3-(3-terc-butoxicarbonilaminopropil)-1H-1,2,4-triazole

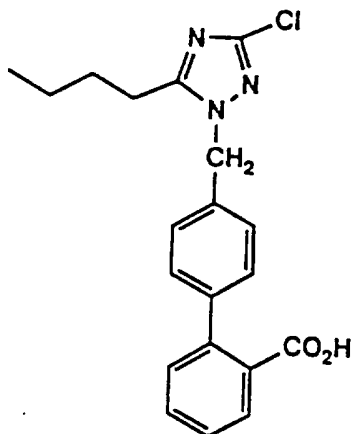
Sob azoto, 60,0 g (0,30 mol) de ácido N-BOC-L-aminobutírico (BACHEM) são dissolvidos 1200 ml de cloreto de metileno e tratados com uma solução de 30,5 g (0,15 mol) de diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC). A reacção é deixada em agitação durante 2 horas e filtrada sob azoto. A solução de anidrido é em seguida adicionada a uma solução de 1,58 g (98,5 mmol) de hidrazina anidra em 100 ml de cloreto de metileno a 0°C. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A concentração in vacuo dá origem à hidrazida bruta, a qual é purificada ou por meio de recristalização ou por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A). Uma amostra de 21,7 g (100 mmol) da hidrazida é dissolvida em 100 ml de metanol e é tratada com 12,9 g (100 mmol) de iminovalerato de

etilo sob azoto. A reacção é agitada ao refluxo de um dia para o outro e concentrada in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) dá origem ao 5-butil-3-(terc-butoxicarbonilaminopropil)-1H-1,2,4-triazole.

Passo 2: Preparação de 5-[4'-[[3-(3-aminopropil)-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Sob uma atmosfera estática de azoto, 14,4 g (46,0 mmol) de 3-(3-N-BOC-aminopropil)-5-butil-1H-1,2,4-triazole são adicionados em pequenas porções a 50 mmol de hidreto de sódio em 250 ml de dimetilformamida (DMF); a agitação continuou até ter cessado a libertação de hidrogénio. A solução do anião é arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada com uma solução de 25,5 g (46,0 mmol) de N-trifenilmetil-5-[2-(4'-bromometilbifen-2-il)]tetrazole em 100 ml de DMF seca. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. É adicionado metanol (10 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF é removida in vacuo; o resíduo é dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO₄). A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica dá origem ao isómero desejado o qual é dissolvido em 200 ml de TFA e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reacção é arrefecida até 0°C, são adicionados 100 ml de água, e é deixada em agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente é removido in vacuo e o resíduo é dissolvido em acetonitrilo/água. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000), proporciona o 5-[4'-[(3-aminometil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole puro, sob a forma de sal TFA.

Exemplo 6



Ácido 4'-[(5-butil-3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bi-fenil]-2-carboxílico

Passo 1: Preparação de 3-butil-5-cloro-1H-1,2,4-triazole

Uma amostra de 10,0 g (80 mmol) de 3-butil-1H-1,2,4-triazole [H. Paul, G. Hilgetag, e G. Jahnchen, Chem. Ber., **101**, 2033 (1968)] foi dissolvida em 320 ml de água contendo 7,0 g (177 mmol) de hidróxido de sódio. Com agitação, a solução foi arrefecida até 0°C e foi introduzido cloro durante 3 h. A reacção foi purgada com azoto de um dia para o outro e a solução foi extraída com clorofórmio. Os extractos foram combinados, secos (MgSO₄), e concentrados in vacuo de modo a obterem-se 16,8 g de um óleo incolor o qual foi colocado em 200 ml de água e tratado duas vezes com 8,0 g (80 mmol) de matabissulfito de sódio. O pH do meio reaccional foi ajustado até 6 com carbonato de sódio 1M antes da extracção com clorofórmio; os extractos foram secos (MgSO₄) e concentrados in vacuo de modo a obterem-se 14,9 g de produto bruto. A purificação por meio de cromatografia sobre gel

de sílica (Waters Prep-500A) utilizando clorofórmio/metanol (95:5) deu origem a 9,53 g (75%) de um sólido incolor:

p.f. 104-105°C;

RMN (CDCl_3) δ 0,94 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1,33-1,47 (m, 2H), 1,68-1,83 (m, 2H), 2,80 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 162 (28), 160 (100), 158 (10), 130 (5), 126 (10), 117 (5);

EMAR: Calculado para M+H: 160,0642.

Encontrado: 160,0651.

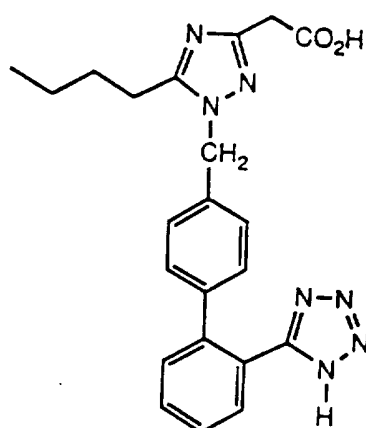
Passo 2: Preparação de ácido 4'-[(5-butil-3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Sob uma atmosfera estática de azoto, 5,0 g (31,3 mmol) de 5-butil-3-cloro-1H-1,2,4-triazole foram adicionados em pequenas porções a 32 mmol de hidreto de sódio em 50 ml de dimetilformamida (DMF); a agitação continuou até ter cessado a libertação de hidrogénio. A solução do anião foi arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada com uma solução de 9,55 g (31,3 mmol) de 4-bromometil-2'-metoxycarbonil-bifenilo em 20 ml de DMF seca. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Foi adicionado metanol (10 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF foi removida in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO_4), de modo a obterem-se 12,2 g de material bruto, o qual era um óleo dourado transparente. Uma amostra de 4,81 g deste material foi dissolvida em 250 ml de metanol e tratada com 250 ml de NaOH à temperatura ambiente durante 2 dias. Uma porção da mistura de ácidos isómeros foi separada por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000), utilizando acetonitrilo isocrático a 45%/água

(0,05% TFA). O isômero de movimento mais rápido (250 mg) foi identificado como sendo o isômero 3-cloro:

RMN (DMSO- d_6) δ 0,86 (t, J = 7Hz, 3H), 1,23-1,36 (m, J = 7Hz, 2H), 1,54-1,65 (m, J = 7Hz, 1H), 2,80 (t, J = 7Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,23-7,58 (m, 7H), 7,72-7,77 (m, 1H).

Exemplo 7



5'-[4'-[(5-butyl-3-carboximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Passo 1: Preparação de 5-butyl-3-(2,2-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazole

Sob azoto, uma solução de 38,4 g (1,2 mol) de hidrazina anidra em 500 ml de metanol é arrefecida até 0°C e tratada com uma solução de 190,0 g (1,0 mmol) de 3,3-dietoxipropionato de etilo (Aldrich) em 50 ml de metanol. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro ao refluxo. A concentração in vacuo dá origem à hidrazida bruta, a qual é purificada ou por meio de recristalização ou por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A). Uma amostra de 17,6 g (100 mmol) da hidrazida é dissolvida em 100 ml de metanol e é tratada com 12,9 g (100 mmol) de iminovalerato de etilo sob azoto. A reacção é agitada ao refluxo de um dia para o outro e concentrada in vacuo. A purificação por meio de

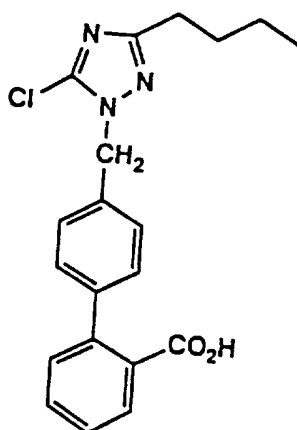
cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) dá origem ao 5-butil-3-(2,2-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazole.

Passo 2: Preparação de 5-[4'-[(3-aminometil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Sob uma atmosfera estática de azoto, 11,1 g (46,0 mmol) de 5-butil-3-(2,2-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazole são adicionados em pequenas porções a 50 mmol de hidreto de sódio em 250 ml de dimetilformamida (DMF); a agitação continuou até ter cessado a libertação de hidrogénio. A solução do anião é arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada com uma solução de 25,5 g (9,2 mmol) de N-trifenilmetil-5-[2-(4'-bromometilbifen-2-il)]tetrazole em 100 ml de DMF seca. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. É adicionado metanol (10 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF é removida in vacuo; o resíduo é dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO₄). A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica dá origem ao isómero desejado o qual é tratado com HCl 3N/metanol (1:1) ao refluxo durante 4 horas. O metanol. o solvente é removido in vacuo e o pH é ajustado para 9 com NaOH. A solução é extraída duas vezes com acetato de etilo para remover o trifenilmetanol. O pH é reajustado para 3 com HCl 6N e a solução é extraída 3 vezes com água, e seca (MgSO₄). A concentração in vacuo dá origem ao 5-[4'-[(5-butil-3-formalmetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole. Uma amostra de 4,01 g (10,0 mmol) do aldeído livre é dissolvida em 500 ml de acetona/água (1:1) e é tratada com 1,65 g (10,4 mmol) de KMnO₄ sólido durante 6 horas à temperatura ambiente. A reacção é deixada em agitação de um dia para o outro e o KMnO₄ em excesso é destruído por meio da adição de 100 ml de metanol. A reacção é filtrada e a acetona é removida in vacuo; o pH é ajustado para 3

com HCl 6N e o produto é extraído com acetato de etilo. Os extractos são combinados, lavados com água, e secos (MgSO_4). A concentração in vacuo dá origem ao produto bruto o qual foi dissolvido em acetonitrilo/água; A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000), proporciona o 5-[4'-[(5-butil-3-carboximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole puro.

Exemplo 8

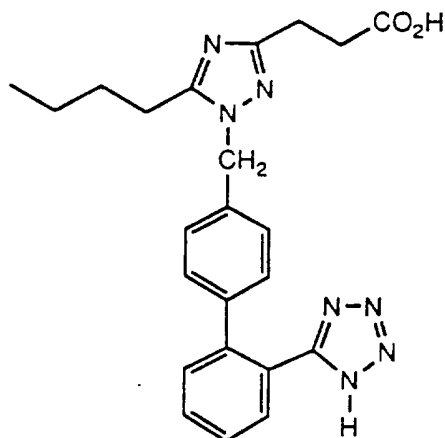


Ácido 4'-[(3-butyl-5-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bi-fenil]-2-carboxílico

O isômero de movimento mais lento (120 mg) isolado no Exemplo 6 foi identificado como sendo o isômero 5-cloro:

RMN (DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7Hz, 3H), 1,25-1,35 (m, J = 7Hz, 2H), 1,56-1,67 (m, J = 7Hz, 2H), 2,49 (t, J = 7Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,23-7,58 (m, 7H), 7,72-7,77 (m, 1H).

Exemplo 9



5-[4'-[[5-butil-3-(2-carboxietil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Passo 1: Preparação de 5-butil-3-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,4-triazole

Sob azoto, uma solução de 38,4 g (1,2 mol) de hidrazina anidra em 500 ml de metanol é arrefecida até 0°C e tratada com uma solução de 86,0 g (1,0 mmol) de Γ -butirolactona (Aldrich) em 100 ml de metanol. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro ao refluxo. A concentração in vacuo dá origem à hidrazida bruta, a qual é purificada ou por meio de recristalização ou por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A). Uma amostra de 11,8 g (100 mmol) da hidrazida é dissolvida em 100 ml de metanol e é tratada com 12,9 g (100 mmol) de iminovalerato de etilo sob azoto. A reacção é agitada ao refluxo de um dia para o outro e concentrada in vacuo. A purificação por meio de cromatografia



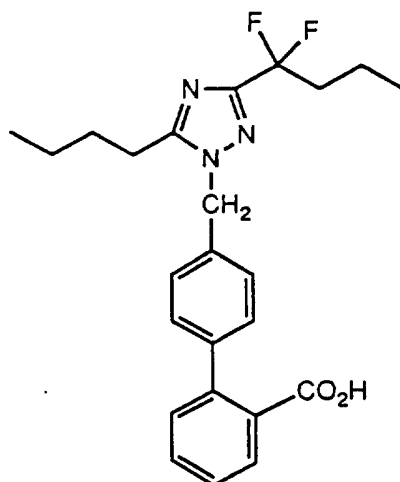
sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) dá origem ao 5-butil-3-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,4-triazole.

Passo 2: Preparação de 5-[4'-[[5-butil-3-(2-carboxietil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Sob uma atmosfera estática de azoto, 8,4 g (46 mmol) de 5-butil-3-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,4-triazole são adicionados em pequenas porções a 50 mmol de hidreto de sódio em 250 ml de dimetilformamida (DMF); a agitação continuou até ter cessado a libertação de hidrogénio. A solução do anião é arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada com uma solução de 25,5 g (9,2 mmol) de N-trifenilmetil-5-[2-(4'-bromometilbifen-2-il)]tetrazole (proveniente do Passo 1 do Exemplo 3) em 100 ml de DMF seca. A reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. É adicionado metanol (10 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF é removida in vacuo; o resíduo é dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO₄). A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica dá origem ao isómero desejado o qual é tratado com HCl 3N/metanol (1:1) ao refluxo durante 4 horas. O metanol. O solvente é removido in vacuo e o pH é ajustado para 9 com NaOH. A solução é extraída duas vezes com acetato de etilo para remover o trifenilmetanol. O pH é reajustado para 3 com HCl 6N e a solução é extraída 3 vezes com acetato de etilo; os extractos são combinados, lavados com água, e secos (MgSO₄). A concentração in vacuo dá origem aos isómeros 5-[4'-[(5-butil-3-(3-hidroxipropil)- e 5-[4'-[(3-butil-5-(3-hidroxipropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole. Uma amostra de 4,17 g (10,0 mmol) da mistura isomérica de álcoois é dissolvida em 500 ml de acetona/água (1:1) e é tratada com 3,30 g (20,8 mmol) de KMnO₄ sólido durante 6 horas à temperatura ambiente. A reacção é deixada em agitação de um dia para o

outro e o KMnO_4 em excesso é destruído por meio da adição de 100 ml de metanol. A reacção é filtrada e a acetona é removida in vacuo; o pH é ajustado para 3 com HCl 6N e o produto é extraído com acetato de etilo. Os extractos são combinados, lavados com água, e secos (MgSO_4). A concentração in vacuo dá origem à mistura isomérica de ácidos; a purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000), proporciona o 5-[4'-[[5-butyl-3-(2-carboxietil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole puro.

Exemplo 10



Ácido 5-[4'-[[5-butil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Passo 1: Preparação de 3-butil-5-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazole

Sob azoto, uma solução agitada de 56,9 g (0,65 mol) de N-terc-butil-N-metilamina (Fluka) e 66,1 g (0,65 mol) de trietilamina em 1 l de cloreto de metileno foi arrefecida até 0°C e tratada com anidrido difluoroacético puro [E. Sawicki, J. Org. Chem., 21, 376 (1956)] num ritmo tal que mantenha a temperatura da reacção abaixo de 10°C. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e a agitar de um dia para o outro. Todos os produtos voláteis foram removidos in vacuo (temperatura do banho < 35°C) e o resíduo foi redissolvido em cloreto de metileno; a solução foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, seca (MgSO₄), e concentrada de modo a obterem-se 94 g (89%) de um

líquido amarelo. A destilação sob vácuo deu origem a 86 g (81%) de N-terc-butil-N-metildifluoroacetamida incolor:

p.e. 87-88°C (22 mm);

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,37 (s, 9H), 2,39 (t, J = 3Hz, 3H), 5,97 (t, J = 57Hz, 1H);

^{19}F RMN (CDCl_3) δ -122,20 (d, J = 57Hz, 2F).

Uma amostra de 17,0 g (103 mmol) da amida foi dissolvida em 50 ml de THF seco e adicionada lentamente a uma solução de 145 mmol de di-isopropilameto de lítio (LDA) em 450 ml de THF seco a -78°C. A reacção foi deixada a agitar durante 1 h a -78°C antes da adição de 17 ml (175 mmol) de 1-iodopropano por meio de uma seringa. A agitação a -78°C continuou durante 1 h e, em seguida, a reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. Foi adicionado metanol (10 ml) e a reacção foi concentrada in vacuo; o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno e lavado com ácido clorídrico 1N, seco (MgSO_4) e reconcentrado de modo a obterem-se 17,6 g (83%) de produto bruto. A purificação por meio de destilação sob vácuo deu origem a 13,3 g (62%) de N-terc-butil-N-metil-2,2-difluoro-valeramida:

p.e. 125-130°C (84 mm);

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,94 (t, J = 7Hz, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,95-2,15 (m, 2H);

^{19}F RMN (CDCl_3) δ -100,29 (t, J = 20Hz, 2F).

A difluorovaleramida foi dissolvida em 30 ml de ácido trifluoroacético (TFA) e agitada ao refluxo de um dia para o outro sob azoto. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno; a solução foi lavada com água,

seca (MgSO_4) e concentrada de modo a obterem-se 9,7 g (100%) de N-metil-2,2-difluorovaleramida bruta:

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,92 (t, J = 7Hz, 3H), 1,36-1,51 (m, 2H), 1,90-2,11 (m, 2H), 2,84 (d, J = 6Hz, 3H), 6,60-6,85 (sl, 1H);
 ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -106,98 (t, J = 19Hz, 2F).

A N-metil-amida bruta foi dissolvida em 40 ml de ácido clorídrico 6N e agitada ao refluxo durante 24 h. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e extraída com cloreto de metileno; os extractos foram combinados, secos (MgSO_4), e concentrados de modo a obterem-se 8,0 g (56%) de ácido 2,2-difluorovalérico bruto:

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,00 (t, J = 7Hz, 3H), 1,46-1,63 (m, 2H), 1,97-2,17 (m, 2H);
 ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -107,16 (t, J = 18Hz, 2F).

Uma amostra de 4,83 g (35 mmol) de ácido bruto foi dissolvida em 25 ml (35,2 g, 174 mmol) de cloreto de ftaloilo num balão equipado com um condensador de refluxo e agitado sob azoto num banho de óleo a 110°C durante 6 h. O condensador foi substituído com uma cabeça de destilação e foram recolhidos 3,22 g (60%) de cloreto de 2,2-difluorovalerilo:

p.e. 96°C;

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,03 (t, J = 7Hz, 3H), 1,48-1,65 (m, 2H), 2,03-2,23 (m, 2H);
 ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -102,41 (t, J = 18Hz, 2F).

O cloreto de 2,2-difluorovalerilo (20,6 mmol) foi dissolvido em 10 ml de cloreto de metileno e foi adicionado, gota a gota, a uma solução de 135 g (42 mmol) de hidrazina anidra em

20 ml de cloreto de metileno a 0°C. Depois da adição ficar completa, a reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, lavada com água, seca (MgSO_4), e concentrada de modo a obterem-se 3,12 g (91%) de hidrazida do ácido 2,2-difluorovalérico:

RMN (CDCl_3) δ 0,96 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1,40-1,56 (m, 2H), 1,96-2,17 (m, 2H), 3,93 (sl, 2H), 7,67 (sl, 1H).

Uma amostra de 2,84 g (18,7 mmol) da hidrazida bruta foi dissolvida em 50 ml de metanol e tratada com 2,41 g (18,7 mmol) de iminovalerato de etilo. Sob azoto, esta reacção foi agitada ao refluxo durante 3 dias e concentrada in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) utilizando acetato de etilo/hexano (60:40) deu origem a 3,0 g (74%) de 3-butil-5-(1,1-difluoro)butil-1H-1,24-triazole sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 92-93°C;

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,97 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 0,92 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,47-1,62 (m, 2H), 1,66-1,81 (m, 2H), 2,18-2,38 (m, 2H), 2,83 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H);

^{19}F RMN (CDCl_3) δ -97,27 (t, $J = 18\text{Hz}$, 2F);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 218 (100), 198 (8), 188 (5), 178 (8), 170 (5);

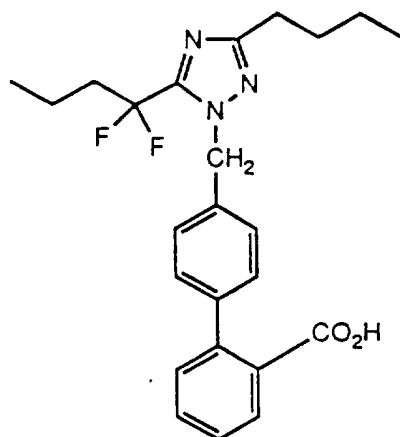
EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 218,1469.

Encontrado: 218,1461.

Passo 2: Preparação do ácido 5-[4'-[[5-butil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Sob uma atmosfera estática de azoto, 2,0 g (9,2 mmol) de 3-butil-5-(1,1-difluoro)butil-1H-1,2,4-triazole foram adicionados em pequenas porções a 10 mmol de hidreto de sódio em 50 ml de dimetilformamida (DMF); a agitação continuou até ter cessado a libertação de hidrogénio. A solução do anião foi arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada com uma solução de 3,0 g (9,2 mmol) de 4-bromometil-2'-metoxicarbonilbifenilo (proveniente do Passo 1 do Exemplo 1) em 20 ml de DMF seca. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Foi adicionado metanol (10 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF foi removida in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO₄). A cromatografia sobre gel de sílica separa os dois isómeros; o isómero mais abundante é dissolvido em 80 ml de etanol e é tratado com 80 ml de NaOH a 10% à temperatura ambiente durante 3 dias. O etanol é removido in vacuo e a fase aquosa é acidificada até pH 1 com ácido clorídrico, o que provoca a precipitação do produto; a filtração e secagem in vacuo dá origem ao ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico.

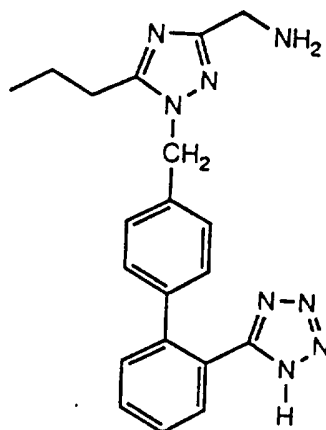
Exemplo 11



Ácido 4'-[[3-butil-5-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

O isômero menos abundante isolado no Exemplo 10 é dissolvido em 40 ml de etanol e é tratado com 40 ml de NaOH a 10% à temperatura ambiente durante 3 dias. O etanol é removido in vacuo e a fase aquosa é acidificada até pH 1 com ácido clorídrico, o que provoca a precipitação do produto; a filtração e secagem in vacuo dá origem ao ácido 4'-[[3-butil-5-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico.

Exemplo 12



5-[4'-[(3-aminometil-5-propil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

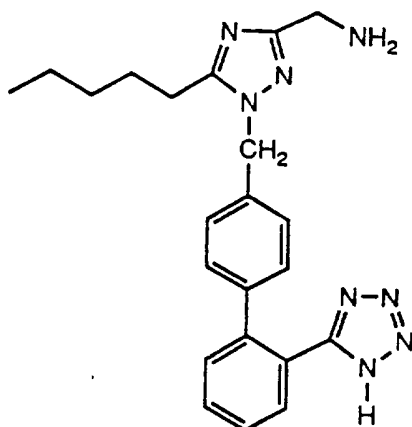
Passo 1: Preparação de 5-propil-3-terc-butoxicarbonilaminometil-1H-1,2,4-triazole

Sob azoto, uma solução de 18,9 (100 mmol) de hidrazida da N-BOC-glicina (proveniente do Passo 2 do Exemplo 3) em 100 ml de metanol é tratada com 11,5 g (100 mol) de iminobutirato de etilo. [P. Reynaud e R. C. Moreau, Bull. Soc. Chim. France, 2997 (1964)]. A reacção é agitada ao refluxo de um dia para o outro e concentrada in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) deu origem ao 5-propil-3-terc-butoxicarbonilaminometil-1H-1,2,4-triazole.

Passo 2: Preparação do ácido 5-[4'-[(3-aminometil-5-propil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-1H-tetrazole

Sob uma atmosfera estática de azoto, 3,81 g (15,0 mmol) de 3-propil-5-terc-butoxicarbonilaminometil-1H-1,2,4-triazole são adicionados a 15 mmol de hidreto de sódio em 50 ml de dimetilformamida (DMF); a agitação continuou até ter cessado a libertação de hidrogénio. A solução do anião foi arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada com uma solução de 8,45 g (15 mmol) de N-trifenilmetil-5-[2-(4'-bromometilbifen-2-il)]tetrazole em 20 ml de DMF seca. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Foi adicionado metanol (10 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF foi removida in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO₄). A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica dá origem ao isómero desejado o qual é dissolvido em 100 ml de TFA e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reacção é arrefecida até 0°C, são adicionados 50 ml de água, e é deixada em agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente é removido in vacuo e o resíduo é dissolvido em acetoni-trilo/água. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000), proporciona o 5-[4'-[(3-amino-metil-5-propil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole puro, sob a forma de sal TFA.

Exemplo 13



5-[4'-[(3-aminometil-5-pentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

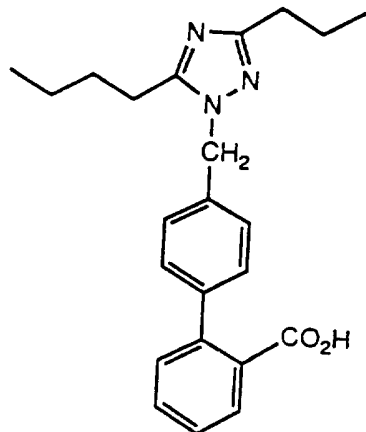
Passo 1: Preparação de 5-pentil-3-terc-butoxicarbonilaminometil-1H-1,2,4-triazole

Sob azoto, uma solução de 18,9 (100 mmol) de hidrazida da N-BOC-glicina (proveniente do Passo 2 do Exemplo 3) em 100 ml de metanol é tratada com 14,3 g (100 mol) de iminocaproato de etilo. [P. Reynaud e R. C. Moreau, Bull. Soc. Chim. France, 2997 (1964)]. A reacção é agitada ao refluxo de um dia para o outro e concentrada in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) deu origem ao 5-pentil-3-terc-butoxicarbonilaminometil-1H-1,2,4-triazole

Passo 2: Preparação do ácido 5-[4'-[(3-aminometil-5-pentil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-1H-tetrazole

Sob uma atmosfera estática de azoto, 4,02 g (15,0 mmol) de 3-pentil-5-terc-butoxicarbonilaminometil-1H-1,2,4-triazole são adicionados a 15 mmol de hidreto de sódio em 50 ml de dimetilformamida (DMF); a agitação continuou até ter cessado a libertação de hidrogénio. A solução do anião foi arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada com uma solução de 8,45 g (15 mmol) de N-trifenilmetil-5-[2-(4'-bromometilbifen-2-il)]tetrazole em 20 ml de DMF seca. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Foi adicionado metanol (10 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF foi removida in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO₄). A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica dá origem ao isómero desejado o qual é dissolvido em 100 ml de TFA e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reacção é arrefecida até 0°C, são adicionados 50 ml de água, e é deixada em agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente é removido in vacuo e o resíduo é dissolvido em acetoni-trilo/água. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000), proporciona o 5-[4'-[(3-aminometil-5-pentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole puro, sob a forma de sal TFA.

Exemplo 14



Ácido 5-[4'-[(5-butil-3-propil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Passo 1: Preparação de 5-butil-3-propil-1H-1,2,4-triazole

Uma amostra de 3,95 g (38,7 mmol) de hidrazida de ácido butírico (do passo 1 do Exemplo 12) foi dissolvida em 30 ml de metanol e tratada com 5,0 g (38,8 mmol) de iminovalerato de etilo sob azoto. A reacção foi agitada ao refluxo durante 3 dias e concentrada in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) utilizando acetato de etilo/hexano (80:20) deu origem a 5,51 g (85%) de 5-butil-3-propil-1H-1,2,4-triazole sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 48,5-50,0°C;

RMN (CDCl_3) δ 0,92 (t, J = 7Hz, 3H), 0,97 (t, J = 7Hz, 3H), 1,31-1,46 (m, 2H), 1,66-1,84 (m, 4H), 2,72 (t, J = 7Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7Hz, 2H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 168 (100), 166 (4), 152 (3), 138 (3), 125 (3);

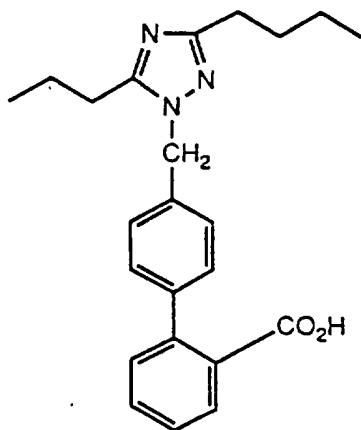
EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 168,1501.

Encontrado: 168,1534.

Passo 2: Preparação do ácido 4'-[(5-butil-3-propil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Sob uma atmosfera estática de azoto, 2,0 g (12 mmol) de 5-butil-3-propil-1H-1,2,4-triazole sólido são adicionados em pequenas porções a 12 mmol de hidreto de sódio em 50 ml de dimetilformamida (DMF); a agitação continuou até ter cessado a libertação de hidrogénio. A solução do anião é arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada com uma solução de 3,8 g (12 mmol) de 4-bromometil-2'-metoxycarbonilbifenilo (proveniente do Passo 1 do Exemplo 1) em 20 ml de DMF seca. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Foi adicionado metanol (10 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF foi removida in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO₄). A cromatografia sobre gel de sílica produz uma mistura dos dois isómeros a qual é dissolvida em 80 ml de etanol e é tratada com 80 ml de NaOH a 10% à temperatura ambiente durante 3 dias. O etanol é removido in vacuo e a fase aquosa é acidificada até pH 1 com ácido clorídrico, o que provoca a precipitação da mistura dos isómeros produto. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000) dá origem ao isómero 5-butil-3-propilo.

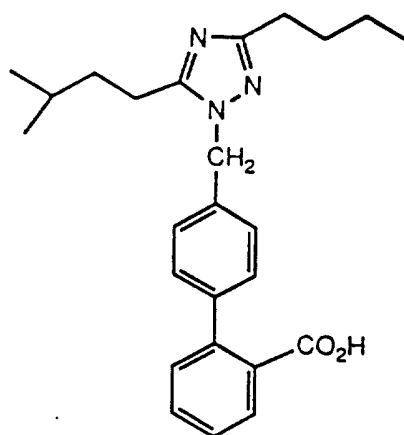
Exemplo 15



Ácido 4'-[(3-butil-5-propil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bi-fenil]-2-carboxílico

O outro isômero do Exemplo 14 é isolado de uma maneira idêntica e fornece o isômero 3-butil-5-propilo.

Exemplo 16



Ácido 4'-[(3-butil-5-isopentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Passo 1: Preparação de 3-butil-5-isopentil-1H-1,2,4-triazole

Sob azoto, uma solução de 53,8 g (11,8 mol) de hidrazina anidra em 300 ml de metanol foi arrefecida até 0°C e tratada com 186 g (1,4 mol) de 4-metilvalerato de metilo. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e a agitar de um dia para o outro antes da agitação ao refluxo durante 4 h. A reacção foi concentrada in vacuo dando origem a 166 g (93%) de hidrazida de ácido 4-metilvalérico sob a forma de um sólido incolor:

49-51°C;

RMN (CDCl₃) δ 0,89 (d, J = 7Hz, 6H), 1,48-1,64 (m, 3H), 2,15 (t, J = 7Hz, 2H), 3,91 (sl, 2H), 6,94 (sl, 1H).

Uma amostra de 7,86 g (60 mmol) da hidrazida foi dissolvida em 50 ml de metanol e tratada com 7,8 g (60 mmol) de

iminovalerato de etilo sob azoto. A reacção foi agitada ao refluxo de um dia para o outro e concentrada in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) utilizando acetato de etilo/hexano (40:60) deu origem a 9,6 g (82%) de 3-butil-5-isopentil-1H-1,2,4-triazole sob a forma de um sólido incolor, o qual funde próximo da temperatura ambiente:

RMN (CDCl_3) δ 0,81-0,90 (m, 9H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,47-1,74 (m, 5H), 2,70 (t, $J = 7\text{Hz}$, 4H);

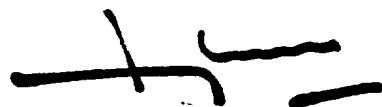
EM (BAR) m/e (intensidade rel) 196 (100);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 196,1814.

Encontrado: 196,1832.

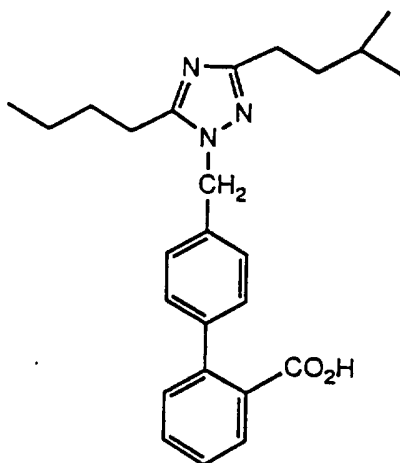
Passo 2: Preparação do ácido 4'-[(3-butil-5-isopentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Sob uma atmosfera estática de azoto, 2,0 g (10,3 mmol) de 3-butil-5-isopentil-1H-1,2,4-triazole foram adicionados em pequenas porções a 11 mmol de hidreto de sódio em 50 ml de dimetilformamida (DMF); a agitação continuou até ter cessado a libertação de hidrogénio. A solução do anião foi arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada com uma solução de 3,27 g (10,2 mmol) de 4-bromometil-2'-metoxycarbonilbifenilo (proveniente do Passo 1 do Exemplo 1) em 20 ml de DMF seca. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Foi adicionado metanol (10 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF foi removida in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO_4). O material bruto é dissolvido em 80 ml de etanol e é tratado com 80 ml de NaOH a 10% à temperatura ambiente durante 3 dias. O etanol é removido in vacuo e a fase aquosa é acidificada até pH 1 com ácido clorídrico, o que provoca a precipitação



da mistura dos isômeros produto. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000) dá origem ao isômero 3-butil-5-isopentilo.

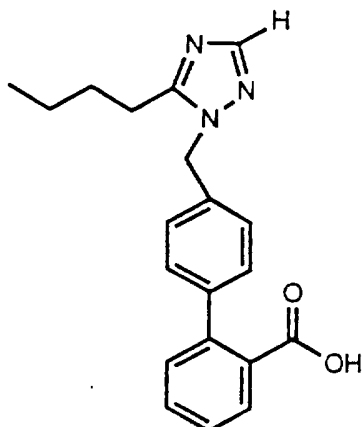
Exemplo 17



Ácido 4'-[(5-butil-3-isopentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

O outro isômero do Exemplo 16 é isolado de uma maneira idêntica e fornece o isômero 5-butil-3-isopentilo.

Exemplo 18



Ácido 4'-[(5-butyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Seguindo o Procedimento Geral A, 5,0 g (39,9 mmol) de 5-butyl-1H-1,2,4-triazole foram acoplados com 12,2 g (39,9 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 1 de modo a obterem-se 3,1 g (22%) do isômero de movimento mais rápido:

RMN (CDCl_3) δ 0,90 (t, J = 8Hz, 3H), 1,29-1,45 (m, 2H), 1,63-1,76 (m, 2H), 2,71 (t, J = 8Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,40 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,85 (s, 1H);

e 3,7 g (26%) de um isômero de movimento mais lento:

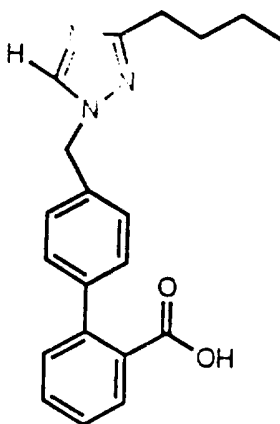
RMN (CDCl_3) δ 0,92 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,31-1,46 (m, 2H), 1,66-1,79 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,62 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,21-7,34 (m, 5H), 7,39 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,50 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,83 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,94 (s, 1H).

O isômero de movimento mais rápido foi hidrolisado de modo a obterem-se 2,72 g (92%) de ácido 4'-[5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico sob a forma de um sólido incolor:

RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,85 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,23-1,38 (m, 2H), 1,52-1,65 (m, 2H), 2,76 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,44 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,56 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,72 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,86 (s, 1H).

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 336 (100), 307 (7), 289 (7), 224 (8), 211 (100), 193 (9).

Exemplo 19



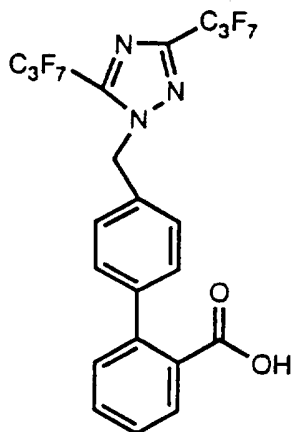
Ácido 4'-[(3-butyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 18 foi hidrolisado de modo a obterem-se 2,3 g (67%) de ácido 4'-[(3-butyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico sob a forma de um sólido incolor:

RMN (DMSO- d_6) δ 0,87 (t, J = 8Hz, 3H), 1,23-1,38 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 2H), 2,58 (t, J = 8Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,23-7,38 (m, 5H), 7,44 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 8,51 (s, 1H).

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 336 (85), 211 (100), 165 (24), 126 (52).

Exemplo 20



Ácido 4'-[(3,5-di-perfluoropropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Seguindo o Procedimento Geral A, 11,0 g (27,2 mmol) de 3,5-bis(perfluoropropil)-1H-1,2,4-triazole foram acoplados com 8,30 g (27,2 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 1 de modo a obterem-se 8,7 g (51%) de um óleo incolor:

RMN (CDCl_3) δ 3,62 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,44 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H).

Uma amostra de 8,5 g (13,5 mmol) deste material foi hidrolisada de modo a obterem-se 6,91 g (81%) de ácido 4'-[(3,5-bis(1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico sob a forma dum sólido incolor:

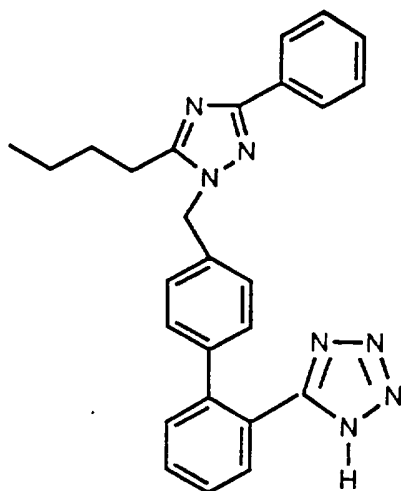
RMN (CDCl_3) δ 5,62 (s, 2H), 7,27-7,37 (m, 5H), 7,44 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H).

EM (TSP) $\text{M}+\text{NH}_4$ (intensidade rel) 633 (100), 211 (12);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{Li}$: 622,0788.

Encontrado: 622,0759.

Exemplo 21



5-[4'-[(3-fenil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]]-(1,1'-bife-
nil)-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 2,0 g (9,9 mmol) de 5-butil-3-fenil-1H-1,2,4-triazole foram acoplados com 5,5 g (9,9 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3 de modo a obterem-se 5,2 g (77%) de um isômero de movimento mais rápido:

RMN (CDCl_3) δ 0,90 (t, J = 8Hz), 1,30-1,44 (m, 2H), 1,63-1,77 (m, 2H), 2,67 (t, J = 8Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,88-7,01 (m, 8H), 7,08-7,53 (m, 17H), 7,95 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8 e 2Hz, 2H);

e 420 mg (6,3%) de um isômero de movimento mais lento:

RMN (CDCl_3) δ 0,96 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,38-1,52 (m, 2H), 1,75-1,89 (m, 2H), 2,84 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,88-6,97 (m, 8H), 7,13 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,17-7,54 (m, 15H), 7,57 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,93 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H).

Uma amostra de 4,8 g (7,1 mmol) do isômero de movimento mais rápido foi desprotegida de modo a obterem-se 1,64 g (53%) de 5-[4'-[(3-fenil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

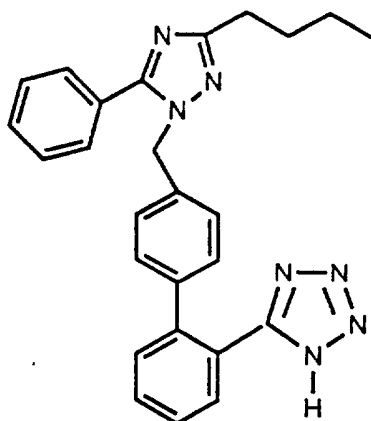
RMN (CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,24-1,39 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 2\text{Hz}$), 5,19 (s, 2H), 7,04 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,11 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,27-7,39 (m, 4H), 7,47-7,60 (m, 2H), 7,87 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 2H), 7,95 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 436 (100), 393 (8), 207 (60), 192 (20), 178 (13), 165 (8):

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 436,2249.

Encontrado: 436,2240.

Exemplo 22



5-[4'-[(3-butyl-5-phenyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]biphenyl]-2-yl-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 21 foi desprotegido de modo a obterem-se 251 mg (60%) de 5-[4'-[(3-butyl-5-phenyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]biphenyl]-2-yl-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 205°C (dec);

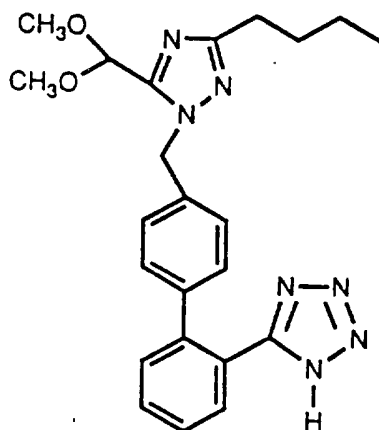
RMN (CDCl₃) δ 0,88 (t, J = 8Hz, 3H), 1,23-1,38 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H), 2,52 (t, J = 8Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,99 (d, J = 8Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8Hz, 2H), 7,31-7,61 (m, 8H), 7,90 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 436 (100), 393 (9), 374 (7), 277 (7), 247 (15), 207 (45);

EMAR: Calculado para M+H: 436,2249.

Encontrado: 436,2201.

Exemplo 23



5-[4'-[[3-butil-5-(dimetoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[(1,1'-bifenil)-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 2,0 g (10 mmol) de 5-butil-3-(dimetoximetil)-1H-1,2,4-triazole foram acoplados com 5,6 g (10 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3 de modo a obterem-se 1,65 g (24%) de um isômero de movimento mais rápido:

RMN (CDCl_3) δ 0,92 (t, J = 8Hz, 3H), 1,31-1,45 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,69 (t, J = 8Hz, 2H), 3,33 (s, 6H), 5,30 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 6,90-6,96 (m, 5H), 7,02-7,12 (m, 4H), 7,21-7,38 (m, 11H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,86-7,92 (m, 1H);

e 3,65 g (54,0%) de um isômero de movimento mais lento:

RMN (CDCl_3) δ 0,85 (t, J = 8Hz, 3H), 1,22-1,36 (m, 2H), 1,57-1,70 (m, 2H), 2,59 (t, J = 8Hz, 2H), 3,45 (s, 6H), 5,20 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 6,89-6,97 (m, 5H), 7,08-7,19 (m, 4H), 7,21-7,37 (m, 11H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,90-7,95 (m, 1H).

O isômero de movimento mais rápido foi desprotegido de modo a obterem-se 737 mg (70%) de 5-[4'-[(3-butil-5-(dimetoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 152,5-153,5°C;

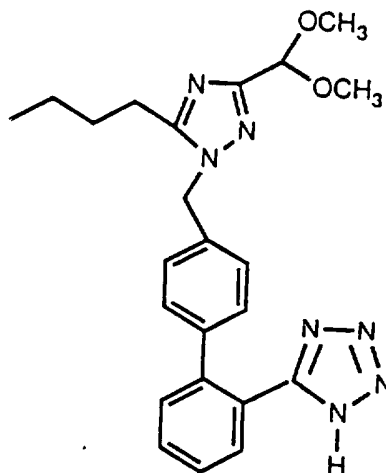
RMN (CDCl₃) δ 0,87 (t, J = 8Hz, 3H), 1,20-1,30 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H), 2,46 (t, J = 8Hz, 2H), 3,30 (s, 6H), 5,37 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 7,05-8,05 (m, 4H), 7,45 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,51-7,65 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 434 (65), 402 (40), 370 (11), 342 (46), 249 (85), 235 (18), 207 (100), 192 (89), 168 (70);

EMAR: Calculado para M+H: 434,2304.

Encontrado: 434,2332.

Exemplo 24



5-[4'-[(5-butyl-3-dimethoximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil-2-il]-1H-tetrazole

Uma amostra de 3,65 g (5,4 mmol) do isômero de movimento mais lento do Exemplo 23 foi desprotegida de modo a obterem-se 108 mg de 5-[4'-[[5-butyl-3-(dimethoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole incolor depois de liofilização:

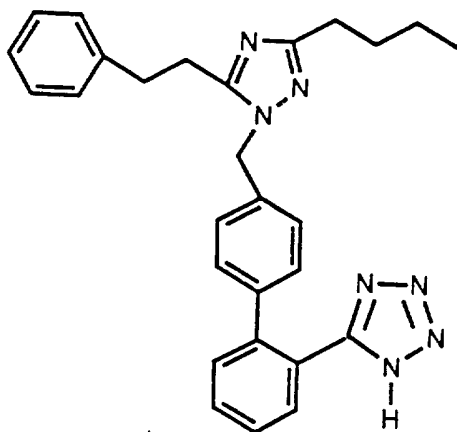
RMN (CDCl_3) δ 0,86 (t, J = 8Hz, 3H), 1,24-1,39 (m, 2H), 1,56-1,70 (m, 2H), 2,66 (t, J = 8Hz, 2H), 3,30 (s, 6H), 5,23 (s, 2H), 5,35 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 434 (10), 402 (40), 249 (100), 207 (36), 192 (54), 168 (12).

EMAR: Calculado para M+H: 434,2304.

Encontrado: 434,2271.

Exemplo 25



5-[4'-[(3-butyl-5-phenylethyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]][1,1'-biphenyl-2-yl]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 2,3 g (10 mmol) de 3-butyl-5-phenylethyl-1H-1,2,4-triazole foram acoplados com 6,6 g (10 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3 de modo a obterem-se 2,67 g (38%) de um isômero de movimento mais rápido:

RMN (CDCl_3) δ 0,97 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,36-1,50 (m, 2H), 1,71-1,84 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,78-2,88 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 6,80-6,95 (m, 9H), 7,02-7,11 (m, 5H), 7,16-7,36 (m, 11H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,91-7,97 (m, 1H);

e 2,94 g (42%) de um isômero de movimento mais lento:

RMN (CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,23-1,38 (m, 2H), 1,57-1,70 (m, 2H), 2,58 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,97-3,13 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 6,86 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 6,89-6,96 (m, 6H), 7,10 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,14-7,39 (m, 15H), 7,42-7,54 (m, 2H), 7,93 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H).

O isômero de movimento mais rápido foi desprotegido de modo a obterem-se 1,6 g (88%) de 5-[4'-[(3-butil-5-fenetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

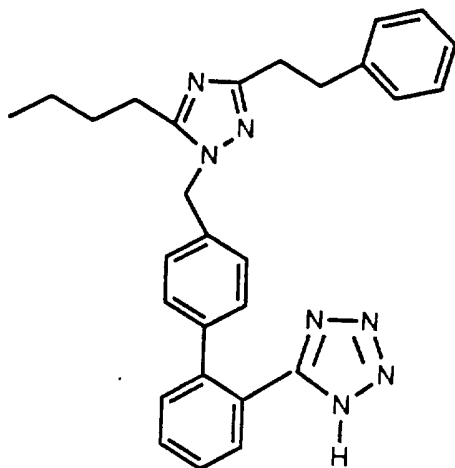
RMN (CDCl₃) δ 0,86 (t, J = 8Hz, 3H), 1,17-1,31 (m, 2H), 1,48-1,51 (m, 2H), 2,42 (t, J = 8Hz, 2H), 2,76 (t, J = 8Hz, 2H), 2,92 (t, J = 8Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 6,83 (d, J = 8Hz, 2H), 6,92-7,00 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8Hz, 2H), 7,17-7,32 (m, 3H), 7,42 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,51-7,65 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 464 (37), 230 (25), 207 (100), 178 (17).

EMAR: Calculado para M+H: 464,2563.

Encontrado: 464,2532.

Exemplo 26



5-[4'-[(5-butyl-3-phenylethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]metil][1,1'-bifenil-2-il]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 25 foi desprotegido de modo a obterem-se 1,5 g (77%) de 5-[4'-[[5-butil-3-(2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 156,0-157,2°C;

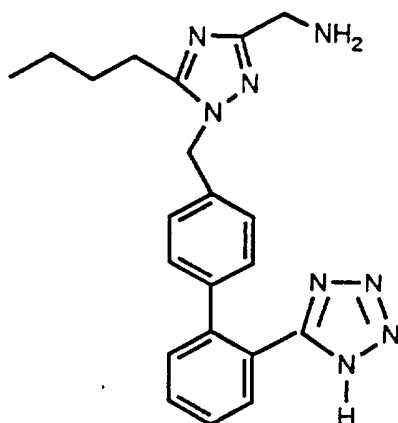
RMN (CDCl₃) δ 0,84 (t, J = 8Hz, 3H), 1,19-1,34 (m, 2H), 1,47-1,61 (m, 2H), 2,52 (t, J = 8Hz, 2H), 2,66-2,77 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8Hz, 2H), 7,05-7,11 (m, 4H), 7,12-7,28 (m, 5H), 7,41 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,50 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 464 (83), 230 (22), 207 (92);

EMAR: Calculado para M+H: 464,2563.

Encontrado: 464,2560.

Exemplo 27



5-butyl-1-[2'-(1H-tetrazol-1-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-3-metanamina

Uma amostra de 1,5 g (3,5 mmol) do composto diacetal do Exemplo 24 foi dissolvida em 40 ml de etanol e 40 ml de HCl 3N. A reacção foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e em seguida ao refluxo durante 50 min, sendo o decurso da reacção seguido por meio de HPLC analítica de fase reversa. O solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e extraído com solução saturada de bicarbonato de sódio até a camada aquosa ficar básica. A camada aquosa foi acidificada e extraída com uma mistura de acetato de etilo/cloreto de metileno. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e removida in vacuo produzindo 0,96 g de um aldeído bruto:

RMN (CDCl₃) δ 0,66 (t, J = 8Hz, 3H), 1,06-1,20 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 2H), 2,53 (t, J = 8Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,80-6,95 (m, 4H), 7,17-7,38 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 1H), 9,70 (s, 1H).

Sob uma atmosfera estática de de azoto, 0,91 g (2,3 mmol) deste material foi dissolvido em 10 ml de metanol e foram adicionados 1,77 g (23 mmol) de acetato de amónio, seguido por 0,10 g (1,61 mmol) de cianoborato de sódio. Depois de agitação à temperatura ambiente durante 3 dias, a HPLC analítica de fase reversa indicou que a reacção estava completa. A purificação foi levada a cabo por meio de cromatografia de fase reversa (Walters Delta Prep 3000) utilizando acetonitrilo a 25/água (0,05% de TFA). O solvente proveniente das fracções puras foi removido in vacuo e o resíduo foi dissolvido em metanol e HCl 3N. Depois de agitação durante 30 min, o solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água fornecendo 100 mg (10%) de 5-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]1H-1,2,4-triazole-3-metanamina, sob a forma do sal hidrocloreto incolor:

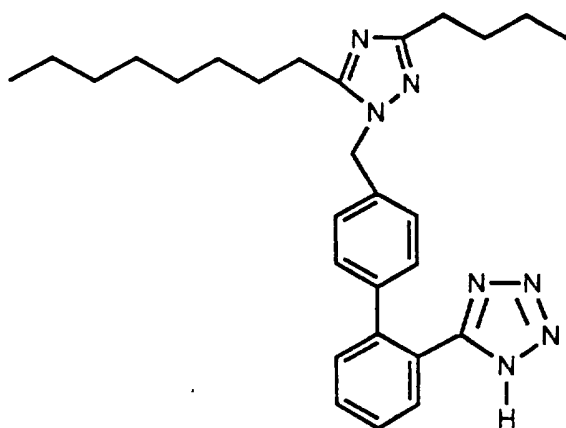
RMN (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 8Hz, 3H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,51-1,64 (m, 2H), 2,77 (t, J = 8Hz, 2H), 4,00-4,09 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,01-7,25 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,48-7,73 (m, 3H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 398 (100), 207 (65), 192 (17);

EMAR: Calculado para M+H: 389,2202.

Encontrado: 389,2170.

Exemplo 28



5-[4'-[(3-butyl-5-octil-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]][1,1'-biphenyl]-2-yl]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 2,0 g (8,4 mmol) de 3-butyl-5-octil-1H-1,2,4-triazole foram acoplados com 5,5 g (8,4 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep 500-A) utilizando acetato de etilo a 25%/hexano produziu 4,5 g (75,4%) de uma mistura de dois isômeros a qual foi dissolvida em 40 ml de água a 10%/ácido acético e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo. A purificação de uma amostra da mistura de produtos isoméricos por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000) utilizando acetonitrilo a 45%/água (0,05% de TFA) durante 30 minutos, seguido por acetonitrilo a 50%/água (0,05% de TFA) forneceu dois isômeros. O composto isômero de movimento mais rápido foi dissolvido em base diluída, a água foi acidificada (pH 4-5) com HCl 1N, e o produto extraído com acetato de etilo. O acetato de etilo foi seco (MgSO₄) e removido in vacuo produzindo



um sólido o qual foi recristalizado a partir de acetonitrilo de modo a obterem-se 92 mg de 5-[4'-[(3-butil-5-octil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 136,5-138,0°C;

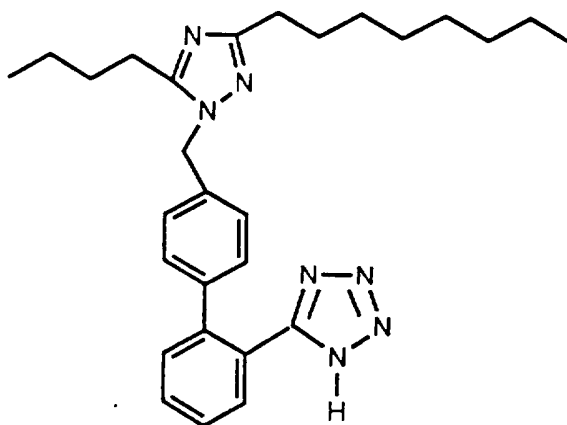
RMN (CDCl_3) δ 0,82 (t, J = 8Hz, 3H), 0,86 (t, J = 8Hz, 3H), 1,11-1,33 (m, 12H), 1,40-1,60 (m, 4H), 2,27 (t, J = 8Hz, 2H), 2,44 (t, J = 8Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,50-7,66 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 472 (5), 207 (7);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 472,3189.

Encontrado: 472,3180.

Exemplo 29



5-[4'-[(5-butyl-3-octyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 28 foi isolado de uma maneira idêntica e o produto foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água de modo a obterem-se 53 mg de 5-[4'-[(5-butyl-3-octyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

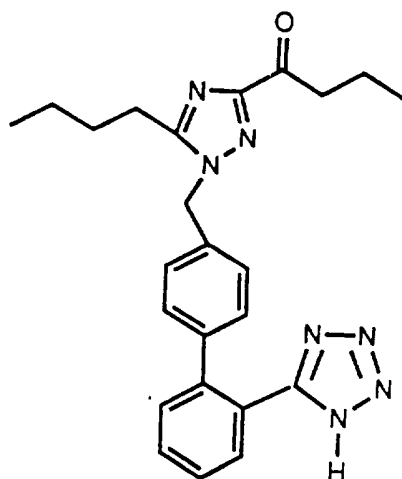
RMN (CDCl_3) δ 0,83 (t, J = 8Hz, 3H), 0,86 (t, J = 8Hz, 3H), 1,12-1,37 (m, 12H), 1,46-1,63 (m, 4H), 2,35 (t, J = 8Hz, 2H), 2,51 (t, J = 8Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8Hz, 2H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,51-7,66 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 472 (6), 207 (8);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 472,3189.

Encontrado: 472,3230.

Exemplo 30



1-[[5-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1-butanona

Sob uma atmosfera estática de azoto, 30,0 g (150 mmol) de 5-butil-3-dimetoxi-1H-1,2,4-triazole (do Passo 1 do Exemplo 23) foram adicionados em pequenas porções a 165 mmol de hidreto de sódio em 300 ml de THF anidro; a agitação continuou durante 1 h. A solução do anião foi arrefecida até -10°C (gelo/metanol) e tratada, gota a gota, com Sem-Cl. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, lavado com água, seco (MgSO₄), e o solvente foi novamente removido in vacuo. A cromatografia sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo a 20%/hexano seguido por acetato de etilo forneceu 13,6 g do isómero de movimento mais rápido sob a forma de um óleo:

RMN (CDCl_3) δ -0,07 (s, 9H), 0,82-0,92 (m, 5H), 1,26-1,40 (m, 2H), 1,62-1,74 (m, 2H), 2,67 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,38 (s, 6H), 3,53-3,62 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 5,55 (s, 1H).

Sob uma atmosfera estática de azoto, 12,6 g (38,2 mmol) do isômero triazole protegido com Sem de movimento mais rápido anteriormente referido foram dissolvidos em 630 ml de THF anidro, arrefecidos até -78°C , e foram adicionados, gota a gota, 45,8 mmol de sec-butil-lítio. A solução foi agitada durante 1 h e, em seguida, o anião foi temperado com 4,5 ml (45,8 mmol) de iodeto de n-propilo. A solução foi agitada a -78°C durante 5 h e, em seguida, deixada aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, lavado com água, seco (MgSO_4) e o solvente removido proporcionando 12,4 g de 5-butil-3-(1,1-dimetoxibutano)-1H-1,2,4-triazole protegido com Sem bruto:

RMN (CDCl_3) δ -0,04 (s, 9H), 0,75-0,93 (m, 8H), 0,98-1,11 (m, 2H), 1,25-1,41 (m, 2H), 1,62-1,74 (m, 2H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,68 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,20 (s, 6H), 3,62 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,56 (s, 2H).

Uma amostra de 1,0 g (2,7 mmol) do composto dimetoxibutano bruto foi dissolvido em 5 ml de etanol e 5 ml de HCl 3M e agitada ao refluxo durante 2,5 h. O solvente foi removido in vacuo proporcionando 560 mg do sal de HCl bruto de 5-butil-3-(1-butanona)-1H-1,2,4-triazole:

RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,83-0,94 (m, 6H), 1,21-1,36 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 4H), 2,83 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,97 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H).

O sal de HCl bruto do triazole foi dissolvido em 20 ml de metanol recente, foram adicionados crivos moleculares de $3\text{\AA}$, e

a mistura foi agitada ao refluxo sob azoto de um dia para o outro. A solução foi filtrada através de celite e o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio. O solvente foi seco (MgSO_4) e removido in vacuo fornecendo 390 mg de 5-butil-3-(1,1-dimetoxibutil)-1H-1,2,4-triazole:

RMN (CDCl_3) δ 0,90 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 0,99 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,29-1,46 (m, 2H), 1,66-1,84 (m, 4H), 2,80 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,06 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,18 (s, 6H).

Sob uma atmosfera estática de azoto, 380 mg (1,6 mmol) deste material em 5 ml de dimetilformamida (DMF) foram adicionados a 1,9 mmol de hidreto de sódio em 5 ml de DMF; a agitação continuou durante 1 h. A solução do anião foi arrefecida até 0°C e foram adicionados 890 mg (1,6 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3 sob a forma de um sólido. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Foi adicionado metanol (1 ml) para destruir qualquer hidreto de sódio que não tenha reagido e a DMF foi removida in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com água, e seco (MgSO_4). O solvente foi removido in vacuo proporcionando 1,2 g de material bruto o qual foi dissolvido em 10 ml de etanol e 10 ml de HCl 3N e agitado ao refluxo durante 2 h. O solvente foi removido in vacuo. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000) utilizando acetonitrilo isocrático a 37%/água (0,05% de TFA) durante 40 minutos, seguido por acetonitrilo a 50%/água (0,05% de TFA) forneceu o sal de TFA. O sal foi dissolvido em água básica (pH 9-10), a água foi acidificada até pH 4 com HCl 3N, e o produto foi extraído com acetato de etilo. O acetato de etilo foi seco (MgSO_4) e removido in vacuo produzindo um sólido o qual foi recristalizado a partir de acetonitrilo

proporcionando 146 mg (21%) de 1-[[5-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1-butanona:

p.f. 150,5-152,5°C;

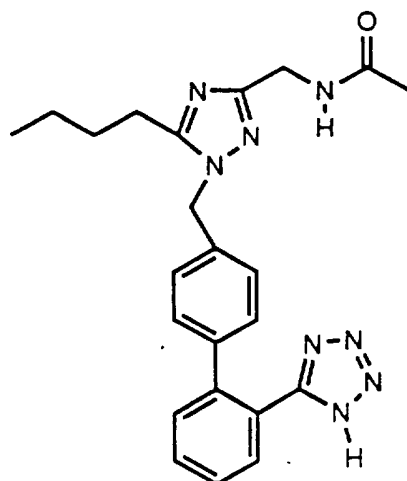
RMN (CDCl₃) δ 0,85 (t, J = 8Hz, 3H), 0,96 (t, J = 8Hz, 3H), 1,23-1,39 (m, 2H), 1,54-1,77 (m, 4H), 2,67 (t, J = 8Hz, 2H), 2,97 (t, J = 8Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8Hz, 1H), 7,43-7,62 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 430 (6), 207 (12);

EMAR: Calculado para M+H: 430,2355.

Encontrado: 430,2404.

Exemplo 31



N-[[5-butyl-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)][1,1'-bifenil]-4-ylmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]metil]acetamida

Uma amostra de 92,9 mg (0,22 mmol) de hidrocloreto de 5-[4'-[(5-butyl-3-metilamina-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-(1,1'-bifenil)-2-yl]-1H-tetrazole do Exemplo 27 foi dissolvida em 5 ml de água e o pH foi ajustado até 9 com carbonato de potássio 1M (K_2CO_3). A solução foi arrefecida até 0°C e foram adicionados 0,22 ml de K_2CO_3 1M, seguido por 0,22 ml de anidrido acético. Foi adicionada uma quantidade suplementar de K_2CO_3 , conforme necessário, para manter o pH de 9. Com intervalos de 30 minutos, esta adição foi repetida até a cromatografia analítica de fase reversa mostrar que todo o material de partida tinha sido consumido. O pH foi ajustado até três com HCl 1N e extraiu-se com acetato de etilo. O acetato de etilo foi removido in vacuo e o produto foi liofilizado a partir de acetonitrilo/água proporcionando 36 mg (39%) de

N-[[5-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-
-1,2,4-triazol-3-il]metil]acetamida sob a forma de um sólido
incolor:

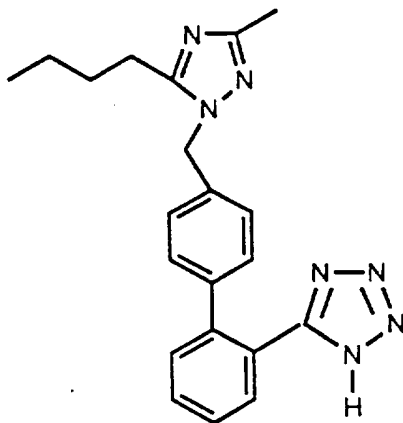
RMN (CDCl₃) δ 0,80 (t, J = 8Hz, 3H), 1,18-1,37 (m, 2H), 1,47-1,64
(m, 2H), 1,94 (s, 3H), 2,63 (t, J = 8Hz, 2H), 4,22 (d, J = 8Hz,
2H), 5,18 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8Hz, 2H), 7,04-7,21 (m, 2H), 7,44
(d, J = 8Hz, 1H), 7,50-7,66 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 431 (42), 207 (100);

EMAR: Calculado para M+H: 431,2308.

Encontrado: 431,2271.

Exemplo 32



5-[4'-[(5-butyl-3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]][1,1'-bifeni-
1]-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 700 mg (5,0 mmol) de 5-butyl-3-metil-1H-1,2,4-triazole foram acoplados com 2,8 g (5,0 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A cromatografia sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo/tolueno (35:65) produziu 2,75 g (90%) de uma mistura de dois isômeros a qual foi dissolvida em 30 ml de água a 10%/ácido acético e agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi dissolvido em base diluída, lavado com tolueno, acidificado até pH 4 com HCl 1N e o produto extraído com acetato de etilo. A purificação da mistura de produtos isoméricos por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000) utilizando acetonitrilo isocrático/água (23:77) (0,05% de TFA) forneceu dois isômeros. O composto isômero de movimento mais rápido foi dissolvido em base diluída, acidificado até pH 3-4 e extraído com acetato de etilo. O solvente foi seco removido in vacuo; a recristalização a partir de

acetonitrilo deu origem a 199 mg (12%) de 5-[4'-[(5-butil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 170,0-170,5°C;

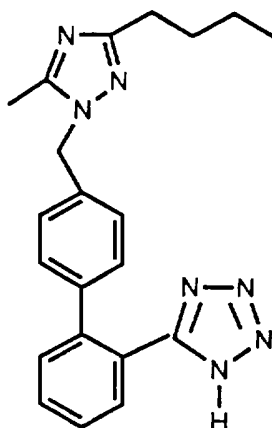
RMN (CDCl₃) δ 0,79 (t, J = 8Hz, 3H), 1,18-1,32 (m, 2H), 1,44-1,56 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,49 (t, J = 8Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,51-7,65 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 374 (100), 235 (13), 207 (100), 140 (29);

EMAR: Calculado para M+H: 374,2093.

Encontrado: 374,2062.

Exemplo 33



5-[4'-[(3-butyl-5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 32 foi dissolvido em base diluída, acidificado até pH 3-4 e extraído com acetato de etilo. O solvente foi removido in vacuo e o produto liofilizado a partir de acetonitrilo/água, o que deu origem a 536 mg (33%) de 5-[4'-[(3-butyl-5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil]][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

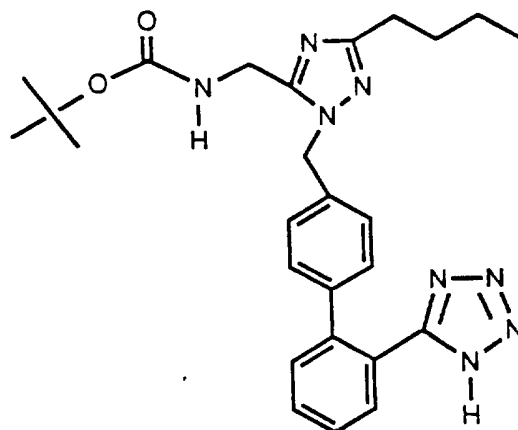
RMN (CDCl_3) δ 0,82 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,21-1,35 (m, 2H), 1,53-1,66 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,56 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,03 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,11 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,42 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,47-7,63 (m, 2H), 7,88 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 374 (65), 331 (12), 235 (13), 207 (100), 192 (38), 140 (56);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 374,2093.

Encontrado: 374,2071.

Exemplo 34



[3-butil-[1-2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-5-il]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

Seguindo o Procedimento Geral A, 6,0 g (25 mmol) de [(5-butil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]carbamato foram acoplados com 16,4 g (25 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep 500A) utilizando acetato de etilo/hexano (2:3) deu origem 4,29 g (24%) de um isômero de movimento mais rápido:

RMN (CDCl_3) δ 0,94 (t, J = 8Hz, 3H), 1,33-1,46 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,69 (t, J = 8Hz, 2H), 4,26 (d, J = 8Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,87-6,93 (m, 7H), 7,01 (d, J = 8Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8Hz, 2H), 7,21-7,28 (m, 5H), 7,30-7,37 (m, 4H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

e 9,74 g (54%) de um isômero de movimento mais lento:

RMN (CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,57-1,69 (m, 2H), 2,58 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4,38 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,91 (d, $J = 8\text{Hz}$, 8H), 7,11 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,21-7,28 (m, 6H), 7,30-7,37 (m, 4H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,91-7,96 (m, 1H).

O isômero de movimento mais rápido foi dissolvido em 30 ml de água/ácido acético (1:4) e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo; o resíduo foi dissolvido em base diluída e lavado com tolueno. A camada aquosa foi acidificada até pH 3-4 e extraída com acetato de etilo. A recristalização a partir de acetonitrilo deu origem a 2,53 g (88%) de [3-butil-[1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-5-il]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 144-147°C;

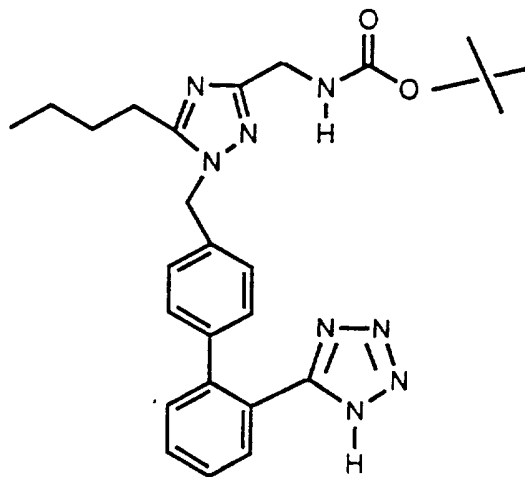
RMN (CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,22-1,45 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,54-1,66 (m, 2H), 2,56 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4,05 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,12 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,45 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,50-7,63 (m, 2H), 7,99 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 495 (12), 395 (38), 367 (15), 207 (100), 178 (42);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{Li}$: 495,2808.

Encontrado: 495,2771.

Exemplo 35



[5-butil-[1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 34 foi dissolvido em 70 ml de água/ácido acético (1:4) e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo; o resíduo foi dissolvido em base diluída e lavado com tolueno. A camada aquosa foi acidificada até pH 3-4 com HCl e extraída com acetato de etilo. O acetato de etilo foi seco (MgSO₄) e removido in vacuo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 5,0 g (76%) de [5-butil-[1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo sob a forma de um sólido incolor:

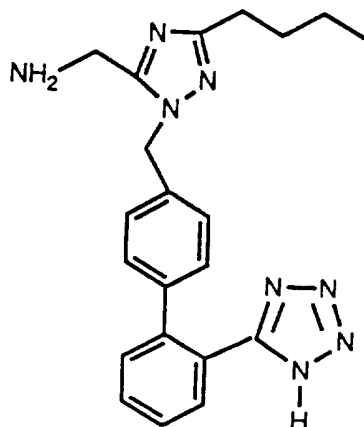
RMN (CDCl_3) δ 0,77 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,16-1,30 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,42-1,56 (m, 2H), 2,57 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4,12 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,59 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,08 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,43 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,50-7,63 (m, 2H), 7,92 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 495 (29), 367 (38), 338 (21), 207 (100), 178 (48);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{Li}$: 495,2808.

Encontrado: 495,2800.

Exemplo 36



3-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-5-metanamina

Sob azoto, 219 mg (0,45 mmol) de [3-butil-[1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-5-il]-metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo do Exemplo 34 foram suspensos em 10 ml de HCl 4N em dioxano. Depois de 30 minutos, foram adicionados 10 ml de cloreto de metileno. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 201 mg (100%) de 3-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole sob a forma de um sal hidrocloreto incolor:

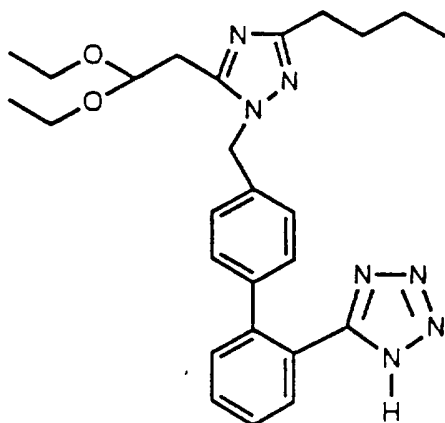
RMN (CDCl_3) δ 0,82 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,21-1,35 (m, 2H), 1,59-1,72 (m, 2H), 2,72 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4,97 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,23 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,32 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,39 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,51 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,74 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 389 (55), 207 (100), 192 (39), 178 (26);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 389,2202.

Encontrado: 389,2170.

Exemplo 37



5-[4'-[[3-butyl-5-(2,2-diethoxyetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 4,7 g (19,5 mmol) de 5-butyl-3-(2,2-diethoxyetil)-1H-1,2,4-triazole foram acoplados com 19,5 g (25 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep 500A) utilizando acetato de etilo/hexano (2:3) deu origem 5,98 g (43%) de um isômero de movimento mais rápido:

RMN (CDCl_3) δ 0,94 (t, J = 8Hz, 3H), 1,13 (t, J = 8Hz, 6H), 1,33-1,48 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H), 2,70 (t, J = 8Hz, 2H), 2,94 (d, J = 8Hz, 2H), 3,39-3,51 (m, 2H), 3,63-3,75 (m, 2H), 4,81 (t, J = 7Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 6,87-6,98 (m, 8H), 7,09 (d, J = 8Hz, 2H), 7,21-7,29 (m, 6H), 7,30-7,37 (m, 4H), 7,41-7,52 (m, 2H), 7,91-7,96 (m, 1H);

e 6,3 g (45%) de um isômero de movimento mais lento:

RMN (CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,15 (t, $J = 7\text{Hz}$, 6H), 1,24-1,37 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 2,57 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,06 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3,46-3,60 (m, 2H), 3,66-3,78 (m, 2H), 5,05 (t, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,87-6,95 (m, 8H), 7,10 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,21-7,29 (m, 6H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,42-7,53 (m, 2H), 7,90-7,96 (m, 1H).

O isômero de movimento mais rápido foi dissolvido em 50 ml de água/ácido acético (4:1) e agitado à temperatura ambiente durante 3 dias. O solvente foi removido in vacuo; o resíduo foi dissolvido em base diluída e lavado com tolueno. A camada aquosa foi arrefecida até 0°C , acidificada até pH 4-5 e extraída com acetato de etilo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 3,8 g (98%) de 5-[4'-[[3-butil-5-(2,2-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

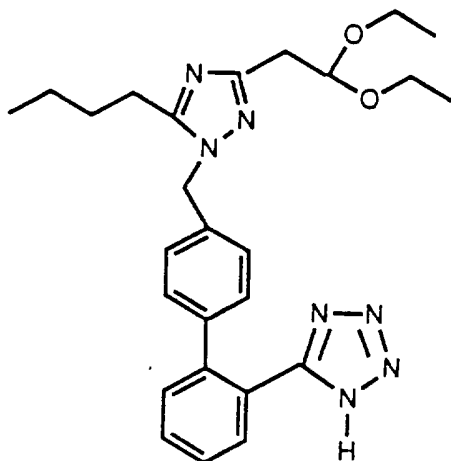
RMN (CDCl_3) δ 0,80 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,10 (t, $J = 8\text{Hz}$, 6H), 1,10-1,24 (m, 2H), 1,37-1,49 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,66 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3,34-3,47 (m, 2H), 3,59-3,71 (m, 2H), 4,75 (t, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,88 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,06 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,46 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,55 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,62 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,91 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 476 (20), 430 (28), 356 (13), 235 (15), 207 (100), 192 (67);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 476,2773.

Encontrado: 476,2723.

Exemplo 38



5-[4'-[[5-butil-3-(2,2-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

6,2 g (8,6 mmol) do isômero de movimento mais rápido do Exemplo 37 foram dissolvidos em 50 ml de água/ácido acético (4:1) e agitados à temperatura ambiente durante 3 dias. O solvente foi removido in vacuo; o resíduo foi dissolvido em base diluída e lavado com tolueno. A camada aquosa foi arrefecida até 0°C, acidificada até pH 4-5 e extraída com acetato de etilo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 3,7 g (92%) de 5-[4'-[[5-butil-3-(2,2-dietoxietil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

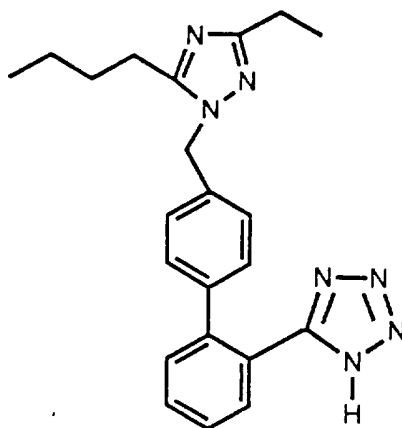
RMN (CDCl_3) δ 0,85 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,09 (t, $J = 8\text{Hz}$, 6H), 1,24-1,38 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,75 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3,38-3,50 (m, 2H), 3,54-3,66 (m, 2H), 4,87 (t, $J = 7\text{Hz}$, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,99 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,12 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,42 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,50-7,65 (m, 2H), 7,97 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 476 (3), 430 (28), 235 (10), 207 (100), 192 (61);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 476,2773.

Encontrado: 476,2760.

Exemplo 39



5-[4'-[(5-butyl-3-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bife-
nil]-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 770 mg (5 mmol) de 5-butil-3-etil-1H-1,2,4-triazole foram acoplados com 2,8 g (5,0 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) utilizando acetato de etilo/hexano (2:3) deu origem a 2,24 g (72%) de uma mistura de dois isómeros a qual foi dissolvida em 30 ml de ácido acético/água (9:1) e agitada à temperatura ambiente durante 4 dias. O solvente foi removido in vacuo, o resíduo foi dissolvido em base diluída e lavado com tolueno. A camada aquosa foi acidificada até pH 4 e extraída com acetato de etilo. Os extractos foram combinados, secos (MgSO₄) e concentra- dos in vacuo. A purificação de uma amostra de 600 mg da mistura de produtos isoméricos por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000) utilizando acetonitrilo isocrático/água (25:75) (0,05% de TFA) forneceu dois isómeros. O composto isómero de movimento mais rápido foi dissolvido em base diluída,

acidificado, extraído com acetato de etilo, seco (MgSO_4) e o acetato de etilo removido in vacuo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 209 mg de 5-[4'-[(5-butil-3-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

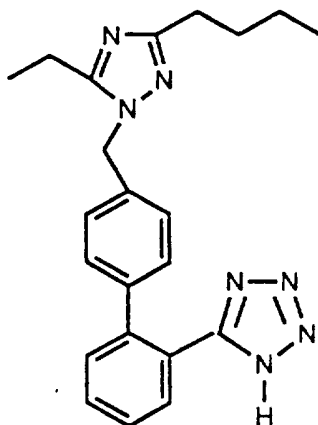
RMN (CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,33-1,40 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,58-1,70 (m, 2H), 2,67-2,85 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 7,10 (s, 4H), 7,41 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,86 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 388 (58), 207 (100), 192 (35);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 388,2249.

Encontrado: 388,2218.

Exemplo 40



5-[4'-[(3-butyl-5-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bife-
nil]-2-il]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 39 foi dissolvido em base diluída, acidificado até pH 3-4, extraído com acetato de etilo, seco (MgSO_4), e o acetato de etilo foi removido in vacuo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 536 mg de 5-[4'-[(3-butyl-5-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

RMN (CDCl_3) δ 0,87 (t, J = 8Hz, 3H), 1,16 (t, J = 8Hz, 3H), 1,21-1,35 (m, 2H), 1,52-1,65 (m, 2H), 2,50 (t, J = 8Hz, 2H), 2,67 (q, J = 8Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,02 (d, J = 8Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,50-7,65 (m, 2H), 7,89 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 388 (35), 207 (100), 192 (47);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 388,2249.

Encontrado: 388,2222.

CCCCC1=NN(CCN1Cc2ccc(cc2)-c3ccccc3C4=NN=NN=C4)C(=O)NCCC(=O)N(C)C(=O)OC(C)(C)C

N2-acetil-N-[[5-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-L-glutamina, éster de 1,1-dimetiletilo

Sob azoto, 30 ml de TFA foram adicionados, gota a gota, a uma solução de 4,9 g (10 mmol) de [5-butil-[1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metilcarbamatato de 1,1-dimetiletilo do Exemplo 35 em 30 ml de cloreto de metileno a -10 C (metanol/gelo). A mistura foi deixada aquecer até   temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo dando origem ao sal de TFA da amina livre. O sal de TFA foi dissolvido em 35 ml de DMF anidra juntamente com 8,7 ml (50 ml) de di-isopropil-etil-amina anidra e tratado com 20 mmol do anidrido simétrico do éster de t-butilo do  cido N-Boc-L-glutâmico em 55 ml de DMF anidra. A reacção foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A DMF foi removida in vacuo; o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com K₂CO₃ 1M frio e  gua. O acetato de etilo foi seco

(MgSO₄) e o solvente removido in vacuo. Sob azoto, foram adicionados, gota a gota, 30 ml de TFA a uma solução deste material em 30 ml de cloreto de metileno a -10°C (metanol/gelo). A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo dando origem ao sal de TFA da amina livre. O sal de TFA foi dissolvido em 35 ml de água e arrefecido até 0°C. O pH foi ajustado até nove com K₂CO₃ 1M. A solução foi arrefecida até 0°C, foram adicionados 0,94 ml (10 mmol) de anidrido acético, seguido por 5 ml de K₂CO₃ 1M, e o pH foi ajustado até 9 com K₂CO₃ adicional. Com intervalos de 30 minutos, esta adição foi repetida até terem sido feitas 5 adições. O pH foi ajustado até 4 com HCl 6N e a solução foi extraída com acetato de etilo. O acetato de etilo foi seco (MgSO₄) e removido in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep 500A) utilizando isopropanol/ácido acético/clorofórmio (20:5:75) seguido por liofilização a partir acetonitrilo/água deu origem a 2,5 g (41%) de N2-acetil-N-[[5-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-L-glutamina, éster de 1,1-dimetiletilo, sob a forma de um sólido incolor:

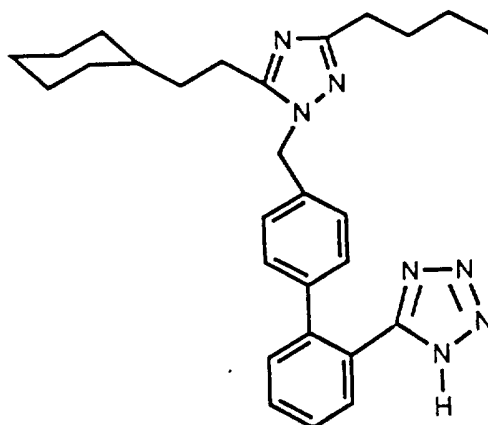
RMN (CDCl₃) δ 0,89 (t, J = 8Hz, 3H), 1,27-1,41 (m, 2H), 1,52-1,71 (m, 2H), 1,56 (s, 9H), 2,00 (s, 3H), 2,05-2,29 (m, 2H), 2,31-2,55 (m, 2H), 2,73 (t, J = 8Hz, 2H), 4,48-4,58 (m, 3H), 5,24 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8Hz, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,44-7,55 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 616 (20), 263 (23), 235 (26), 207 (100);

EMAR: Calculado para M+H: 616,3360.

Encontrado: 616,3353.

Exemplo 42



5-[4'-[[3-butyl-5-(2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 1,2 g (5 mmol) de 5-butyl-3-(2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazole foram acoplados com 5 mmol do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep 500A) utilizando acetato de etilo/hexano (1:3) deu origem a 3,6 g (100%) de uma mistura de dois isômeros a qual foi dissolvida em 50 ml de ácido acético/água (9:1) e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo, o resíduo foi dissolvido em base diluída e lavado com acetato de etilo. A camada aquosa foi acidificada até pH 4 e extraída com acetato de etilo. O acetato de etilo foi removido in vacuo. A purificação de uma pequena amostra da mistura de produtos isoméricos por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000) utilizando acetonitrilo isocrático/água (41:59) (0,05% de TFA) forneceu dois isômeros. O isômero de movimento mais rápido foi dissolvido em base diluída, acidificado até pH 3-4,

extraído com acetato de etilo, seco (MgSO_4) e o acetato de etilo removido in vacuo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 58 mg de 5-[4'-[[3-butil-5-(2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

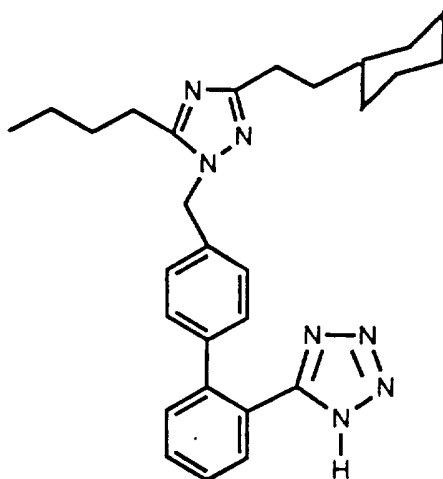
RMN (CDCl_3) δ 0,78-0,95 (m, 5H), 1,07-1,40 (m, 6H), 1,48-1,74 (m, 9H), 2,66 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,78 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,10 (q, $J = 8\text{Hz}$, 4H), 7,41 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,48-7,63 (m, 2H), 7,89 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 470 (45), 236 (35), 207 (100), 192 (33);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 470,3032.

Encontrado: 470,2990.

Exemplo 43



5-[4'-[[5-butil-3-(2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]me-
til][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 42 foi dissolvido em base diluída, acidificado até pH 3-4, extraído com acetato de etilo, seco (MgSO_4), e o acetato de etilo foi removido in vacuo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 29 mg de 5-[4'-[[5-butil-3-(2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

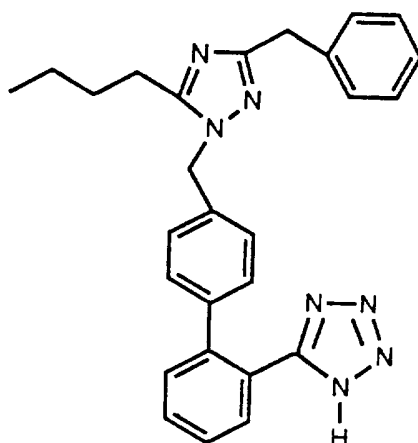
RMN (CDCl_3) δ 0,95-1,00 (m, 5H), 1,10-1,43 (m, 6H), 1,59-1,77 (m, 9H), 2,83 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,92 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,10-7,18 (m, 4H), 7,40 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,47-7,61 (m, 2H), 7,89 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 470 (35), 236 (33), 207 (100), 192 (33);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 470,3032.

Encontrado: 470,2994.

Exemplo 44



5-[4'-[[5-butil-3-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Sob azoto, 0,74 g (2,2 mmol) de hidrazida do ácido N2-[4-[(2-cianofenil)fenil]metil]fenil-acético foram dissolvidos em 5 ml de etanol absoluto e tratados com 0,20g (2,2 mmol) de iminovalerato de etilo. A reacção foi agitada ao refluxo durante 3 dias. O solvente foi removido in vacuo, foram adicionados 5 ml de xileno e a reacção foi agitada ao refluxo sob azoto durante um período de tempo adicional de 3 dias. O solvente foi removido in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Chromatatron, placa de 4 mm) utilizando um gradiente por passos de acetato de etilo/clorofórmio deu origem a 410 g (31%) de 5-[4'-[[5-butil-3-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]nitrilo:

RMN (CDCl₃) δ 0,88 (t, J = 8Hz, 3H), 1,27-1,41 (m, 2H), 1,59-1,72 (m, 2H), 2,67 (t, J = 8Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,14-7,37 (m, 8H), 7,39-7,50 (m, 3H), 7,53 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H).

Sob azoto, foram adicionados 230 mg (1,13 mmol) de azeto de trimetil-estanho a uma solução do nitrilo em 5 ml de xileno. A reacção foi agitada ao refluxo durante 3 dias. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo dissolvido em 10 ml de ácido acético/água (9:1) e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo, o resíduo foi dissolvido em base diluída e lavado com acetato de etilo. A cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000) utilizando acetonitrilo/água (35-45:65-55) deu origem ao sal de TFA. O sal foi dissolvido em base diluída, acidificado até pH 3-4, extraído com acetato de etilo, seco (MgSO_4) e o acetato de etilo removido in vacuo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 182 mg (45%) de 5-[4'-[[5-butil-3-(fenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

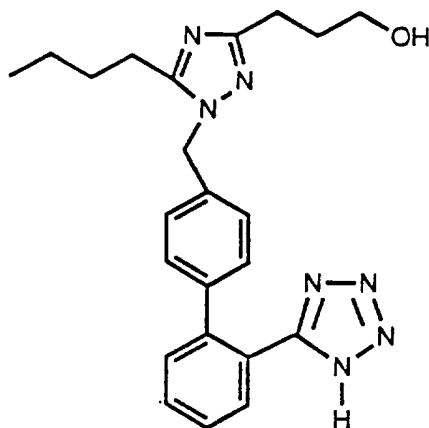
RMN (CDCl_3) δ 0,84 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,22-1,36 (m, 2H), 1,51-1,64 (m, 2H), 2,59 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,85 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,02 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,14 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,17-7,28 (m, 5H), 7,43 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,51-7,65 (m, 2H), 7,96 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 450 (56), 207 (100), 192 (30), 178 (22);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 450,2406.

Encontrado: 450,2434.

Exemplo 45



5-butyl-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-3-propanol

Segundo o Procedimento Geral A, 920 mg (5,0 mmol) de 5-butyl-1H-1,2,4-triazole-3-propanol foram acoplados com 5,0 mmol do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep 500A) utilizando isopropanol/clorofórmio (5:95) deu origem a uma mistura de dois isômeros puros a qual foi dissolvida em 40 ml de ácido acético/água (9:1) e agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. O solvente foi removido in vacuo. A purificação de uma parte aliquota por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000) utilizando acetonitrilo/água (26:74) (0,05% de TFA) forneceu dois isômeros. A liofilização do isômero de movimento mais rápido a partir de acetonitrilo/água deu origem a 124 mg de 5-butyl-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-3-propanol sob a forma de um sal de TFA incolor:

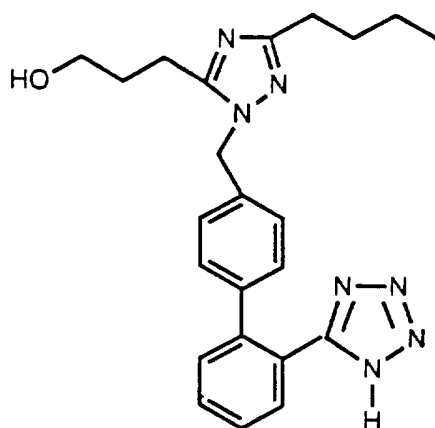
RMN (CDCl_3) δ 0,71 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,10-1,24 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 2H), 2,49 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,60 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,46 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,92 (q, $J = 8\text{Hz}$, 4H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,40 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,52 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 418 (100), 207 (48), 184 (10);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 418,2355.

Encontrado: 418,2370.

Exemplo 46



3-butyl-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-1-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-5-propanol

A liofilização do isômero de movimento mais lento do Exemplo 45 deu origem a 114 mg de 3-butyl-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-5-propanol sob a forma de um sal de TFA incolor:

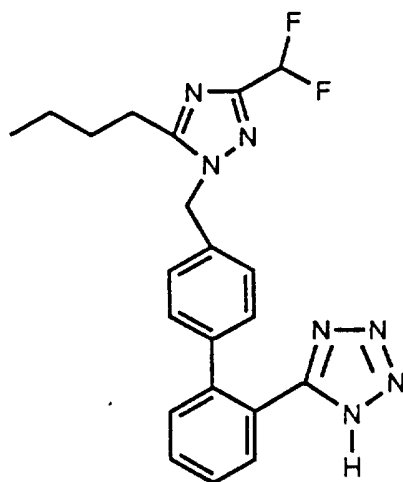
RMN (CDCl_3) δ 0,75 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,13-1,27 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,66 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3,39 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,94 (s, 4H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,40 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,52 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 418 (100), 207 (30);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 418,2355.

Encontrado: 418,2344.

Exemplo 47



5-[4'-[[5-butil-3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

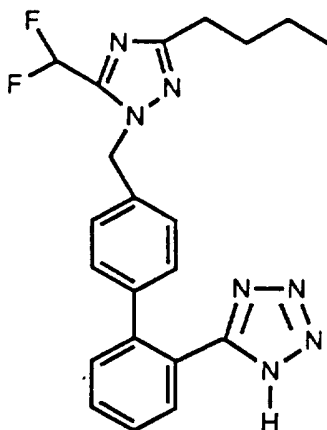
Seguindo o Procedimento Geral A, 470 mg (2,7 mmol) de 5-butil-3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazole foram acoplados com 2,7 mmol do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep 3000) utilizando acetonitrilo/água (36:64) (0,05% de TFA) deu origem a dois isômeros. O isômero de movimento mais rápido foi dissolvido em base diluída, acidificado até pH 3-4, extraído com acetato de etilo, seco (MgSO₄) e o acetato de etilo foi removido in vacuo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 471 mg de 5-[4'-[[5-butil-3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

RMN (CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,28-1,43 (m, 2H), 1,60-1,73 (m, 2H), 2,72 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,61 (t, $J = 54\text{Hz}$, 1H), 7,12 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,18 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,42 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,51-7,65 (m, 2H), 8,00 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);
EM (BAR) m/e (intensidade rel) 410 (45), 235 (55), 207 (100), 192 (57);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 410,1905.

Encontrado: 410,1903.

Exemplo 48



5-[4'-[[[3-butyl-5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 47 foi dissolvido em base diluída, acidificado, extraído com acetato de etilo, seco (MgSO_4) e o acetato de etilo foi removido in vacuo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 104 mg (6%) de 5-[4'-[[[3-butyl-5-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

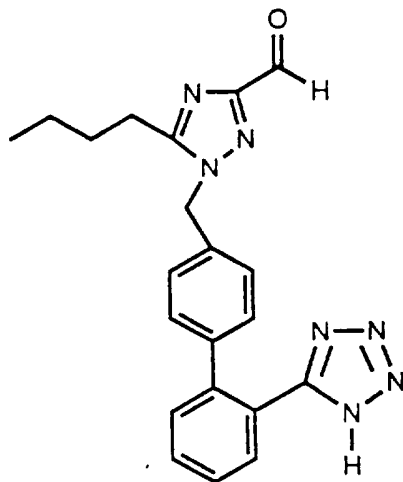
RMN (CDCl_3) δ 0,91 (t, J = 8Hz, 3H), 1,25-1,41 (m, 2H), 1,60-1,73 (m, 2H), 2,64 (t, J = 8Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,81 (t, J = 52Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 410 (87), 235 (100), 207 (83);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 410,1905.

Encontrado: 410,1903.

Exemplo 49



5-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-3-carboxaldeído

Uma amostra de 92 mg de 5-[4'-[[5-butil-3-(dimetoxime-til)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole do Exemplo 47 foi dissolvida em 20 ml de etanol e 2 ml de HCl 3N. A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. O solvente foi removido in vacuo. A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 74 mg (81%) de 5-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-3-carboxaldeído sob a forma de um sal hidrocloreto incolor:

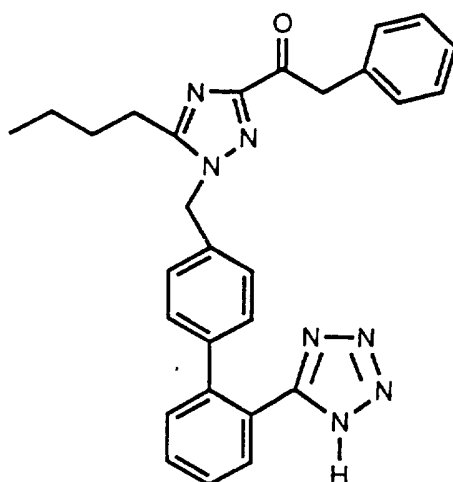
RMN (CDCl_3) δ 0,89 (t, J = 8Hz, 3H), 1,30-1,44 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,78 (t, J = 8Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,17 (q, J = 8Hz, 4H), 7,40 (d, J = 8Hz, 1H), 7,50-7,64 (m, 2H), 8,02 (d, J = 8Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 388 (36), 235 (42), 207 (100), 192 (50);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{Li}$: 395,2046.

Encontrado: 395,2049.

Exemplo 50



5-[4'-[[5-butil-3-(fenilacetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Sob azoto, foram adicionados, gota a gota, 7,3 mmol de sec-butil-lítio a 2,0 g (86,1 mmol) do 5-butil-3-(dimetoximetil)-1H-1,2,4-triazole protegido com Sem, do Exemplo 30, em 100 ml de THF anidra a -78°C. A reacção foi agitada durante 1 h e, em seguida, temperada com 0,87 ml (7,3 mmol) de brometo de benzilo. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. O THF foi removido in vacuo; o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, lavado com água e seco (MgSO₄). O cloreto de metileno foi removido in vacuo. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de metanol e 10 ml de HCl 3M e agitado ao refluxo durante 2,5 h. Os solventes foram removidos in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio e seco (MgSO₄). A cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep 500A) utilizando

acetato de etilo/hexano (35:65) deu origem a 460 mg (31%) de 5-butil-3-(fenilacetil)-1H-1,2,4-triazole:

RMN (CDCl_3) δ 0,92 (t, J = 8Hz, 3H), 1,31-1,55 (m, 2H), 1,70-1,83 (m, 2H), 2,88 (t, J = 8Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,21-7,38 (m, 5H).

Seguindo o Procedimento Geral A, 440 mg (1,8 mmol) deste material foi feito reagir com 1,8 mmol do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. O produto bruto foi dissolvido em 10 ml de ácido acético/água (9:1) e agitado à temperatura ambiente durante 4 dias. O solvente foi removido in vacuo, o resíduo dissolvido em base diluída e lavado com tolueno. A água foi acidificada e extraiu-se com acetato de etilo. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep 3000) utilizando acetonitrilo/água (45:55) deu origem 50 mg de (5%) de 5-[4'-[[5-butil-3-(fenilacetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sal de TFA incolor:

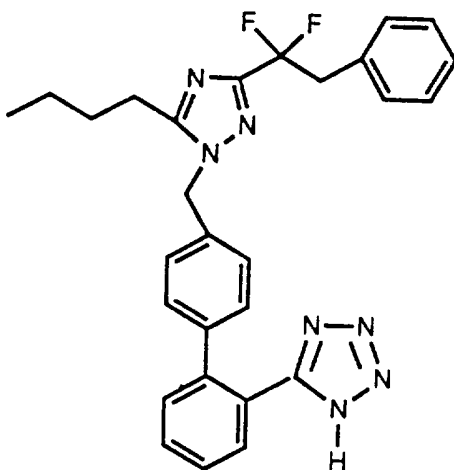
RMN (DMSO-d_6) δ 0,86 (t, J = 8Hz, 3H), 1,23-1,38 (m, 2H), 1,52-1,65 (m, 2H), 2,80 (t, J = 8Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 7,11 (d, J = 8Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8Hz, 2H), 7,23-7,35 (m, 5H), 7,52-7,63 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 2H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 478 (100), 244 (8), 235 (8), 207 (34), 192 (12);

EMAR: Calculado para M+H: 478,2355.

Encontrado: 478,2414.

Exemplo 51



5-[4'-[[5-butyl-3-(1,1-difluoro-2-phenylethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]methyl][1,1'-biphenyl]-1-yl]-1H-tetrazole

Sob azoto, 8,5 g (48 mmol) de 5-butyl-3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazole do Exemplo 47 foram adicionados em porções a 53 mmol de hidreto de sódio em 85 ml THF anidro; a agitação continuou durante 1 h. A solução do anião foi arrefecida até 0°C e tratada, gota a gota, com 8,9 ml (50 mmol) de Sem-Cl. A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. O THF foi removido in vacuo, o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, lavado com água, e seco (MgSO₄). A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo/hexano (1:9) deu origem a 4,9 g (34%) do triazole protegido com Sem, sob a forma de um óleo:

RMN (CDCl_3) δ -0,04 (s, 9H), 0,86-0,95 (m, 5H), 1,39-1,43 (m, 2H), 1,65-1,76 (m, 2H), 2,71 (t, J = 8Hz, 2H), 3,62 (t, J = 8Hz, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,82 (t, J = 52Hz, 1H).

Sob azoto, foram adicionados, gota a gota, 14,2 mmol de sec-butil-lítio a 3,6 g (11,8 mmol) do triazole protegido com Sem em 200 ml de THF anidro a -78°C . A reacção foi deixada a agitar durante 1 h antes da adição de 1,7 ml (14,2 mmol) de brometo de benzilo. Depois de agitação a -78°C durante 2 h, a reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. O solvente foi removido in vacuo; o resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, lavado com água e seco (MgSO_4). A cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep 500A) utilizando acetato de etilo/hexano (5:95) deu origem a 600 mg (10%) de 5-butil-3-(1,1-difluoro-2-feniletil)-1H-1,2,4-triazole:

RMN (CDCl_3) δ -0,04 (s, 9H), 0,85 (t, J = 8Hz, 2H), 0,94 (t, J = 8Hz, 3H), 1,30-1,44 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H), 2,73 (t, J = 8Hz, 2H), 3,54 (t, J = 8Hz, 2H), 3,70 (t, J = 16Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,21-7,31 (m, 5H).

O triazole protegido com Sem foi dissolvido em 5 ml de etanol e 5 ml de HCl 3M e deixado a agitar ao refluxo durante 3 h. O etanol foi removido in vacuo e o pH ajustado até nove com hidróxido de sódio diluído. A solução resultante foi extraída com cloreto de metileno; os extractos foram combinados, secos (MgSO_4), e concentrados in vacuo de modo a proporcionar o 5-butil-3-(1,1-difluoro-2-fenetil)-1H-1,2,4-triazole. Seguindo o Procedimento Geral A, 1,4 mmol deste material foram acoplados com 1,4 mmol do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. O produto bruto foi dissolvido em 10 ml de ácido acético/água (9:1) e agitado à temperatura ambiente durante 3 dias. O solvente foi removido in vacuo, o resíduo foi

dissolvido em base diluída e lavado com tolueno. A água foi acidificada até pH 3-4, extraída com acetato de etilo, e seca (MgSO_4). A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep 3000) utilizando acetonitrilo/água (47:53) (0,05% de TFA) deu origem ao sal de TFA. O sal foi dissolvido em base diluída, acidificado até pH 3-4, extraído com acetato de etilo, e seco (MgSO_4). A liofilização a partir de acetonitrilo/água deu origem a 290 mg de 5-[4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoro-2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole:

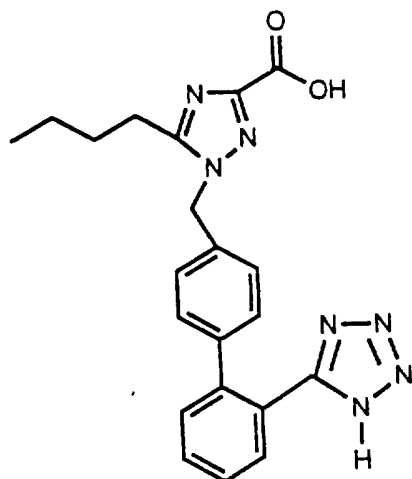
RMN (CDCl_3) δ 0,86 (t, J = 8Hz, 3H), 1,21-1,36 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 2H), 2,64 (t, J = 8Hz, 2H), 3,57 (t, J = 16Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8Hz, 2H), 7,16-7,25 (m, 5H), 7,39 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,50-7,65 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 500 (100), 266 (6), 235 (8), 207 (25), 192 (8);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 500,2374.

Encontrado: 500,2358.

Exemplo 52



Ácido 5-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-3-carboxílico

Uma amostra de 3,36 g (7,1 mmol) de 5-[4'-[[5-butil-3-(2,2-detoxietil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole do Exemplo 38 foi dissolvida em 15 ml de etanol e 15 ml de HCl 3M. A reacção foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e em seguida ao refluxo durante 2 h. O solvente foi removido in vacuo, o resíduo dissolvido em 15 ml de THF e 15 ml de HCl 3M e agitado durante 3 dias à temperatura ambiente. O solvente foi removido in vacuo, o resíduo dissolvido em base diluída, acidificado e extraído com acetato de etilo e cloreto de metileno. Os solventes foram combinados e secos (MgSO₄). Os solventes foram removidos in vacuo. O resíduo foi dissolvido em 70 ml de acetona e 35 ml de água. Foi adicionado permanganato de potássio em 4 porções iguais de 190 ml, depois de cada porção precedente ter reagido. A mistura foi filtrada através de celite e o solvente removido in vacuo. A purificação

por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep 3000) deu origem a 88 mg (7%) de ácido 5-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-3-carboxílico, sob a forma do sal de TFA incolor, depois de liofilização a partir de acetonitrilo/água:

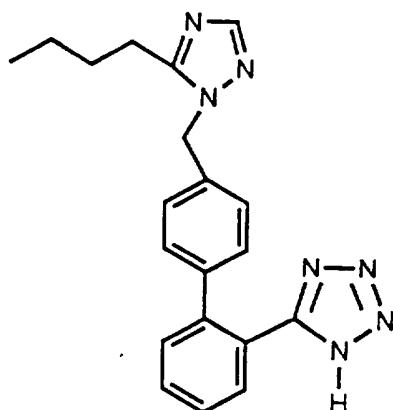
RMN (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, J = 8Hz, 3H), 1,23-1,38 (m, 2H), 1,52-1,62 (m, 2H), 2,78 (t, J = 8Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,13 (q, J = 8Hz, 4H), 7,51-7,62 (m, 2H), 7,64-7,73 (m, 2H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 404 (100), 235 (20), 207 (91), 192 (24);

EMAR: Calculado para M+H: 404,1835.

Encontrado: 404,1882.

Exemplo 53



5-[4'-[(5-butyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 630 mg (5 mmol) de 3-butyl-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 5 mmol do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3, de modo a obterem-se 2,3 g (76%) de uma mistura dos dois isômeros. A desprotecção do isômero mais rápido proporcionou o 5-[4'-[(5-butyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole:

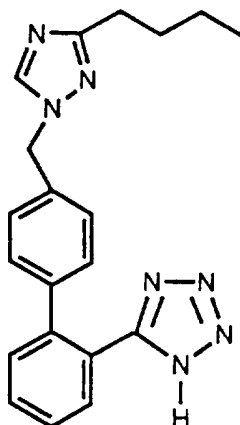
RMN (CDCl_3) δ 0,87 (t, J = 8Hz, 3H), 1,35-1,41 (m, 2H), 1,59-1,72 (m, 2H), 2,72 (t, J = 8Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,52-7,66 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 360 (88), 235 (20), 207 (100), 192 (31), 178 (22);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 360,1936.

Encontrado: 360,1938.

Exemplo 54



5-[4'-[(3-butyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 53 foi desprotegido de modo a proporcionar o 5-[4'-[(3-butyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole:

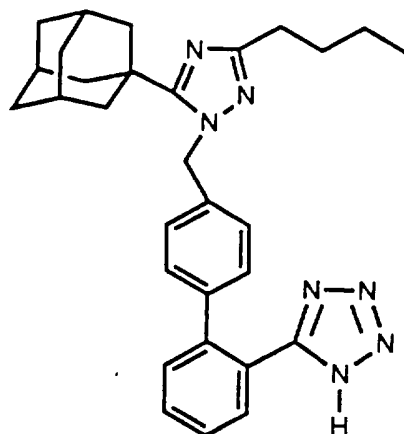
RMN (CDCl_3) δ 0,74 (t, J = 8Hz, 3H), 1,19-1,33 (m, 2H), 1,51-1,63 (m, 2H), 2,55 (t, J = 8Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,10 (q, J = 8Hz, 4H), 7,44 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,50-7,64 (m, 2H), 7,92 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 8,02 (s, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 360 (84), 235 (18), 207 (100), 192 (26), 178 (16), 126 (22);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 360,1936.

Encontrado: 360,1971.

Exemplo 55



5-[4'-[(3-butyl-5-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 1,3 g (5,0 mmol) de 5-butyl-3-adamantil-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 5,0 mmol do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3, de modo a obterem-se 2,94 g (72%) de uma mistura dos dois isômeros. A desprotecção do isômero de movimento mais rápido proporcionou o 5-[4'-[[3-butyl-5-(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole:

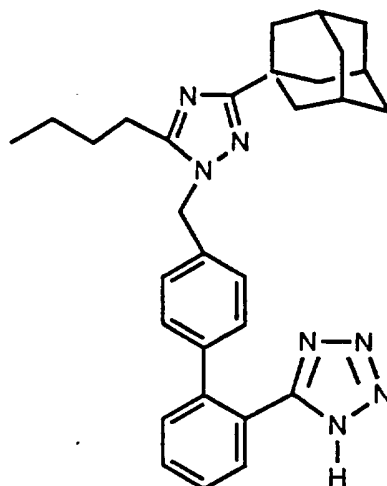
RMN (CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 8Hz, 3H), 1,27-1,41 (m, 2H), 1,42-1,55 (m, 3H), 1,58-1,73 (m, 5H), 1,76-1,91 (m, 9H), 2,28-2,43 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,72-6,83 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8Hz, 2H), 7,45-7,66 (m, 3H), 7,88 (t, J = 8Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 494 (100), 260 (37), 207 (74), 178 (22);

EMAR: Calculado para M+H: 494,3032.

Encontrado: 494,3014.

Exemplo 56



5-[4'-[(5-butyl-3-(tricyclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-1-yl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 55 foi desprotegido de modo a proporcionar o 5-[4'-[[5-butyl-3-(tricyclo[3.3.1.1.^{3,7}]-dec-1-yl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl][1,1'-bifenil]-2-yl]-1H-tetrazole:

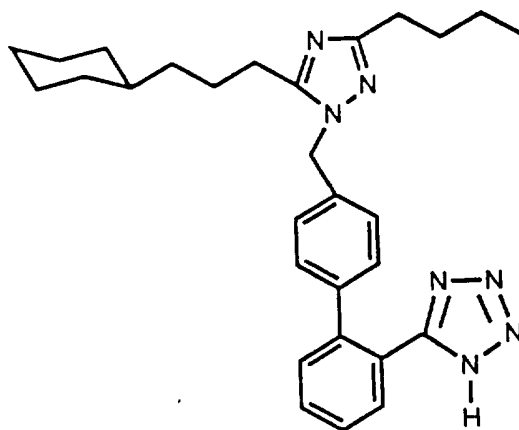
RMN (CDCl₃) δ 0,87 (t, J = 8Hz, 3H), 1,31-1,47 (m, 2H), 1,52-1,71 (m, 9H), 1,78 (s, 7H), 1,88 (s, 3H), 2,20-2,35 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,49-7,63 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 494 (73), 451 (10), 260 (24), 207 (66), 178 (21);

EMAR: Calculado para M+H: 494,3032.

Encontrado: 494,3026.

Exemplo 57



5-[4'-[[3-butyl-5-(3-ciclo-hexilpropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 1,25 g (5 mmol) de 5-butyl-3-(3-ciclo-hexilpropil)-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 5 mmol do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3, de modo a obterem-se 3,1 g (85%) de uma mistura dos dois isômeros. A desprotecção do isômero de movimento mais rápido proporcionou o 5-[4'-[[3-butyl-5-(3-ciclo-hexilpropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole:

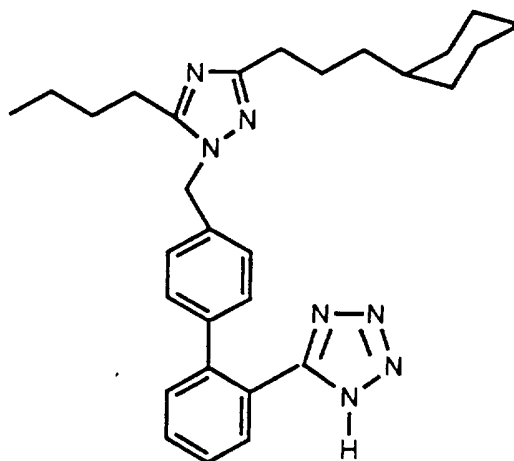
RMN (CDCl_3) δ 0,73-0,92 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,06-1,21 (m, 6H), 1,22-1,36 (m, 2H), 1,53-1,71 (m, 9H), 2,51 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,61 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,01 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,12 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7,42 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,51-7,64 (m, 2H), 7,94 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 484 (83), 250 (38), 207 (100), 178 (25);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 484,3189.

Encontrado: 484,3223.

Exemplo 58



5-[4'-[[5-butil-3-(3-ciclo-hexilpropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 57 foi desprotegido de modo a proporcionar o 5-[4'-[[5-butil-3-(3-ciclo-hexilpropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole:

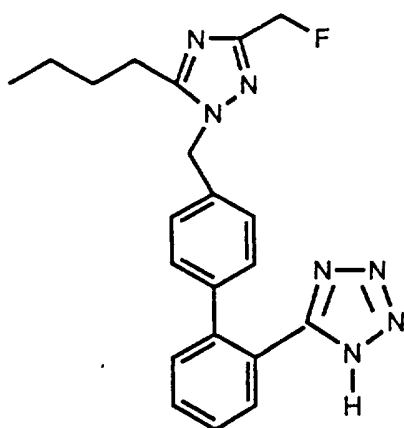
RMN (CDCl_3) δ 0,74-0,90 (m, 2H), 0,83 (t, J = 8Hz, 3H), 1,05-1,22 (m, 6H), 1,23-1,35 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 9H), 2,40 (t, J = 8Hz, 2H), 2,57 (t, J = 8Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8 e 2Hz, 2H), 7,50-7,64 (m, 2H), 7,92 (dd, J = 8 e 2Hz, 2H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 484 (65), 250 (26), 207 (100), 178 (18);

EMAR: Calculado para M+H: 484,3189.

Encontrado: 484,3181.

Exemplo 59



5-[4'-[[5-butil-3-(fluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

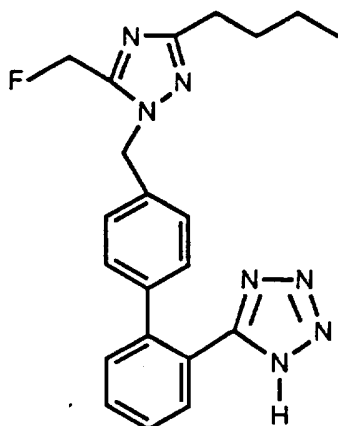
Seguindo o Procedimento Geral A, 790 mg (5,0 mmol) de 5-butil-3-(fluorometil)-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 5 mmol do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3, de modo a obterem-se 1,3 g (42%) de uma mistura dos dois isômeros. A desprotecção do isômero de movimento mais rápido proporcionou o 5-[4'-[[5-butil-3-(fluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole:

RMN (CDCl₃) δ 0,86 (t, J = 8Hz, 3H), 1,26-1,40 (m, 2H), 1,56-1,69 (m, 2H), 2,67 (t, J = 8Hz, 2H), 5,16 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);
EM (BAR) m/e (intensidade rel) 392 (100), 235 (22), 207 (66), 192 (18), 178 (14);

EMAR: Calculado para M+H: 392,1999.

Encontrado: 392,1932.

Exemplo 60



5-[4'-[[3-butyl-5-(fluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 59 foi desprotegido de modo a proporcionar o 5-[4'-[[3-butyl-5-(fluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole:

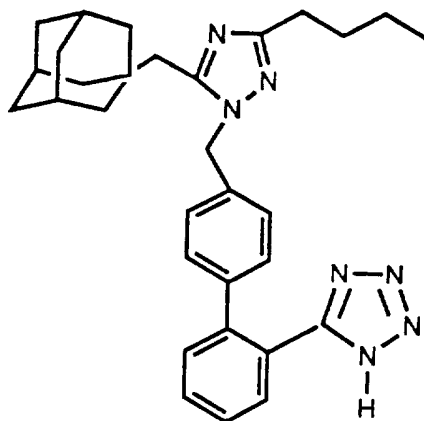
RMN (CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,24-1,40 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 2,65 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,38 (s, 3H), 5,55 (s, 1H), 7,21 (s, 4H), 7,43 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,51-7,65 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 392 (90), 235 (56), 207 (100), 192 (51), 178 (24);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 392,1999.

Encontrado: 392,1944.

Exemplo 61



5-[4'-[[3-butyl-5-(tricyclo[3,3,1,1]^{3,7}]dec-1-il)metil]-1H-1,2,4-triazole-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 1,4 g (5,0 mmol) de 5-butyl-3-adamantil-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 5,0 mmol do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3, de modo a obter uma mistura dos dois isômeros. A desprotecção do isômero de movimento mais rápido proporcionou o 5-[4'-[[3-butyl-5-(tricyclo[3.3.1.1]^{3,7}]dec-1-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole:

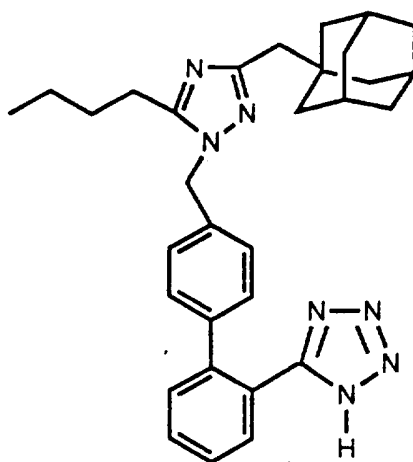
RMN (CDCl₃) δ 0,84 (t, J = 8Hz, 3H), 1,16-1,30 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 1,44-1,56 (m, 5H), 1,65 (d, J = 12Hz, 3H), 1,92 (s, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,30 (t, J = 8Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,79 (d, J = 8Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 508 (45), 274 (25), 207 (100), 192 (31);

EMAR: Calculado para M+H: 508,3189.

Encontrado: 508,3162.

Exemplo 62



5-[4'-[[5-butyl-3-(tricyclo[3.3.1.1]^{3.7}]dec-1-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 61 foi desprotegido de modo a proporcionar o 5-[4'-[[5-butyl-3-(tricyclo[3.3.1.1]^{3.7}]dec-1-il)metil]-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole:

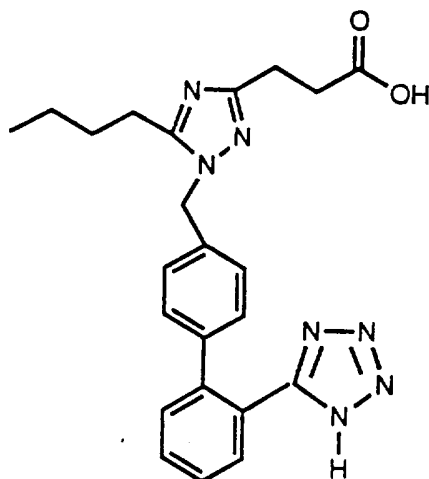
RMN (CDCl₃) δ 0,85 (t, J = 8Hz, 3H), 1,21-1,37 (m, 8H), 1,44-1,58 (m, 5H), 1,62 (d, J = 10Hz, 3H), 1,86 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 2,49 (t, J = 8Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,52-7,65 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 508 (42), 274 (22), 207 (100), 192 (34);

EMAR: Calculado para M+H: 508,3189.

Encontrado: 508,3142.

Exemplo 63



Ácido 5-butyl-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenil]-4-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazole-3-propanoico

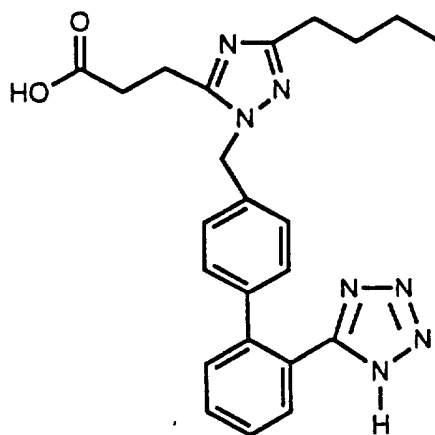
Uma amostra de 2,18 g da mistura dos dois isômeros do Exemplo 45, foi oxidada até aos aldeídos correspondentes com cloreto de oxalilo/dimetilsulfóxido e subseqüentemente oxidada até aos ácidos com permanganato de potássio de modo a obterem-se 1,8 g de uma mistura dos dois isômeros propanoicos. A desproteção do isômero de movimento mais rápido proporcionou o ácido 5-butyl-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenil]-4-ylmethyl]-1H-1,2,4-triazole-3-propanoico:

RMN (CDCl_3) δ 0,99 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 1,28-1,43 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 2H), 2,67-2,80 (m, 4H), 2,94 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,04-7,14 (m, 4H), 7,42 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,50 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,59 (dt, $J = 8$ e 2Hz , 1H), 7,90 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H); EM (BAR) m/e (intensidade rel) 432 (89), 389 (15), 237 (36), 198 (100);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 432,2148.

Encontrado: 432,2216.

Exemplo 64



Ácido 3-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-5-propanoico

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 63 foi desprotegido de modo a proporcionar o ácido 3-butil-1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazole-5-propanoico:

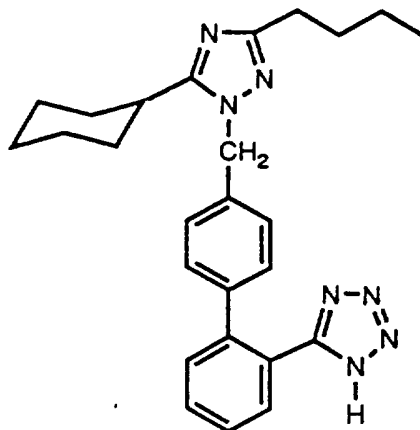
RMN (CDCl_3) δ 0,92 (t, J = 8Hz, 3H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,65-1,78 (m, 2H), 2,70 (t, J = 8Hz, 2H), 2,84-2,91 (m, 2H), 2,93-3,00 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8Hz, 2H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,51-7,62 (m, 2H), 8,30-8,36 (m, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 432 (100), 198 (45);

EMAR: Calculado para M+H: 432,2148.

Encontrado: 432,2214.

Exemplo 65



5-[4'-[(3-butyl-5-ciclo-hexil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

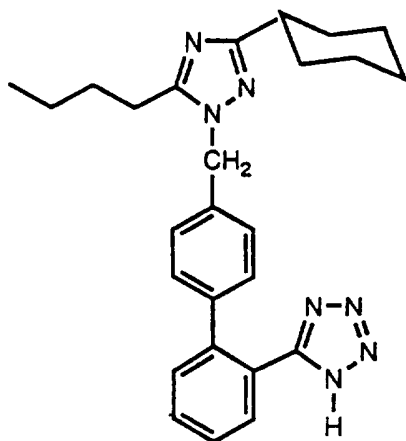
Seguindo o Procedimento Geral A, 2,07 mg (10 mmol) de 3-butyl-5-ciclo-hexil-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 6,5 g (11,8 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3, de modo a obterem-se 6,3 g (9,2 mmol) de uma mistura dos dois isômeros. A desprotecção do isômero de movimento mais rápido proporcionou 33 mg do 5-[4'-[(3-butyl-5-ciclo-hexil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 157,5-159,5°C;

RMN (CDCl₃) δ 0,87 (t, J = 7Hz, 3H), 1,11-1,36 (m, 6H), 1,45-1,70 (m, 6H), 1,70-1,80 (m, 2H), 2,50 (t, J = 7Hz, 2H), 2,64-2,78 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 6,98 (d, J = 8Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 5 e 1Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 5 e 1Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 5 e 1Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5 e 1Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 442 (100), 414 (10), 399 (20), 235 (8), 207 (65), 192 (18).

Exemplo 66



5-[4'-[(5-butil-3-ciclo-hexil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

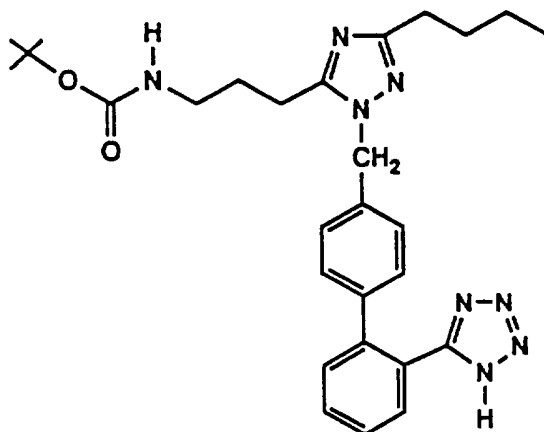
O isômero de movimento mais lento do Exemplo 65 foi desprotegido de modo a proporcionar 135 mg do 5-[4'-[(5-butil-3-ciclo-hexil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

p.f. 125-127°C;

RMN (CDCl₃) δ 0,85 (t, J = 7Hz, 3H), 1,12-1,40 (m, J = 8Hz, 8H), 1,52-1,75 (m, J = 8Hz, 4H), 1,81 (d, J = 8Hz, 2H), 2,50 (t, J = 8Hz, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,50-7,64 (m, J = 8Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 442 (100), 414 (10), 399 (20), 235 (10), 207 (75), 192 (17).

Exemplo 67



3-butyl-[1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-5-il]propilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

Seguindo o Procedimento Geral A, 6,0 g (20 mmol) de 3-butyl-5-(N-BOC-3-aminopropil)-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 13,1 g (24 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A desprotecção do isómero de movimento mais rápido deu origem a 3,52 g (33%) do 3-butyl-[1-[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-1H-1,2,4-triazol-5-il]propilcarbamato de 1,1-dimetiletilo sob a forma de um sólido incolor:

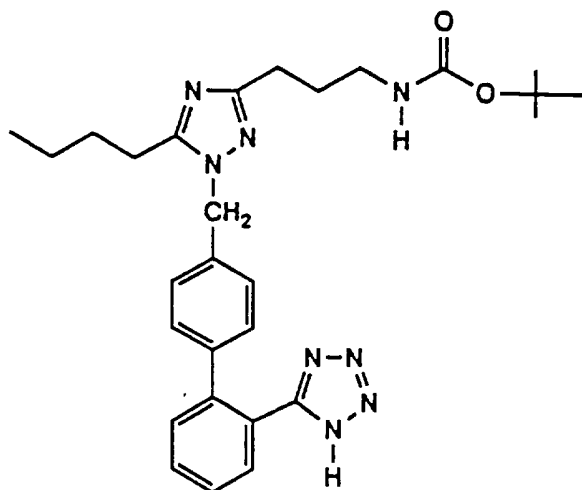
RMN (DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 8Hz, 3H), 1,22-1,34 (m, J = 8Hz, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,54-1,66 (m, J = 7Hz, 2H), 1,66-1,78 (m, J = 7Hz, 2H), 2,5 (t, J = 8Hz, 2H), 2,67 (t, J = 8Hz, 2H), 2,96 (q, J = 8Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,08 (s, 4H), 7,55 (q, J = 8Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8Hz, 2H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 517 (60), 489 (10), 461 (10), 439 (10), 417 (23), 389 (18), 357 (8), 323 (8), 305 (15), 283 (80), 227 (70), 207 (100), 183 (65);

EMAR: Calculado para M+H: 517,3039.

Encontrado: 517,3001.

Exemplo 68



5-butyl-[1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenil]-4-ylmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]propilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 67 foi desprotegido de modo a proporcionar 3,43 g (33%) de 5-butyl-[1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenil]-4-ylmetil]-1H-1,2,4-triazol-3-yl]propilcarbamato de 1,1-dimetiletilo sob a forma de um sólido incolor:

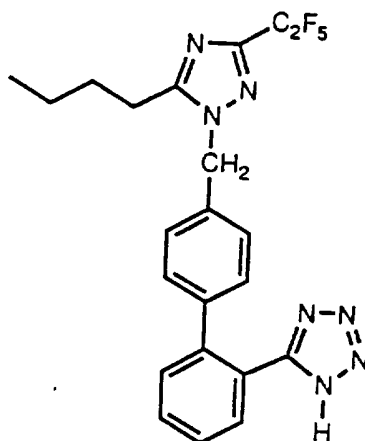
RMN (DMSO- d_6) δ 0,84 (t, J = 7Hz, 3H), 1,29 (q, J = 8Hz, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,48-1,59 (m, J = 8Hz, 2H), 1,72 (t, J = 8Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7Hz, 2H), 2,67 (t, J = 8Hz, 2H), 2,97 (q, J = 8Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,08 (s, 4H), 7,50 (d, J = 8Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8Hz, 1H), 7,61-7,68 (m, J = 7Hz, 2H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 517 (40), 439 (10), 417 (40), 390 (20), 357 (10), 207 (100), 192 (40);

EMAR: Calculado para M+H: 517,3039.

Encontrado: 517,3014.

Exemplo 69



5-[4'-[[[3-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 1,21 g (5,0 mmol) de 3-perfluoroetil-5-butil-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 3,2 g (5,7 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A desprotecção proporcionou 409 mg do 5-[4'-[[[3-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um óleo incolor:

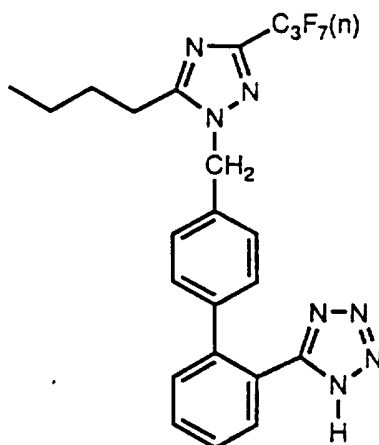
RMN (CDCl_3) δ 0,90 (t, J = 7Hz, 3H), 1,36 (q, J = 7Hz, 2H), 1,67 (t, J = 7Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,18 (s, 4H), 7,42 (d, J = 8Hz, 1H), 7,51-7,67 (m, J = 8Hz, 2H) 7,98 (d, J = 8Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 478 (40), 452 (15), 235 (90), 207 (100), 178 (40), 152 (35);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 478,1778.

Encontrado: 478,1807.

Exemplo 70



5-[4'-[[3-(1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropil)-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 1,46 g (5,0 mmol) de 5-butil-3-perfluoropropil-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 3,20 g (5,7 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A desprotecção proporcionou 210 mg do 5-[4'-[[3-(1,1,2,2,3,3,3-heptafluoroetil)-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um óleo incolor:

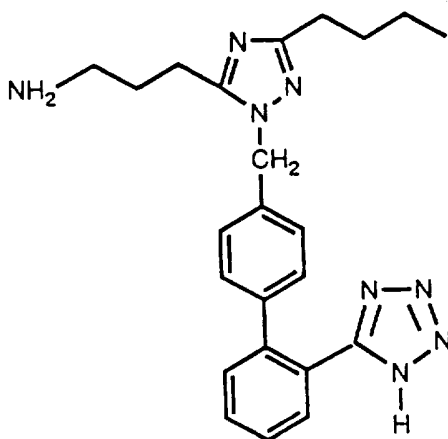
RMN (CDCl_3) δ 0,90 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H), 1,36 (q, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 1,63-1,75 (m, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2,78 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,20 (q, $J = 7\text{Hz}$, 4H), 7,42 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H) 7,52-7,65 (m, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 8,04 (dd, $J = 8$ e 2Hz , 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 528 (35), 502 (15), 294 (12), 235 (90), 207 (100), 136 (15);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 528,1747.

Encontrado: 528,1701.

Exemplo 71



5-[4'-[[[3-butyl-5-(3-aminopropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Sob uma atmosfera estática de azoto 2,40 g (4,7 mmol) de 5-[4'-[[[3-butyl-5-(N-BOC-3-aminopropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole do Exemplo 67 foram dissolvidos em 30 ml de HCl 4N em dioxano à temperatura ambiente e deixados a agitar de um dia para o outro. Os solventes foram removidos in vacuo, o resíduo foi triturado com éter dietílico e filtrado proporcionando 2,08 g (98%) de 5-[4'-[[[3-butyl-5-(3-aminopropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma do sal hidrocloreto:

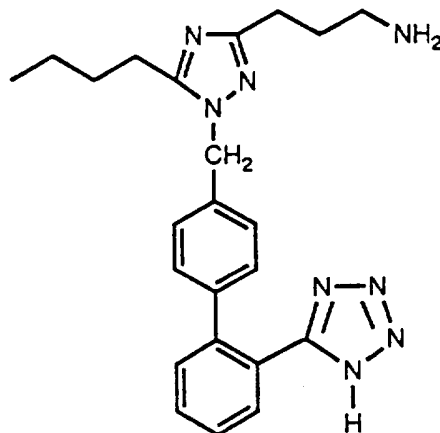
RMN (DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7Hz, 3H), 1,25-1,39 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 1,92-2,40 (m, 2H), 2,62 (t, J = 7Hz, 2H), 2,89 (q, J = 8Hz, 2H), 2,98 (t, J = 8Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 8,10 (sl, 2H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 417 (38), 389 (10), 357 (10), 207 (100), 166 (50), 139 (10), 115 (10);

EMAR: Calculado para M+H: 417,2515.

Encontrado: 417,2563.

Exemplo 72



5-[4'-[[3-(3-aminopropil)-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Sob uma atmosfera estática de azoto 2,30 g (4,5 mmol) de 5-[4'-[[3-(N-BOC-3-aminopropil)-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole do Exemplo 68 foram dissolvidos em 30 ml de HCl 4N em dioxano à temperatura ambiente e deixados a agitar de um dia para o outro. Os solventes foram removidos in vacuo, o resíduo foi triturado com éter dietílico e filtrado proporcionando 1,99 g (98%) de 5-[4'-[[3-(3-aminopropil)-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma do sal hidrocloreto:

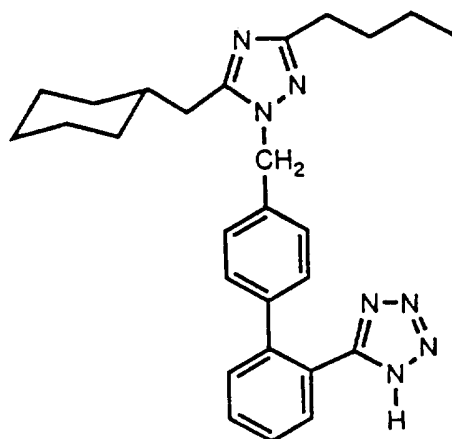
RMN (DMSO- d_6) δ 0,85 (t, J = 7Hz, 3H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,59 (t, J = 8Hz, 2H), 1,96 (t, J = 8Hz, 2H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8Hz, 2H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 417 (60), 389 (10), 357 (10), 263 (5), 235 (10), 207 (100), 166 (40), 136 (15);

EMAR: Calculado para M+H: 417,2515.

Encontrado: 417,2510.

Exemplo 73



5-[4'-[(3-butil-5-ciclo-hexilmetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

Seguindo o Procedimento Geral A, 2,21 mg (10,0 mmol) de 3-butil-5-ciclo-hexilmetil-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 6,55 g (11,8 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3, de modo a obterem-se 5,90 g (85%) de uma mistura dos dois isômeros. A desprotecção do isômero de movimento mais rápido proporcionou 64 mg do 5-[4'-[(3-butil-5-ciclo-hexilmetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

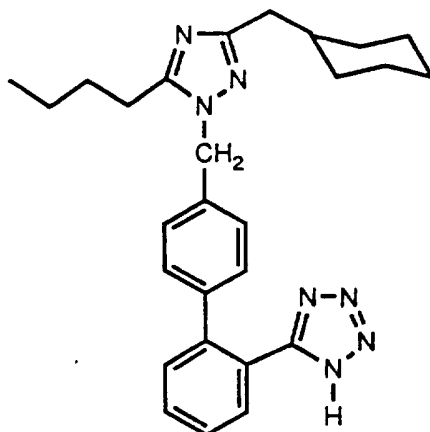
RMN (CDCl_3) δ 0,92 (t, J = 7Hz, 3H), 0,94-1,05 (m, 2H), 1,08-1,25 (m, 3H), 1,25-1,41 (m, 2H), 1,55-1,80 (m, 8H), 2,65 (d, J = 7Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,11 (q, J = 8Hz, 4H), 7,42 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,49-7,63 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 456 (100), 428 (10), 413 (20), 280 (10), 235 (10), 222 (25), 207 (80), 192 (30);

EMAR: Calculado para $\text{M}+\text{H}$: 456,2876.

Encontrado: 456,2839.

Exemplo 74



5-[4'-[(3-ciclo-hexilmetil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 73 foi desprotegido de modo a proporcionar 51 mg do 5-[4'-[(3-ciclo-hexilmetil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole sob a forma de um sólido incolor:

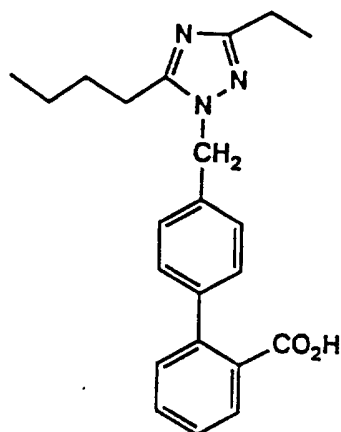
RMN (CDCl_3) δ 0,84 (t, J = 8Hz, 3H), 0,92 (q, J = 8Hz, 2H), 1,05-1,22 (m, 3H), 1,22-1,36 (m, 2H), 1,52-1,69 (m, 8H), 2,50 (d, J = 7Hz, 2H), 2,63 (t, J = 8Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,05 (q, J = 8Hz, 4H), 7,35-7,55 (m, 3H), 7,68 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 456 (90), 413 (10), 281 (10), 243 (10), 222 (35), 207 (100), 192 (35);

EMAR: Calculado para M+H: 456,2876.

Encontrado: 456,2849.

Exemplo 75

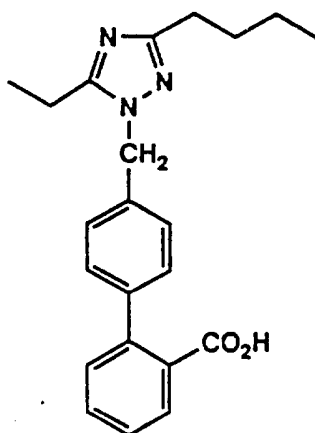


Ácido 4'-[(3-etil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Seguindo o Procedimento Geral A, 1,0 g (6,0 mmol) de 3-etil-5-butil-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 2,41 g (7,9 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 1. A hidrólise do isômero de movimento mais rápido proporcionou 220 mg do ácido 4'-[(3-etil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, sob a forma de um sólido incolor:

RMN (DMSO- d_6) δ 0,85 (t, J = 7Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7Hz, 3H), 1,27-1,38 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 2,59 (q, J = 7Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,48 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H).

Exemplo 76

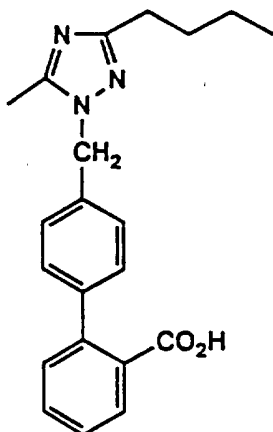


Ácido 4'-[(3-butil-5-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

O isômero de movimento mais lento do Exemplo 75 foi hidrolisado de modo a proporcionar 174 mg do ácido 4'-[(3-butil-5-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico sob a forma de um sólido incolor:

RMN (DMSO- d_6) δ 0,89 (t, J = 7Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7Hz, 3H), 1,27-1,40 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 2,58 (t, J = 8Hz, 2H), 2,77 (q, J = 8Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H).

Exemplo 77

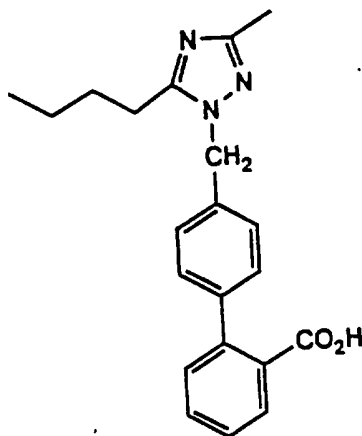


Ácido 4'-[(3-butil-5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

Seguindo o Procedimento Geral A, 1,0 g (7,2 mmol) de 3-butil-5-metil-1H-1,2,4-triazole foram feitos reagir com 2,89 g (9,5 mmol) do reagente de alquilação preparado no Passo 1 do Exemplo 3. A hidrólise do isômero de movimento mais lento 220 mg do ácido 4'-[(3-butil-5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico sob a forma de um sólido incolor:

RMN (DMSO- d_6) δ 0,88 (t, J = 7Hz, 3H), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,54 (t, J = 8Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H).

Exemplo 78



Ácido 4'-[(3-metil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico

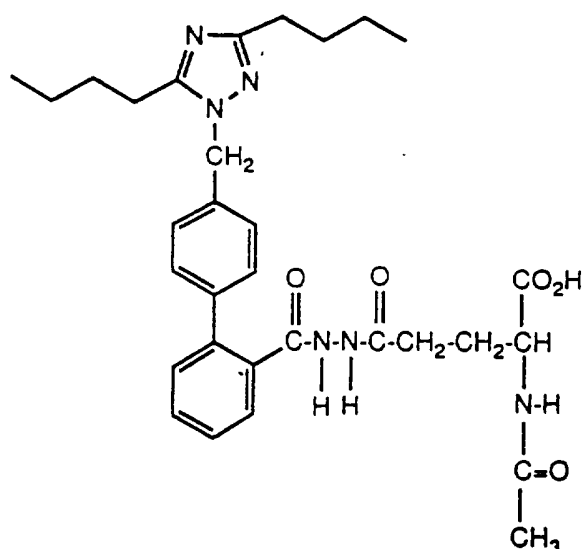
O isômero de movimento mais rápido do Exemplo 77 foi hidrolisado de modo a proporcionar 19 mg do ácido 4'-[(3-metil-5-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico sob a forma de um sólido incolor:

RMN (DMSO- d_6) δ 0,86 (t, J = 7Hz, 3H), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,52-1,64 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,72 (t, J = 7Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 8 e 2Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8 e 2Hz, 1H).

Uma classe de conjugados específicos altamente preferidos do invento é proporcionada pelos conjugados formados a partir de um composto bifenilmetil-1H-substituído-1,2,4-triazole antagonista de AII ligado a um resíduo glutamilo clivável. Cada conjugado contém 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 do resíduo glutâmico clivável. O Exemplo #79 é uma descrição detalhada de um conjugado desta classe. Outros conjugados específicos dos Exemplos #80-#144, como mostrado na Tabela IV, podem ser preparados, de um modo geral, de acordo com os procedimentos do Exemplo #79.

Exemplo 79



Ácido N-acetilglutâmico, 5-[[4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil-hidrazida

A uma solução de 10,45 g (34,5 mmol) de éster α -terc-butílico do ácido N-BOC-L-glutâmico (BACHEM) em 100 ml de cloreto de metileno sob azoto foram adicionados 3,5 g (17,0 mol) de diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC). A reacção foi deixada em agitação durante 2 horas e filtrada sob azoto. A solução de anidrido é em seguida adicionada a uma solução de 6,03 g (14,9 mmol) do composto do Exemplo 4 em 75 ml de cloreto de metileno sob azoto. A reacção foi agitada de um dia para o outro

e concentrada in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) utilizando acetato de etilo deu origem a 7,90 g (77%) do material puro por cromatografia de camada fina (TLC). Este material foi redissolvido em 100 ml de cloreto de metileno sob azoto e arrefecido até 0°C antes da adição de 135 ml de TFA. A reacção agitada foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e concentrada in vacuo.

O produto bruto foi dissolvido em 80 ml de acetonitrilo/água (1:1) e o pH ajustado para 9 com K_2CO_3 . A solução foi arrefecida até 0°C e foram adicionados, de trinta em trinta minutos, 1,1 ml (11 mmol) de anidrido acético e 11 ml (11 mmol) de K_2CO_3 1 M; durante o decurso desta reacção o pH foi mantido em 9 e a temperatura da reacção 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 para 4 com HCl 3 M e a reacção foi concentrada até 300 ml. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000), utilizando acetonitrilo a 32% isocrático/água (0,05% de TFA) deu origem a 6,11 g (55% de rendimento total a partir do composto do Exemplo 4) de produto incolor:

RMN (DMSO- d_6) δ 0,85 (t, J = 8Hz, 3H), 0,88 (t, J = 8Hz, 2H), 1,23-1,39 (m, 4H), 1,53-1,68 (m, 6H), 1,84 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 2H), (t, J = 8Hz, 2H), 2,70 (t, J = 8Hz, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 7,11-7,19 (m, 3H), 7,37-7,57 (-, 6H);

EM (BAR) m/e (intensidade rel) 577 (42), 389 (10), 195 (82), 182 (100), 167 (63), 152 (28);

EMAR: Calculado para $M+H$: 577,3138.

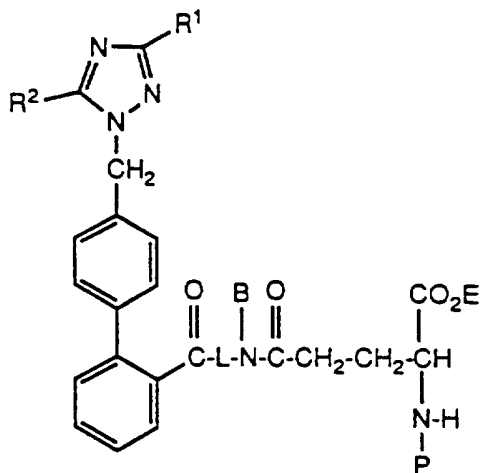
Encontrado: 577,3160.

Anál. Calculado para $C_{31}H_{40}N_6O_5 \cdot 1,5 CF_3CO_2H$:

C, 54,65; H, 5,56; N, 11,25; F, 11,50.

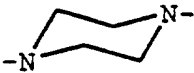
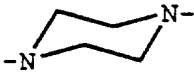
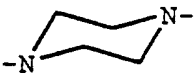
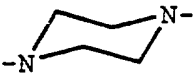
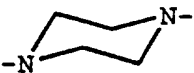
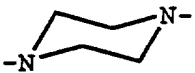
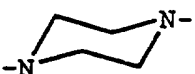
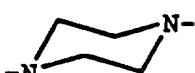
Encontrado: C, 54,22; H, 5,75; N, 11,35; F, 11,85.

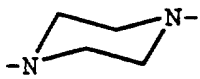
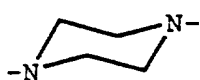
TABELA IV



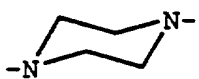
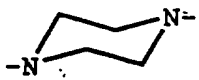
Ex. #	R^1	R^2	L	B	E	P
80	C_4H_9 (n)	C_4H_9 (n)	-NH-	H	H	H
81	C_4H_9 (n)	C_4H_9 (n)	-NH-	H	CH_3	H
82	C_4H_9 (n)	C_4H_9 (n)	-NH-	H	CH_3	$COCH_3$
83	C_4H_9 (n)	C_4H_9 (n)	-NH-	H	C_2H_5	$COCH_3$
84	C_4H_9 (n)	C_4H_9 (n)	-NH-	H	C_2H_5	H
85	C_4H_9 (n)	C_4H_9 (n)	-NH-	H	H	$COCH_2Cl$
86	C_4H_9 (n)	C_4H_9 (n)	-NH-	H	H	COC_4H_9 (n)
87	Cl	C_4H_9 (n)	-NH-	H	H	$COCH_3$

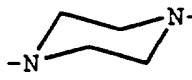
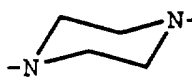
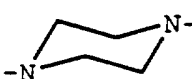
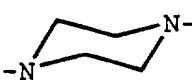
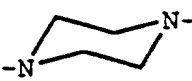
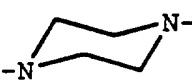
Ex. #	R ¹	R ²	L	B	E	P
88	Cl	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	H
89	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
90	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
91	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
92	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
93	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
94	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
95	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
96	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉ (n)
97	Cl	C ₄ H ₉ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
98	Cl	C ₄ H ₉ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H

Ex. #	R ¹	R ²	L	B	E	P
99	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)		*	H	COCH ₃
100	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)		*	H	H
101	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)		*	CH ₃	H
102	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)		*	CH ₃	COCH ₃
103	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)		*	C ₂ H ₅	COCH ₃
104	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)		*	C ₂ H ₅	H
105	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)		*	H	COC ₄ H ₉ (n)
106	C ₄ H ₉ (n)	C ₄ H ₉ (n)		H	H	COC ₄ H ₉ (n)

Ex. #	R ¹	R ²	L	B	E	P
107	Cl	C ₄ H ₉ (n)		*	H	COCH ₃
108	Cl	C ₄ H ₉ (n)		*	H	H
109	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃
110	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	H
111	C ₃ H ₇ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃
112	C ₃ H ₇ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	H
113	C ₅ H ₁₁ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃
114	C ₅ H ₁₁ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	H
115	C ₆ H ₁₃ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃
116	C ₆ H ₁₃ (n)	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	H
117	CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃

Ex. #	R ¹	R ²	L	B	E	P
118	CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	H
119	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃
120	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₄ H ₉ (n)	-NH-	H	H	H
121	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-NH-	H	H	COCH ₃
122	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-NH-	H	H	H
123	C ₃ H ₇ (n)	C ₃ H ₇ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃
124	C ₃ H ₇ (n)	C ₃ H ₇ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃
125	C ₅ H ₁₁ (n)	C ₅ H ₁₁ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃
126	C ₅ H ₁₁ (n)	C ₅ H ₁₁ (n)	-NH-	H	H	H
127	C ₆ H ₁₃ (n)	C ₆ H ₁₃ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃
128	C ₆ H ₁₃ (n)	C ₆ H ₁₃ (n)	-NH-	H	H	H

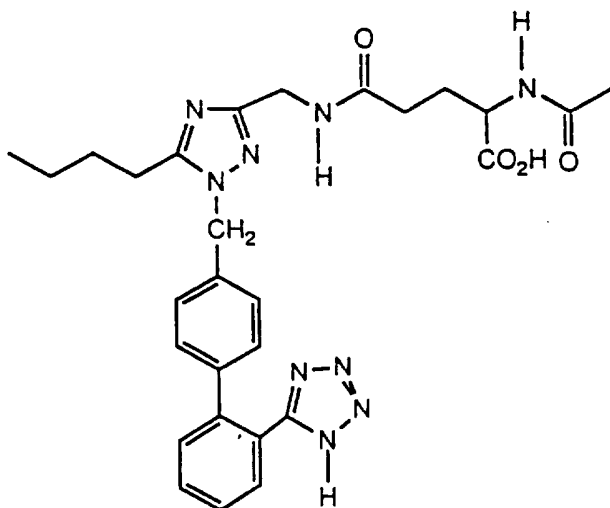
Ex. #	R ¹	R ²	L	B	E	P
129	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
130	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
131	C ₃ H ₇ (n)	C ₃ H ₇ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
132	C ₃ H ₇ (n)	C ₃ H ₇ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
133	C ₅ H ₁₁ (n)	C ₅ H ₁₁ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
134	C ₅ H ₁₁ (n)	C ₅ H ₁₁ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
135	C ₆ H ₁₃ (n)	C ₆ H ₁₃ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
136	C ₆ H ₁₃ (n)	C ₆ H ₁₃ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
137	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		*	H	COCH ₃
138	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		*	H	H

Ex. #	R ¹	R ²	L	B	E	P
139	C ₃ H ₇ (n)	C ₃ H ₇ (n)		*	H	COCH ₃
140	C ₃ H ₇ (n)	C ₃ H ₇ (n)		*	H	H
141	C ₅ H ₁₁ (n) C ₅ H ₁₁ (n)	C ₅ H ₁₁ (n)		*	H	COCH ₃ ⁸¹
142	C ₅ H ₁₁ (n)	C ₅ H ₁₁ (n)		*	H	H
143	C ₆ H ₁₃ (n)	C ₆ H ₁₃ (n)		*	H	COCH ₃
144	C ₆ H ₁₃ (n)	C ₆ H ₁₃ (n)		*	H	H

* B está incorporado em A

Outra classe preferida de conjugados específicos do invento é proporcionada pelos conjugados formados a partir de um composto bifenilmetil-1H-substituído-1,2,4-triazole antagonista de AII ligado a um resíduo glutamilo clivável. Cada conjugado desta classe contém uma porção amino terminal na porção triazole a qual é ligada a uma porção ácido carboxílico terminal no carbono gama do resíduo glutamilo clivável. O Exemplo #145 é uma descrição detalhada de um conjugado desta classe. Outros conjugados específicos dos Exemplos #146-#426, como mostrado na Tabela V, podem ser preparados, de um modo geral, de acordo com os procedimentos do Exemplo #145.

Exemplo 145

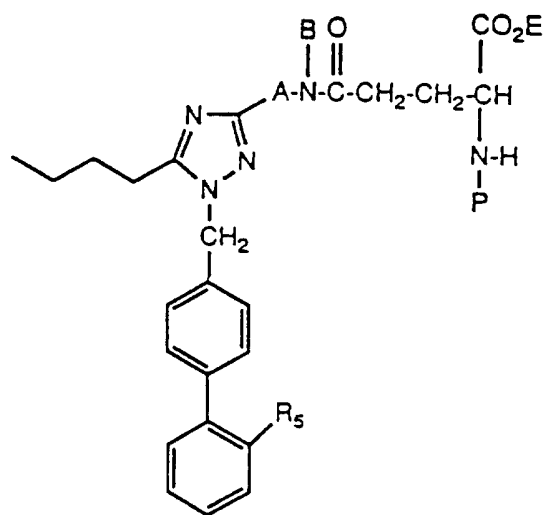


N²-acetil-N-[[5-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)][1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-L-glutamina

A uma solução de 10,45 g (34,5 mmol) de éster α -terc-butílico do ácido N-BOC-L-glutâmico (BACHEM) em 100 ml de cloreto de metileno sob azoto são adicionados 3,5 g (17,0 mol) de diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC). A reacção é deixada em agitação durante 2 horas e filtrada sob azoto. A solução de anidrido é em seguida adicionada a uma solução de 5,78 g (14,9 mmol) do composto do Exemplo 3 em 75 ml de cloreto de metileno sob azoto. A reacção é agitada de um dia para o outro e concentrada in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) dá origem ao material puro por cromatografia de camada fina (TLC). Este material é redissolvido em 100 ml de cloreto de metileno sob azoto e arrefecido até 0°C antes da adição de 135 ml de TFA. A reacção agitada é deixada aquecer até à temperatura ambiente e concentrada in vacuo. O produto bruto é dissolvido em 80 ml de acetonitrilo/água (1:1) e o pH ajustado para 9 com K₂CO₃. A solução é arrefecida até 0°C e são

adicionados, de trinta em trinta minutos, 1,1 ml (11 mmol) de anidrido acético e 11 ml (11 mmol) de K_2CO_3 1 M; durante o decurso desta reacção o pH é mantido em 9 e a temperatura da reacção 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 foi ajustado para 4 com HCl 3 M e a reacção foi concentrada até 300 ml. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000) deu origem à N²-acetil-N-[[5-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-L-glutamina.

TABELA V



Ex: #	R ₅	A	B	E	P
146	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₃
147	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
148	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
149	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
150	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
151	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₃
152	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
153	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉

Ex: #	R ₅	A	B	E	P
154	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
155	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
156	CO ₂ H	ligação simples	H	H	H
157	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
158	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
159	CN ₄ H	ligação simples	H	H	H
160	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
161	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
162	CO ₂ H	-CH ₂ -	H	H	COCH ₃
163	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
164	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
165	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
166	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃

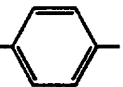
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
167	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
168	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
169	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
170	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
171	CO ₂ H	-CH ₂ -	H	H	H
172	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
173	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
174	CN ₄ H	-CH ₂ -	H	H	H
175	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
176	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
177	CN ₄ H	-CH ₂ -	CH ₃	H	H
178	CN ₄ H	-CH ₂ -	CH ₃	H	COCH ₃
179	CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃

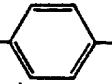
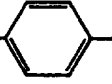
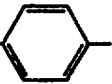
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
180	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
181	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
182	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
183	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
184	CN ₄ H	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
185	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
186	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
187	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
188	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
189	CO ₂ H	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	H
190	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
191	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
192	CN ₄ H	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	H

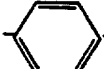
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
193	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
194	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
195	CO ₂ H	C ₃ H ₆ (n)	H	H	COCH ₃
196	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
197	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
198	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
199	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
200	CN ₄ H	C ₃ H ₆ (n)	H	H	COCH ₃
201	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
202	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
203	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
204	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
205	CO ₂ H	C ₃ H ₆ (n)	H	H	H

Ex: #	R ₅	A	B	E	P
206	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
207	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
208	CN ₄ H	C ₃ H ₆ (n)	H	H	H
209	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
210	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
211	CO ₂ H	C ₄ H ₈ (n)	H	H	COCH ₃
212	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
213	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
214	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
215	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
216	CN ₄ H	C ₄ H ₈ (n)	H	H	COCH ₃
217	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
218	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉

Ex: #	R ₅	A	B	E	P
219	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
220	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
221	CO ₂ H	C ₄ H ₈ (n)	H	H	H
222	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
223	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
224	CN ₄ H	C ₄ H ₈ (n)	H	H	H
225	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
226	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
227	CO ₂ H		H	H	COCH ₃
228	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
229	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
230	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
231	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃

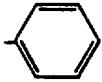
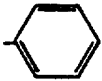
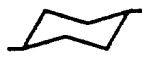
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
232	CN ₄ H		H	H	COCH ₃
233	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
234	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
235	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
236	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
237	CO ₂ H		H	H	H
238	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
239	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
240	CN ₄ H		H	H	H
241	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
242	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
243	CO ₂ H	-CH ₂ - 	H	H	COCH ₃
244	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl

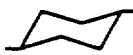
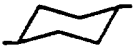
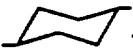
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
245	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
246	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
247	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
248	CN ₄ H	-CH ₂ - 	H	H	COCH ₃
249	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
250	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
251	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
252	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
253	CO ₂ H	-CH ₂ - 	H	H	H
254	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
255	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
256	CN ₄ H	-CH ₂ - 	H	H	H

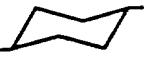
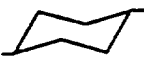
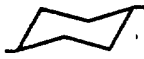
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
257	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
258	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
259	CO ₂ H	 -CH ₂ -	H	H	COCH ₃
260	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
261	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
262	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
263	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
264	CN ₄ H	 -CH ₂ -	H	H	COCH ₃
265	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
266	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
267	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
268	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
269	CO ₂ H	 -CH ₂ -	H	H	H

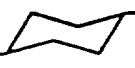
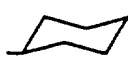
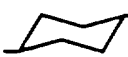
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
270	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
271	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
272	CN ₄ H	 -CH ₂ -	H	H	H
273	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
274	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
275	CO ₂ H	-CH ₂ -  -CH ₂ -	H	H	COCH ₃
276	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
277	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
278	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
279	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
280	CN ₄ H	-CH ₂ -  -CH ₂ -	H	H	COCH ₃
281	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
282	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉

Ex: #	R ₅	A	B	E	P
283	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
284	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
285	CO ₂ H	-CH ₂ -  -CH ₂ -	H	H	H
286	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
287	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
288	CN ₄ H	-CH ₂ -  -CH ₂ -	H	H	H
289	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
290	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
291	CN ₄ H	-CH ₂ CH ₂ -  -	H	H	COCH ₃
292	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
293	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
294	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
295	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃

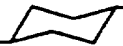
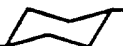
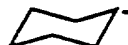
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
296	CN ₄ H	-CH ₂ CH ₂ - 	H	H	H
297	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
298	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
299	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
300	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
301	CN ₄ H	 -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	COCH ₃
302	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
303	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
304	CN ₄ H	 -CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H
305	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
306	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
307	CO ₂ H		H	H	COCH ₃
308	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl

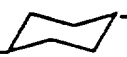
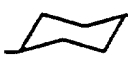
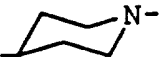
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
309	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
310	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
311	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
312	CN ₄ H		H	H	COCH ₃
313	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
314	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
315	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
316	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
317	CO ₂ H		H	H	H
318	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
319	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
320	CN ₄ H		H	H	H
321	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H

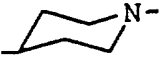
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
322	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
323	CO ₂ H	-CH ₂ - 	H	H	COCH ₃
324	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
325	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
326	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
327	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
328	CN ₄ H	-CH ₂ - 	H	H	COCH ₃
329	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
330	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
331	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
332	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
333	CO ₂ H	-CH ₂ - 	H	H	H
334	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
335	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H

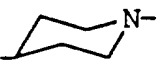
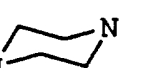
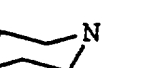
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
336	CN ₄ H	-CH ₂ - 	H	H	H
337	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
338	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
339	CO ₂ H	 -CH ₂ -	H	H	COCH ₃
340	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
341	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
342	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
343	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
344	CN ₄ H	 -CH ₂ -	H	H	COCH ₃
345	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
346	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
347	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
348	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃

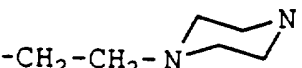
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
349	CO ₂ H		H	H	H
350	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
351	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
352	CN ₄ H		H	H	H
353	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
354	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
355	CO ₂ H	-CH ₂ - 	H	H	COCH ₃
356	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
357	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
358	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
359	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
360	CN ₄ H	-CH ₂ - 	H	H	COCH ₃
361	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
362	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉

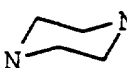
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
363	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
364	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
365	CO ₂ H	-CH ₂ -  -CH ₂ -	H	H	H
366	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
367	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
368	CN ₄ H	-CH ₂ -  -CH ₂ -	H	H	H
369	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
370	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
371	CN ₄ H	-CH ₂ CH ₂ -  -	H	H	COCH ₃
372	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
373	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
374	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
375	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃

Ex: #	R ₅	A	B	E	P
376	CN ₄ H	-CH ₂ CH ₂ - 	H	H	H
377	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
378	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
379	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
380	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
381	CN ₄ H	 CH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
382	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
383	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
384	CN ₄ H	 CH ₂ CH ₂ -	H	H	H
385	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
386	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
387	CN ₄ H		*	H	COCH ₃
388	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl

Ex: #	R ₅	A	B	E	P
389	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
390	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
391	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
392	CN ₄ H		*	H	H
393	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
394	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
395	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
396	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
397	CN ₄ H	-CH ₂ - 	*	H	COCH ₃
398	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
399	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
400	CN ₄ H	-CH ₂ - 	*	H	H
401	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
402	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H

Ex: #	R ₅	A	B	E	P
403	CN ₄ H	-CH ₂ CH ₂ - 	*	H	COCH ₃
404	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
405	CO ₂ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
406	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
407	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
408	CN ₄ H	-CH ₂ -CH ₂ - 	*	H	H
409	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl
410	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
411	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
412	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
413	CN ₄ H	-CH ₂ -N- 	*	H	COCH ₃
414	CO ₂ H	ligação simples	H	CH ₃	H
415	CO ₂ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
416	CN ₄ H	-CH ₂ -N- 	*	H	H

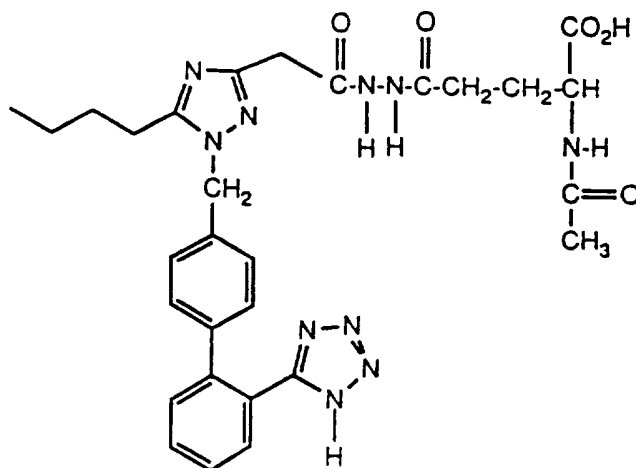
Ex: #	R ₅	A	B	E	P
417	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
418	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H
419	CN ₄ H	-CH ₂ -CH ₂ -N  *		H	COCH ₃
420	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COCH ₂ Cl

Ex: #	R ₅	A	B	E	P
421	CN ₄ H	ligação simples	H	H	COC ₄ H ₉
422	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	COCH ₃
423	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
424	CN ₄ H	-CH ₂ CH ₂ -N 	*	H	H
425	CN ₄ H	ligação simples	H	CH ₃	H
426	CN ₄ H	ligação simples	H	C ₂ H ₅	H

* B está incorporado em A

Outra classe preferida de conjugados específicos do invento é proporcionada pelos conjugados formados a partir de um composto bifenilmetil-1H-substituído-1,2,4-triazole antagonista de AII ligado a um resíduo glutamilo clivável. Cada conjugado desta classe contém uma porção ligadora a qual liga uma porção ácido carboxílico terminal na porção triazole do composto antagonista de AII com a porção ácido carboxílico terminal no carbono gama do resíduo glutamilo clivável. O Exemplo #427 é uma descrição detalhada de um conjugado desta classe. Outros conjugados específicos dos Exemplos #428-#8324, como mostrado na Tabela VI, podem ser preparados, de um modo geral, de acordo com os procedimentos do Exemplo #427.

Exemplo 427



Ácido N-acetil-L-glutâmico, 5-[5-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetil]hidrazida

Passo 1: Preparação de 5-[4'-[(5-butil-3-hidrazinilcarbonilmetil-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]metil-1H-tetrazole

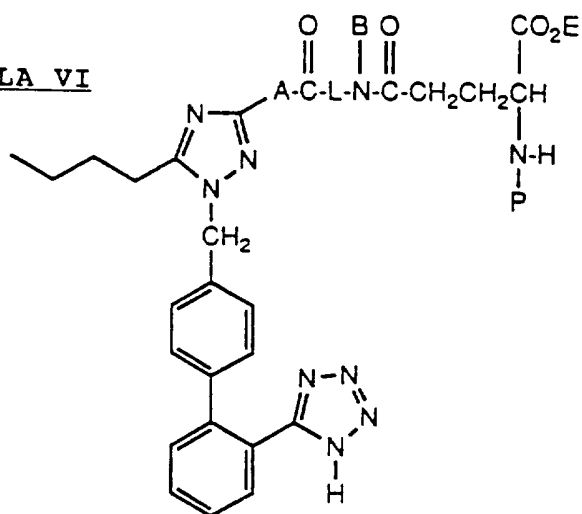
Sob azoto, 8,34 g (20 mmol) do composto do Exemplo 7 são dissolvidos em 200 ml de metanol absoluto a -10°C (gelo/metanol) e são tratados, gota a gota, com 3,0 g (215 mmol) de cloreto de tionilo. Depois da adição ficar completa, a reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 2 horas antes de se agitar ao refluxo de um dia para o outro. Todos os produtos voláteis foram removidos in vacuo e o resíduo foi redissolvido em 100 ml de metanol. Sob azoto, 20 g (265 mmol) de hidrazina anidra são adicionados e a reacção é agitada ao refluxo de um dia para o outro. A concentração in vacuo dá origem ao prooduto bruto; a purificação por meio de cromatografi sobre gel de sílica

proporciona o 5-[4'-[(5-butil-3-hidrazinilcarbonilmetil-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]metil-1H-tetrazole.

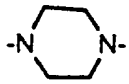
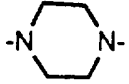
Passo 2: Preparação de ácido N-acetil-L-glutâmico, 5-[5-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetil]hidrazida

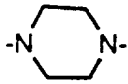
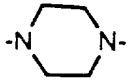
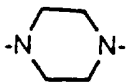
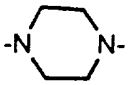
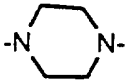
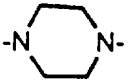
A uma solução de 10,45 g (34,5 mmol) de éster α -terc-butílico do ácido N-BOC-L-glutâmico (BACHEM) em 100 ml de cloreto de metileno sob azoto são adicionados 3,5 g (17,0 mol) de diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC). A reacção é deixada em agitação durante 2 horas e filtrada sob azoto. A solução de anidrido é em seguida adicionada a uma solução de 6,42 g (14,9 mmol) do composto do Exemplo 20 em 75 ml de cloreto de metileno sob azoto. A reacção é agitada de um dia para o outro e concentrada in vacuo. A purificação por meio de cromatografia sobre gel de sílica (Waters Prep-500A) utilizando dá origem ao material puro por cromatografia de camada fina (TLC). Este material é redissolvido em 100 ml de cloreto de metileno sob azoto e arrefecido até 0°C antes da adição de 135 ml de TFA. A reacção agitada é deixada aquecer até à temperatura ambiente e concentrada in vacuo. O produto bruto é dissolvido em 80 ml de acetonitrilo/água (1:1) e o pH ajustado para 9 com K_2CO_3 . A solução é arrefecida até 0°C e são adicionados, de trinta em trinta minutos, 1,1 ml (11 mmol) de anidrido acético e 11 ml (11 mmol) de K_2CO_3 1 M; durante o decurso desta reacção o pH é mantido em 9 e a temperatura da reacção 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 foi ajustado para 4 com HCl 3 M e a reacção foi concentrada até 300 ml. A purificação por meio de cromatografia de fase reversa (Waters Delta Prep-3000) deu origem à N-acetil-L-glutâmico, 5-[5-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetil]hidrazida.

TABELA VI

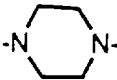
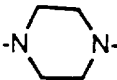
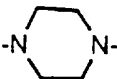
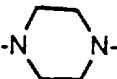
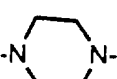
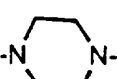
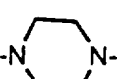
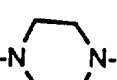


Ex. #	A	L	B	E	P
428	ligação simples	-NH-	H	H	COCH ₃
429	ligação simples	-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
430	ligação simples	-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
431	ligação simples	-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
432	ligação simples	-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
433	ligação simples	-NH-	H	H	H
434	ligação simples	-NH-	H	CH ₃	H

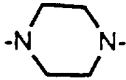
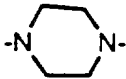
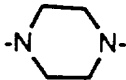
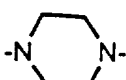
Ex. #	A	L	B	E	P
435	ligação simples	-NH-	H	C ₂ H ₅	H
436	ligação simples	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
437	ligação simples	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
438	ligação simples	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
439	ligação simples	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
440	ligação simples	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
441	ligação simples	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
442	ligação simples	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
443	ligação simples	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
444	ligação simples		*	H	COCH ₃
445	ligação simples		H	H	COCH ₂ Cl

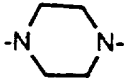
Ex. #	A	L	B	E	P
446	ligação simples		H	H	COC ₄ H ₉
447	ligação simples		H	CH ₃	COCH ₃
448	ligação simples		H	C ₂ H ₅	COCH ₃
449	ligação simples		*	H	H
450	ligação simples		H	CH ₃	H
451	ligação simples		H	C ₂ H ₅	H
452	CH ₂	-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
453	CH ₂	-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
454	CH ₂	-NH-	H	CH ₃	COCH ₃

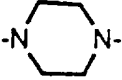
Ex. #	A	L	B	E	P
455	CH ₂	-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
456	CH ₂	-NH-	H	H	H
457	CH ₂	-NH-	H	CH ₃	H
458	CH ₂	-NH-	H	C ₂ H ₅	H
459	CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
460	CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
461	CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
462	CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
463	CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
464	CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
465	CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
466	CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H

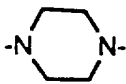
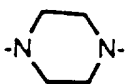
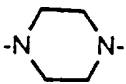
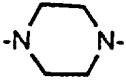
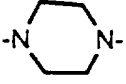
Ex. #	A	L	B	E	P
467	CH ₂		*	H	COCH ₃
468	CH ₂		H	H	COCH ₂ Cl
469	CH ₂		H	H	COC ₄ H ₉
470	CH ₂		H	CH ₃	COCH ₃
471	CH ₂		H	C ₂ H ₅	COCH ₃
472	CH ₂		*	H	H
473	CH ₂		H	CH ₃	H
474	CH ₂		H	C ₂ H ₅	H

Ex. #	A	L	B	E	P
475	CH ₂ CH ₂	-NH-	H	H	COCH ₃
476	CH ₂ CH ₂	-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
477	CH ₂ CH ₂	-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
478	CH ₂ CH ₂	-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
479	CH ₂ CH ₂	-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
480	CH ₂ CH ₂	-NH-	H	H	H
481	CH ₂ CH ₂	-NH-	H	CH ₃	H
482	CH ₂ CH ₂	-NH-	H	C ₂ H ₅	H
483	CH ₂ CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
484	CH ₂ CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
485	CH ₂ CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
486	CH ₂ CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
487	CH ₂ CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃

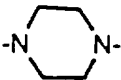
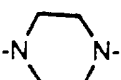
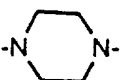
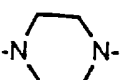
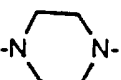
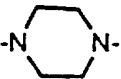
Ex. #	A	L	B	E	P
488	CH ₂ CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
489	CH ₂ CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
490	CH ₂ CH ₂	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
491	CH ₂ CH ₂		*	H	COCH ₃
492	CH ₂ CH ₂		H	H	COCH ₂ Cl
493	CH ₂ CH ₂		H	H	COC ₄ H ₉
494	CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	COCH ₃
495	CH ₂ CH ₂		H	C ₂ H ₅	COCH ₃
496	CH ₂ CH ₂		*	H	H

Ex. #	A	L	B	E	P
497	CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	H
498	CH ₂ CH ₂		H	C ₂ H ₅	H
499	C ₃ H ₆ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃
500	C ₃ H ₆ (n)	-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
501	C ₃ H ₆ (n)	-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
502	C ₃ H ₆ (n)	-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
503	C ₃ H ₆ (n)	-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
504	C ₃ H ₆ (n)	-NH-	H	H	H
505	C ₃ H ₆ (n)	-NH-	H	CH ₃	H
506	C ₃ H ₆ (n)	-NH-	H	C ₂ H ₅	H
507	C ₃ H ₆ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃

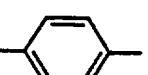
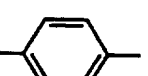
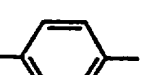
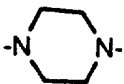
Ex. #	A	L	B	E	P
508	C ₃ H ₆ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
509	C ₃ H ₆ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
510	C ₃ H ₆ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
511	C ₃ H ₆ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
512	C ₃ H ₆ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
513	C ₃ H ₆ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
514	C ₃ H ₆ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
515	C ₃ H ₆ (n)		*	H	COCH ₃
516	C ₃ H ₆ (n)		H	H	COCH ₂ Cl
517	C ₃ H ₆ (n)		H	H	COC ₄ H ₉

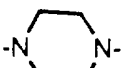
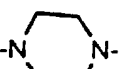
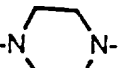
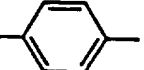
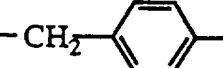
Ex. #	A	L	B	E	P
518	C ₃ H ₆ (n)		H	CH ₃	COCH ₃
519	C ₃ H ₆ (n)		H	C ₂ H ₅	COCH ₃
520	C ₃ H ₆ (n)		*	H	H
521	C ₃ H ₆ (n)		H	CH ₃	H
522	C ₃ H ₆ (n)		H	C ₂ H ₅	H
523	C ₄ H ₈ (n)	-NH-	H	H	COCH ₃
524	C ₄ H ₈ (n)	-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
525	C ₄ H ₈ (n)	-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
526	C ₄ H ₈ (n)	-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
527	C ₄ H ₈ (n)	-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃

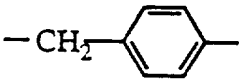
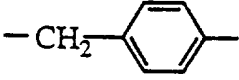
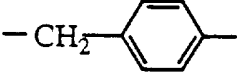
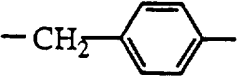
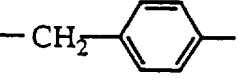
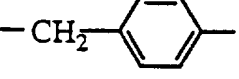
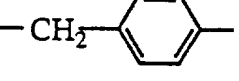
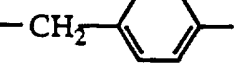
Ex. #	A	L	B	E	P
528	C ₄ H ₈ (n)	-NH-	H	H	H
529	C ₄ H ₈ (n)	-NH-	H	CH ₃	H
530	C ₄ H ₈ (n)	-NH-	H	C ₂ H ₅	H
531	C ₄ H ₈ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
532	C ₄ H ₈ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
533	C ₄ H ₈ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
534	C ₄ H ₈ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
535	C ₄ H ₈ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
536	C ₄ H ₈ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
537	C ₄ H ₈ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
538	C ₄ H ₈ (n)	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
539	C ₄ H ₈ (n)		*	H	COCH ₃

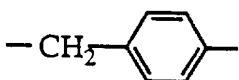
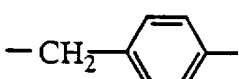
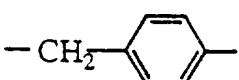
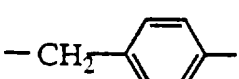
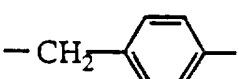
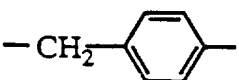
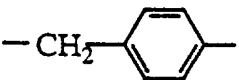
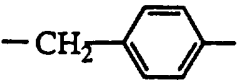
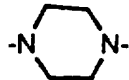
Ex. #	A	L	B	E	P
540	C ₄ H ₈ (n)		H	H	COCH ₂ Cl
541	C ₄ H ₈ (n)		H	H	COC ₄ H ₉
542	C ₄ H ₈ (n)		H	CH ₃	COCH ₃
543	C ₄ H ₈ (n)		H	C ₂ H ₅	COCH ₃
544	C ₄ H ₈ (n)		*	H	H
545	C ₄ H ₈ (n)		H	CH ₃	H
546	C ₄ H ₈ (n)		H	C ₂ H ₅	H
547		-NH-	H	H	COCH ₃

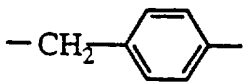
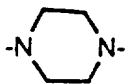
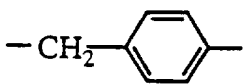
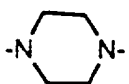
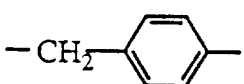
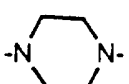
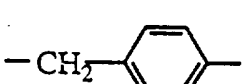
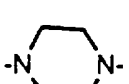
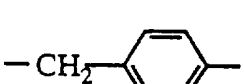
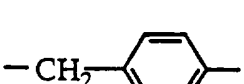
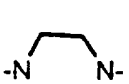
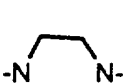
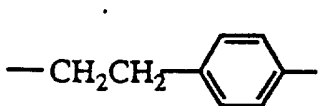
Ex. #	A	L	B	E	P
548		-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
549		-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
550		-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
551		-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
552		-NH-	H	H	H
553		-NH-	H	CH ₃	H
554		-NH-	H	C ₂ H ₅	H
555		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃

Ex. #	A	L	B	E	P
556		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
557		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
558		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
559		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
560		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
561		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
562		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
563			*	H	COCH ₃

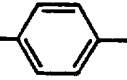
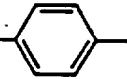
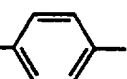
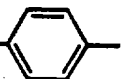
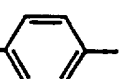
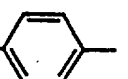
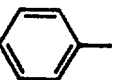
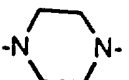
Ex. #	A	L	B	E	P
564			H	H	COCH ₂ Cl
565			H	H	COC ₄ H ₉
566			H	CH ₃	COCH ₃
567			H	C ₂ H ₅	COCH ₃
568			*	H	H
569			H	CH ₃	H
570			H	C ₂ H ₅	H
571		-NH-	H	H	COCH ₃

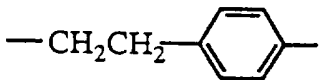
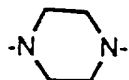
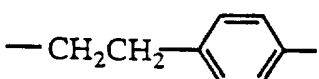
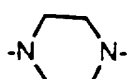
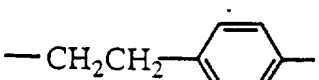
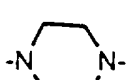
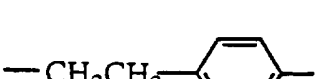
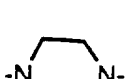
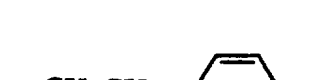
Ex. #	A	L	B	E	P
572		-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
573		-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
574		-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
575		-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
576		-NH-	H	H	H
577		-NH-	H	CH ₃	H
578		-NH-	H	C ₂ H ₅	H
579		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃

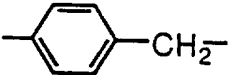
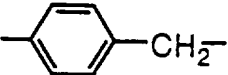
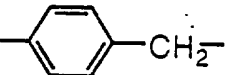
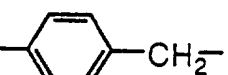
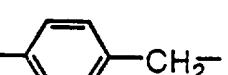
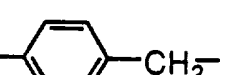
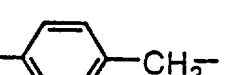
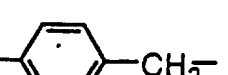
Ex. #	A	L	B	E	P
580		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
581		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
582		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
583		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
584		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
585		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
586		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
587			*	H	COCH ₃

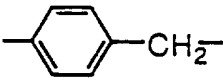
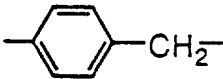
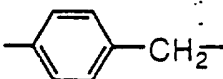
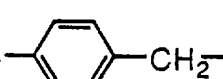
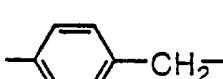
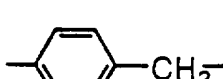
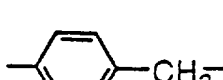
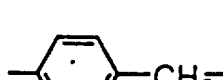
Ex. #	A	L	B	E	P
588			H	H	COCH ₂ Cl
589			H	H	COC ₄ H ₉
590			H	CH ₃	COCH ₃
591			H	C ₂ H ₅	COCH ₃
592			*	H	H
593			H	CH ₃	H
594			H	C ₂ H ₅	H
595		-NH-	H	H	COCH ₃

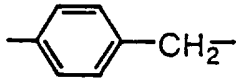
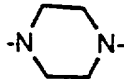
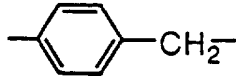
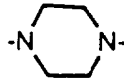
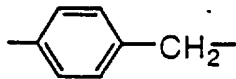
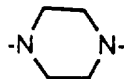
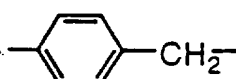
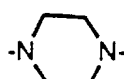
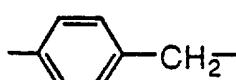
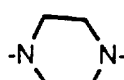
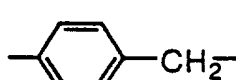
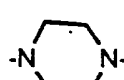
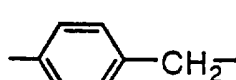
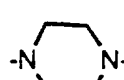
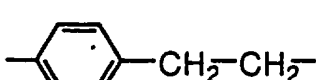
Ex. #	A	L	B	E	P
596	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 	---NH---	H	H	COCH_2Cl
597	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 	---NH---	H	H	COC_4H_9
598	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 	---NH---	H	CH_3	COCH_3
599	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 	---NH---	H	C_2H_5	COCH_3
600	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 	---NH---	H	H	H
601	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 	---NH---	H	CH_3	H
602	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 	---NH---	H	C_2H_5	H
603	$\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 	$\text{---NHCH}_2\text{CH}_2\text{---}$	H	H	COCH_3

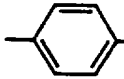
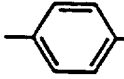
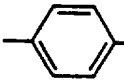
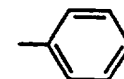
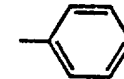
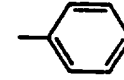
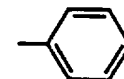
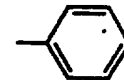
Ex. #	A	L	B	E	P
604	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 	$\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$	H	H	COCH_2Cl
605	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 	$\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$	H	H	COC_4H_9
606	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 	$\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$	H	CH_3	COCH_3
607	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 	$\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$	H	C_2H_5	COCH_3
608	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 	$\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$	H	H	H
609	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 	$\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$	H	CH_3	H
610	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 	$\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$	H	C_2H_5	H
611	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$ 		*	H	COCH_3

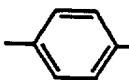
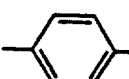
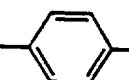
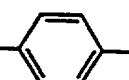
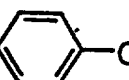
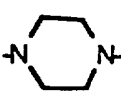
Ex. #	A	L	B	E	P
612			H	H	COCH ₂ Cl
613			H	H	COC ₄ H ₉
614			H	CH ₃	COCH ₃
615			H	C ₂ H ₅	COCH ₃
616			*	H	H
617			H	CH ₃	H
618			H	C ₂ H ₅	H
619		-NH-	H	H	COCH ₃

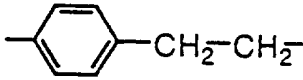
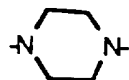
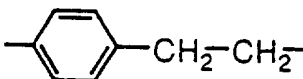
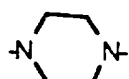
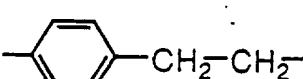
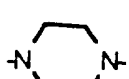
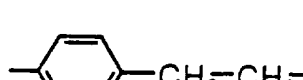
Ex. #	A	L	B	E	P
620		-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
621		-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
622		-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
623		-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
624		-NH-	H	H	H
625		-NH-	H	CH ₃	H
626		-NH-	H	C ₂ H ₅	H
627		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃

Ex. #	A	L	B	E	P
628		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
629		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	CCC ₄ H ₉
630		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
631		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
632		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
633		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
634		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
635			*	H	COCH ₃

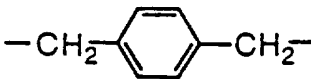
Ex. #	A	L	B	E	P
636			H	H	COCH ₂ Cl
637			H	H	COC ₄ H ₉
638			H	CH ₃	COCH ₃
639			H	C ₂ H ₅	COCH ₃
640			*	H	H
641			H	CH ₃	H
642			H	C ₂ H ₅	H
643		-NH-	H	H	COCH ₃

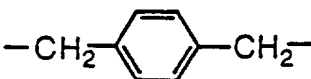
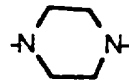
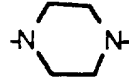
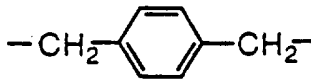
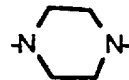
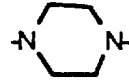
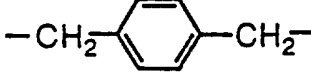
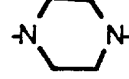
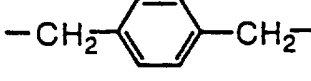
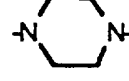
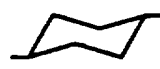
Ex. #	A	L	B	E	P
644	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
645	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
646	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
647	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
648	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NH-	H	H	H
649	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NH-	H	CH ₃	H
650	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NH-	H	C ₂ H ₅	H
651	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃

Ex. #	A	L	B	E	P
652	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
653	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
654	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
655	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
656	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
657	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
658	 -CH ₂ -CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
659	 -CH ₂ -CH ₂ -		*	H	COCH ₃

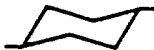
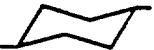
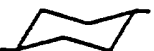
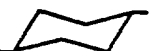
Ex. #	A	L	B	E	P
660			H	H	COCH ₂ Cl
661			H	H	COC ₄ H ₉
662			H	CH ₃	COCH ₃
663			H	C ₂ H ₅	COCH ₃
664			*	H	H
665			H	CH ₃	H
666			H	C ₂ H ₅	H
667		-NH-	H	H	COCH ₃

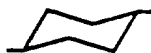
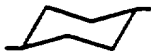
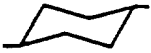
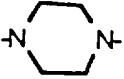
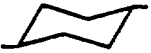
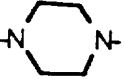
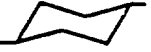
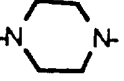
Ex. #	A	L	B	E	P
668	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$-\text{NH}-$	H	H	COCH_2Cl
669	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$-\text{NH}-$	H	H	COC_4H_9
670	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$-\text{NH}-$	H	CH_3	COCH_3
671	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$-\text{NH}-$	H	C_2H_5	COCH_3
672	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$-\text{NH}-$	H	H	H
673	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$-\text{NH}-$	H	CH_3	H
674	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$-\text{NH}-$	H	C_2H_5	H
675	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$	H	H	COCH_3

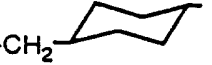
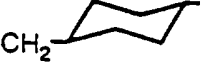
Ex. #	A	L	B	E	P
676		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
677		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
678		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
679		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
680		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
681		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
682		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
683			*	H	COCH ₃

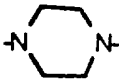
Ex. #	A	L	B	E	P
684			H	H	COCH ₂ Cl
685			H	H	COC ₄ H ₉
686			H	CH ₃	COCH ₃
687			H	C ₂ H ₅	COCH ₃
688			*	H	H
689			H	CH ₃	H
690			H	C ₂ H ₅	H
691		-NH-	H	H	COCH ₃

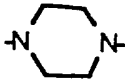
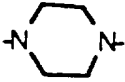
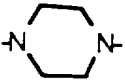
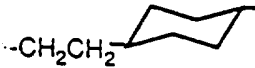
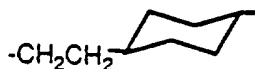
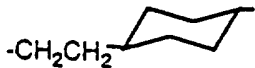
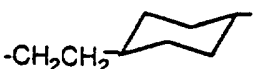
Ex. #	A	L	B	E	P
692		-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
693		-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
694		-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
695		-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
696		-NH-	H	H	H
697		-NH-	H	CH ₃	H
698		-NH-	H	C ₂ H ₅	H
699		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
700		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl

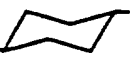
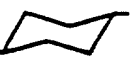
Ex. #	A	L	B	E	P
701		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
702		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
703		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
704		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
705		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
706		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
707			*	H	COCH ₃
708			H	H	COCH ₂ Cl
709			H	H	COC ₄ H ₉

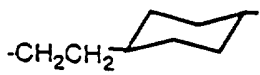
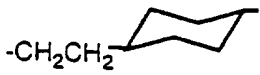
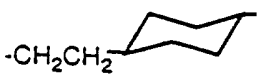
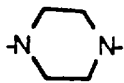
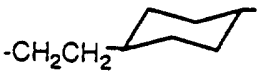
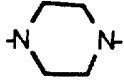
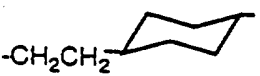
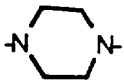
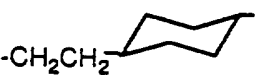
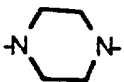
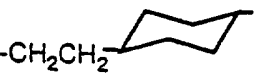
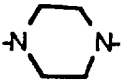
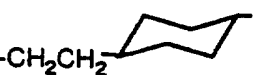
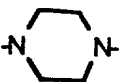
Ex. #	A	L	B	E	P
710			H	CH ₃	COCH ₃
711			H	C ₂ H ₅	COCH ₃
712			*	H	H
713			H	CH ₃	H
714			H	C ₂ H ₅	H
715		-NH-	H	H	COCH ₃
716		-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
717		-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
718		-NH-	H	CH ₃	COCH ₃

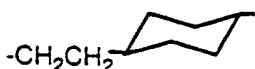
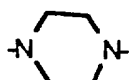
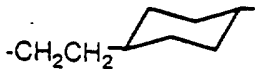
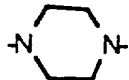
Ex. #	A	L	B	E	P
719		-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
720		-NH-	H	H	H
721		-NH-	H	CH ₃	H
722		-NH-	H	C ₂ H ₅	H
723		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
724		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
725		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
726		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
727		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃

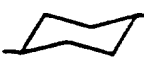
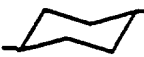
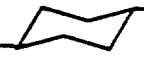
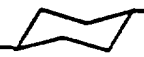
Ex. #	A	L	B	E	P
728		$\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	H	H	H
729		$\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	H	CH ₃	H
730		$\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	H	C ₂ H ₅	H
731			*	H	COCH ₃
732			H	H	COCH ₂ Cl
733			H	H	COC ₄ H ₉
734			H	CH ₃	COCH ₃
735			H	C ₂ H ₅	COCH ₃

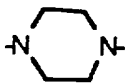
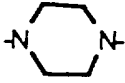
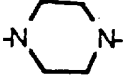
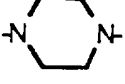
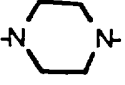
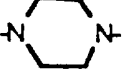
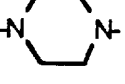
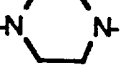
Ex. #	A	L	B	E	P
736			*	H	H
737			H	CH ₃	H
738			H	C ₂ H ₅	H
739		-NH-	H	H	COCH ₃
740		-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
741		-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
742		-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
743		-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃

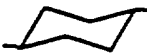
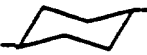
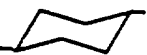
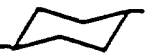
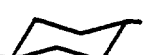
Ex. #	A	L	B	E	P
744	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{NH}-$	H	H	H
745	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{NH}-$	H	CH_3	H
746	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{NH}-$	H	C_2H_5	H
747	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$	H	H	COCH_3
748	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$	H	H	COCH_2Cl
749	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$	H	H	COC_4H_9
750	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$	H	CH_3	COCH_3
751	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$	H	C_2H_5	C OCH_3
752	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$	H	H	H

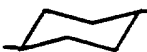
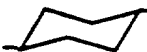
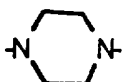
Ex. #	A	L	B	E	P
753		$\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	H	CH ₃	H
754		$\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}$	H	C ₂ H ₅	H
755			*	H	COCH ₃
756			H	H	COCH ₂ Cl
757			H	H	COC ₄ H ₉
758			H	CH ₃	COCH ₃
759			H	C ₂ H ₅	COCH ₃
760			*	H	H

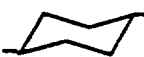
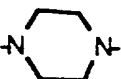
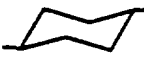
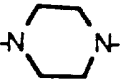
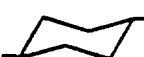
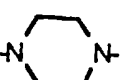
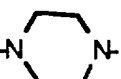
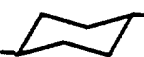
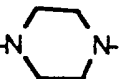
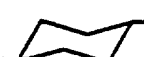
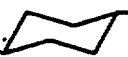
Ex. #	A	L	B	E	P
761			H	CH ₃	H
762			H	C ₂ H ₅	H
763		-NH-	H	H	COCH ₃
764		-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
765		-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
766		-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
767		-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
768		-NH-	H	H	H

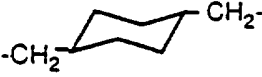
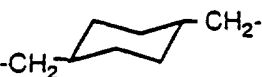
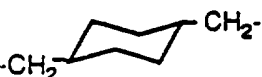
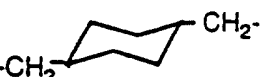
Ex. #	A	L	B	E	P
769	 CH ₂ -	-NH-	H	CH ₃	H
770	 CH ₂ -	-NH-	H	C ₂ H ₅	H
771	 CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃
772	 CH ₂ -	-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
773	 CH ₂ -	-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
774	 CH ₂ -	-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
775	 CH ₂ -	-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
776	 CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
777	 CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
778	 CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H

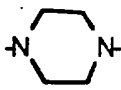
Ex. #	A	L	B	E	P
779			*	H	COCH ₃
780			H	H	COCH ₂ Cl
781			H	H	COC ₄ H ₉
782			H	CH ₃	COCH ₃
783			C ₂ H ₅		COCH ₃
784			*	H	H
785			H	CH ₃	H
786			H	C ₂ H ₅	H

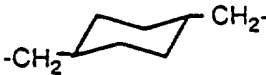
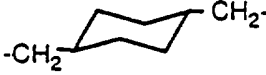
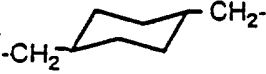
Ex. #	A	L	B	E	P
787	 CH ₂ CH ₂ -	-NH-	H	H	COCH ₃
788	 CH ₂ CH ₂ -	-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
789	 CH ₂ CH ₂ -	-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
790	 CH ₂ CH ₂ -	-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
791	 CH ₂ CH ₂ -	-NH-	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
792	 CH ₂ CH ₂ -	-NH-	H	H	H
793	 CH ₂ CH ₂ -	-NH-	H	CH ₃	H
794	 CH ₂ CH ₂ -	-NH-	H	C ₂ H ₅	H
795	 CH ₂ CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃

Ex. #	A	L	B	E	P
796	 CH ₂ CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
797	 CH ₂ CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
798	 CH ₂ CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
799	 CH ₂ CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
800	 CH ₂ CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
801	 CH ₂ CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
802	 CH ₂ CH ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
803	 CH ₂ CH ₂ -		*	H	COCH ₃

Ex. #	A	L	B	E	P
804	 CH ₂ CH ₂ -		H	H	COCH ₂ Cl
805	 CH ₂ CH ₂ -		H	H	COC ₄ H ₉
806	 CH ₂ CH ₂ -		H	CH ₃	COCH ₃
807	 CH ₂ CH ₂ -		H	C ₂ H ₅	COCH ₃
808	 CH ₂ CH ₂ -		*	H	H
809	 CH ₂ CH ₂ -		H	CH ₃	H
810	 CH ₂ CH ₂ -		H	C ₂ H ₅	H
811	-CH ₂ -  CH ₂ -	-NH-	H	H	COCH ₃

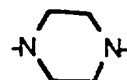
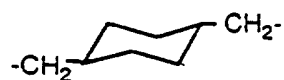
Ex. #	A	L	B	E	P
812		-NH-	H	H	COCH ₂ Cl
813		-NH-	H	H	COC ₄ H ₉
814		-NH-	H	CH ₃	COCH ₃
815		-NH-	H	C ₂ H ₅	C OCH ₃
816		-NH-	H	H	H
817		-NH-	H	CH ₃	H
818		-NH-	H	C ₂ H ₅	H
819		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₃

Ex. #	A	L	B	E	P
820		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COCH ₂ Cl
821		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	COC ₄ H ₉
822		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	COCH ₃
823		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	COCH ₃
824		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	H	H
825		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H
826		-NHCH ₂ CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	H
827			*	H	COCH ₃

Ex. #	A	L	B	E	P
828			H	H	COCH ₂ Cl
829			H	H	COC ₄ H ₉
830			H	CH ₃	COCH ₃
831			H	C ₂ H ₅	COCH ₃
832			*	H	H

Ex. #	A	L	B	E	P
-------	---	---	---	---	---

833

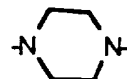
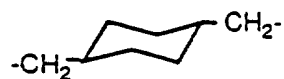


H

CH₃

H

834



H

C₂H₅

H

AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

A fim de identificar os antagonistas de angiotensina II adequados para utilização como primeiro componente do conjugado do invento, certos compostos dos Exemplos 1-17 foram avaliados de modo diferente em três ensaios biológicos (Ensaio "A", "B" e "C"). Num quarto ensaio, foram avaliados os efeitos de abaixamento da pressão sanguínea do conjugado do Exemplo 18 (Ensaio "D").

Ensaio A: Actividade de Ligação a Angiotensina II

Os compostos de Fórmula I foram testados relativamente à capacidade de se ligarem ao receptor de angiotensina II dos músculos lisos utilizando uma preparação de membrana uterina de ratazana. A angiotensina II (AII) foi adquirida a partir de Peninsula Labs. A ^{125}I -angiotensina II (actividade específica de 2200 Ci/mmol) foi adquirida a partir de Du Pont-New England Nuclear. Outros produtos químicos foram obtidos a partir de Sigma Chemical Co. Este ensaio foi levado a cabo de acordo com o método de Douglas et al [Endocrinology, 106, 120-124 (1980)]. As membranas uterinas de ratazanas foram preparadas a partir de tecido recente. Todos os procedimentos foram levados a cabo a 4°C. Os úteros foram despojados de gordura e homogeneizados em solução salina tamponada com fosfato a pH 7,4 contendo EDTA 5 mM. O homogenato foi centrifugado a 1 500 x g durante 20 min, e o sobrenadante foi recentrifugado a 100 000 x g durante 60 min. A pelele foi ressuspensa em tampão constituído por EDTA 2 mM e Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) até uma concentração final de proteína de 4 mg/ml. Os tubos de ensaio foram carregados com 0,25 ml de uma solução contendo MgCl_2 5 mM, EDTA 2 mM, 0,5% de albumina de soro bovino, Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 e ^{125}I -AII (aproximadamente 10^5 cpm) na ausência ou na presença de ligando não marcado. A

reacção foi iniciada por meio da adição de proteína de membrana e a mistura foi incubada a 25°C durante 60 min. A incubação foi terminada com Tris-HCl 50 mM (pH 7,5) arrefecido por gelo e a mistura foi filtrada para separar o peptídeo marcado ligado à membrana do ligando livre. O tubo de incubação e o filtro foram lavados com tampão arrefecido por gelo. Os filtros foram ensaiados relativamente à radioactividade num contador gamma Micro-medic. A ligação não específica foi definida como sendo a ligação na presença de 10 μ M de AII não marcado. A ligação específica foi calculada como sendo a ligação total menos a ligação não específica. A afinidade de ligação ao receptor de um composto antagonista de AII foi indicada pela concentração (CI_{50}) do antagonista de AII testado, o qual originou 50% de deslocamento do ^{125}I -AII total especificamente ligado do receptor de AII de alta afinidade. Os dados de ligação foram analisados por meio de um programa de ajustamento da curva não linear dos mínimos quadrados. Os resultados são apresentados na Tabela VII.

Ensaio B: Resposta dos Músculos Lisos Vasculares In Vitro relativamente à AII

Os compostos de Fórmula I foram testados relativamente à actividade antagonista em anéis aórticos de coelhos. Coelhos brancos machos da Nova Zelândia (2-2,5 kg) foram sacrificados utilizando uma dose excessiva de pentobarbital e sangrados através das artérias carótidas. A aorta torácica foi removida, limpa da gordura aderente e do tecido conjuntivo e em seguida cortada em segmentos anelares de 3 mm. O endotélio foi removido dos anéis por meio de deslizamento suave de um pedaço de papel de filtro enrolado dentro do lúmen do vaso. Os anéis foram em seguida colocados num banho de tecido envolvido com água, mantido a 37°C, entre extremidades móveis e fixas de um fio de aço

inoxidável com a extremidade móvel ligada a um transdutor Grass FT03 acoplado a um polígrafo Grass Model 7D para se registrar 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 NaHCO₃, 15 KCl, 1,2 NaH₂PO₄, 1,2 MgSO₄, 2,5 CaCl₂, e 11,4 glucose. As preparações foram equilibradas durante aproximadamente uma hora antes de se colocar nos anéis um grama de tensão passiva. As curvas de concentração de angiotensina II-resposta foram em seguida registadas (3×10^{-10} a 1×10^{-5} M). Cada concentração de AII foi deixada provocar a sua contracção máxima, e em seguida a AII foi removida por lavagem repetidamente durante 30 minutos antes do re-desafio com uma concentração mais elevada de AII. Os anéis da aorta foram expostos ao antagonista de teste a 10^{-5} M durante 5 minutos antes do desafio com AII. Foram utilizados segmentos adjacentes do mesmo anel da aorta para todas as curvas de concentração-resposta na presença ou na ausência do antagonista de teste. A eficácia do composto de teste foi expressa em termos de valores de pA_2 e foram calculados de acordo com H.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 2. Cada antagonista de teste foi avaliado em anéis de aorta provenientes de dois coelhos. Os resultados são apresentados na Tabela VII.

Ensaio C: Resposta ao Ensaio Pressor Intraduodenal In Vivo relativamente aos antagonistas de AII

Ratazanas macho Sprague-Dawley pesando 225-300 g foram anestesiadas com Inactin (100 mg/kg, i.p.) e foram implantados cateteres na traqueia, artéria femoral, veia femoral e duodeno. A pressão arterial foi registada a partir do cateter da artéria

femoralnum registador gráfico Gould (Gould, Cleveland, OH). O cateter da veia femoral foi utilizado para injeções de angiotensina II, mecamilamina e atropina. O cateter traqueal permitiu a desobstrução das vias respiratórias, e o cateter duodenal foi utilizado para administração intraduodenal (i.d.) dos compostos de teste. Depois da cirurgia, as ratazanas foram deixadas a equilibrar durante 30 minutos. Macamilamina (3 mg/kg, 0,3 ml/kg) e atropina (400 µg/kg, 0,3 ml/kg) foram em seguida administradas i.v. para produzirem bloqueamento do gânglios. Estes compostos foram administradas de 90 em 90 minutos ao longo de todo o procedimento de teste. A angiotensina II foi administrada em dose bolus i.v. (30 ng/kg em solução salina com 0,5% de albumina de soro bovino, 0,1 mg/kg) de 10 em 10 minutos três vezes ou até o aumento na pressão arterial produzida se situar dentro de 3 mmHg durante duas injeções consecutivas de AII. Foi calculada a média das últimas duas injeções de AII e foi tomada como resposta pressora à AII de controlo. Dez minutos depois da injeção de AII final de controlo, o composto de teste (dissolvido em bicarbonato de sódio) foi administrado i.d. numa dose de 3, 10, 30 ou 100 mg/kg num volume de 0,2 ml. As injeções de angiotensina II foram em seguida administradas 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 e 120 minutos, depois da administração do composto de teste e foi monitorizada a resposta da pressão arterial. A resposta à AII foi calculada como percentagem da resposta de controlo e em seguida é calculada a percentagem de inibição como 100 menos a percentagem da resposta de controlo. A duração da acção do composto de teste foi definida como o tempo desde o pico de percentagem de inibição até 50% do pico. Foi testado, em cada ratazana, um composto numa dada dose. Cada composto de teste foi testado em duas ratazanas e foi calculada a média dos valores para as duas ratazanas. Os resultados são apresentados na Tabela VII.

TABELA VII

Actividade de Compostos do Invento sobre
a Angiotensina II In Vivo e In Vitro

Composto de Teste Exemplo #	¹ Ensaio A CI ₅₀ (nM)	² Ensaio B pA ₂	Dose (mg/kg)	³ Ensaio C Inibição (%)	Duração (min)
1	NT	NT	NT	NT	NT
2	95	7,37/7,59	10	95	60
			30	98	90-120
3	5,4	8,70±0,2	10	50	>180
			30	100	200 ⁺
4	NT	NT	NT	NT	NT
5	200	7,48/6,91	30	38	20-30
6	1 300	6,55/6,82	100	90	120
7	84	8,01/8,05	30	90	130
8	17 000	NT	NT	NT	NT
9	700	6,67/6,12	30	80	75
			100	100	130
10	4,9	8,19/7,59	3	86	100
			30	100	240
11	160	6,45/6,77	NT	NT	NT
12	6,0	8,66/8,59	NT	NT	NT
13	17	8,70/8,85	NT	NT	NT
14	7,2	8,84/8,71	NT	NT	NT
15	16	8,31/8,30	NT	NT	NT
16	6,4	8,95/9,24	NT	NT	NT
17	4,0	8,64/8,40	NT	NT	NT
18	970	6,14/6,09	NT	NT	NT
19	12 000	5,18/5,35	NT	NT	NT

Composto de Teste Exemplo #	¹ Ensaio A CI ₅₀ (nM)	² Ensaio B pA ₂	Dose (mg/kg)	³ Ensaio C Inibição (%)	Duração (min)
20	78 000	5,89/5,99	100	10	45
21	87	7,71/7,21	NT	NT	NT
22	460	6,60/6,46	NT	NT	NT
23	430	6,48/7,15	NT	NT	NT
24	10	7,56/7,73	NT	NT	NT
25	480	6,80/6,73	NT	NT	NT
26	3,2	9,83/9,66	10	50	>180
27	180	NT	NT	NT	NT
28	570	5,57/6,00	NT	NT	NT
29	160	NT	NT	NT	NT
30	22	7,73/7,88	30	50	>180
31	14	NT	NT	NT	NT
32	16	7,68/7,29	NT	NT	NT
33	630	6,73/6,36	NT	NT	NT
34	640	5,34/5,69	NT	NT	NT
35	41	7,25/7,47	NT	NT	NT
36	1 400	5,92/5,68	NT	NT	NT
37	340	6,90/6,85	NT	NT	NT
38	10	7,82/8,36	NT	NT	NT
39	10	7,88/7,84	NT	NT	NT
40	83	7,94/7,61	NT	NT	NT
41	3 700	5,68/5,96	NT	NT	NT
42	370	6,56/6,26	NT	NT	NT
43	19	8,97/8,61	NT	NT	NT
44	16	8,23/7,70	NT	NT	NT
45	4,4	8,41/8,24	NT	NT	NT
46	110	6,80/6,64	NT	NT	NT

Composto de Teste Exemplo #	¹ Ensaio A CI ₅₀ (nM)	² Ensaio B pA ₂	Dose (mg/kg)	³ Ensaio C Inibição (%)	Duração (min)
47	21	7,85/7,58	NT	NT	NT
48	680	6,27/6,75	NT	NT	NT
49	120	7,06/7,07	NT	NT	NT
50	54	7,71/7,89	NT	NT	NT
51	8,7	8,39/8,51	NT	NT	NT
52	100	8,14/8,12	NT	NT	NT
53	65	7,56/7,83	NT	NT	NT
54	3 100	6,02	NT	NT	NT
55	80	6,56/7,13	NT	NT	NT
56	5,0	9,04/8,35	NT	NT	NT
57	2 300	6,00	NT	NT	NT
58	140	6,45/6,57	NT	NT	NT
59	120	7,23/7,59	NT	NT	NT
60	2 200	6,40/6,03	NT	NT	NT
61	110	7,29/7,70	NT	NT	NT
62	26	8,69/8,61	NT	NT	NT
63	61	7,77/7,67	NT	NT	NT
64	54	7,00/6,77	NT	NT	NT
65	23	7,85/7,75	NT	NT	NT
66	12	9,34/8,58	NT	NT	NT
67	3 100	5,88/5,78	NT	NT	NT
68	8,6	8,19/8,65	NT	NT	NT
69	15	7,80/8,28	NT	NT	NT
70	44	7,71/8,05	NT	NT	NT
71	12 000	*	NT	NT	NT
72	83	6,11/6,10	NT	NT	NT
73	790	7,65/7,46	NT	NT	NT

Composto de Teste Exemplo #	¹ Ensaio A CI ₅₀ (nM)	² Ensaio B pA ₂	Dose (mg/kg)	³ Ensaio C Inibição (%)	Duração (min)
74	6,5	8,56/8,39	NT	NT	NT
75	570	6,00/5,45	NT	NT	NT
76	5 400	5,52/5,78	NT	NT	NT
77	15 000	5,77	NT	NT	NT
78	480	6,41/6,35	NT	NT	NT

NT = NÃO TESTADO

* Actividade antagonista não observada até 10 μ m do composto de teste.

¹Ensaio A: Actividade de Ligação a Angiotensina II

²Ensaio B: Resposta dos Músculos Lisos Vasculares
In Vitro

³Ensaio C/D: Resposta Pressora In Vitro (compostos de teste administrados intraduodenalmente, excepto para os compostos dos Exemplos #3, #26 e #30, os quais foram administrados intragasticamente).

Ensaio D: Efeitos In Vivo de Infusão Crónica de Conjugado do Invento

Um conjugado do invento, como sintetizado no Exemplo 79, foi avaliado biologicamente 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 79 sobre ratazanas espontaneamente hipertensas (REH) por meio de administração aguda i.v. e por meio de administração crónica i.v. O composto de Exemplo 18 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 79 (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 79, foi então observado um abaixamento da pressão arterial média quando comparada com o controlo de veículo salino como referido na Tabela VIII e também na Figura 1. Foi conduzido um teste para determinar se o conjugado do Exemplo 79 antagonizaria os receptores de angiotensina II vasculares, não renais. Neste teste, a AII foi administrada por meio de injeção "bolus" (100 ng/kg) às ratazanas REH (como anteriormente descrito) no dia de controlo e nos dias 1, 3 e 4, 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 se terem observado respostas pressoras semelhantes às injeções de angiotensina II no dia de controlo e nos dias 1, 3 e 4 da infusão do conjugado do Exemplo 79 (ver Figura 2). Foi observada taquicardia no dia 1 da infusão do conjugado, mas o ritmo cardíaco voltou ao nível de controlo durante os três dias seguintes (ver Figura 3).

TABELA VIII

Efeito do Conjugado do Exemplo #79 sobre a Pressão Arterial Média: Administração Crônica

Tempo (dias):	Controlo	1	2	3	4
		Conjugado do Ex. #18 (10 mg/h)			
PAM (mm Hg):	183	159	155	154	166
(DP)	±5	±7	±4	±6	±9

TABELA IX

Efeito do Conjugado do Exemplo #18 sobre a Resposta Pressora a AII

Tempo (dias):	Controlo	1	2	3
		Conjugado do Ex. #18 (10 mg/h)		
	31	30	29	25
(DP)	±4	±6	±5	±3

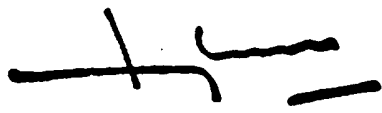
TABELA X

Efeito do Conjugado do Exemplo #79 sobre o Ritmo Cardíaco

Tempo (dias):	Controlo	1	2	3	4
		Conjugado do Ex. #18 (10 mg/h)			
Batimentos/min:	352	395	352	344	374
(DP)	±9	±21	±12	±22	±20

É também abrangida por este invento uma classe de composições farmacêuticas compreendendo um ou mais conjugados que compreendem um primeiro componente seleccionado a partir de compostos antagonistas de angiotensina II com a Fórmula I, ligados a um segundo componente fornecido por uma porção clivável por enzima. Tais composições farmacêuticas compreendem ainda um ou mais veículos e/ou diluentes e/ou adjuvantes (colectivamente aqui referidos como materiais "veículo") farmacêuticamente aceitáveis e, se desejado, outros ingredientes activos. Os conjugados do presente invento podem ser administrados por qualquer via apropriada, de preferência sob a forma de uma composição farmacêutica adaptada a essa via, e numa dose eficaz para o tratamento pretendido. Doses terapeuticamente eficazes de um conjugado do presente invento requeridas para evitar ou fazer parar o progresso da situação médica são rapidamente calculadas por qualquer especialista nesta técnica. Os conjugados e composição podem, por exemplo, ser administrados intravascularmente, intraperitonealmente, subcutaneamente, intramuscularmente ou topicamente.

Para administração oral, a composição farmacêutica pode apresentar-se sob a forma de, por exemplo, um comprimido, cápsula, suspensão ou líquido. A composição farmacêutica é de preferência preparada sob a forma de unidade de dosagem contendo uma quantidade particular do conjugado. Exemplos dessas unidades de dosagem são comprimidos ou cápsulas. Estes podem vantajosamente conter uma quantidade de conjugado variando entre cerca de 1 e 250 mg, de preferência entre cerca de 25 e 150 mg. Uma dose diária apropriada para um ser humano pode variar amplamente dependendo da situação do doente e de outros factores. Contudo, uma dose variando entre cerca de 0,1 e 3 000 mg/kg do peso corporal, particularmente entre cerca de 1 e 100 mg/kg de peso corporal, pode ser apropriada.



O conjugado pode também ser administrado por injeção como uma composição em que, por exemplo, solução salina, soluções de dextrose ou água podem ser usadas como um veículo apropriado. Uma dose diária apropriada varia entre cerca de 0,1 e 100 mg/kg do peso corporal injectada por dia em doses múltiplas dependendo da doença a ser tratada. Uma dose diária preferida poderá variar entre cerca de 1 e 30 mg/kg do peso corporal. Os conjugados indicados para a terapia profiláctica serão de preferência administrados numa dose diária variando geralmente entre cerca de 0,1 mg e cerca de 100 mg por quilograma do peso corporal por dia. Uma dosagem mais preferida variará entre cerca de 1 mg e cerca de 100 mg por quilograma do peso corporal. A mais preferida é uma dosagem variando entre cerca de 1 e cerca de 50 mg por quilograma do peso corporal por dia. Uma dose apropriada pode ser administrada em sub-doses múltiplas por dia. Estas sub-doses podem ser administradas em formas de unidade de dosagem. Típicamente, uma dose ou sub-dose pode conter de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de composto activo por forma de unidade de dosagem. Uma dosagem mais preferida conterà de cerca de 2 mg a cerca de 50 mg do composto activo por forma de unidade de dosagem. A mais preferida é uma forma de dosagem contendo de cerca de 3 mg a cerca de 25 mg de composto activo por unidade de dosagem.

O regime de dosagem para o tratamento de uma situação de doença com os conjugados e/ou composições deste invento é seleccionado de acordo com uma série de factores, incluindo o tipo, idade, peso, sexo e situação médica do paciente, a gravidade da doença, a via de administração, e o conjugado particular utilizado, apresentando assim uma variação muito ampla.

Para fins terapêuticos, os conjugados deste invento são habitualmente combinados com um ou mais adjuvantes apropriados para a via de administração indicada. Se administrados per os, os

compostos podem ser misturados com lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanóicos, ésteres alquílicos de celulose, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, gelatina, goma de acácia, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, e/ou álcool polivinílico, e em seguida prensados em comprimidos ou encapsulados para conveniente administração. Essas cápsulas ou comprimidos podem conter uma formulação para libertação controlada como pode ser proporcionada numa dispersão do conjugado em hidroxipropilmetil-celulose. As formulações para administração parentérica podem apresentar-se sob a forma de soluções ou suspensões para injeção estéreis isotônicas aquosas ou não aquosas. Estas soluções e suspensões podem ser preparadas a partir de pós ou grânulos estéreis tendo um ou mais veículos ou diluentes mencionados para utilização em formulações para administração oral. Os conjugados podem ser dissolvidos em água, polietileno-glicol, propileno-glicol, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, álcool benzílico, soluções de cloreto de sódio, e/ou várias soluções tampão. Outros adjuvantes e modos de administração são bem e amplamente conhecidos na técnica farmacêutica.

Embora este invento tenha sido descrito no que se refere a modelos de realização específicos, os pormenores destes modelos de realização não devem ser entendidos como limitações. 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.

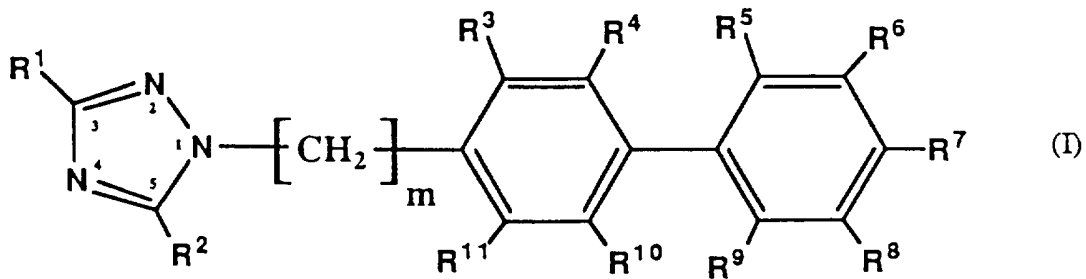
Reivindicações

1ª. - Processo para a preparação de um conjugado compreendendo um resíduo de um composto antagonista de angiotensina II de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole, 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 de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole, 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 precursor 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

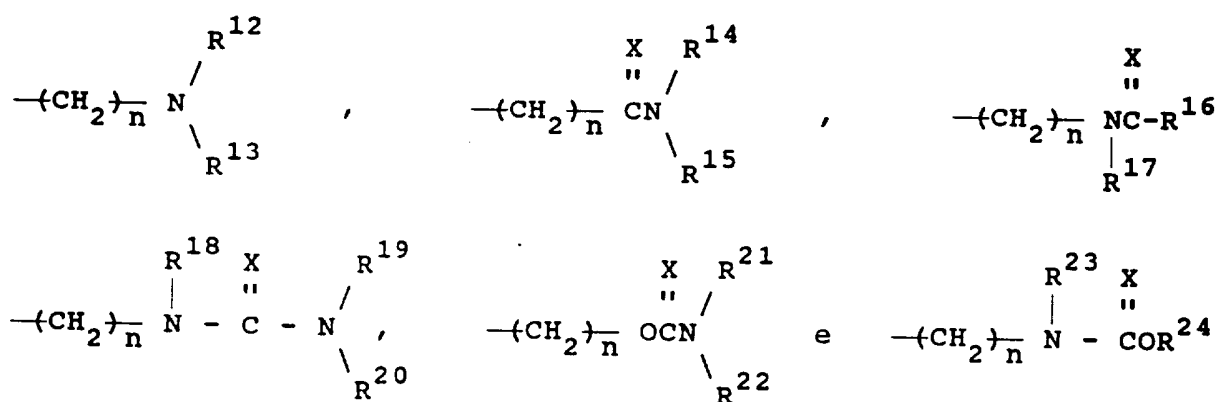
antagonista de angiotensina II é seleccionado a partir de uma classe de compostos definidos pela Fórmula I:



em que m representa um número seleccionado a partir de um até quatro, inclusive;

em que cada um de entre R^1 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^1 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;

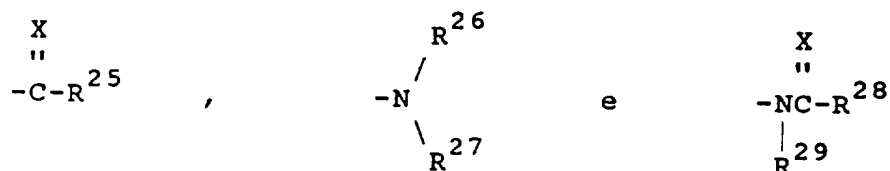
e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções ácidas da fórmula:



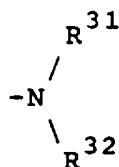
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive, e em que A representa um grupo ácido seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio ácido, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções ácidas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente 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 hidroxil, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometil, difluoroalquilo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aralquiltio, alcóxialquilo, 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:

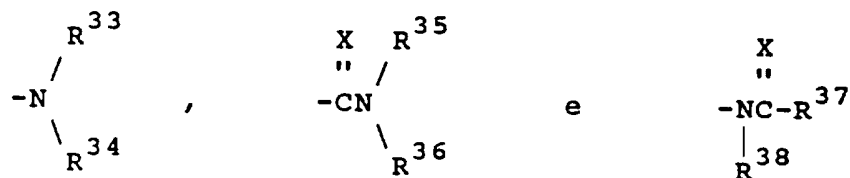


em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e R^{29} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, DR^{30} e



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^{25} , 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:



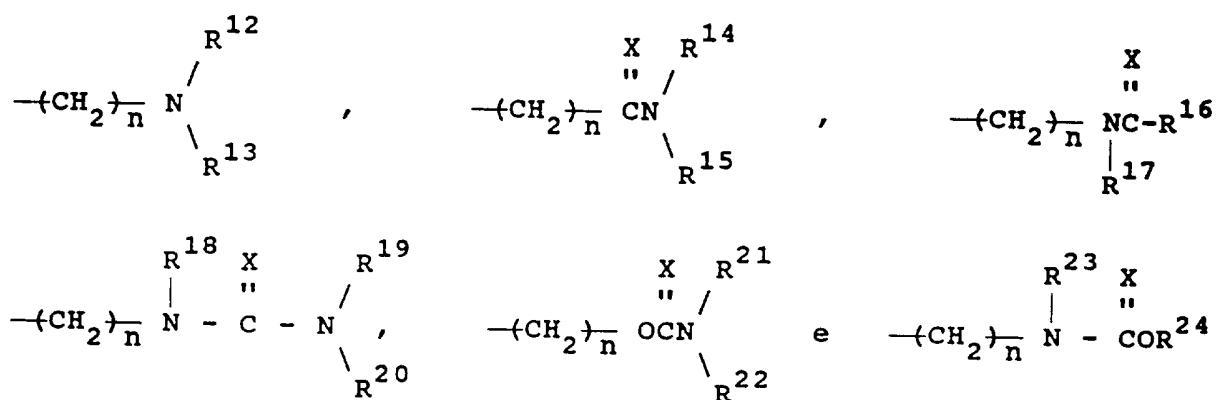
em que X é um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre;

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 tautômero ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável;

3ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por se preparar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R^1 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, aralcoxycarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercapto-carbonilo, 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^1 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 R¹² até R²⁴ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

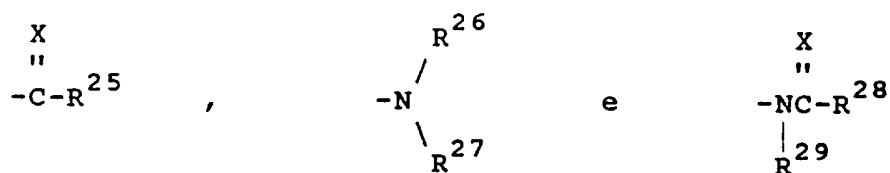
e em que cada um de entre R³ até R¹¹ pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:



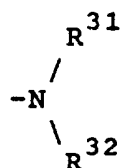
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive; e em que A representa um grupo ácido seleccionado a partir de ácidos contendo um ou mais átomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e em que o referido grupo ácido é seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio ácido, 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, alcóxicarbonilo, carboxilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino ou amido da fórmula:

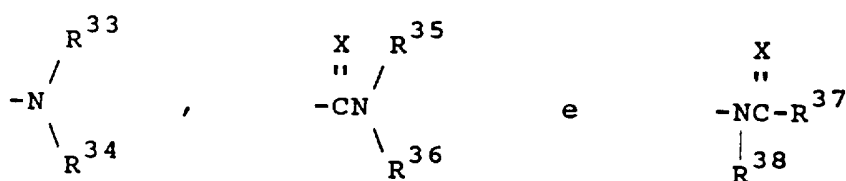


em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e R^{29} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, e DR^{30} e



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^{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, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{25} , 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;

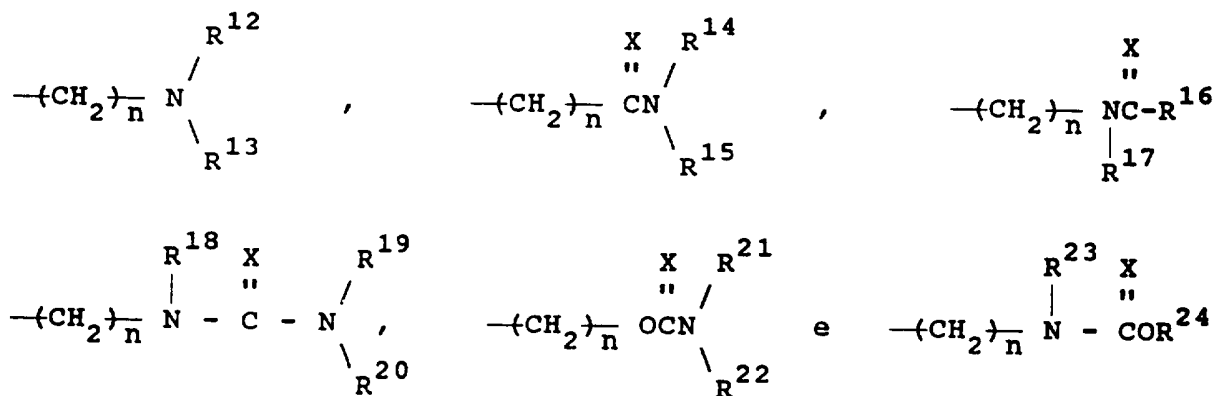
em que cada um de R^{33} até R^{38} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

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 farmacêuticamente 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^1 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, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquino, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxycarbonilalquilo, 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^1 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,

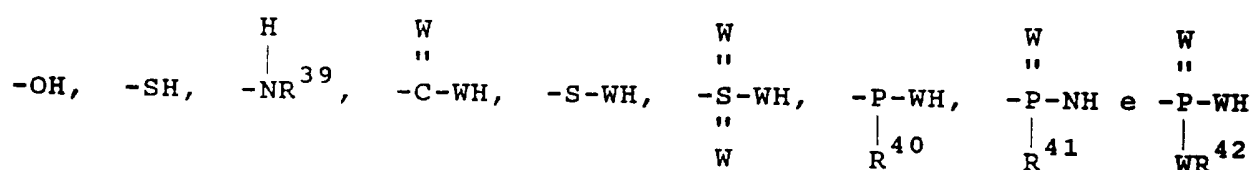
amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

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:

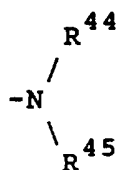


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive;

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:

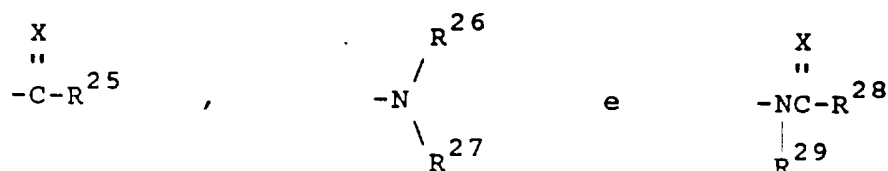


em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete 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 hidroxil, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, aralquiltio e aralcoxi; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

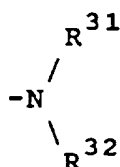
em que o referido bioisómero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contém pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre 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, alquênilo, 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, alquênilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, mercaptocarbonilo, alquiltio, alquiltiocarbonilo, e radicais amino ou amido da fórmula:

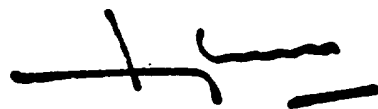


em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e R^{29} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo e DR^{30} e



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^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{31} e R^{32} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo,

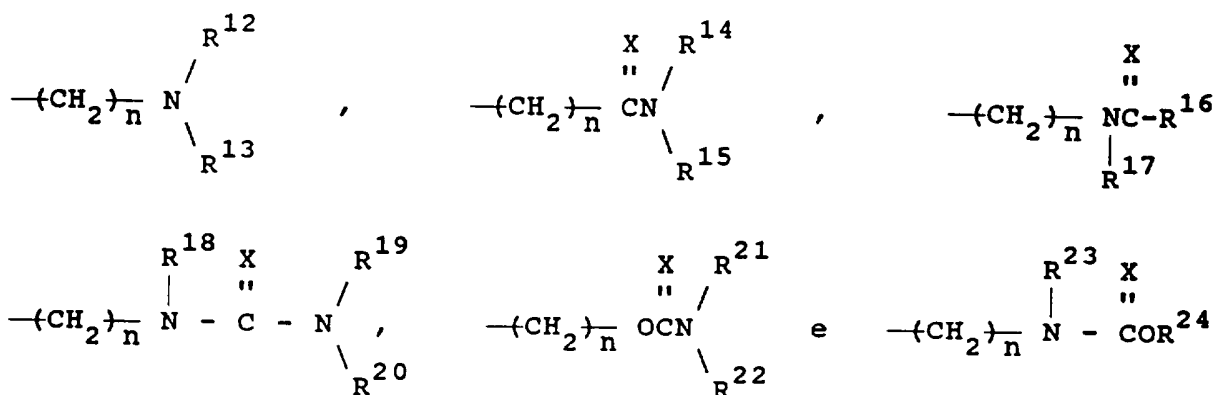


cicloalquilo, ciano, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

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 tautômero 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^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, mercapto-carbonilo, 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^1 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 R¹² até R²⁴ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

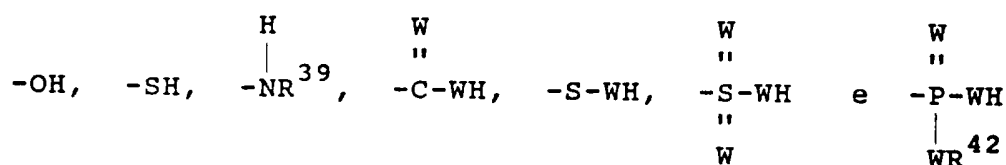
em que cada um de entre R³ até R¹¹ é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, 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 R³ até R¹¹ pode ser também seleccionado independentemente a partir de porções acídicas da fórmula:

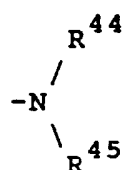


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive;

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^{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 bioisómero 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 contém 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;

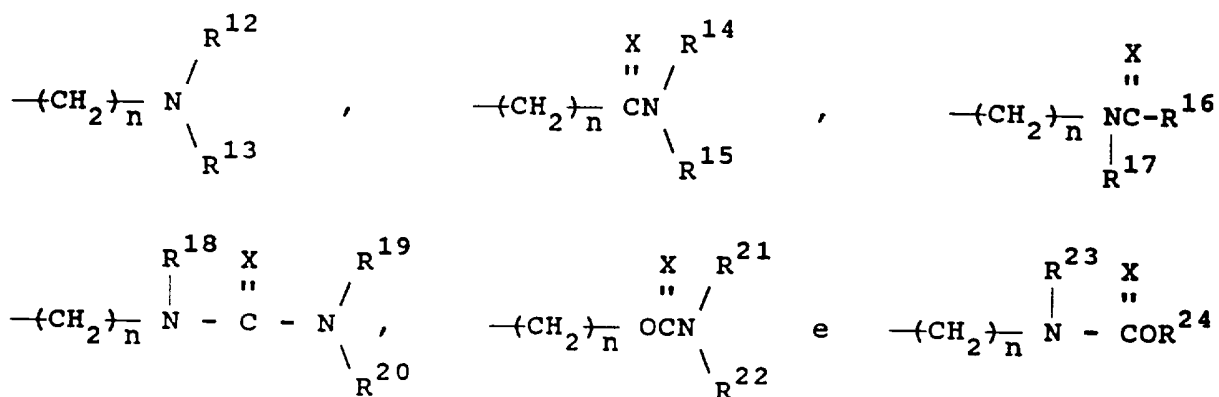
e em que cada um de entre R^1 até R^{11} , Y e A, podem ser substituídos, independentemente, em qualquer posição substituível com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxí, oxo, trifluorometilo,

difluoroalquilo, alcóxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcóxi, arilóxi 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 tautômero ou um seu sal farmacêuticamente 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^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenóxi, fenoxialquilo, fenalcoxi, feniltio, fenalquiltio, aralcoxi, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarbonilóxi, alquilcarboniloxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptoalquilo, alcóxicarbonilóxi, 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^1 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;

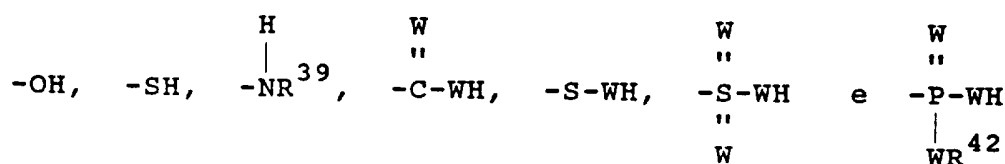
em que cada um de entre R¹² até R²⁴ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

em que cada um de entre R³ até R¹¹ é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcóxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquénilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, mercapto e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

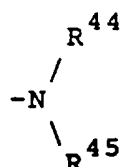
e em que cada um de entre R³ até R¹¹ pode ser uma porção acídica também independentemente seleccionada a partir de porções acídicas da fórmula:



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 NR⁴³, em cada um de entre R³⁹, R⁴² e R⁴³ é independentemente seleccionado a partir hidrogénio, alquilo, haloalquilo, haloalquilsulfonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilo, fenilo e benzilo; em que cada um de entre R³⁹ e R⁴² pode ser também independentemente seleccionado a partir de um radical amino da fórmula:



em que cada um de entre R⁴⁴ e R⁴⁵ 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 bioisóestero 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 contém 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 anéis fenilo da porção 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;

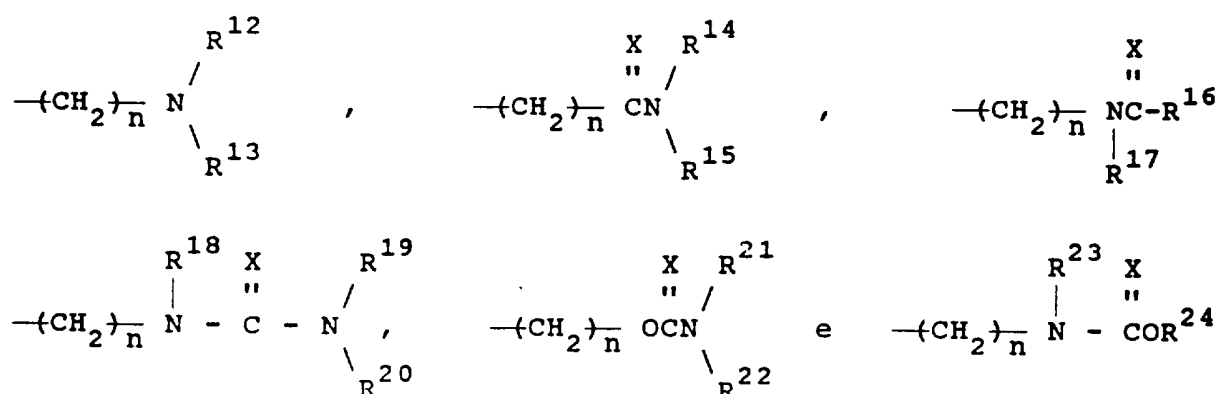
e em que cada um de entre R^1 até R^{11} , Y e A pode ser substituído, independentemente, em qualquer posição substituível, com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcóxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcóxi, arilóxi e aralcóxi;

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 farmacêuticamente 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^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenóxi, fenoxialquilo, fenalquilo, feniltio, fenalquiltio, aralcóxi, alcóxialquilo, acetilo, alcóxicarbonilo,

alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptoalquilo, mercaptocarbonilo, alcoxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxycarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, tetrazole, tetrazolealquilo, alquiltio, cicloalquiltio, e radicais amino e amido da fórmula:



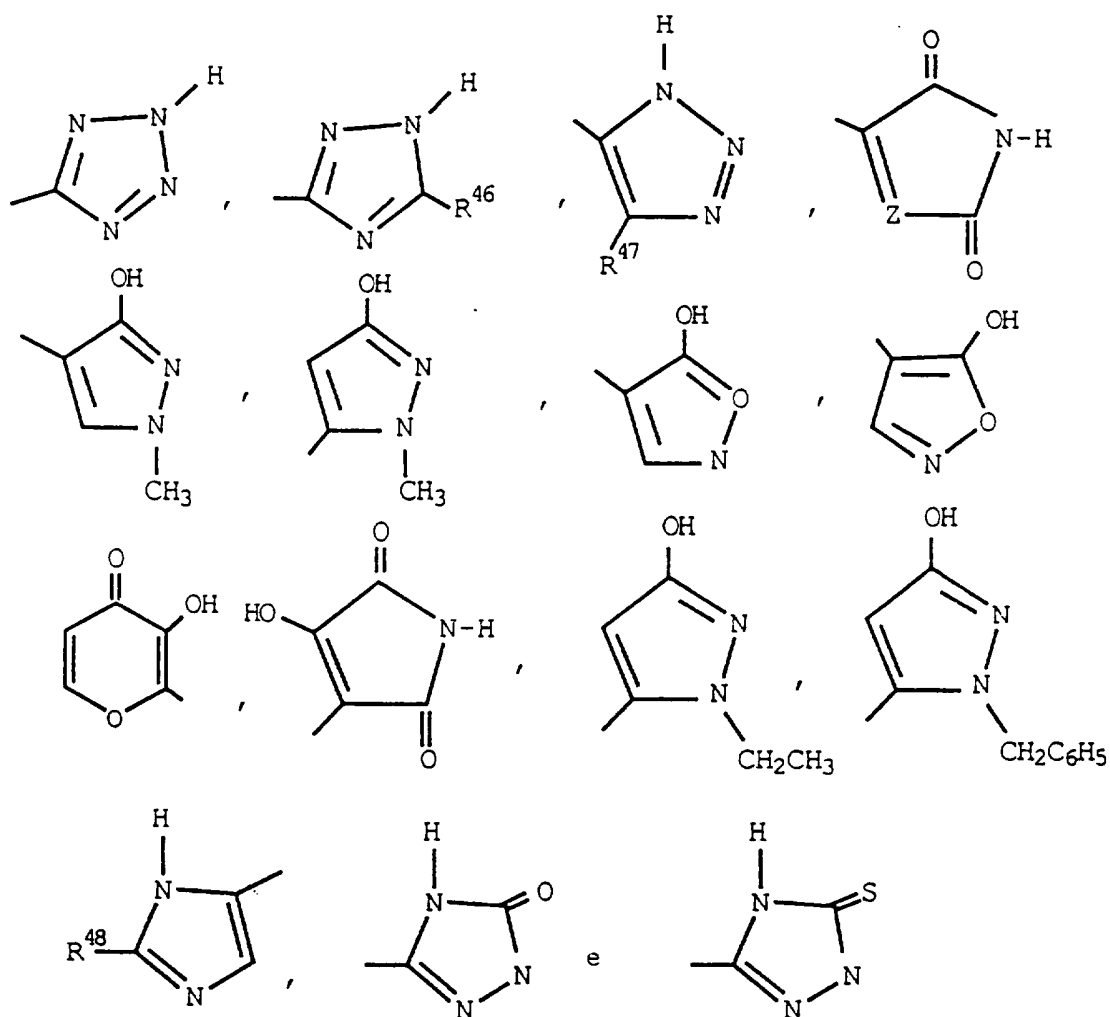
em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre;

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;

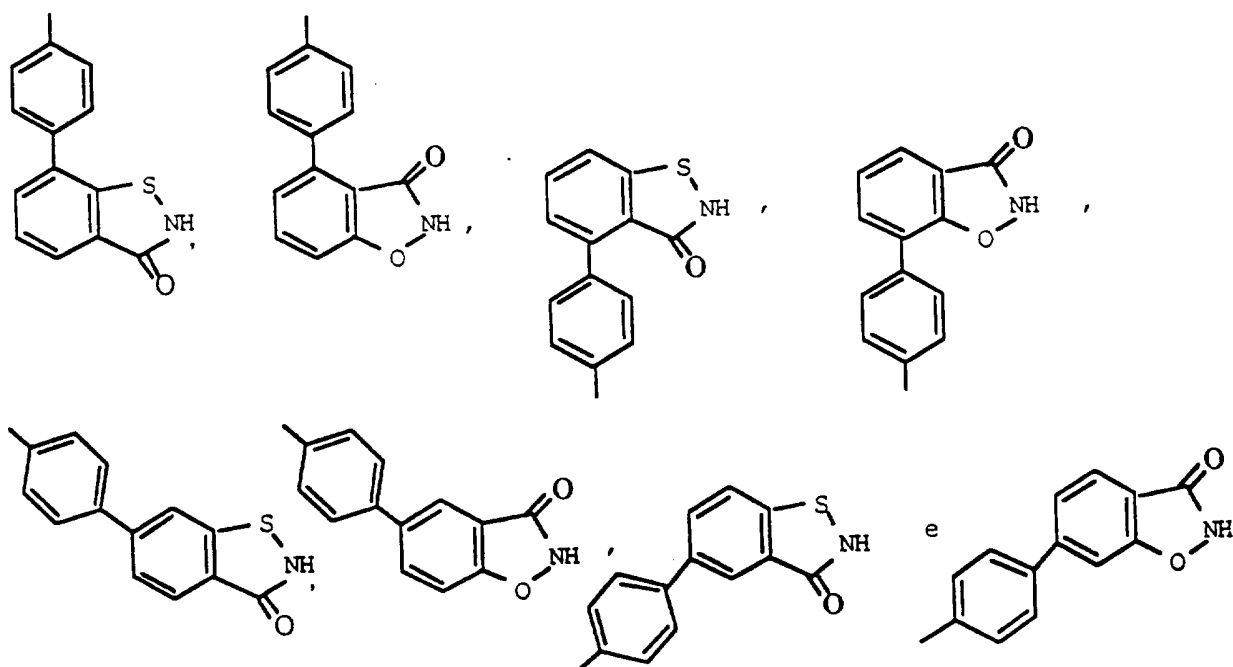
em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxil, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxil, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxil, fenalcoxil, alcoxialquilo, acetil, alcoxicarbonil, alquenilo, ciano, nitro, carboxil, 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 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{SH}$, PO_3H_2 , NHSO_2CF_3 , $\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{F}_5$, SO_3H , CONHNH_2 , $\text{CONHNHSO}_2\text{CF}_3$, CONHOCH_3 , $\text{CONHOC}_2\text{H}_5$, CONHCF_3 , OH , CH_2OH , $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, OPO_3H_2 , OSO_3H ,



em que cada um de 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 , $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 e $\text{SO}_2\text{C}_6\text{F}_5$; em que Z é

seleccionado a partir de O, S, NR⁴⁹ e CH₂; em que R⁴⁹ é seleccionado a partir de hidrogénio, CH₃ e CH₂C₆H₅; e em que a referida porção acídica pode ser um grupo acídico heterocíclico ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R³ até R¹¹ 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

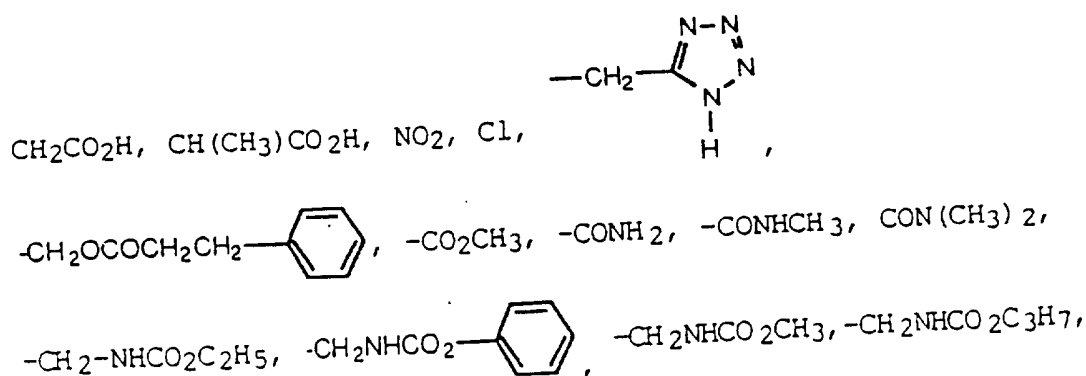


e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas;

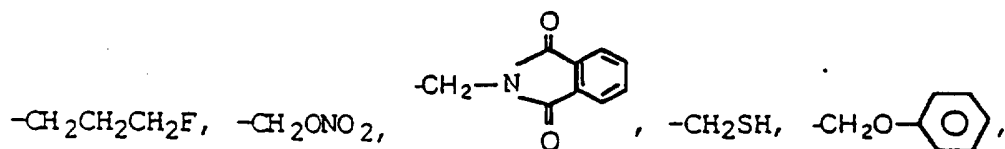
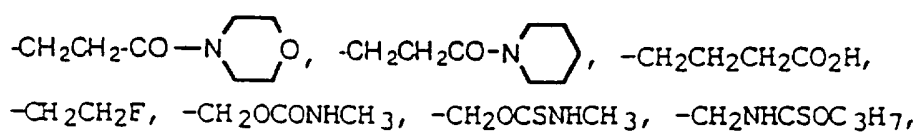
com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R¹ até R²⁴ contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

8ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 7, caracterizado por se preparar um conjugado em que m representa um; 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 ,

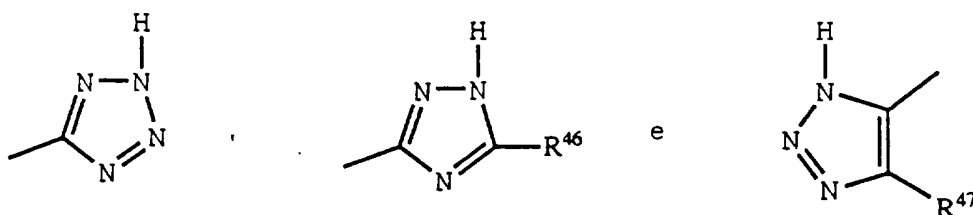


$-CH_2NHCO_2CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2NHCO_2C_4H_9$, $-CH_2NHCO_2$ -adamantil,
 $-CH_2NHCO_2$ -(1-naftil), $-CH_2NHCONHCH_3$, $-CH_2NHCONHC_2H_5$,
 $-CH_2NHCONHC_3H_7$, $-CH_2NHCONHC_4H_9$, $-CH_2NHCONHCH(CH_3)_2$,
 $-CH_2NHCONH$ (1-naftil), $-CH_2NHCONH$ (1-adamantil), CO_2H ,



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, ciclohexilo, 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 ,



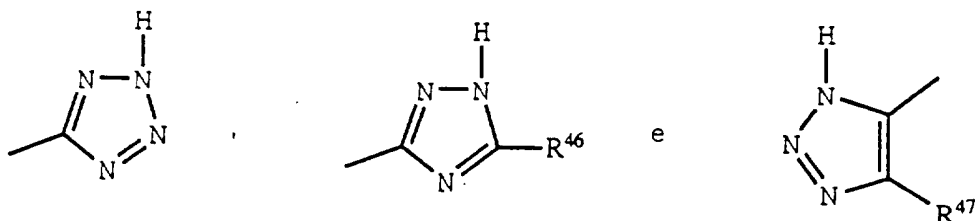
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{11} 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^1 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, 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 etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, terc-butilo, n-pentilo e neopentilo; em que cada um de entre R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , e R^{11} é hidrogénio; em um de entre R^5 e R^9 representa hidrogénio e o outro de entre R^5 e R^9 representa um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH ,



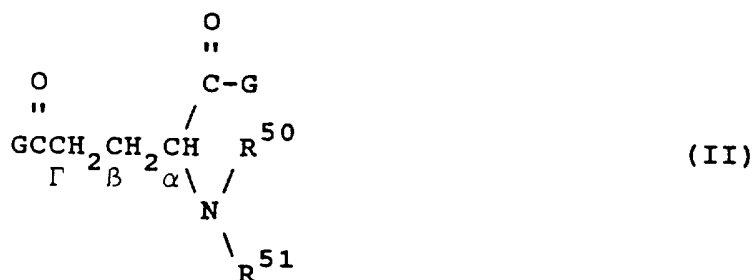
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{11} contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

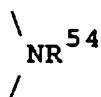
ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

10ª. - 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.

11ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido segundo resíduo é fornecido por um composto de Fórmula II:



em que cada um de entre R^{50} e R^{51} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alcóxialquilo, hidroxialquilo e haloalquilo; e em que G é seleccionado a partir de hidroxilo, halo, mercapto, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{53}$ e

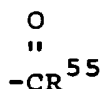


em que cada um de entre R^{52} , R^{53} e R^{54} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; com a condição de que o referido composto da Fórmula II é seleccionado de tal modo que ocorra a formação de uma ligação amida clivável na porção carbonilo ligada ao carbono da posição gama do referido composto de Fórmula II.

12ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 11, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada substituinte G é hidroxil.

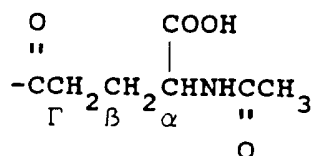
13ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 12, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada

substituente G é hidroxí; em que R⁵⁰ é hidrogénio; e em que R⁵¹ é seleccionado a partir de



em que R⁵⁵ é seleccionado a partir de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo e clorometilo.

14ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 13, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido segundo resíduo é:



15ª. - 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 de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole contendo uma porção terminal amino primário ou secundário seleccionado a partir de amino e de porções aminoalquilo linear ou ramificado contendo grupos alquilo linear ou ramificado seleccionadas a partir de aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, amino-isopropilo, amino-butilo, amino-sec-butilo, amino-isobutilo, amino-terc-butilo, aminopentilo, amino-isopentilo e amino-neopentilo.

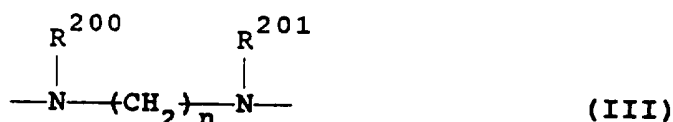
16ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido primeiro resíduo é proporcionado por um composto antagonista de



angiotensina II de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole contendo uma porção convertível numa porção terminal amino primário ou secundário.

17ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 16, 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.

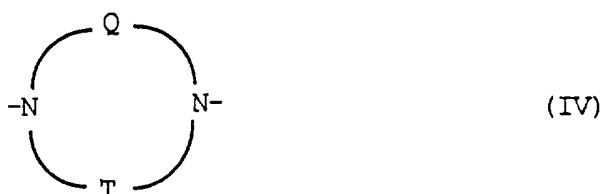
18ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 17, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula III:



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.

19^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 18, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada um de entre R²⁰⁰ e R²⁰¹ representa hidrogénio.

20^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 17, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula IV:



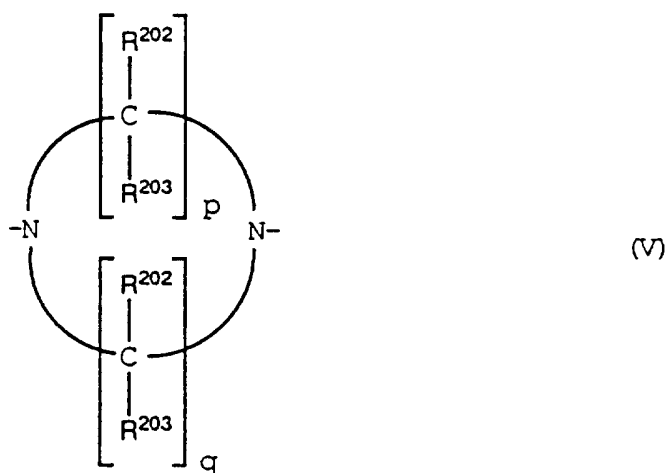
em que cada um de entre Q e T representa um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de



em que cada um de entre R²⁰² até R²⁰⁵ pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo, alcanóilo, alquenilo, cicloalquenilo e alquinilo.

21^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 20, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido

grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula V:



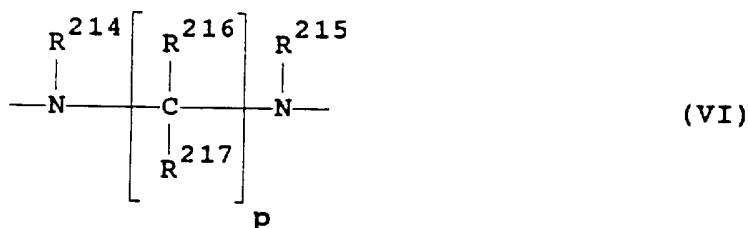
em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, fenilquilo, fenilo, alcoxi, benziloxi, fenoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, halo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanóilo; e em que cada um de entre 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, hidroxí, 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.

22ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 21, caracterizado por se preparar um conjugado em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanóilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir de dois até quatro, inclusive.

23ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 22, 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.

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} representa hidrogénio; e em que cada um de entre p e q representa dois.

25ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 17, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula 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.

26ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 25, 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.

27ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 26, 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.

28ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 27, 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.

29ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 9, caracterizado por se preparar um conjugado em que o referido composto antagonista de angiotensina II é seleccionado a partir do grupo constituído por:

4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

ácido 4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, hidrazida;

ácido 4'-[(5-butil-3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;



ácido 4'-[(3-butil-5-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-propil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-sec-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

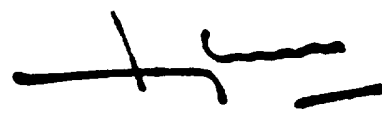
ácido 4'-[(5-butil-3-pentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isopentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexilmetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;



ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexanoil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxo-2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-fenil-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-fenilmetil-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-benzoil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

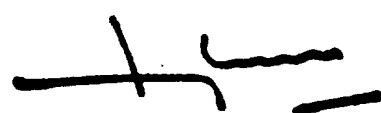
ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxo-2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-dimetoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-dimetoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1-oxopropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1-oxobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;



ácido 4'-[[5-butil-3-(1-oxopentil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[3-butil-5-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoropentil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-dipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-sec-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-terc-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;



ácido 4'-[(3,5-di-pentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isopentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

5-[4'-[(5-butil-3-amino-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminometil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminoetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(3-butil-5-(4-aminofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(3-butil-5-(4-aminofenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(3-butil-5-(4-aminofeniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(3-butil-5-(4-aminometilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;



5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminoetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexiletal)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminoetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxietal-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

- 5-[4'-[(5-butyl-3-carboxipropyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;
- 5-[4'-[(5-butyl-3-carboxibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;
- 5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;
- 5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;
- 5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifeniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;
- 5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;
- 5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;
- 5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxietilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;
- 5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;
- 5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;
- 5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole; e

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxietilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole.

30^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 19, caracterizado por se preparar um conjugado que é a 5-[[4'-[(3,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]carbo-nil-hidrazida do ácido N-acetilglutâmico.

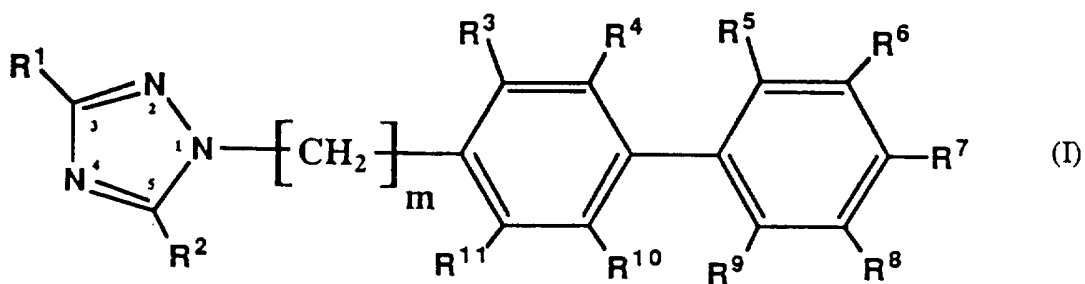
31^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 15, caracterizado por se preparar um conjugado que é a N²-acetil-N-[[[5-butyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-L-glutamina.

32^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 19, caracterizado por se preparar um conjugado que é a 5-[5-butyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetil-hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

33^a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incluir na referida composição farmacêutica um ou mais veículos ou diluentes farmacêuticamente 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 de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole, 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 de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole, 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 precursor 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.

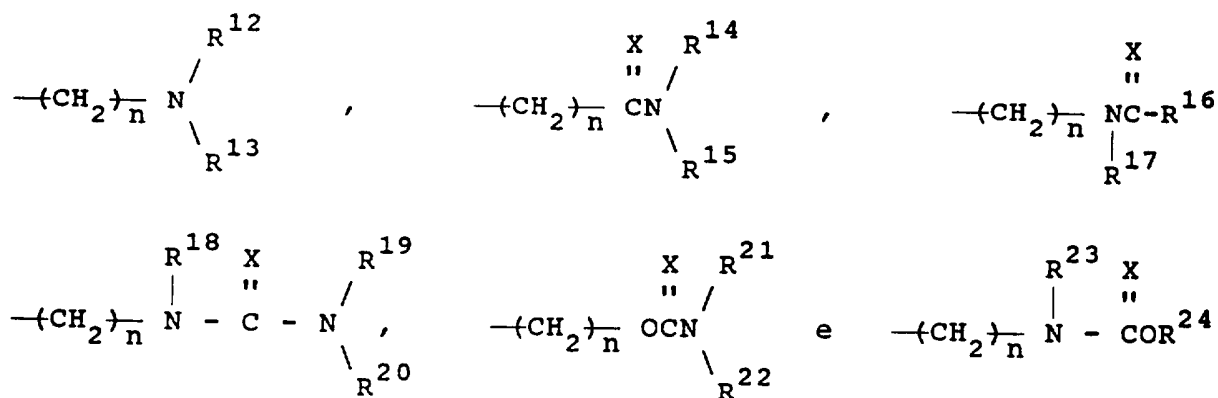
34ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 33, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto antagonista de angiotensina II é seleccionado a partir de uma classe de compostos definidos pela Fórmula I:

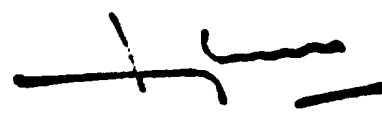


em que m representa um número seleccionado a partir de um até quatro, inclusive;

em que cada um de entre R¹ até R¹¹ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo,

haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, formilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxi-carbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxi-alquilo, alcoxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aral- quilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alcoxicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarbo- niltio, ariltio, ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocar- boniloxi, ariltiocarboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotio- carboniltio, aralquiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarbo- niltio, aralquiltiocarboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquil- tiotiocarbonilo, aralquiltiotiocarboniltio, mercapto, alquilsul- finilo, alquilsulfonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ciclo-heteroalquilo, ciclo-hete- roalquilalquilo, 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 R¹ até R¹¹ 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;

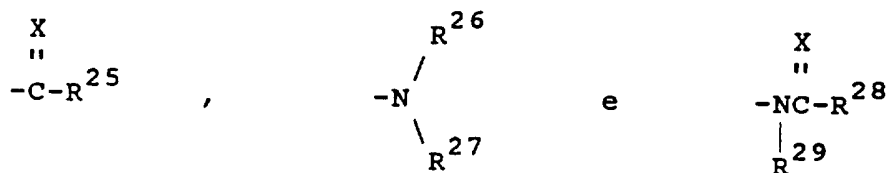
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo; e em que cada um de entre R^{12} e R^{13} tomados conjuntamente, 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:

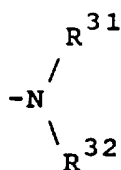


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive, e em que A representa um grupo acídico seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente 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;

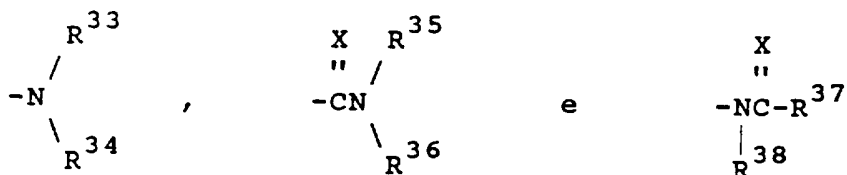
e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24} , Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de hidroxil, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, oxo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aralquiltio, alcóxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aroilo, cicloalquenilo, ciano, cianoamino, nitro, alquilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, 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 cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e R^{29} 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^{25} , 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

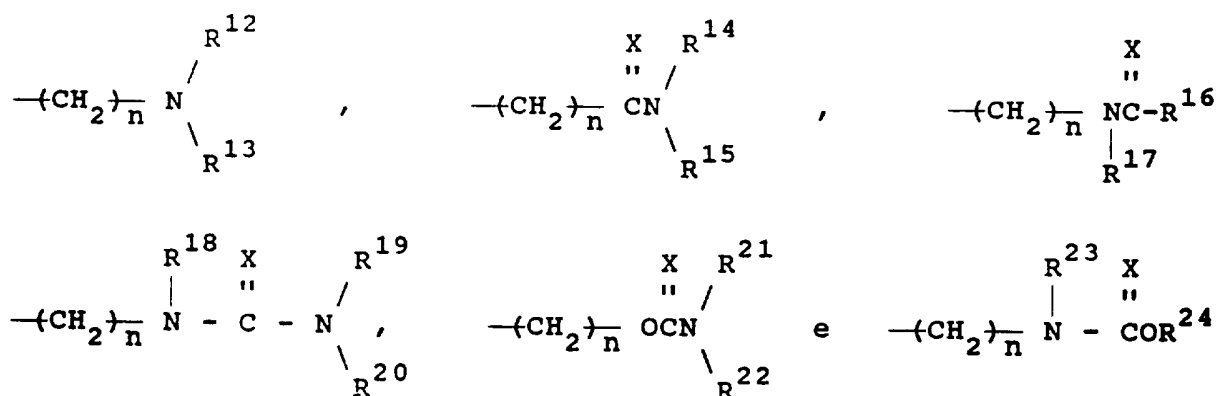
pode conter adicionalmente um ou mais heteroátomos como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que cada um de entre R^{26} e R^{27} tomados conjuntamente e cada um de entre R^{31} e 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 farmacêuticamente aceitável;

35ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 34, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que cada um de entre R^1 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, aralcoxycarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alcovicarboniloxi, alquiltio, cicloalquiltio, alquiltiocarbonilo, alquilcarboniltio, alquiltiocarboniloxi, alquiltiocarboniltio, alquiltiotiocarbonilo, alquiltiotiocarboniltio, ariltio,

ariltiocarbonilo, arilcarboniltio, ariltiocarboniloxi, ariltio-
carboniltio, ariltiotiocarbonilo, ariltiotiocarboniltio, aral-
quiltio, aralquiltiocarbonilo, aralquilcarboniltio, aralquiltio-
carboniloxi, aralquiltiocarboniltio, aralquiltiotiocarbonilo,
aralquiltiotiocarboniltio, mercapto, alquilsulfinilo, alquilsul-
fonilo, aralquilsulfinilo, aralquilsulfonilo, arilsulfinilo,
arilsulfonilo, ftalimidoalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilalquilo e ciclo-heteroal-
quilcarbonilalquilo, em que cada um dos referidos grupos que
contêm heteroarilo e ciclo-heteroalquilo têm um ou mais hetero-
átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio,
enxofre e azoto, e em que cada um de entre R^1 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 seleccio-
nado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino,

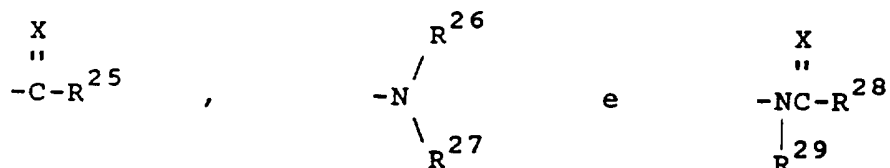
monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

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:

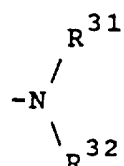


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive; e em que A representa um grupo acídico seleccionado a partir de ácidos contendo um ou mais átomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e em que o referido grupo acídico é seleccionado de 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;

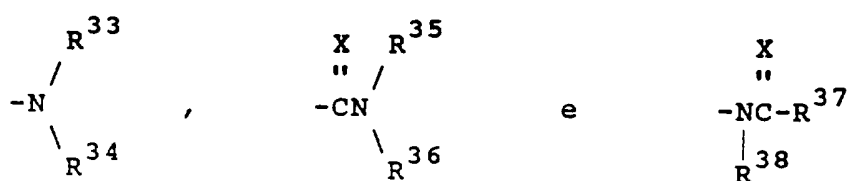
e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24} , Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alquenilo, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, 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 cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e R^{29} 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^{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, alcanoilo, alcoxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{25} , 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;

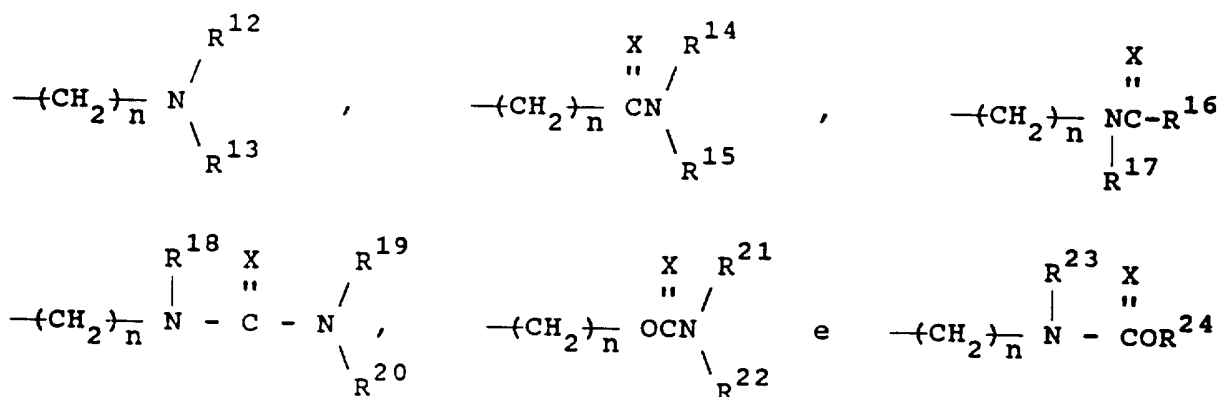
em que cada um de R^{33} até R^{38} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo,

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 tautômero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

36ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 35, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que cada um de entre R^1 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^1 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;

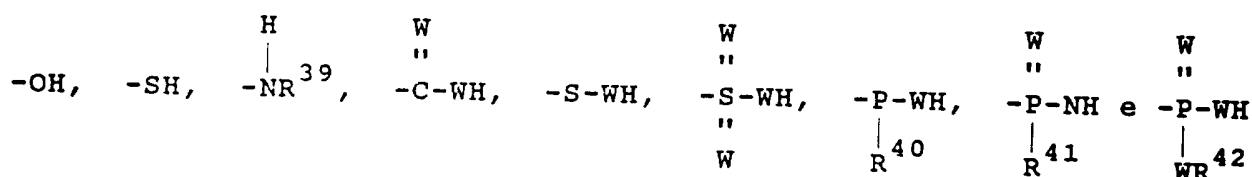
em que cada um de entre R¹² até R²⁴ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

e em que cada um de entre R³ até R¹¹ pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

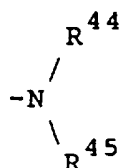


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive;

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:



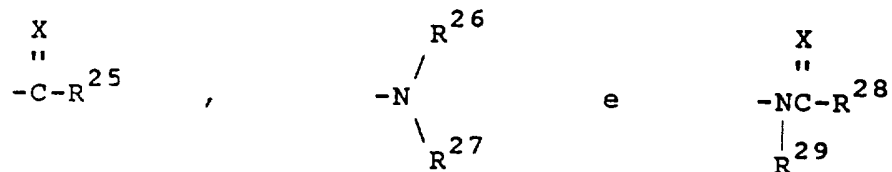
em que cada um de entre R^{44} e R^{45} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo, e em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico tendo cinco a sete 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 hidroxí, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, aralquiltio e aralcoxi; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

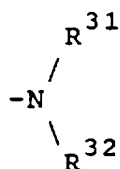
em que o referido bioisóstero de ácido carboxílico pode ser também seleccionado a partir de grupos acídicos heterocíclicos consistindo em aneis heterocíclicos de quatro até cerca de nove membros de anel, em que o anel contem pelo menos um heteroátomo, seleccionado a partir de átomos de oxigénio, enxofre 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, alqueno, 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, alqueno, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, 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 cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e R^{29} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo e DR^{30} e



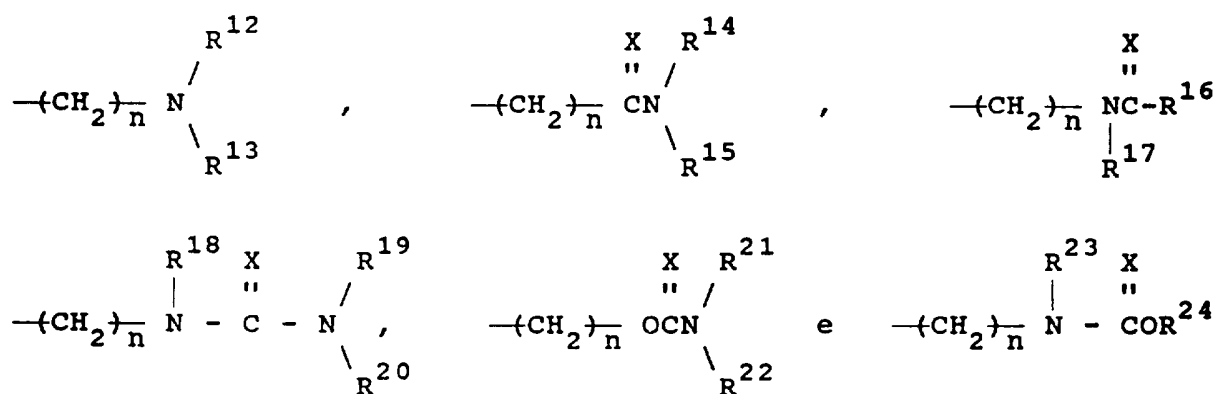
em que D é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre, em que R^{30} é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo e arilo;

em que cada um de entre R^{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, 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.

37^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 36, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que cada um de entre R¹ e R² 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, mercapto-carbonilo, 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 R¹ até R¹¹ 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;

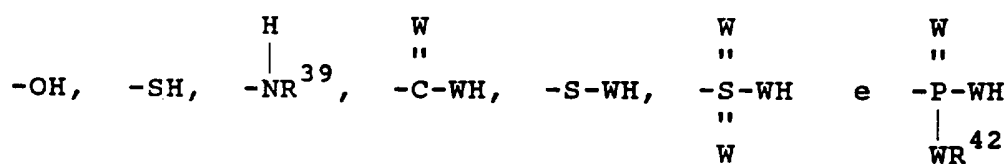
em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, 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:

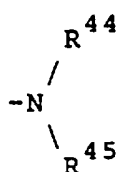


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive;

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 bioisótero 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 contém 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 anéis 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 cada um de entre R^1 até R^{11} , Y e A, podem ser substituídos, independentemente, em qualquer posição substituível com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxilo, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcóxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcóxi, arilóxi e aralcoxí;

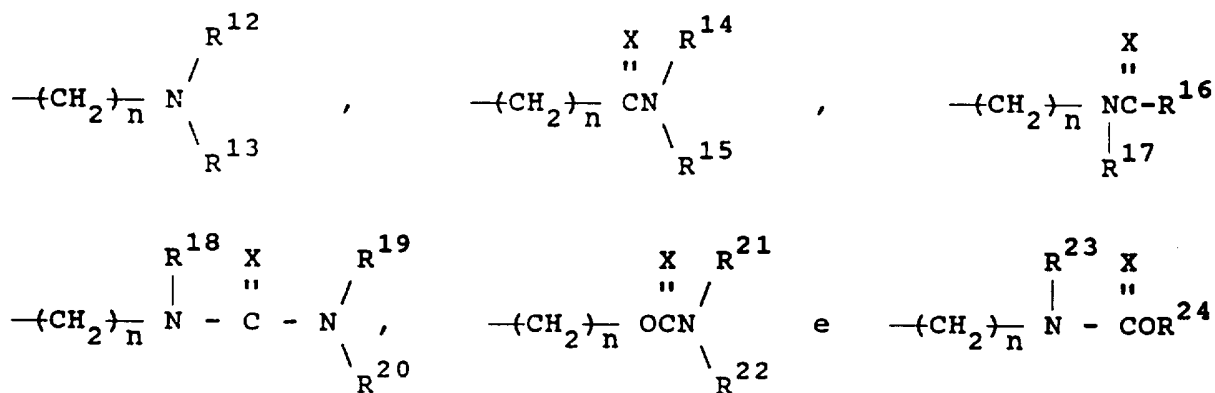
com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24} , Y e A contém uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

38ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 37, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente

[Handwritten signature]

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^1 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;

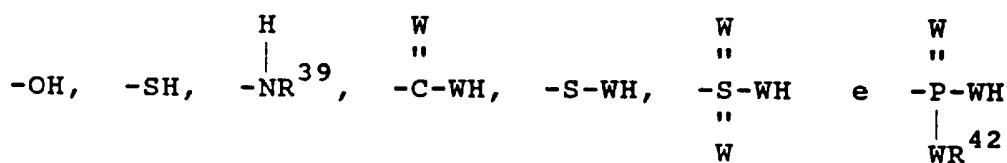
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquénio, 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:

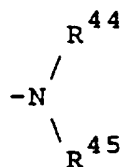


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até dois, inclusive; e em que A é seleccionado a partir de um ácido carboxílico e de bioisósteros de ácido carboxílico seleccionados a partir de:



em que cada W é independentemente seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre e NR^{43} , em que cada um de entre R^{39} , R^{42} e R^{43} é independentemente seleccionado a partir de 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 bioisómero 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 contém 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, alqueno, fenilo, fenalquilo e aralquilo;

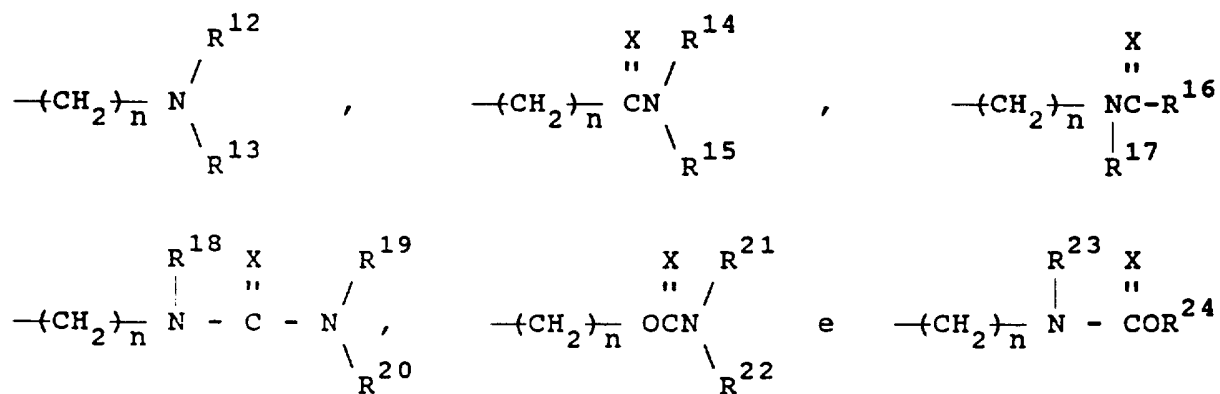
e em que cada um de entre R^1 até R^{11} , Y e A pode ser substituído, independentemente, em qualquer posição substituível, com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, hidroxí, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcóxicarbonilo, 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 tautômero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

39ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 38, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente selecionado a partir de alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenoxi, fenoxialquilo, fenalquilo, feniltio, fenalquiltio, aralcoxi, alcóxialquilo, acetilo, alcóxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptoalquilo, mercaptocarbonilo, alcóxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, tetrazole, tetrazolealquilo, alquiltio, cicloalquiltio, e radicais amino e amido da fórmula:



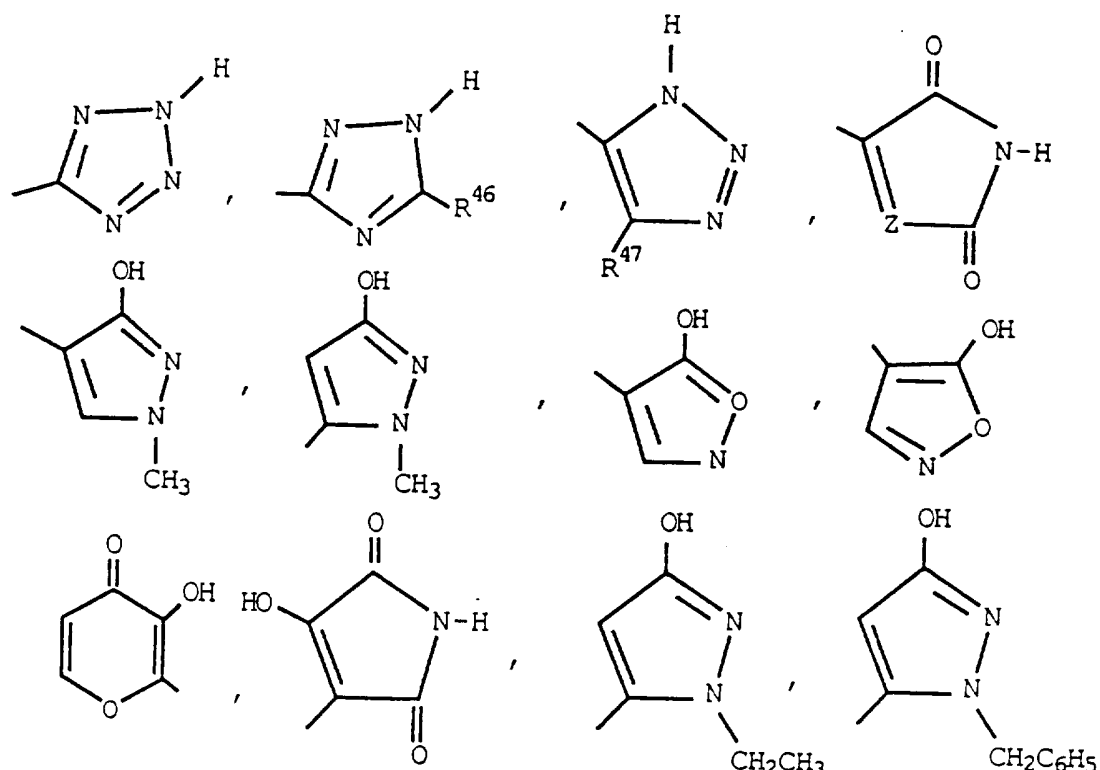
em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre;

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;

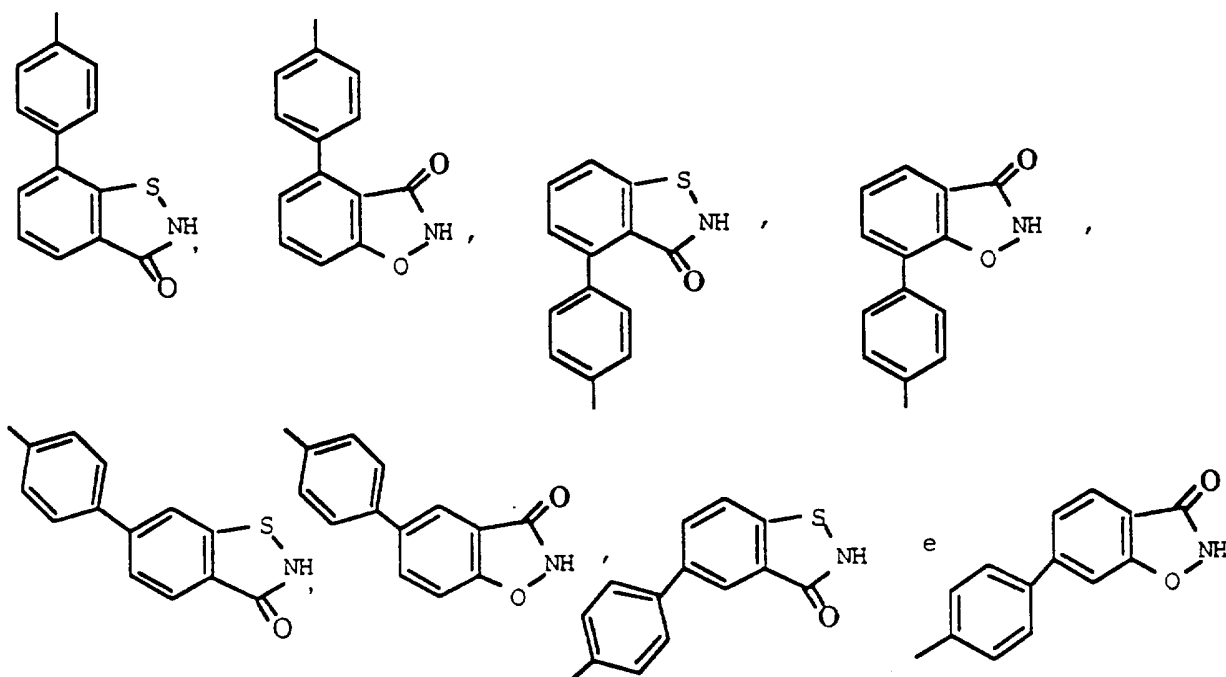
em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcóxicarbonilo, alquénilo, ciano, nitro, 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 , $\text{C}_2\text{H}_4\text{SH}$, PO_3H_2 , NHSO_2CF_3 , $\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{F}_5$, SO_3H , CONHNH_2 , $\text{CONHNHSO}_2\text{CF}_3$, CONHOCH_3 , $\text{CONHOC}_2\text{H}_5$, CONHCF_3 , OH , CH_2OH , $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, OPO_3H_2 , OSO_3H ,



em que cada um de entre R^{46} , R^{47} e R^{48} é independentemente seleccionado a partir de H, Cl, CN, NO₂, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CHF₂, CH₂F, CO₂CH₃, CO₂C₂H₅, SO₂CH₃, SO₂CF₃ e SO₂C₆F₅; em que Z é seleccionado a partir de O, S, NR⁴⁹ e CH₂; em que R⁴⁹ é seleccionado a partir de hidrogénio, CH₃ e CH₂C₆H₅; e em que a referida porção acídica pode ser um grupo acídico heterocíclico ligado a quaisquer duas posições adjacentes seleccionadas a partir de R³ até R¹¹ de modo a formar um sistema de anel condensado que inclui um dos anéis 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;

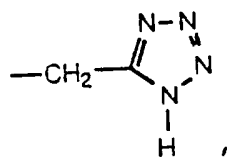
com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24} contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautômero ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

40ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 39, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; 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 ,

~~_____~~

$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, NO_2 , Cl ,



$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$,

$-\text{CH}_2-\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}_3\text{H}_7$,

$-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{-adamantil}$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{-(1-naftil)}$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHC}_2\text{H}_5$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCONHC}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHC}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{NHCONHCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCONH(1-naftil)}$, $-\text{CH}_2\text{NHCONH(1-adamantil)}$, CO_2H ,

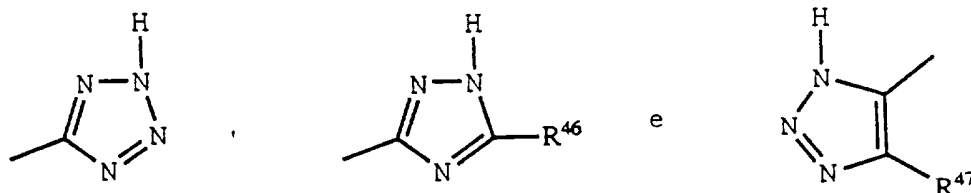
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OCONHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCSNHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHC}_3\text{H}_7\text{SO}_2$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CO})_2$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$,

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 ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH ,



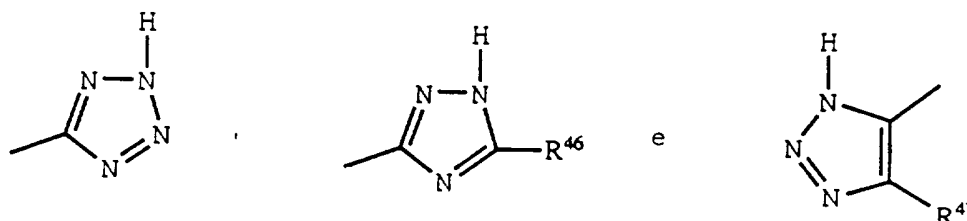
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{11} 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 farmacêuticamente aceitável.

41^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 40, caracterizado por se preparar uma composição em que m representa um; em que R^1 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, 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 etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, terc-butilo, n-pentilo e neopentilo; em que cada um de entre R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , e R^{11} é hidrogénio; em um de entre R^5 e R^9 representa

hidrogénio e o outro de entre R^5 e R^9 representa um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH ,



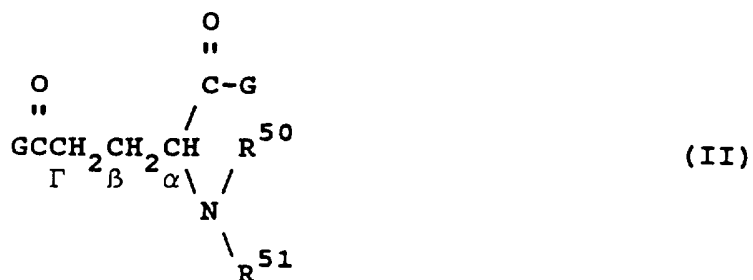
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{11} 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 farmacêuticamente aceitável.

42ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 41, 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.

43ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 33, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido segundo resíduo é fornecido por um composto de Fórmula II:



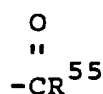
em que cada um de entre R^{50} e R^{51} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alcóxiálquilo, hidroxialquilo e haloalquilo; e em que G é seleccionado a partir de hidroxilo, halo, mercapto, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{53}$ e



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.

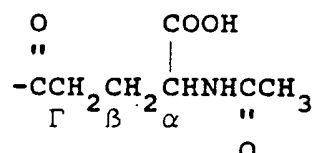
44a. - Processo de acordo com a Reivindicação 43, caracterizado por se preparar uma composição em que cada substituinte G é hidroxil.

45a. - Processo de acordo com a Reivindicação 44, caracterizado por se preparar uma composição em que cada substituinte G é hidroxil; 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.

46^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 45, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido segundo resíduo é:



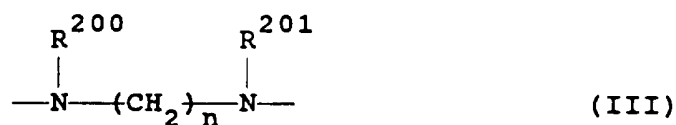
47^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 33, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido primeiro resíduo é um composto antagonista de angiotensina II de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole contendo uma porção terminal amino primário ou secundário seleccionado a partir de amino e de porções 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.

48^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 33, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido primeiro resíduo é proporcionado por um composto antagonista de angiotensina II de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole contendo uma porção convertível numa porção terminal amino primário ou secundário.



49^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 48, 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.

50^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 49, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula III:



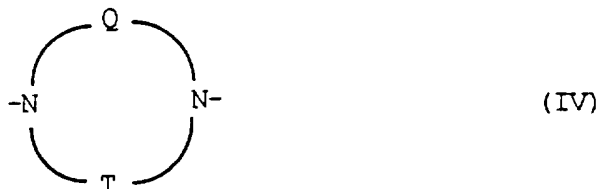
em que cada um de entre R²⁰⁰ e R²⁰¹ pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aralquilo, arilo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cianoamino, carboxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo e arilsulfonilo; e em que n é zero ou um número seleccionado a partir de três até sete, inclusive.

51^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 50, caracterizado por se preparar uma composição em que cada um de entre R²⁰⁰ e R²⁰¹ representa hidrogénio.

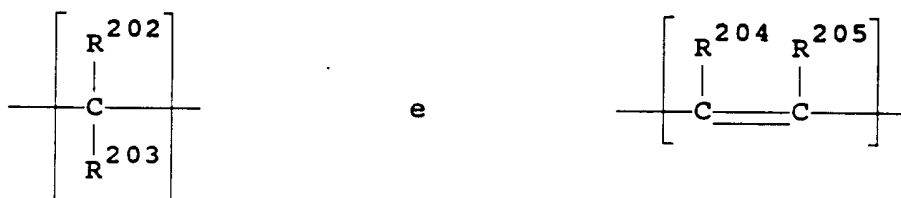
52^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 49, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido

[Handwritten signature]

grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de
Fórmula IV:

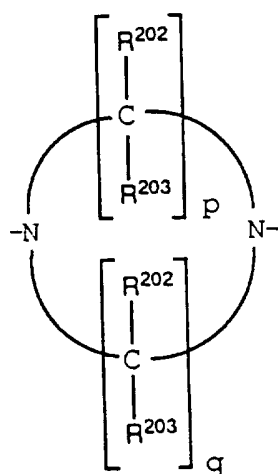


em que cada um de entre Q e T representa um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de



em que cada um de entre R²⁰² até R²⁰⁵ pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, alcoxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo, alcanóilo, alquênilo, cicloalquênilo e alquínilo.

53ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 52, 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, hidroxí, alquilo, fenalquilo, fenilo, alcoxi, benziloxi, fenoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, halo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanóilo; 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, hidroxí, 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.

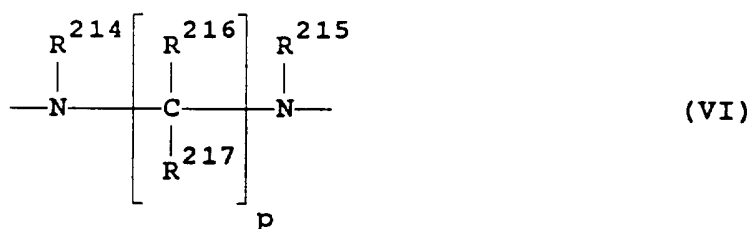
54ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 53, caracterizado por se preparar uma composição em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanóilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir de dois até quatro, inclusive.

55ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 54, 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.

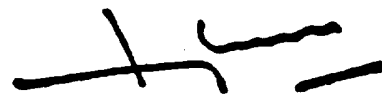
56ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 55, caracterizado por se preparar uma composição em que cada um de entre R^{202} e R^{203} representa hidrogénio; e em que cada um de entre p e q representa dois.

57ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 49, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula 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.

58ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 57, 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.

59a. - Processo de acordo com a Reivindicação 58, 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.

60a. - Processo de acordo com a Reivindicação 59, 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.

61a. - Processo de acordo com a Reivindicação 41, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto antagonista de angiotensina II é seleccionado a partir do grupo constituído por:

4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

ácido 4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, hidrazida;

ácido 4'-[(5-butil-3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3-butil-5-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-propil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-sec-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-pentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isopentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexilmetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexanoil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxo-2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-fenil-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-fenilmetil-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-benzoil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxo-2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1,1-dimetoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1,1-dimetoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxopropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;



ácido 4'-[[5-butil-3-(1-oxopentil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[3-butil-5-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoropentil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-dipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-sec-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-terc-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-pentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isopentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

5-[4'-[(5-butil-3-amino-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminometil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminoetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

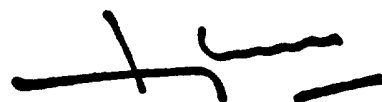
5-[4'-[(5-butil-3-aminobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[3-butil-5-(4-aminofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[3-butil-5-(4-aminofenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[3-butil-5-(4-aminofeniletal)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[3-butil-5-(4-aminometilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;



5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminoetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminoetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxietil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-
[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-
-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-
[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-
metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifeniletal)-1H-1,2,4-triazol-1-il)me-
til][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-
-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-
metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxietilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)me-
til][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-
metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-
-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexiletal)-1H-1,2,4-triazol-1-
-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;



5-[4'-[[(3-butil-5-(4-carboximetilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butil-5-(4-carboximetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole; e

5-[4'-[[(3-butil-5-(4-carboxietilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole.

62ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 51, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido conjugado é a 5-[[4'-[(3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil-hidrazida do ácido N-acetilglutâmico.

63ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 47, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido conjugado é a N²-acetil-N-[[5-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-L-glutamina.

64ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 51, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido conjugado é a 5-[5-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetil-hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

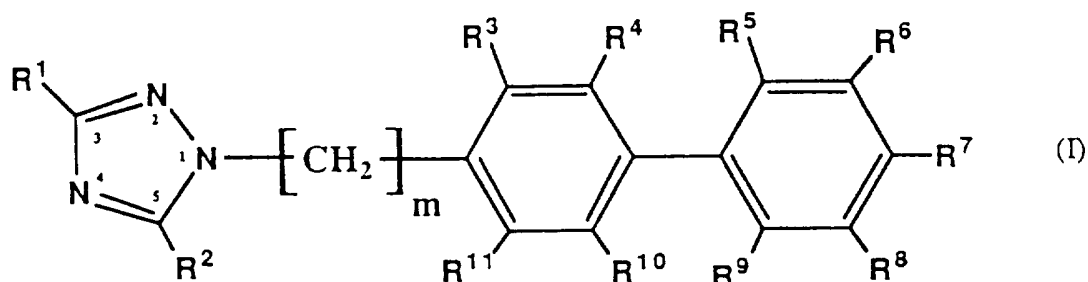
65ª. - Método para o tratamento de uma perturbação circulatória, em particular relacionada com a hipertensão, em especial hipertensão crónica, ou em particular uma perturbação devida à retenção de sódio, em especial insuficiência cardíaca congestiva, cirrose e nefrose, caracterizado por compreender a 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 de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole, 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 de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole, 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 precursor 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 quilo-grama 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 injeção.

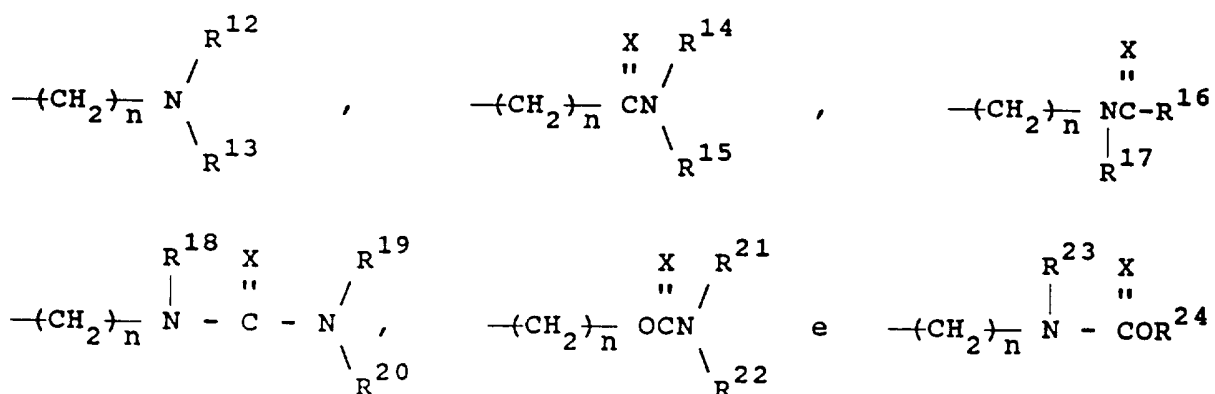
66ª. - Método de acordo com a Reivindicação 61, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido composto antagonista de angiotensina II é seleccionado a partir de uma classe de compostos definidos pela Fórmula I:



em que m representa um número seleccionado a partir de um até quatro, inclusive;

em que cada um de entre R^1 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, alcoxi-carbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxi-alquilo, alcóxicarbonilalquilo, aralcoxicarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercaptocarbonilo, mercaptotiocarbonilo, mercaptoalquilo, alcóxicarboniloxi, 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^1 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;

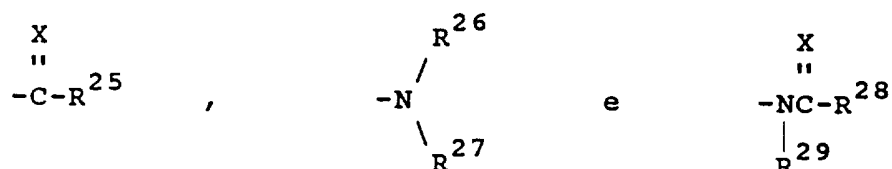
e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:



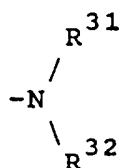
em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive, e em que A representa um grupo acídico seleccionado de modo a conter pelo menos um átomo de hidrogénio acídico, e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas; em que Y representa um grupo espaçador independentemente 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 hidroxil, 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,

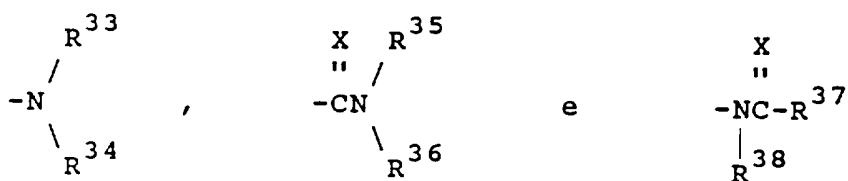
aralquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto, e radicais amino ou amido da fórmula:



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e de um átomo de enxofre; em que cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e R^{29} 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, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{25} , 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:



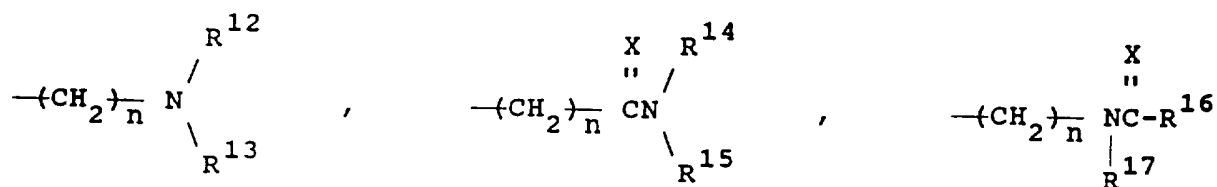
em que X é um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre;

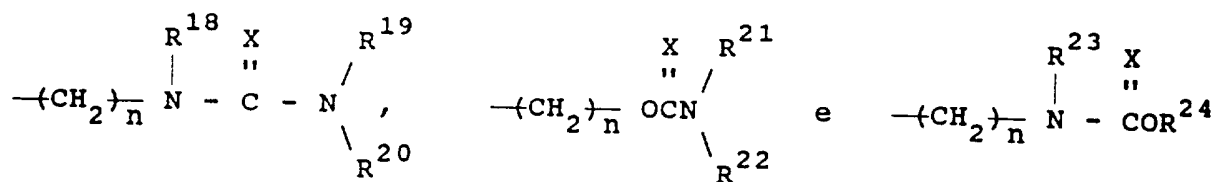
em que cada um de entre R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} e R^{38} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo 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 farmacêuticamente aceitável;

67^a. - Método de acordo com a Reivindicação 66, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R¹ até R¹¹ 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, mercapto-carbonilo, 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 R¹ até R¹¹ 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;

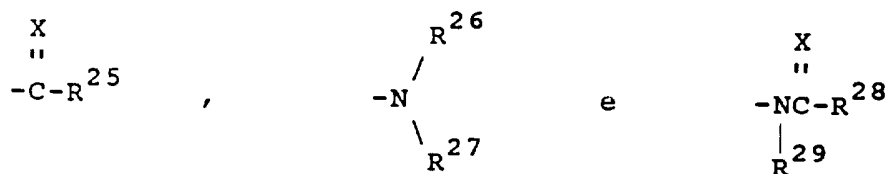
em que cada um de entre R¹² até R²⁴ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

e em que cada um de entre R³ até R¹¹ pode ser também seleccionado independentemente a partir de hidrogénio e haloalquilo, e de porções acídicas da fórmula:

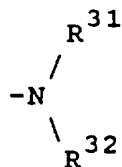


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive; e em que A representa um grupo acídico seleccionado a partir de ácidos contendo um ou mais átomos seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre, fósforo e azoto, e em que o referido grupo acídico é seleccionado de 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;

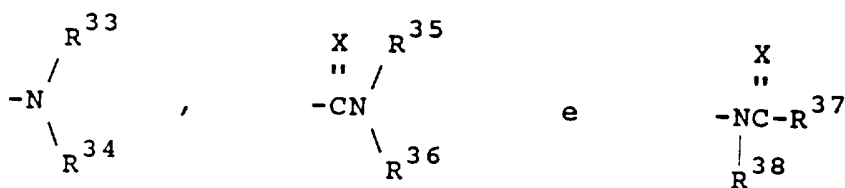
e em que qualquer dos grupos R^1 até R^{24} , Y e A, anteriormente referidos, tendo uma posição substituível, pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alqueno, aralquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, 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 cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e R^{29} 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^{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, alcenoilo, alcóxicarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo, e em que cada um de entre R^{25} , 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;

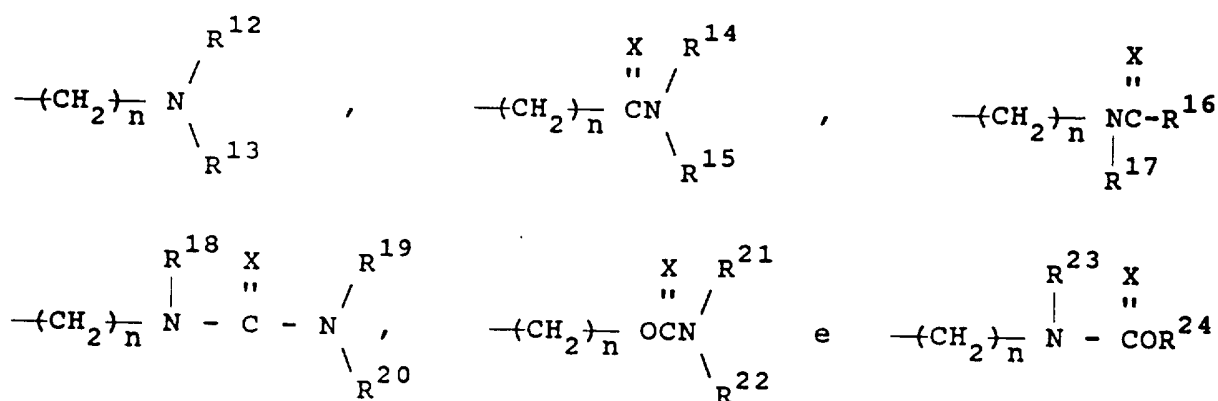
em que cada um de R^{33} até R^{38} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

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 farmacêuticamente aceitável.

68ª. - Método de acordo com a Reivindicação 67, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R^1 até R^{11} é independentemente seleccionado a partir de alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxialquilo, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarboniloxi, mercaptocarbonilo, alcóxicarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, 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^1 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;

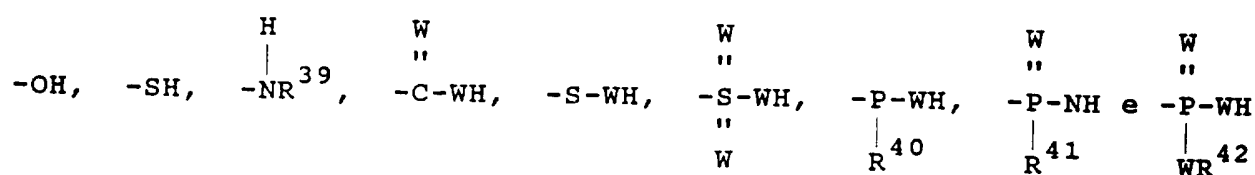
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, aralquilo e arilo;

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:

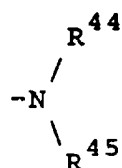



em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive;

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, alcóxialquilo, 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

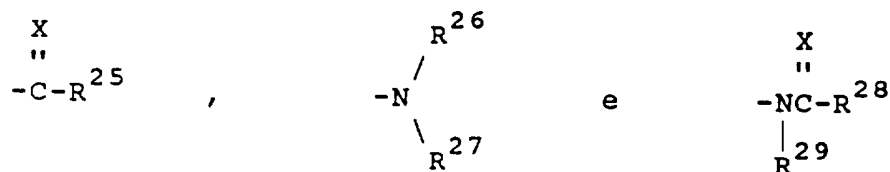
como membros de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, azoto e enxofre e em que o grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado; em que R^{44} e R^{45} tomados conjuntamente podem formar um grupo heterocíclico aromático tendo cinco membros de anel incluindo o átomo de azoto 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 hidroxí, alcoxi, alquiltio, ariloxi, ariltio, aralquiltio e aralcoxi; e os derivados amida, éster e sal dos referidos grupos acídicos;

em que o referido bioisómero 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 contém 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;

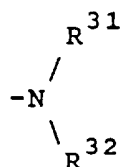
em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, arilo e aralquilo;

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, alcoxycarbonilo, 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 cada um de entre R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} e R^{29} 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^{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, alcanoilo, alcoxycarbonilo, carboxilo, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, aralquilo e arilo;

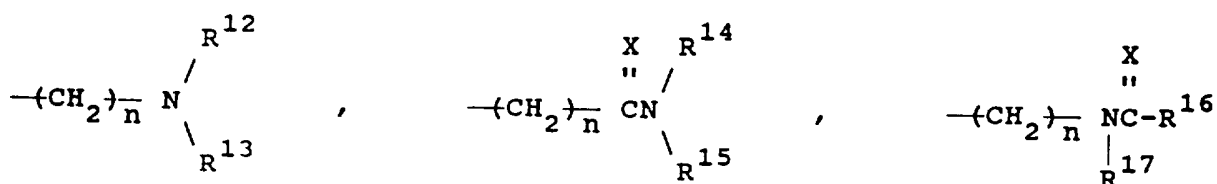
com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24} , Y e A contem uma porção amino terminal primário ou

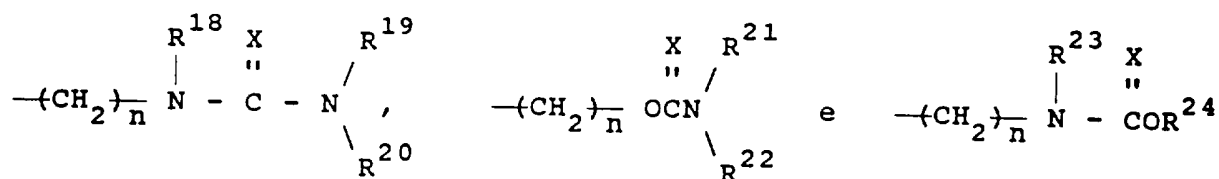
[Handwritten signature]

secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautômero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

69ª. - Método de acordo com a Reivindicação 68, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R¹ e R² 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, aralcoxycarbonilalquilo, aralquilcarboniloxialquilo, mercapto-carbonilo, 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 R¹ até R¹¹ 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;

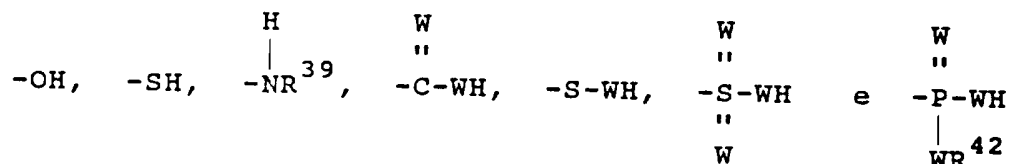
em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, aroilo, ariloxi, aralcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquenilo, cicloalquenilo, 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:

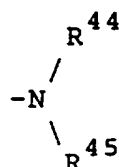


em que n representa um número seleccionado a partir de zero até três, inclusive;

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 bioisómero 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 contém 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;

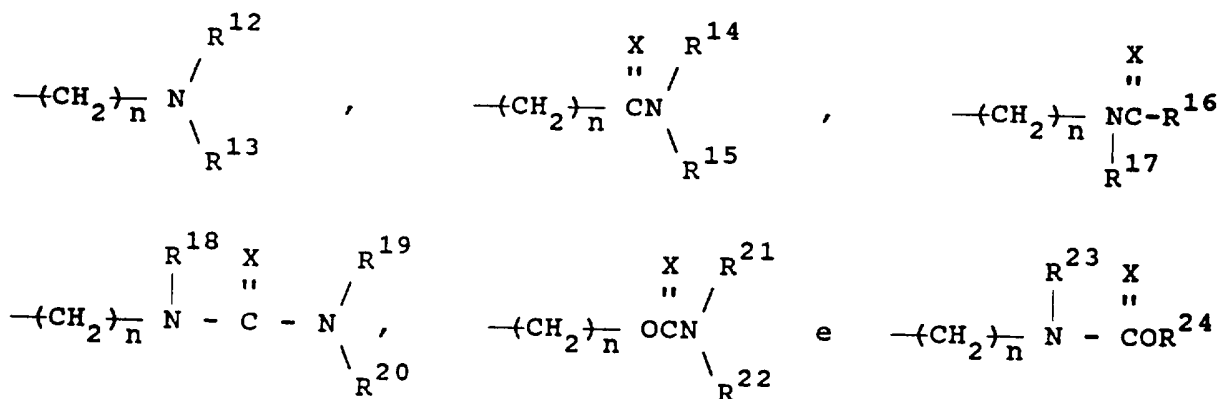
e em que cada um de entre R^1 até R^{11} , Y e A, podem ser substituídos, independentemente, em qualquer posição substituível com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxí, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcóxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcóxi, ariloxi e aralcoxi;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24} , Y e A contém uma porção amino terminal primário ou

secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautômero ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

70ª. - Método de acordo com a Reivindicação 69, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre 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^1 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;

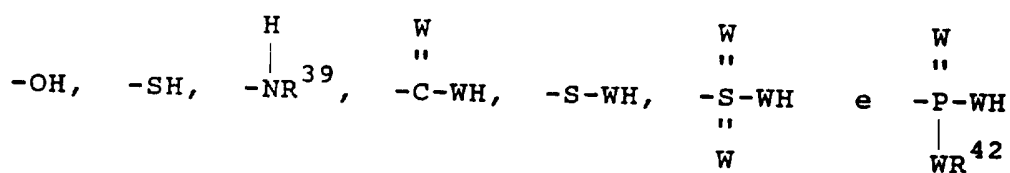
em que cada um de entre R^{12} até R^{24} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

em que cada um de entre R^3 até R^{11} é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquénio, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio, mercapto e heteroarilo tendo um ou mais átomos de anel seleccionados a partir de átomos de oxigénio, enxofre e azoto;

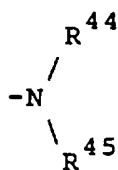
e em que cada um de entre R^3 até R^{11} pode ser uma porção acídica também independentemente seleccionada a partir de porções acídicas da fórmula:



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 de 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 bioisómero 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 contém 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;

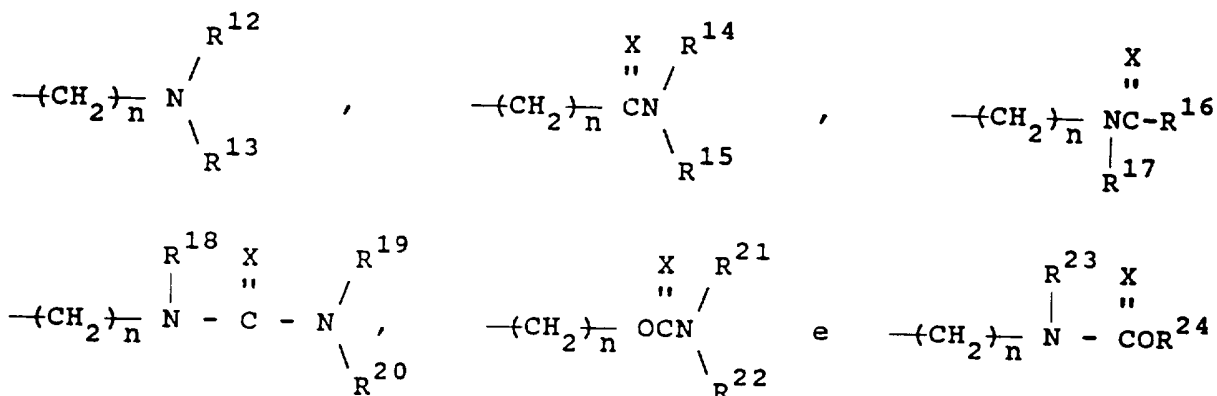
em que Y representa um grupo espaçador independentemente seleccionado a partir de um ou mais de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquênilo, fenilo, fenalquilo e aralquilo;

e em que cada um de entre R^1 até R^{11} , Y e A pode ser substituído, independentemente, em qualquer posição substituível, com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxil, oxo, trifluorometilo, difluoroalquilo, alcóxicarbonilo, ciano, nitro, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, aralquilo, alcóxi, arilóxi e aralcóxi;

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 farmacêuticamente aceitável.

71ª. - Método de acordo com a Reivindicação 70, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxi, aralquilo, arilo, benzoilo, fenóxi, fenoxialquilo, fenalquilo, feniltio, fenalquiltio, aralcóxi, alcóxialquilo, acetilo, alcóxicarbonilo, alquênilo, cicloalquênilo, alquênilo, ciano, nitro, carboxilo, carboxialquilo, alquilcarbonilóxi, mercaptoalquilo, mercaptocarbonilo, alcóxicarbonilóxi, alquilcarbonilóxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, aralcóxicarbonilalquilo, aralquilcarbonilóxialquilo, ftalimido, ftalimidoalquilo, tetrazole, tetrazolealquilo, alquiltio, cicloalquiltio, e radicais amino e amido da fórmula:



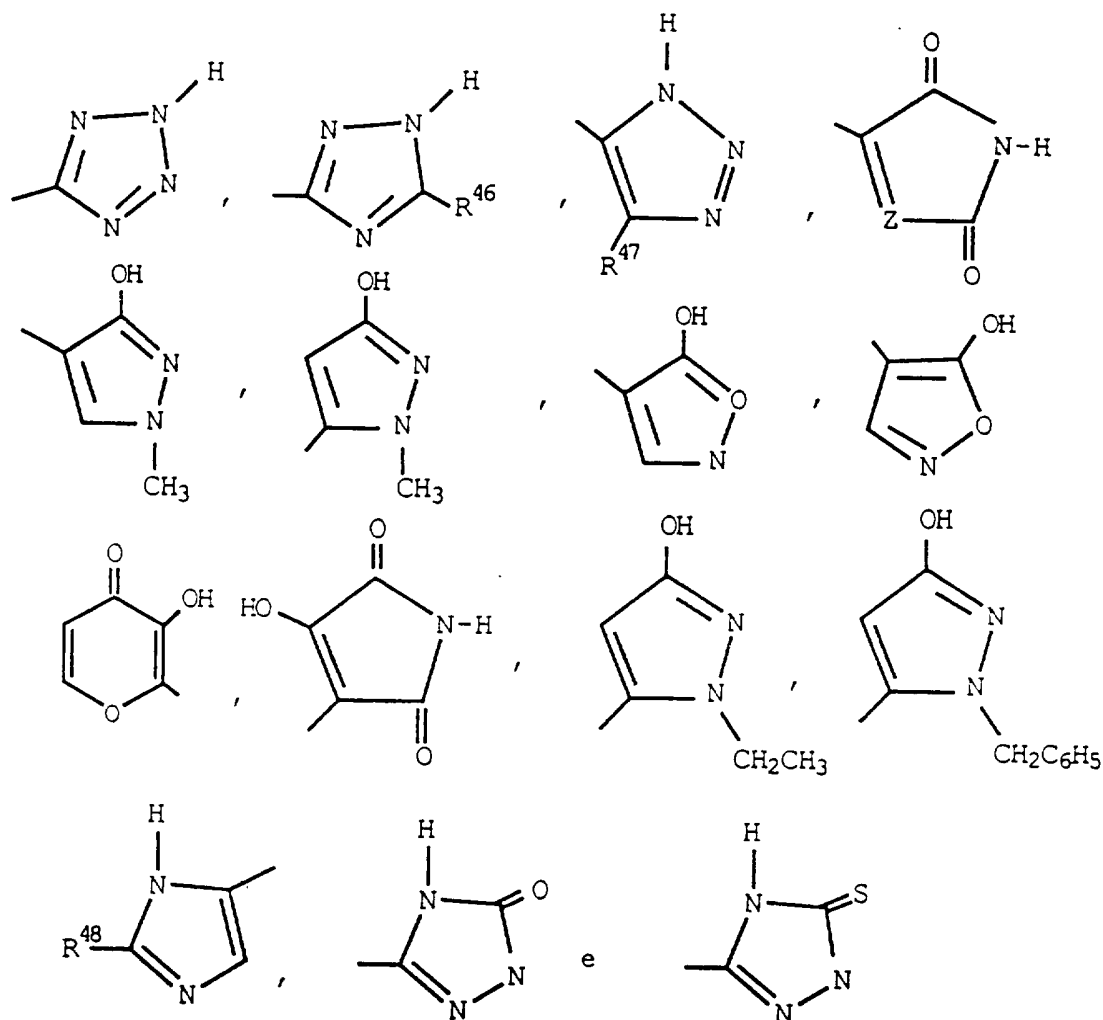
em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre;

em que cada n representa um número independentemente seleccionado de entre zero até seis, inclusive;

em que cada um de entre R¹² até R²⁴ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciano, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, fenalquilo e fenilo;

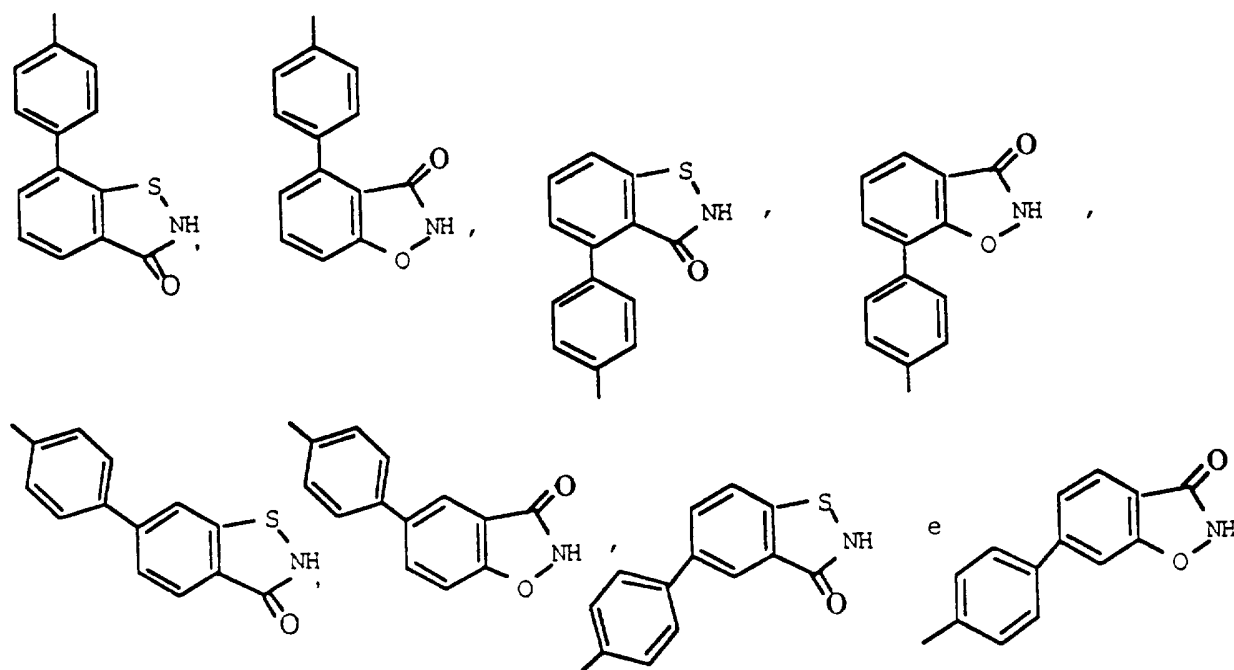
em que cada um de entre R³ até R¹¹ é seleccionado independentemente a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, fenalquilo, fenilo, benzoilo, fenoxi, fenalcoxi, alcoxialquilo, acetilo, alcóxicarbonilo, alquenilo, ciano, nitro, carboxilo, alquiltio e mercapto;

e em que cada um de entre R³ até R¹¹ pode ser uma porção acídica também independentemente seleccionada a partir de porções acídicas consistindo em CO₂H, CO₂CH₃, SH, CH₂SH, C₂H₄SH, PO₃H₂, NHSO₂CF₃, NHSO₂C₆F₅, SO₃H, CONHNH₂, CONHNH₂SO₂CF₃, CONHOCH₃, CONHOC₂H₅, CONHCF₃, OH, CH₂OH, C₂H₄OH, OPO₃H₂, OSO₃H,



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 $SO_2C_6H_5$; 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 anéis fenilo da porção bifenilo de Fórmula

I, sendo o referido sistema de anel condensado com bifenilo seleccionado a partir de



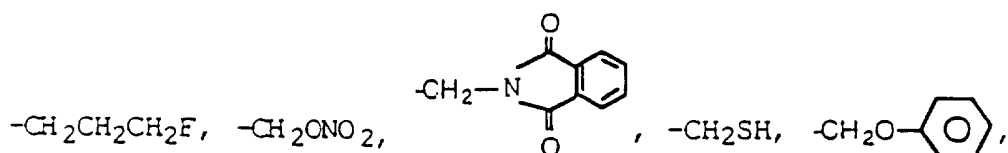
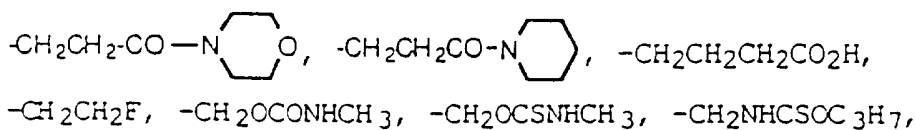
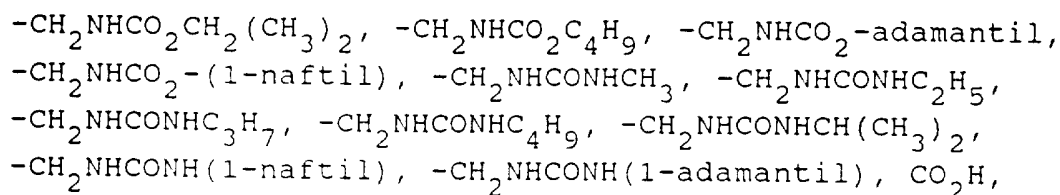
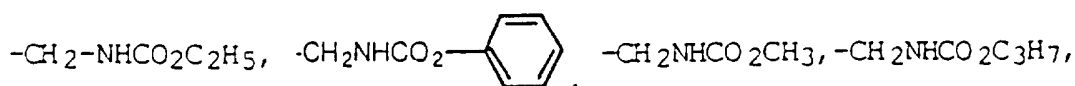
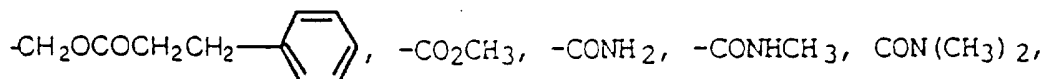
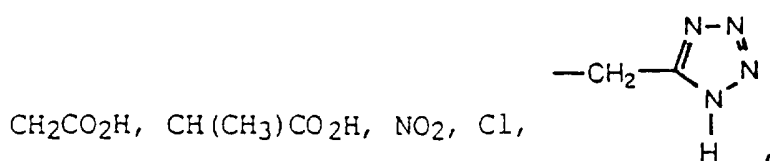
e os derivados amida, éster e sal das referidas porções acídicas;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{24} contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautômero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

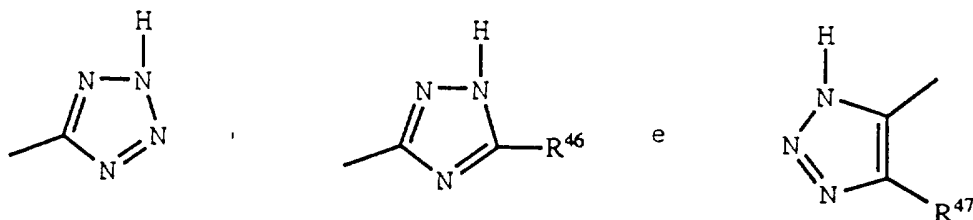
72^a. - Método de acordo com a Reivindicação 71, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que cada um de entre R^1 e R^2 é independentemente seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, CH_2OH , CH_2OCOCH_3 , CH_2Cl , Cl , $CH_2OCH(CH_3)_2$, I , CHO ,

~~_____~~



H, Cl, NO₂, CF₃, CH₂OH, Br, F, I, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, fenilo, benzilo, fenetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 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 R³ até R¹¹ é hidrogénio, coma a condição de que pelo menos um de entre R⁵, R⁶,

R^8 e R^9 representa um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH ,



em que cada um de 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 ;

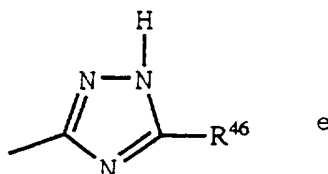
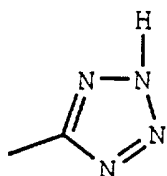
com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{11} contem uma porção amino terminal primário ou secundário ou uma porção convertível numa porção amino terminal primário ou secundário;

ou um seu tautómero ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

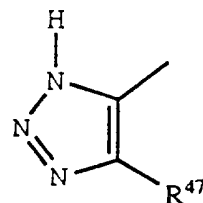
73ª. - Método de acordo com a Reivindicação 72, caracterizado por se utilizar um conjugado em que m representa um; em que R^1 é seleccionado a partir de amino, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, n -butilo, sec -butilo, isobutilo, $terc$ -butilo, n -pentilo, 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 etilo, n -propilo, isopropilo, n -butilo, sec -butilo, isobutilo, 4-metilbutilo, $terc$ -butilo, n -pentilo e neopentilo; em que cada um de entre R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , e R^{11} é hidrogénio; em um de entre R^5 e R^9 representa hidrogénio e

[Handwritten signature]

o outro de entre R^5 e R^9 representa um grupo ácido seleccionado a partir de CO_2H , SH , PO_3H_2 , SO_3H , $CONHNH_2$, $CONHNHSO_2CF_3$, OH ,



e



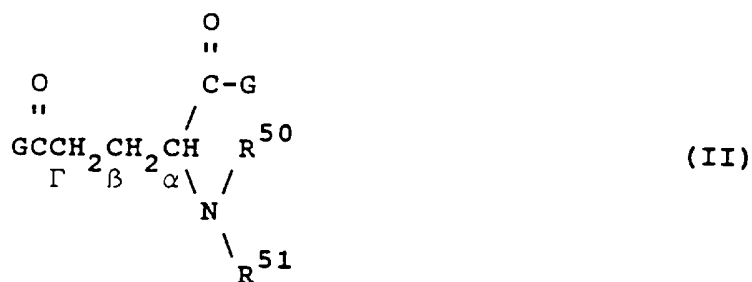
em que cada um de entre R^{46} e R^{47} é independentemente seleccionado a partir de Cl , CN , NO_2 , CF_3 , CO_2CH_3 e SO_2CF_3 ;

com a condição de que pelo menos um dos referidos substituintes R^1 até R^{11} 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 farmacêuticamente aceitável.

74^a. - Método de acordo com a Reivindicação 73, 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.

75^a. - Método de acordo com a Reivindicação 65, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido segundo resíduo é fornecido por um composto de Fórmula II:



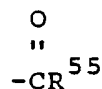
em que cada um de entre R^{50} e R^{51} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alcóxiálquilo, hidróxiálquilo e haloálquilo; e em que G é seleccionado a partir de hidróxilo, halo, mercapto, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{53}$ e



em que cada um de entre R^{52} , R^{53} e R^{54} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e álquilo; 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.

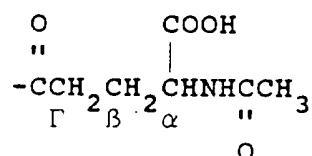
76a. - Método de acordo com a Reivindicação 75, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada substituinte G é hidróxi.

77a. - Método de acordo com a Reivindicação 76, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada substituinte G é hidróxi; 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.

78ª. - Método de acordo com a Reivindicação 77, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido segundo resíduo é:

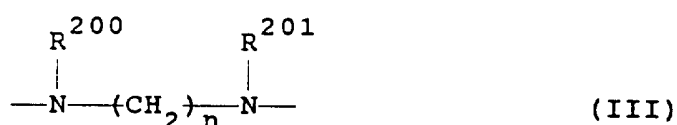


79ª. - Método de acordo com a Reivindicação 65, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido primeiro resíduo é um composto antagonista de angiotensina II de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole contendo uma porção terminal amino primário ou secundário seleccionado a partir de amino e de porções 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.

80ª. - Método de acordo com a Reivindicação 65, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido primeiro resíduo é proporcionado por um composto antagonista de angiotensina II de bifenilalquil-1H-substituído-1,2,4-triazole contendo uma porção convertível numa porção terminal amino primário ou secundário.

81ª. - Método de acordo com a Reivindicação 80, 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.

82ª. - Método de acordo com a Reivindicação 81, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula III:



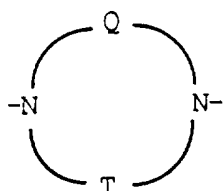
em que cada um de entre R^{200} e R^{201} pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aralquilo, arilo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, cianoamino, carboxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo e arilsulfonilo; e em que n é zero ou um número seleccionado a partir de três até sete, inclusive.

83ª. - Método de acordo com a Reivindicação 82, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada um de entre R^{200} e R^{201} representa hidrogénio.

84ª. - Método de acordo com a Reivindicação 81, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido grupo

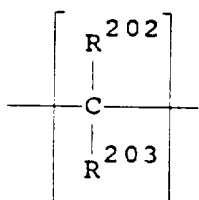


ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula IV:

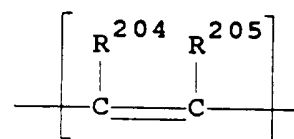


(IV)

em que cada um de entre Q e T representa um ou mais grupos independentemente seleccionados a partir de



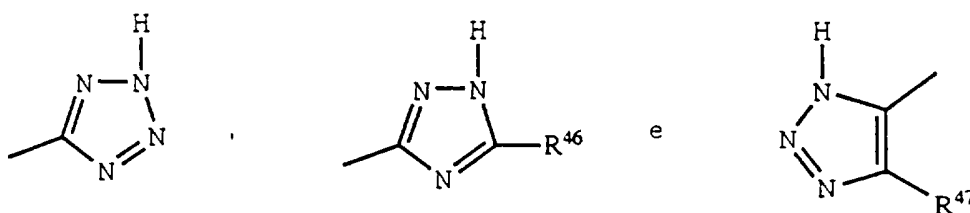
e



em que cada um de entre R²⁰² até R²⁰⁵ pode ser independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, arilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, alcóxialquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, halo, ciano, amino, monoalquilamino, dialquilamino, carboxi, carboxialquilo, alcanoilo, alquenilo, cicloalquenilo e alquinilo.

85ª. - Método de acordo com a Reivindicação 84, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula V:

[Handwritten signature]



em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, fenilquilo, fenilo, alcoxi, benziloxi, fenoxi, alcóxialquilo, 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, hidroxí, 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.

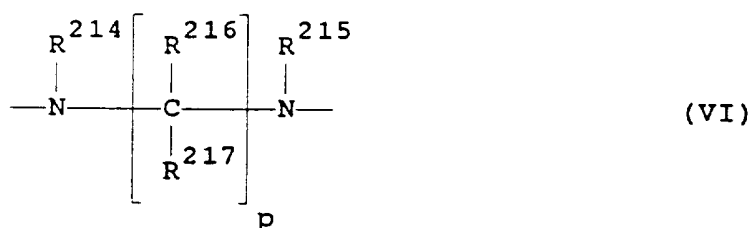
86^a. - Método de acordo com a Reivindicação 85, caracterizado por se utilizar um conjugado em que cada um de entre R^{202} e R^{203} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, hidroxí, alquilo, alcoxi, amino, monoalquilamino, carboxi, carboxialquilo e alcanoilo; e em que cada um de entre p e q representa um número independentemente seleccionado a partir de dois até quatro, inclusive.

87^a. - Método de acordo com a Reivindicação 86, 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.

88ª. - Método de acordo com a Reivindicação 87, 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.

89ª. - Método de acordo com a Reivindicação 81, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido grupo ligador terminado em diamino é um radical divalente de Fórmula 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.

90ª. - Método de acordo com a Reivindicação 89, 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.

91ª. - Método de acordo com a Reivindicação 90, 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.

92ª. - Método de acordo com a Reivindicação 91, 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.

93ª. - Método de acordo com a Reivindicação 73, caracterizado por se utilizar um conjugado em que o referido composto antagonista de angiotensina II é seleccionado a partir do grupo constituído por:

4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo;

ácido 4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[3,5-dibutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico, hidrazida;

ácido 4'-[(5-butil-3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3-butil-5-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-propil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-sec-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-pentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-isopentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexilmetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-ciclo-hexanoil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxo-2-ciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-fenil-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-fenilmetil-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-benzoil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxo-2-feniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1,1-dimetoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1,1-dimetoxibutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxopropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(5-butil-3-(1-oxopentil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoroetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoropropil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[3-butil-5-(1,1-difluorobutil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[[5-butil-3-(1,1-difluoropentil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-dipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-sec-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-terc-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-pentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

ácido 4'-[(3,5-di-isopentil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-carboxílico;

5-[4'-[(5-butil-3-amino-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminometil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminoetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butil-3-aminobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butil-5-(4-aminofenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butil-5-(4-aminofenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butil-5-(4-aminofeniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butil-5-(4-aminometilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butil-5-(4-aminometilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminoetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminociclo-hexiletal)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminometilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-aminoetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboximetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxietal-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxipropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[(5-butyl-3-carboxibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-[1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxifeniletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilfenilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxietilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxiciclo-hexiletil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilciclo-hexilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole;

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboximetilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole; e

5-[4'-[[(3-butyl-5-(4-carboxietilciclo-hexil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil][1,1'-bifenil]-2-il]-1H-tetrazole.

94ª. - Método de acordo com a Reivindicação 83, caracterizado por se utilizar um conjugado selectivo renal que é a 5-[[4'-[(3,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil][1,1'-bifenil]-2-il]carbonil-hidrazida do ácido N-acetilglutâmico.

95ª. - Método de acordo com a Reivindicação 79, caracterizado por se utilizar um conjugado selectivo renal que é a N²-acetil-N-[[5-butyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-L-glutamina.

96ª. - Método de acordo com a Reivindicação 83, caracterizado por se utilizar um conjugado selectivo renal que é a 5-[5-butyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]acetil-hidrazida do ácido N-acetil-L-glutâmico.

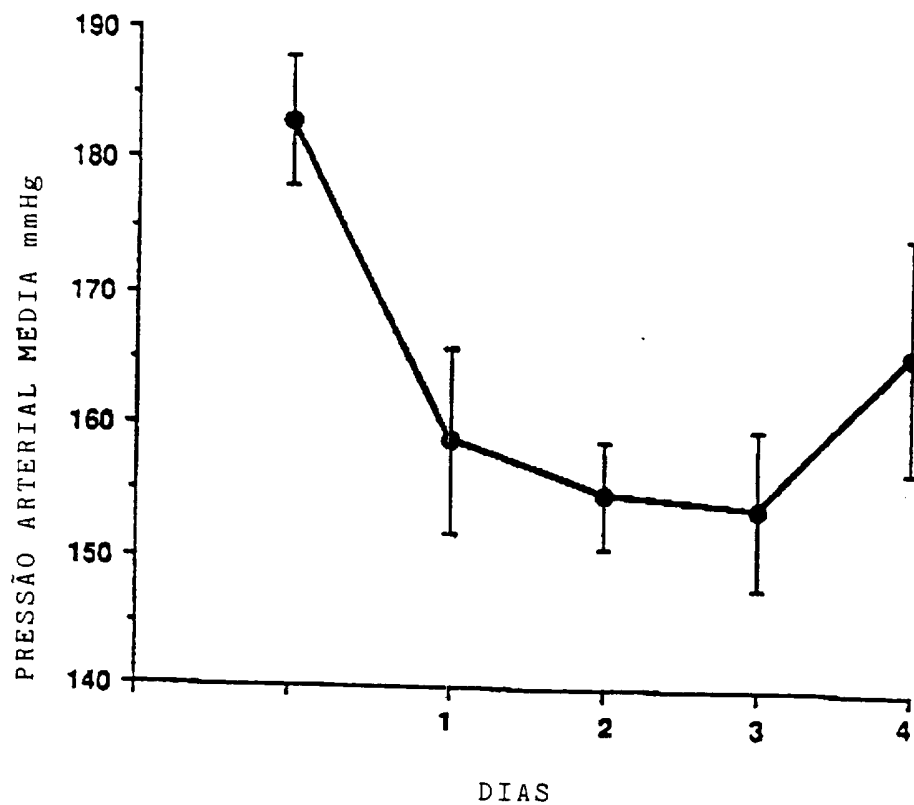
Lisboa, 28 de Agosto de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3.^ª
1200 LISBOA

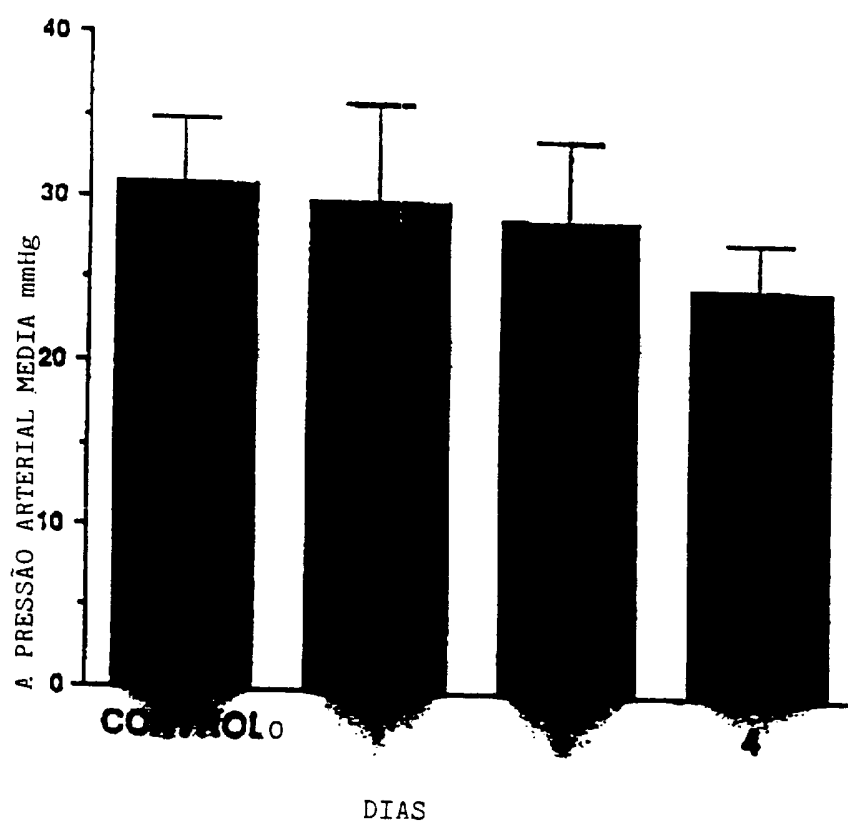
[Handwritten signature]

RESPOSTA DA PRESSÃO SANGUÍNEA AO CONJUGADO DO
EXEMPLO ~~18~~ 18 EM RATAZANAS, i.v.



Handwritten signature or initials.

RESPOSTA PRESSORA À ANGIOTENSINA II EM RATAZANAS INFUNDIDAS COM
O CONJUGADO DO EXEMPLO # 18



[Handwritten signature]

RESPOSTA DO RITMO CARDÍACO AO CONJUGADO DO EXEMPLO
18 EM RATAZANAS, i.v.

