

(11) Número de Publicação: PT 101875 B

(51) Classificação Internacional: (Ed. 7)

C07D235/08 A A61K031/33 B
C07D235/12 B A61P009/12 B
A61P009/08 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1996.05.24

(30) Prioridade: 1989.10.24 JP 1/277385
1989.12.18 JP 1/328974
1990.01.11 JP 2/005147

(43) Data de publicação do pedido:
1997.12.31

(45) Data e BPI da concessão:
01/99 1999.01.19

(73) Titular(es):

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
3-6, DOSHOMACHI 2-CHOME CHUO-KU, OSAKA JAPÃO JP

(72) Inventor(es):

TAKEHIKO NAKA
KOHEI NISHIKAWA

JP
JP

(74) Mandatário(s):

JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE
RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: DERIVADOS DE BENZENO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO

(57) Resumo:

DERIVADOS DO BENZENO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO



DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 LINHA AZUL 888 10 78
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV.	MOD. UTI.	MOD. IND.	DES. IND.	TOP. SEMIC.	Classificação Internacional (51)
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
N.º 101 875 (11)		Data do pedido: 24 / 05 / 96 (22)			
Requerente(s) (71): (Nome e Morada)					Código Postal (11111)
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD, japonesa, com sede em 3-6, Doshomachi 2-chome, Chuo-Ku, Osaka 541, Japão					
Inventores (72):					
Takehiko Nara e Kohei Nishikawa residentes no Japão					
Reivindicação de prioridade(s) (30)					Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido			
24.10.1989		277385-1989			
18.12.1989		328974-1989			
11.01.1990	JP	005147-1990			
05.04.1990		091675-1990			
11.04.1990		097324-1990			
27.04.1990		113145-1990			
Epígrafe: (54)					
"DERIVADOS DO BENZENO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"					
Resumo: (máx. 150 palavras) (57)					
<p>A presente invenção refere-se a novos derivados do benzeno que são úteis como intermediários para a preparação de novos derivados do benzimidamol que possuem excelentes actividades farmacológicas, bem como a um processo para a preparação desses novos intermediários.</p>					
<p>Os novos compostos intermediários têm a fórmula:</p>					



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL: 888 51 51 / 2 / 3 LINHA AZUL 888 10 78
TELEFAX: 875308

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

PAT. INV.	MOD. UTI.	MOD. IND.	DES. IND.	TOP. SEMIC.	Classificação Internacional (51)
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
N.º _____ (11) DATA DO PEDIDO 24 / 05 / 96 (22)					

Resumo (continuação) (57)

em que R^2 e R^3 são independentemente um do outro um grupo susceptível de formar um anel ou um grupo que pode ser modificado num tal grupo, o anel A é um anel de benzeno que possui opcionalmente, além do grupo representado por R^2 , outros substituintes, X representa a ligação do grupo feníleno e do grupo fenilo directamente ou através de um espaçador cuja cadeia atómica não contém mais do que 2 átomos, e Q^2 é $-NO_2$ ou $-NH_2$ quando Q^1 é H ou Q^2 é $-NO_2$ quando Q^1 é $-COO^tBu$, ou seus sais, que são úteis para a preparação de derivados substituídos de benzimidazol.

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

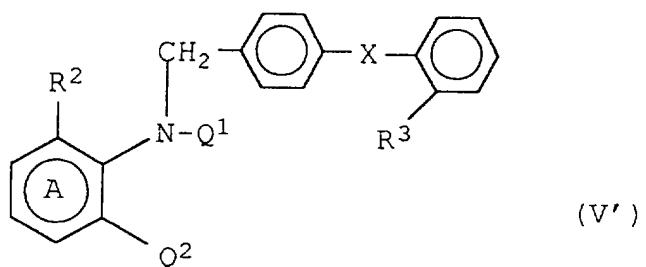
DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DO BENZENO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

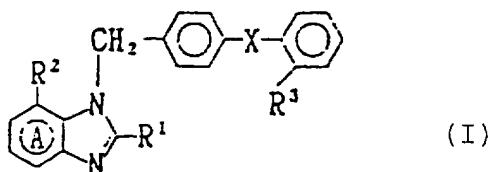
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos derivados do benzeno que são úteis como intermediários para a preparação de novos derivados do benzimidamol que possuem excelentes actividades farmacológicas.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se aos intermediários da fórmula:



que são úteis para a preparação de compostos da fórmula:



em que R¹ representa um grupo alquilo, opcionalmente, substituído, R² e R³ representam, independentemente, um grupo susceptível de formar aniões ou um grupo que pode ser trocado, o anel A representa o anel benzeno possuindo opcionalmente, além do grupo representado por R², mais substituintes, e X

representa a ligação do grupo fenileno e do grupo fenilo directamente ou através de um espaçador cuja cadeia atómica não possui mais do que 2 átomos, ou os seus sais, que possuem forte antagonismo de angiotensina II e actividade hipotensiva e são adequados como agentes terapêuticos de doenças circulatórias tais como doenças hipertensivas, doenças cardíacas, apoplexia cerebral, etc..

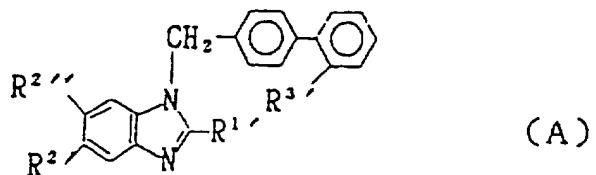
O sistema renin-angiotensiva está envolvido na homeostase para controlar a pressão sanguínea sistémica, o volume do fluido corporal, e o equilíbrio entre os electrólitos, em conjunto com o sistema aldosterona. A relação entre o sistema renin-angiotensina e a hipertensão tem sido clarificada com base no facto de que se desenvolveu um inibidor de uma enzima conversora de angiotensina II (AII) (inibidor ACE) que produz angiotensina II possuindo uma potente acção vaso-constritora. Uma vez que a angiotensina eleva a pressão sanguínea por intermédio dos receptores angiotensina II nas membranas celulares, os antagonistas de angiotensina II, tais como inibidores ACE, podem utilizar-se para o tratamento da hipertensão. Muitas das substâncias relacionadas com a angiotensina II, tais como, saralasina e $[Sar^1, Ala^8]AII$, têm sido referidas como possuindo um potente antagonismo angiotensina II. Contudo, os antagonistas peptídeos têm sido referidos como sendo de curta duração de acção depois da administração parentérica e serem ineficazes na administração oral [M. A. Ondetti and D. W. Cushman, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 13, 82-91 (1978)].

Por outro lado, para resolver os problemas verificados nestes antagonistas peptídeos têm-se investigado os antagonistas angiotensina II não peptídeos. Como um dos primeiros estudos neste campo, os derivados de imidazol possuindo antagonismo angiotensina II foram descritos nas patentes Japonesas publicações não examinadas N°s 71073/1981,

71074/1981, 92279/1982, e 157768/1983, P.N.A. 4355040 e P.N.A. 4340598. Mais tarde, foram descritos derivados de imidazol melhorados nas PE-0253310, PE-0291969, PE-0324377, nas patentes Japonesas, publicações não examinadas N°s 23863/1988 e 117876/1989. E, os derivados de pirrolo, pirazolo e triazol estão descritos em PE-0323841 e na patente Japonesa, publicação não examinada nº 287071/1989 como antagonistas de angiotensina II.

Os presentes inventores consideram que os compostos clinicamente adequados para a terapia de doenças circulatórias tais como hipertensão, doenças cardíacas e apoplexia cerebral devem possuir antagonismo de receptor angiotensina II e apresentar um forte antagonismo de angiotensina II e ação hipotensiva, por administração oral, e eles investigaram intensivamente os antagonistas de receptores angiotensina II não peptídicos, na base das considerações anteriores.

Além disso, na P.N.A. 4880804 são descritos derivados benzimidazol possuindo antagonismo de receptor angiotensina II e a eficácia na hipertensão renal em ratos, por administração intravenosa, por exemplo, compostos (A) [representados pela fórmula seguinte (A)] possuindo grupos hidroxi-metilo, metoxi, formilo, cloro ou carboxi nas posições 5 ou/ou 6. Contudo, muitos dos compostos (A) são descritos como inactivos, quando administrado oralmente, enquanto que apenas os compostos 6-hidroxi-metilo e os compostos 6-cloro são descritos como eficazes quando administrados oralmente (100 mg/kg ou menos). Contudo, os compostos apresentando apenas um grau de potência como atrás referido não satisfatórios para a sua utilização prática como produtos medicinais.

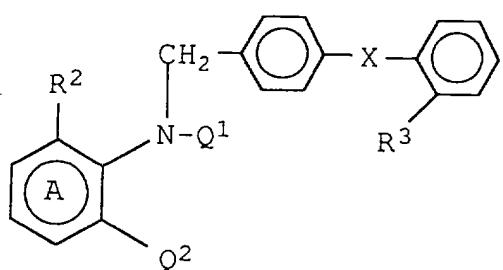


E, na referida patente Norte-Americana, os compostos especificamente incorporados, incluindo os compostos (A) atrás referidos são limitados a benzimidazol possuindo substituintes nas posições 5 ou/e 6 no anel benzeno, e não se encontrou qualquer descrição de derivados de benzimidazol possuindo substituintes nas posições 4 ou 7.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA

Os presentes inventores verificaram que os compostos específicos, isto é, os derivados benzimidazol substituídos em 7, que não estão completamente descritos na P.N.A. 4880804, possuem um forte antagonismo de receptores angiotensina II, e também, quando administrados oralmente, apresentam, inesperadamente, um forte antagonismo AII e acção anti-hipertensiva, o que não foi observado nos derivados substituídos nas posições 5 ou/e 6. Os presentes inventores desenvolveram ainda as suas investigações para efectuar a presente invenção.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se a compostos de fórmula:



em que R^2 e R^3 são independentemente um do outro um grupo susceptível de formar um anião ou um grupo que pode ser modificado num tal grupo, o anel A é um anel de benzeno que possui opcionalmente, além do grupo representado por R^2 , outros substituintes, X representa a ligação do grupo fenileno e do grupo fenilo directamente ou através de um espaçador cuja cadeia atómica não contém mais do que 2 átomos, e Q^2 é $-NO_2$ ou $-NH_2$ quando Q^1 é H ou Q^2 é $-NO_2$ quando Q^1 é $-COO^tBu$, ou seus sais, que são úteis para a preparação de derivados substituídos de benzimidazol da fórmula (I).

Relativamente à fórmula geral (I) ou (V') atrás referida o grupo alquilo representado por R^1 inclui grupos alquilo inferiores de cadeia linear ou ramificada possuindo de aproximadamente 1 a 8 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, i-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.. Os grupos alquilo podem ser substituídos com o grupo hidroxilo, grupo amino opcionalmente substituído, halogénio, grupo alquil(C_1-C_4) inferior-tio ou o grupo alcoxi(C_1-C_4) inferior. De preferência, os grupos representados por R^1 são grupos alquilo(C_2-C_5) inferior, opcionalmente, substituídos com grupos hidroxilo, grupos amino, halogénios ou um grupo alcoxi(C_1-C_4) inferior.

Os exemplos de um grupo susceptível de formar anões ou de um grupo que pode ser trocado representado por R^2 inclui um grupo representado pela fórmula $-(CH_2)_nCO-D$ (em que D representa hidrogénio, o grupo hidroxilo, o grupo amino opcionalmente substituído, halogénio ou o grupo alcoxi opcionalmente substituído (por exemplo o grupo alcoxi(C_1-C_6) inferior, cujo radical alquilo pode ser substituído com o grupo hidroxilo, com o grupo amino opcionalmente substituído, halogénio, um grupo da fórmula:



(em que R''' representa hidrogénio, um grupo alquilo(C_1-C_6) inferior linear ou ramificado (por exemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, etc.), ou grupo ciclo-alquilo(C_5-C_7) (por exemplo ciclo-pentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.), e R''' representa um grupo alquilo(C_1-C_6) inferior linear ou ramificado (por exemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, etc.), o grupo ciclo-alquilo(C_5-C_7), (por exemplo ciclo-pentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.), ou o grupo alquilo(C_1-C_3) inferior (por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, etc.), ou o grupo alcenilo(C_2-C_3) inferior (por exemplo, vinilo, propenilo, alilo, isopropenilo, etc.), substituído por ciclo-alquilo(C_5-C_7) (por exemplo ciclo-pentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.) ou o grupo fenilo, o grupo fenilo opcionalmente substituído (por exemplo fenilo, etc.), um grupo alcoxi-(C_1-C_6) inferior linear ou ramificado (por exemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, etc.), o grupo ciclo-alquil(C_5-C_7)-oxi (por exemplo, ciclo-pentiloxi, ciclo-hexiloxi, ciclo-pentiloxi, etc.), o grupo alcoxi-(C_1-C_3) inferior (por exemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, etc.), substituído por ciclo-alquilo(C_5-C_7) (por exemplo, ciclo-pentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, etc.) ou o grupo fenilo, o grupo fenoxi opcionalmente substituído (por exemplo fenoxi, etc.), ou o grupo benziloxi opcionalmente substituído (por exemplo benziloxi, etc.), o grupo alcoxi (C_1-C_6) inferior, o grupo alquil-tio(C_1-C_6) inferior ou o grupo dioxolenilo opcionalmente substituído (por exemplo, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilo, etc.), de preferência o grupo alcoxi(C_1-C_6) inferior cujo radical alquilo pode ser substituído com o grupo hidroxilo, o grupo

amino opcionalmente substituído, halogénio, o grupo alcano(C_2-C_6)-il-oxi inferior, 1-alcoxi(C_1-C_6)inferior, o grupo alquilo(C_1-C_6)inferior-tio ou alcoxi(C_1-C_6)-inferior-carboniloxi), e n representa 0 ou 1), ciano, tetrazolilo opcionalmente protegido (com por exemplo, o grupo alquilo ou acilo), ácido fosfórico, ácido sulfónico, o grupo hidroxil-fenólico, o grupo alcoxi opcionalmente substituído, amida-ácido-tri-fluoro-metano-sulfónico e o grupo alquilo(C_1-C_3) inferior opcionalmente substituído com o grupo hidroxilo ou o grupo amino opcionalmente substituído. Os grupos susceptíveis de formação de aníões ou aqueles que podem ser substituídos, em tais grupos, biologicamente, isto é, sendo submetidos a metabolismo fisiológico ou químico (por exemplo, por oxidação, redução ou hidrólise) estão também dentro dos significados de R^2 , e o composto (I), em que R^2 representa um grupo susceptível de formação de aníões ou um grupo que pode ser quimicamente trocado, é também adequado como um intermediário para síntese.

Os grupos preferidos representados por R^2 incluem os representados pela fórmula, $-(CH_2)_nCO-D$ (em que D representa hidrogénio, grupo hidroxilo, amino, N-alquil(C_1-C_4)-inferior-amino, N,N-di-alquil(C_1-C_4)-inferior-amino ou alcoxi(C_1-C_6)-inferior, cujo radical alquilo é opcionalmente substituído com o grupo hidroxilo, amino, halogénio, alcano(C_2-C_6)-il-oxi-inferior, 1-alcoxi(C_1-C_6)inferior, alquilo(C_1-C_6)-inferior-tio ou alcoxi(C_1-C_6)-inferior-carboniloxi, e n representa 0 ou 1) ou tetrazolilo opcionalmente protegido com alquilo (por exemplo alquilo(C_1-C_4)inferior etc.) ou acilo (por exemplo, alcano(C_2-C_5)-ilo inferior ou benzoilo. Os grupos mais preferidos são os representados pela fórmula, $-CO-D'$ (em que D' representa o grupo hidroxilo, amino, N-alquil(C_1-C_4)inferior-amino, N,N-di-alquil(C_1-C_4)-inferior-amino ou alcoxi(C_1-C_6)-inferior, cujo radical alquilo é opcionalmente substituído com o grupo amino, halogénio, alcano(C_2-C_6)-il-oxi-inferior, 1-alcoxi(C_1-C_6)inferior, alquil(C_1-C_6)-inferior-tio ou alcoxi(C_1-C_6)-inferior-carbonil-oxi) ou tetrazolilo opcionalmente protegido com o

grupo alquilo ou acilo.

Os exemplos de grupos susceptíveis de formação de aníões ou grupos que podem ser trocados, representados por R^3 , incluem carboxilo, tetrazolilo, amida-ácido tri-fluoro-metano-sulfónico ($-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$), ácido fosfórico, ácido sulfónico, ciano e alcoxi- (C_1-C_4) inferior-carbonilo, e estes grupos são opcionalmente protegidos com grupos alquilo inferior opcionalmente substituídos ou grupos acilo, de tal forma que eles são susceptíveis de formar aníões ou grupos que podem ser trocados, sob condições biológicas, isto é, condições fisiológicas ou químicas. E, os compostos (I), em que R^3 representa um grupo suscetível de formação de aníões ou um grupo que pode ser trocado (por exemplo ciano) quimicamente (por exemplo, por oxidação, redução ou hidrólise) são adequados como intermediários para síntese.

Os grupos preferidos representados por R^3 são carboxilo ou tetrazolilo.

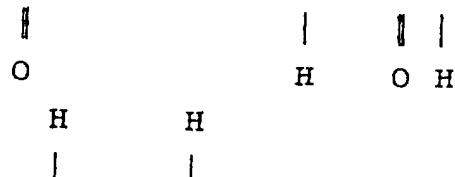
Os exemplos de substituintes no anel de benzeno A, diferentes dos grupos representados por R^2 incluem halogénio (por exemplo, F, Cl, Br, etc.) nitro, ciano, ou grupos amino opcionalmente substituídos (por exemplo, amino, N-alquil- (C_1-C_4) inferior-amino (por exemplo metil-amino, etc.), N,N-di-alquil(C_1-C_4)inferior-amino (por exemplo di-metil-amino, etc.), N-aryl-amino (por exemplo, fenil-amino, etc.), amino alicíclico (por exemplo, morfolino, piperidino, piperazino, N-fenil-piperazino, etc.)], grupos representados pela fórmula $-\text{Y.R}$ [em que Y representa um ramo da ligação $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ ou $-\text{C}=\text{O}-$, e R

representa hidrogénio, um grupo alquilo inferior, geralmente, opcionalmente substituído (por exemplo o grupo alquilo(C_1-C_4)inferior opcionalmente substituído com o grupo hidroxilo, o grupo amino opcionalmente substituído, halogénios, alcoxi(C_1-C_4)inferior, amida-ácido tri-fluoro-metano-sulfónico ($-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$), ácido fosfórico, ácido sulfónico, ciano ou tetrazolilo].

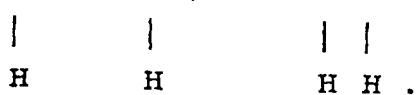
C_4) inferior, etc.), ou grupos representados pela fórmula $-CO-D'$: [em que D' representa hidrogénio, o grupo alcoxi opcionalmente substituído [por exemplo alcoxi(C_1-C_4) inferior opcionalmente substituído com o grupo amino opcionalmente substituído, o grupo hidroxilo, halogénio, alcoxi(C_1-C_4) inferior, etc.], grupos amino opcionalmente substituídos [por exemplo amino, N -alquil(C_1-C_4) inferior-amino (por exemplo metil-amino), N,N -di-alquil(C_1-C_4) inferior-amino (por exemplo di-metil-amino), N -aril-amino (por exemplo, fenil-amino), amino alicíclico (por exemplo, morfolino, piperidino, piperazino ou N -fenil-piperazino), etc.] halogénio (por exemplo cloro, etc.) ou o grupo hidroxilo. Entre eles, são preferidos o halogénio, alquilo-(C_1-C_4) inferior, alcoxi(C_1-C_2) inferior, nitro, e os grupos representados pela fórmula: $-CO-D''$ [em que D'' representa hidroxilo ou alcoxi(C_1-C_2) inferior] ou amino opcionalmente substituído com alquilo(C_1-C_4) inferior e são, mais preferidos, halogénio e alquilo(C_1-C_4) inferior.

X representa que o grupo feníleno está ligado ao grupo fenilo directamente através de um espaçador cuja cadeia atómica possui 2 átomos ou menos. Como o espaçador, pode ser exemplificada qualquer cadeia bivalente em que o número de átomos que constitui a cadeia linear é 1 ou 2, e pode possuir cadeia laterais. Mais especificamente, é exemplificado por alquíleno(C_1-C_4) inferior,

$-C-$, $-O-$, $-S-$, $-N-$, $-C-N-$,

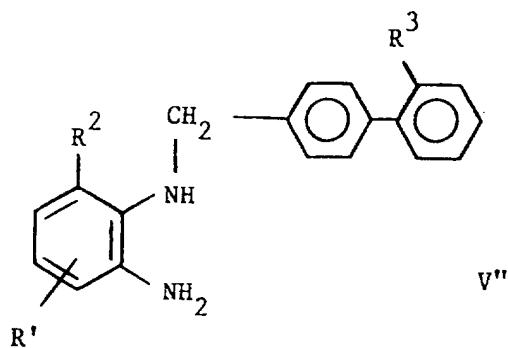


$-O-C-$, $-S-C-$, and $-C=C-$



Entre os compostos da fórmula anterior V' , os compostos da

fórmula (V'')

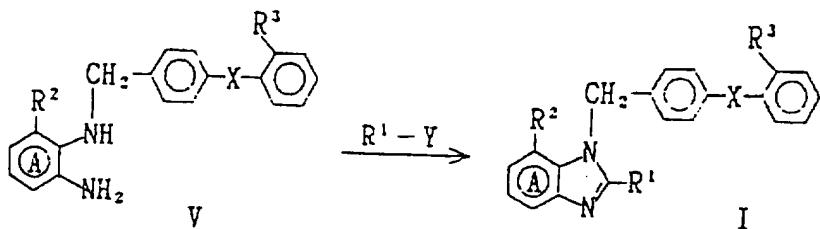


[em que R² representa um grupo representado pela fórmula: -CO-D'
[em que D' representa o grupo hidroxilo, amino, N-alquil(C₁-C₄)
inferior-amino, N,N-di-alquil(C₁-C₄)inferior-amino ou alcoxi-
(C₁-C₄) inferior, em que o radical alquilo é opcionalmente
substituído com o grupo hidroxilo, amino, halogénio ou
alcoxi(C₁-C₄)inferior] ou grupo tetrazolilo opcionalmente
protegido com os grupos alquilo ou acilo, R³ representa os
grupos carboxilo ou tetrazolilo opcionalmente protegidos com os
grupos alquilo ou acilo e R' representa hidrogénio, halogénio,
alquilo(C₁-C₄) inferior, alcoxi(C₁-C₄) inferior, nitro, um grupo
representado pela fórmula: -CO-D'' [em que D'' representa o
grupo hidroxilo ou alcoxi(C₁-C₂) inferior] ou amino opcionalmente
substituído com alquilo(C₁-C₄) inferior (de preferência
hidrogénio, alquilo(C₁-C₄) inferior, halogénio, mais
preferivelmente hidrogénio], são preferíveis.

Método de produção

Os compostos da fórmula geral (I) atrás referida podem ser preparados através dos intermediários da fórmula (V') por exemplo pelos métodos apresentados seguidamente:

Reacção (a)



[em que R¹, R², R³, A e X possuem os mesmos significados que anteriormente apresentados, e Y representa grupos imino-éter, imino-tio-éter, carboxilo, amidina, ciano, etc.].

A reacção (a) inclui a reacção de ciclização de um composto di-amino (V) com vários compostos, num solvente orgânico, no composto benzimidazol (I).

Os vários compostos atrás referidos são exemplificados por ácido carboxílico, aldeído, orto-éster, imino-éter e imino-tio-éter.

Os produtos de reacção obtidos pelas reacções (a) podem facilmente isolar-se por processos convencionais de isolamento e purificação, por exemplo, cromatografia de coluna e recristalização.

Os compostos (I), podem originar, por um método convencional, sais com um ácido ou base fisiologicamente aceitáveis, por exemplo, sais com um ácido inorgânico, tal como, cloridratos, sulfatos e nitratos, sais com um ácido orgânico tal como acetato, oxalato, citrato e maleato, sais com um metal alcalino, tal como, sal de sódio e sal de potássio, e sais com um metal alcalino terroso, tal como, sal de cálcio.

De entre estes compostos, os compostos de partida (III) e (V) podem sintetizar-se por, por exemplo, métodos descritos nas

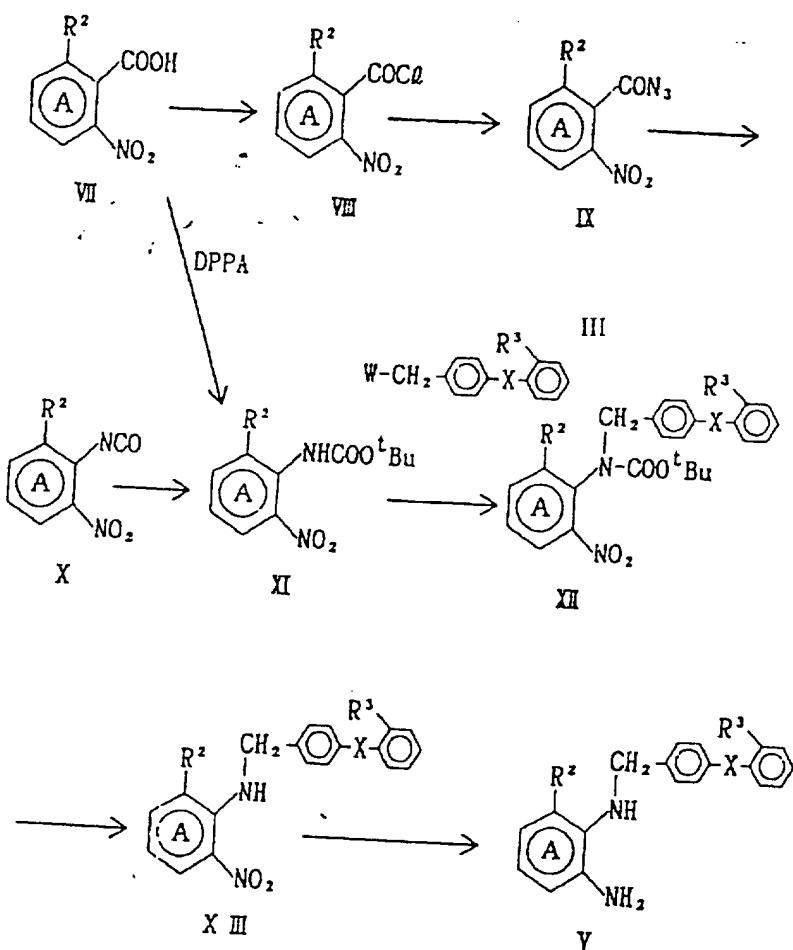
seguintes referências da literatura ou métodos análogos.

- (1) P.N. Preston, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Vol. 40, ed. por P.N. Preston, John Wiley & Sons, Nova Iorque (1981), pp. 1-286,
- (2) A-Hunger, J. Kebrle, A. Rossi e K. Hottmann, *Helv. Chim. Acta.* 43, 1031 (1960),
- (3) R.C. De Selms, *J. Org. Chem.*, 27, 2163 (1962),
- (4) A-F. Casy e J. Wright, *J. Chem. Soc. (C)*, 1966, 1511,
- (5) O. Meth-Cohn, H. Suschitsky e M.E. Sutton, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 1722,
- (6) A.A. Shazhenov, Ch. Sh. Kadyrov e P. Kurbanov, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1972, 641,
- (7) N. Vinot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1966, 3989,
- (8) M.W. Partridge e H.A. Turner, *J. Chem. Soc.*, 1958, 2086,
- (9) R.E. Lyle e J.L. Lamattina, *J. Org. Chem.*, 40, 438 (1975),
- (10) S.H. Dandgaonker e C.R. Revankar, *J. Karnatak Univ.*, 6, 25(1961) (cf. CA, 59, 10023b),
- (11) Y. Kanaoka, O. Yonemitsu, K. Tanizawa e Y. Ban, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 773 (1964),
- (12) J. Preston, W.F. Dewinter e W.L. Hofferbert, Jr., *J. Heterocycl. Chem.*, 6, 119 (1969),
- (13) B.C. Bishop, A.S. Jones e J.C. Tatlow, *J. Chem. Soc.* 1964, 3076,
- (14) H. Depoorter, G.G. Van Mierlo, M.J. Libeer e J.M. Nys Bel. 595, 327, Mar.23, 1961 (cf. CA, 58, 9085a (1963)),
- (15) H.J.J. Loozen e E.F. Godefroi, *J. Org. Chem.*, 38, 3495 (1973),
- (16) N. Suzuki, T. Yamabayashi e Izawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 49, 353 (1976),
- (17) V.J. Grerda, R.E. Jones, G. Gal e M. Sletzinger, *J. Org.*

- Chem., 30 259 (1965),
- (18) M. Itaya, Yakugaku Zasshi, 82, 1 (1965),
- (19) I. Ganea e R. Taranu, Stud. Univ. Babes-Bolayi. Ser. Chem., 1966, 95(cf. CA, 67, 32648s (1967)),
- (20) D. Jerchel, H. Fischer e M. Kracht, Ann. Chem., 162 (1952),
- (21) N.S. Kozlov e M.N. Tovshtein, Vestsi Akad. Navuk Belarus. SSR, Ser. Khim. Navuk 1967, 89(cf. CA, 69, 49507p),
- (22) J.B. Wright, Chem. Rev., 48, 397 (1951).

O composto de partida (V) pode produzir-se pela reacção apresentada pelo seguinte esquema (b) ou uma reacção análoga.

Reacção (b)



em que A, R², R³ e X possuem os significados atrás referidos, e W representa um átomo de halogénio].

Na reacção (b), a azida ácida (IX), que é produzida por reacção do derivado de o-nitro-benzoato (VII) com um agente de halogenação (por exemplo, cloreto de tionilo, oxicloreto de fósforo, etc.), para proporcionar o cloreto ácido (VIII), seguida da reacção com um composto azida (por exemplo azida de sódio, etc.), pode facilmente converter-se no isocianato (X), e o éster do ácido carbâmico (XI) é produzido, com um rendimento elevado, por aquecimento do isocianato (X) e t-butanol. Por

outro lado, o éster do ácido carbâmico (XI) é produzido por aquecimento de uma mistura do derivado de benzoato (VII) e azida de di-fenil-fosforilo. O composto diamino (V) é produzido, com um rendimento elevado, por alquilação do éster do ácido carbâmico (XI) obtido, num método de acordo com a reacção (c) seguinte para proporcionar o composto (XII), seguido da desprotecção e reacção com um agente redutor (por exemplo níquel Raney, cloreto de estanho (III), ferro - ácido clorídrico, hidrazina - cloreto de ferro (III), etc.).

A reacção (a) atrás referida é uma reacção de alquilação, utilizando o agente de alquilação (III), num solvente orgânico na presença de uma base.

Utilizando aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles de uma base e de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles do agente de alquilação (III) relativamente a 1 mole do composto (II), a reacção efectua-se, normalmente, num solvente, tal como, dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona ou etil-metil-cetona. Como base utiliza-se, por exemplo, hidreto de sódio, carbonato de t-butoxi potássio, carbonato de potássio ou carbonato de sódio.

O agente de alquilação (III) é utilizado na forma de uma halogeneto substituído (por exemplo cloreto, brometo e iodeto), mas pode utilizar-se na forma de um éster de ácido sulfónico substituído (por exemplo toluenossulfonato de metilo).

Embora as condições de reacção variem com a combinação de uma base e do agente de alquilação (III) a utilizar, normalmente a reacção efectua-se, de preferência, a temperaturas compreendidas entre a temperatura de refrigeração e a temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas.

Os compostos (I) e os seus sais, assim produzidos, são

menos tóxicos, inibem fortemente as acções vaso-constritores e hipertensoras da angiotensina II, exercem um efeito hipotensivo em animais, em particular mamíferos (por exemplo, homem, cães, coelhos, ratos, etc.), e são, assim, adequados como agentes terapêuticos, não apenas, para a hipertensão, mas também, para doenças cardiovasculares, tais como, deficiência cardíaca e derrame cerebral. Os compostos (I) e seus sais, quando utilizados em medicina, como atrás referido, podem ser administrados, por via oral ou não oral, conforme estejam em formas de dosagem tais como pós, grânulos, pastilhas, cápsulas, injecções, etc., preparados por mistura com veículos, excipientes ou diluentes farmacologicamente aceitáveis, apropriados.

As doses variam com a doença a ser tratada, sintomas, indivíduos e vias de administração, e é desejável que uma dose diária de 1 a 50 mg para administração oral ou de 1 a 30 mg para injecção intravenosa seja dividida em 2 ou 3, quando utilizado como um agente para a terapia da hipertensão essencial em adultos.

(Exemplos)

A presente invenção é explicada, mais concretamente, por intermédio dos seguintes exemplos de formulação, exemplos de processamento, exemplos experimentais e exemplos de referência, mas eles não podem ser interpretados como limitantes, de qualquer forma, desta invenção.

Os exemplos de abreviaturas nesta especificação são como se segue:

Me: metilo, Et: etilo. Pr: propilo, Bu: butilo, Pen: pentilo, Tet: tiazolilo, THF: tetra-hidrofurano, DMF: dimetilformamida, Ph: fenilo, Ac: acetilo.

Exemplos de formulação

Quando o composto (I) da presente invenção é utilizado como um agente terapêutico para deficiências circulatórias tais como hipertensão, deficiência cardíaca, apoplexia cerebral etc., pode utilizar-se de acordo com, por exemplo, os recipientes seguintes.

1. Cápsulas

(1)	Ácido 2-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bi-fenil-4-il]metil]benzimidazol-7-carboxílico	10 mg
(2)	lactose	90 mg
(3)	celulose cristalina fina	70 mg
(4)	estearato de magnésio	10 mg
	uma cápsula	180 mg

Misturaram-se (1), (2), (3) e metade de (4) e granularam-se. Aos grânulos adicionou-se o remanescente de (4), e deitou-se tudo em cápsulas de gelatina.

2. Pastilhas

(1)	Ácido 2-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bi-fenil-4-il]metil]benzimidazol-7-carboxílico	10 mg
(2)	lactose	35 mg
(3)	amido de milho	150 mg
(4)	celulose cristalina fina	30 mg
(5)	estearato de magnésio	5 mg
	uma pastilha	230 mg

Misturaram-se (1), (2), (3) dois terços de (4) e metade de (5) e granularam-se. Aos grânulos adicionaram-se as remanescentes de (4) e (5), e a seguir submeteram-se os grânulos a moldagem por compressão.

3. Injecções

(1)	Sal dissódico do ácido 2-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bi-fenil-4-il]metil]-benzimidazol-7-carboxílico	10 mg
(2)	inositol	100 mg
(3)	álcool benzílico	20 mg
	uma ampola	130 mg

Dissolveram-se (1), (2) e (3) em água destilada para injecção para produzir um volume total de 2 ml, que se deitou numa ampola. Efectuou-se todo o processo, sob condições estéreis.

4. Cápsulas

(1)	2-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bi-fenil-4-il]metil]benzimidazol-7-carboxilato de 1-(ciclo-hexiloxi-carbonil-oxi)etilo	10 mg
(2)	lactose	90 mg
(3)	celulose cristalina fina	70 mg
(4)	estearato de magnésio	10 mg
	uma cápsula	180 mg

Misturaram-se (1), (2) e (3) e metade de (4) e granularam-se. Aos grânulos adicionou-se o remanescente de (4), e deitou-se tudo em cápsulas de gelatina.

5. Pastilhas

(1)	2-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bi-fenil- -4-il]metil]benzimidazol-7-carboxilato de 1-(ciclo-hexiloxicarboniloxi)etilo	10 mg
(2)	lactose	35 mg
(3)	amido de milho	150 mg
(4)	celulose cristalina fina	30 mg
(5)	estearato de magnésio	5 mg
	uma pastilha	230 mg

Misturaram-se (1), (2) e (3), dois terços de (4) e metade de (5) e granularam-se. Aos grânulos adicionaram-se o remanescente de (4) e (5), e a seguir submeteram-se os grânulos a moldagem por compressão.

6. Cápsulas

(1)	2-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bi-fenil- -4-il]metil]benzimidazol-7-carboxilato de pivaloiloxy-metilo	10 mg
(2)	lactose	90 mg
(3)	celulose cristalina fina	70 mg
(4)	estearato de magnésio	10 mg
	uma cápsula	180 mg

Misturaram-se (1), (2), (3) e metade de (4) e granulararam-se. Aos grânulos adicionou-se o remanescente de (4), e deitou-se tudo em cápsulas de gelatina.

7. Pastilhas

(1)	2-butil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bi-fenil- -4-il]metil]benzimidazol-7-carboxilato de pivaloiloxymetilo	10 mg
(2)	lactose	35 mg
(3)	amido de milho	150 mg
(4)	celulose cristalina fina	30 mg
(5)	estearato de magnésio	5 mg
	uma pastilha	230 mg

Misturaram-se (1), (2), (3), dois terços de (4) e metade de (5) e granulararam-se. Aos grânulos adicionaram-se os remanescentes de (4) e (5), e a seguir submeteram-se os grânulos a moldagem por compressão.

Exemplo 1

2-t-butoxi-carbonil-amino-3-nitro-benzoato de etilo

Aqueceu-se uma mistura de 2-carboxi-3-nitro-benzoato de etilo (23,9 g) e cloreto de tienilo (12 ml) em benzeno (150 ml), durante 3 horas, sob refluxo. Concentrou-se a solução resultante até à secagem para proporcionar cloreto ácido (26 g, quantitativamente) que se dissolveu em cloreto de metileno (20 ml). Adicionou-se, gota a gota, a solução a uma mistura de azida de sódio (9,75 ml) em DMF (20 ml), com agitação vigorosa. Verteu-se a mistura de reacção numa mistura de éter - hexano (3

ml: 1200 ml) e água (250 ml), e agitou-se a mistura global. Lavou-se a camada orgânica com água e secou-se, e, a seguir, destilou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo em t-butanol (200 ml), e aumentou-se a temperatura da solução, com agitação gradual, e a seguir aqueceu-se durante 2 horas, sob refluxo. Concentrou-se a mistura de reacção, sob pressão reduzida, para se obter um óleo (30 g).

RMN-¹H (90 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (3H, t), 1.53 (9H, s), 4.43 (2H, q), 7.23 (1H, t), 8.03-8.27 (2H, m), 9.70 (1H, br s).

IV (puro) cm⁻¹: 3320, 2980, 1740, 1700, 1585, 1535, 1500, 1440, 1375, 1265, 1155.

Exemplo 2

2-[(2-ciano-bi-fenil-4-il)metil]amino-3-nitro-benzoato de etilo

A uma solução de 2-t-butoxi-carbonil-amino-3-nitro-benzoato de etilo (20 g) em THF (50 ml) adicionou-se, com agitação, sob refrigeração, hidreto de sódio (óleo a 60%), (2,8 g). à mistura adicionou-se, depois, brometo de 4-(2-ciano-bi-fenil)metilo (18 g) e iodeto de potássio (0,36 g), e, a seguir, agitou-se durante 15 horas à temperatura ambiente. Aqueceu-se a mistura de reacção durante mais 4 horas, sob refluxo. Destilou-se o solvente, e extraiu-se o resíduo com água (250 ml) e éter (200 ml). Concentrou-se a camada orgânica para proporcionar um óleo amarelo, que se dissolveu numa mistura de ácido trifluoroacético (60 ml) e cloreto de metileno (40 ml), e agitou-se a solução durante uma hora à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura de reacção à secagem e, ao concentrado, adicionou-se éter etílico (200 ml) para proporcionar cristais. Recolheram-se os cristais por filtração, lavaram-se com éter e secaram-se para proporcionar cristais amarelos claros (22,1 g, 85%), p.f. 119-120°C.

RMN-¹H (90 MHz, CDCl₃) δ : 1.37 (3H, t), 4.23 (2H, s), 4.37 (2H,

q), 6.37 (1H, t), 7.33-7.83 (9H, m), 7.97-8.20 (2H, m).

IV (Nujol) cm^{-1} : 3280, 2220, 1690, 1575, 1530, 1480, 1450, 1255, 1125, 1105, 755.

Exemplo 3

3-amino-2-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]amino-benzoato de etilo

Agitou-se uma solução de 2-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]amino-3-nitro-benzoato de etilo (5,5 g) em THF (50 ml) adicionou-se Níquel de Raney (5 g). Efectuou-se a redução catalítica à temperatura ambiente sob pressão atmosférica. Filtrou-se o catalisador, e concentrou-se o filtrado para proporcionar um óleo amarelo (5g, quantitativamente).

RMN- ^1H (90 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 1.30 (3H, t), 4.23 (2H, s), 4.27 (2H, q); 6.87-7.03 (2H, m), 7.33-7.87 (9H, m).

IV (puro) cm^{-1} : 3435, 3350, 2980, 1690, 1615, 1465, 1365, 1280, 1240, 1215, 1190, 1065, 755.

Exemplo de referência 1

2-butil-1-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]benzimidazol-7-carboxilato de etilo

Agitou-se uma solução de 3-amino-2-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]benzoato de etilo (0,31 g) e butiro-imidato de etilo (0,18 g) em etanol (2 ml) durante 2 horas a 70°C. Concentrou-se a mistura de reacção até à secagem, e extraiu-se o concentrado com acetato de etilo e uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se e concentrou-se para proporcionar cristais. A recristalização a partir de acetato de etilo - hexano proporcionou agulhas amarelas claras (0,22 g, 60%), p.f. 112-114°C.

RMN-¹H (90 MHz, CDCl₃) δ : 0.93 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.33-2.07 (4H, m), 2.90 (2H, t), 4.20 (2H, q), 5.87 (2H, s), 7.00 (2H, d), 7.17-8.03 (9H, m).

IV (Nujol) cm⁻¹: 2220, 1725, 1480, 1450, 1420, 1400, 1285, 1255, 1245, 1190, 1110, 750.

Exemplo de referência 2

2-cloro-metil-1-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]benzimidazol-7-carboxilato de etilo

A uma solução gelada de 3-amino-2-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]amino-benzoato de etilo (1,0 g) e trietilamina (0,3 g), em cloreto de metileno (10 ml) adicionou-se cloreto de cloroacetilo (0,24 ml), em porções. Permitiu-se a agitação da mistura, durante 13 horas e, depois, evaporou-se até à secagem para proporcionar um resíduo. Lavou-se o resíduo com água, secou-se e dissolveu-se em EtOH (10 ml). À solução adicionou-se HCl conc. (1 ml) e fez-se o refluxo da solução durante 6 horas. Evaporou-se a solução de reacção até à secagem para proporcionar um resíduo e dissolveu-se o resíduo em cloreto de metileno e água. Alcalinizou-se a solução com NaOH 1N e lavou-se a camada orgânica com água, secou-se, e evaporou-se até à secagem para proporcionar cristais.

A recristalização a partir de acetato de etilo - éter isopropílico proporcionou cristais incolores (0,88 g, 75%).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 1.21 (3H, t), 4.21 (2H, q), 4.83 (2H, s), 6.02 (2H, s), 7.02 (2H, d), 7.29-7.49 (5H, m), 7.58-7.79 (3H, m), 8.00 (1H, dd).

Exemplo 4

3-amino-2-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]amino-benzoato de metilo

Agitou-se uma mistura de 3-amino-2-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]amino-benzoato de etilo (5 g) e NaH (óleo 60%, 1,62 g) em metanol (50 ml), à temperatura ambiente, durante 24 horas. Concentrou-se a mistura de reacção até à secagem para proporcionar um xarope, que se verteu numa solução aquosa saturada de NaHCO₃ (100 ml). Extraiu-se a mistura com clorofórmio e lavou-se a camada orgânica com água, secou-se e evaporou-se até à secagem para proporcionar um produto cristalino. A recristalização a partir de acetato de etilo - hexano proporcionou cristais incolores (3,9 g, 82%), p.f. 106-108°C.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 3,81 (3H, s), 3.97 (2H, br s), 4.23 (2H, s), 6.40 (1H, s largo), 6.88-6.91 (2H, m), 7.34-7.55 (7H, m), 7.64 (1H, dt), 7.77 (1H, dd),

IV (KBr) cm⁻¹: 3410, 3350, 2225, 1695, 1485, 1470, 1290, 1200, 780, 760.

Exemplo de referência 3

2-(2-cloro-etil)-1-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)-metil]benzimidazol-7-carboxilato de metilo

A uma solução fria de 3-amino-2-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]benzoato de metilo (0,5 g) em CH₂Cl₂ (5 ml), adicionou-se cloreto de 3-cloro-propionilo (0,15 ml), gota a gota. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 30 minutos e, depois, concentrou-se até à secagem para proporcionar um resíduo. Dissolveu-se o resíduo em metanol (15 ml) contendo HCl concentrado (0,5 ml) e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 16 horas. Concentrou-se a solução

de reacção à secagem para proporcionar um resíduo, que se dissolveu em CH_2Cl_2 - H_2O . Alcalinizou-se a camada aquosa e depois extraiu-se. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se e evaporou-se até à secagem para proporcionar um xarope castanho claro (0,7 g, 100%).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3) δ : 3.37 (2H, t), 3.74 (3H, s), 4.09 (2H, t), 5.87 (2H, s), 7.00 (2H, d), 7.29 (1H, t), 7.39-7.81 (7H, m), 7.97 (1H, dd).

Pó incolor (1,1 g, 93%).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.14 (3H, s), 3.02-3.11 (2H, m), 3.16-3.25 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.86 (2H, s), 7.00 (2H, d), 7.28 (1H, t), 7.39-7.49 (4H, m), 7.58-7.78 (3H, m), 7.97 (1H, dd).

Exemplo de referência 4

1-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]-2-sec-butil-benzimidazol-7-carboxilato de etilo

Aqueceu-se uma mistura de 3-amino-2-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]amino-benzoato de etilo (1,1 g) e anidrido 2-metilbutírico (0,56 g) em piridina (2 ml), a 115°C, durante 15 horas. Fez-se a digestão da mistura de reacção com acetato de etilo (50 ml) e lavou-se a solução com água, secou-se, e evaporou-se até à secagem para proporcionar um xarope. Dissolveu-se o xarope em etanol (15 ml) contendo HCl concentrado (0,5 ml) e fez-se o refluxo da solução durante 3 horas. Depois da remoção do solvente, purificou-se o xarope resultante por cromatografia de coluna em gel de sílica para proporcionar um xarope amarelo claro (1,2 g, 92%).

RMN-¹H (90 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.40 (3H, d), 1.50-2.10 (1H, m), 4.17 (2H, q), 5.87 (2H, s), 6.97 (2H, d), 7.17-8.03 (9H, m).

IV (Puro) cm^{-1} : 2975, 2930, 2875, 2220, 1480, 1445, 1410, 1370, 1280, 1260, 1200, 1140, 1110, 1035, 760.

Exemplo de referência 5

1-[(2'-ciano-bi-fenil-4-il)metil]-2-isobutil-benzimidazol-7-carboxilato de etilo

Preparou-se este composto por um método semelhante ao do exemplo de referência 99.

Um xarope amarelo claro (quant.).

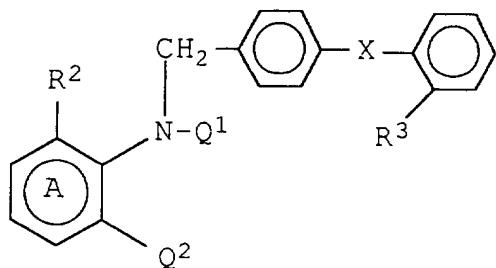
RMN- ^1H (90 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (6H, d), 1.20 (3H, t), 2.07-2.53 (1H, m), 2.80 (2H, d), 4.17 (2H, q), 5.83 (2H, s), 6.93 (2H, d), 7.13-8.00 (9H, m).

IV (puro) cm^{-1} : 2960, 2215, 1710, 1480, 1400, 1280, 1255, 1200, 1120, 760.

Lisboa, 24 de Maio de 1996

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula:



caracterizado por R^2 e R^3 serem independentemente um do outro um grupo susceptível de formar um anião ou um grupo que pode ser modificado num tal grupo, o anel A ser um anel de benzeno que possui opcionalmente, além do grupo representado por R^2 , outros substituintes, X representar a ligação do grupo fenileno e do grupo fenilo directamente ou através de um espaçador cuja cadeia atómica não contém mais do que 2 átomos, e

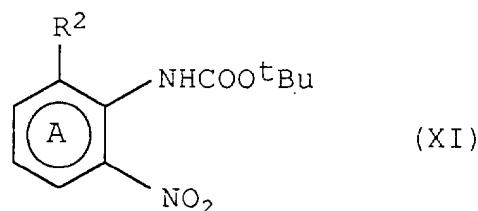
Q^2 ser $-NO_2$ ou $-NH_2$ quando Q^1 é H; ou

Q^2 ser $-NO_2$ quando Q^1 é $-COOTBu$, ou

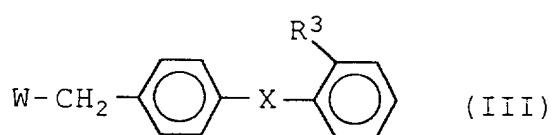
um seu sal.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser o 3-amino-2-[[(2'-cianobifenilil-4)metil]amino]benzoato de metilo.
3. Processo para a preparação de um composto de acordo com a

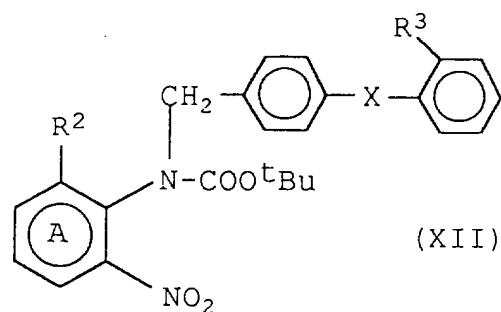
reivindicação 1 em que Q^1 é $-COOTBu$ e Q^2 é $-NO_2$, caracterizado por se fazer reagir o composto da fórmula (XI)



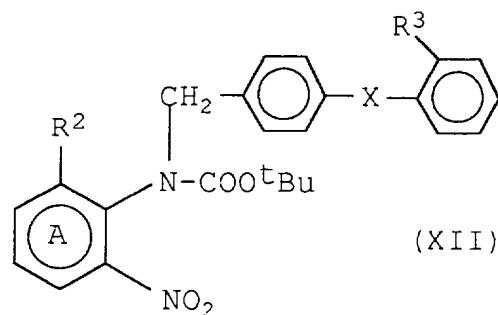
com um agente de alquilação da fórmula (III)



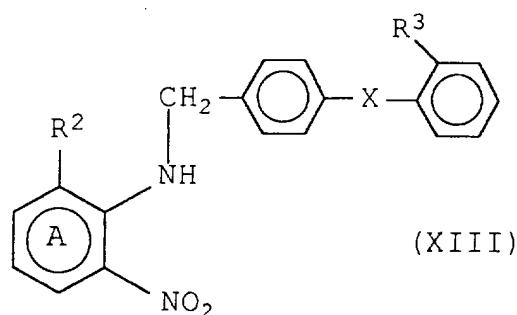
de forma a obter o composto da fórmula (XII) :



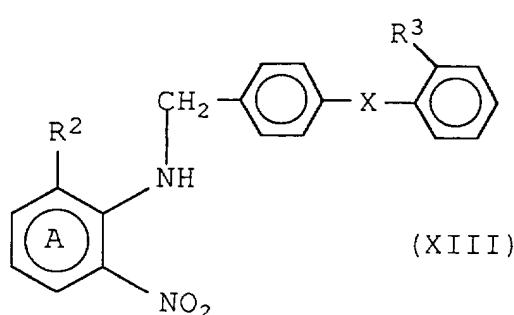
4. Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1 em que Q^1 é H e Q^2 é $-NO_2$, caracterizado por se eliminar o grupo protector $-COOTBu$ dum composto da fórmula (XII)



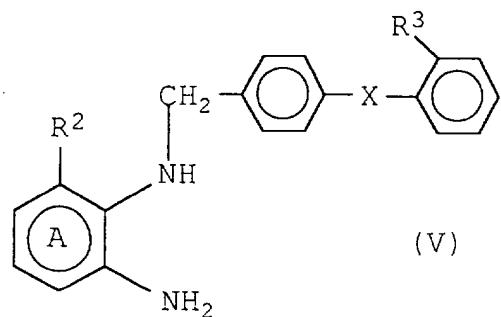
de fora a obter o composto da fórmula (XIII)



5. Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1 em que Q^1 é H e Q^2 é $-NH_2$, caracterizado por se reduzir um composto da fórmula (XIII)



com um redutor, de fora a obter o composto da fórmula (V)



6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o redutor ser níquel de Raney, cloreto estânico, ferro - ácido clorídrico ou hidrazina - cloreto férrico.

Lisboa, 24 de Maio de 1996.

REGISTRO OFICIAL DA PROPRIEDADE INIMENSUAL

