

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.624

REQUERENTE: LIPHA-Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique,
sociedade anônima, francesa, com sede em
115, Avenue Lacassagne, 69003 Lyon, França,

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de novos ariloxi-
-alquil-benzenos e de composições farmacêuti-
cas que os contêm"

INVENTORES: Gérard Moinet,
Thierry Imbert,
Dominique Marais,
Jean Louis Vidaluc,
Didier Mesangeau,

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

França, 10 de Outubro de 1989, sob o N.º.: 89.13607

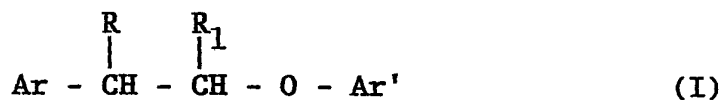
4

LIPHA - Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique

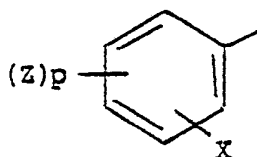
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS ARILOXI-ALQUIL-BENZENOS
E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novos ariloxi-alkil-benzenos e de composições farmacêuticas que os contêm.

Tem mais particularmente por objectivo novos fenoxi-etil-benzenos substituídos sobre um ou outro núcleo e especificamente os fenoxi-etilbenzenos substituídos de fórmula geral

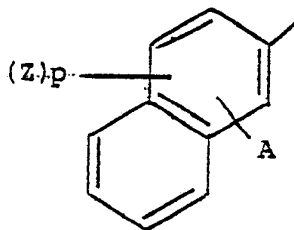


na qual Ar representa um radical aromático mono- ou bicíclico hidroxilado escolhido entre os derivados benzínicos de fórmula geral



na qual X representa um radical hidroxí livre, esterificado com um ácido carboxílico, sulfônico, fosfórico, ou sulfúrico, ou esterificado com um grupo alquilo inferior ou alcenilo inferior,

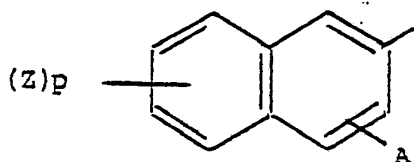
Z representa um substituinte escolhido no grupo constituído por um átomo de hidrogênio ou de halogéneo ou um grupo hidroxí, alcoxi inferior, aciloxi, fenil-alquilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior substituído por um (alquilo inferior)-oxicarbonilo ou hidroxí-carbonilo, uma cadeia de fórmula geral $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ na qual m representa um número inteiro compreendido entre 1 e 4, uma cadeia de fórmula geral $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{m'}\text{CH}_3$ na qual m' representa um número inteiro compreendido entre 1 e 4, um radical fenilo, fenoxi e um grupo carboxamido, eventualmente substituído por um ou dois radicais alquilo inferior e entre os derivados naftalênicos escolhidos no grupo constituído pelos compostos de fórmula geral



na qual A representa um grupo hidroxil livre, eterificado ou esterificado,

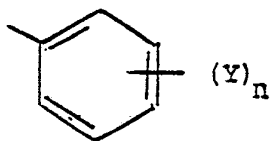
Z tem o significado definido antes e p representa um número inteiro compreendido entre 1 e 3

e os de fórmula geral



na qual A, Z e p têm os significados definidos antes,

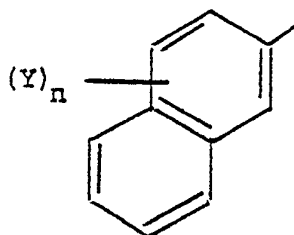
Ar' representa um radical aromático mono- ou bicíclico escolhido no grupo constituído pelos
- derivados benzênicos de fórmula geral



na qual Y representa um átomo de hidrogênio, ou de halogéneo ou um grupo alquilenodioxí, hidroxil, alcoxi inferior, aciloxil derivado de um ácido orgânico carboxílico, alquilo

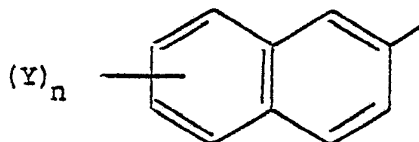
inferior, alquilo inferior substituído por um radical (alcoxi inferior)-carbonilo, uma cadeia oxo-alquilada de fórmula geral $\text{CO}(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ na qual m representa um número inteiro compreendido entre 1 e 4 e uma cadeia hidroxi-alquilada de fórmula geral $\text{CHOH}(\text{CH}_2)_{m'}-\text{CH}_3$ na qual m' representa um número inteiro compreendido entre 1 e 4,

- derivados naftalênicos escolhidos no grupo constituído pelos derivados de fórmula geral



na qual Y tem o significado definido antes e n representa um número inteiro compreendido entre 1 e 3

- e os derivados de fórmula geral

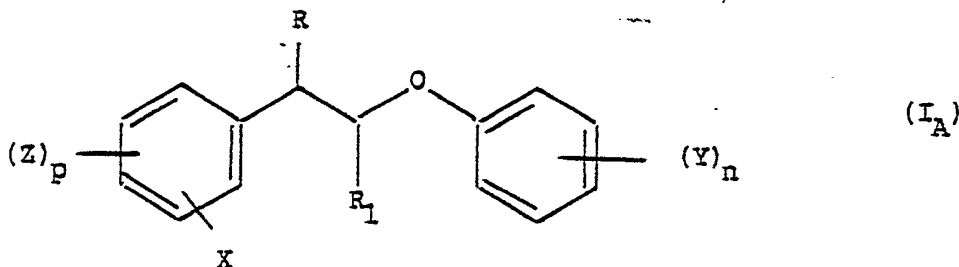


na qual Y tem o significado definido antes e n representa um número inteiro compreendido entre 1 e 3,

R representa um átomo de hidrogênio, um radical hidroxil, um átomo de oxigênio de uma função carbonilada ou um radical alquilo inferior,

R₁ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo inferior.

A presente invenção diz mais particularmente respeito aos fenoxietil-benzenos de fórmula geral



na qual X representa um radical hidroxil aciloxil cujo resto acilo deriva de um ácido carboxílico, sulfônico, fosfórico, sulfúrico e fosfórico, um grupo alcoxi inferior ou um grupo alceniloxil inferior,

Y representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um radical alquilenodioxil, hidroxil, alcoxi, aciloxil derivado

de um ácido orgânico substituído por um radical alcoxi-carbonilo, oxo-alquilo comportando pelo menos dois átomos de carbono, hidroxil-alquilo, alcoxi-carbonilo ou a cadeia alquilidénica de um ciclo aromático comportando 5 ou 6 anéis,

Z representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidroxil, alcoxi, alceniloxil, fenoxil, fenilalquilo inferior, alcoxi-carboniloxil, a cadeia alquilidénica de um homociclo carbonado saturado ou aromático comportando 5 ou 6 anéis, um radical alquilo inferior, alquilenodioxil, aciloxil, um átomo de halogéneo, um radical alcoxi-carbonilo, amino-carbonilo ou carboxil, n representa um número igual a 1, 2 ou 3 p representa um número igual a 0, 1 ou 2, R representa um átomo de hidrogénio, um radical hidroxil, um átomo de oxigénio de uma função cetona ou um radical alquilo inferior,

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo inferior.

A presente invenção compreende igualmente :

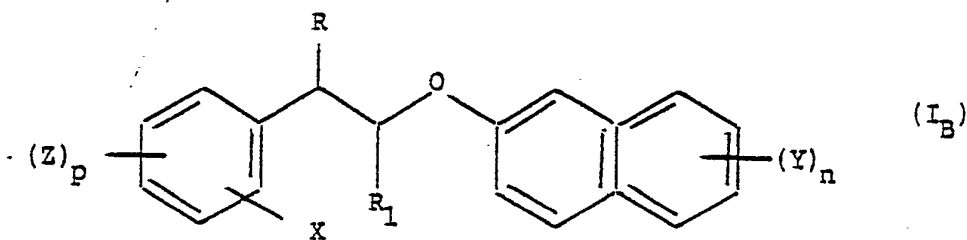
- a) As formas opticamente - activas dos compostos de fórmula geral I na qual os símbolos R ou R_1 não representam um átomo de hidrogénio e em que R ou R_1 representam um

grupo hidroxí ou um radical alquilo inferior.

- b) Os sais com um metal alcalino ou alcalino-terroso ou com uma base orgânica dos compostos de fórmula geral I quando o símbolo X representa um radical hidroxí esterificado com o ácido fosfórico ou sulfúrico ou os fenatos obtidos mediante neutralização da função fenol livre com uma base alcalina, alcalino-terrosa ou orgânica.

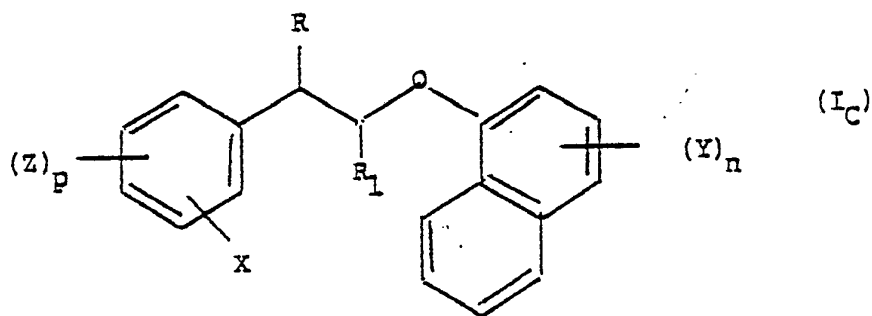
Entre os compostos de acordo com a presente invenção, pode-se citar igualmente os compostos correspondendo às seguintes fórmulas :

- os compostos correspondendo à fórmula geral



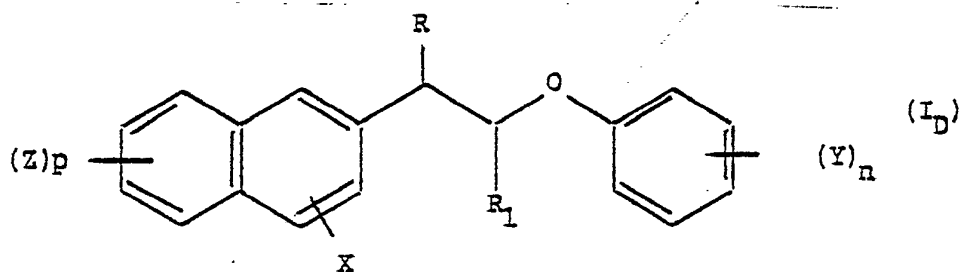
na qual Y, Z, R, R₁, n e p têm os significados definidos antes,

- os compostos correspondendo à fórmula geral



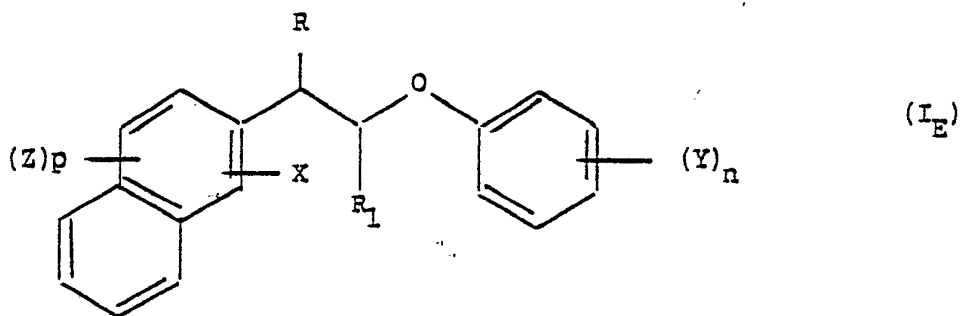
na qual Z, Y, R, R₁, X, n e p têm os significados definidos antes,

- os compostos correspondendo à fórmula geral



na qual Z, Y, R, R₁, X, n e p têm os significados definidos antes,

- os compostos correspondendo à fórmula geral



na qual R, R₁, X, Y, Z, n e p têm os significados definidos antes.

Entre os compostos de fórmula geral I, cita-se muito especialmente :

- o 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-2-fenoxi-etano,
- os fenatos metálicos ou orgânicos do 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etano,
- o 1-(2-hidroxi-5-carboxamido-fenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etano.

Na presente invenção a expressão alquilo inferior designa um radical hidrocarbonado comportando 1 a 6 átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada. Exemplos destes são butilo, butilo-terc., neopentilo, n-hexilo, metilo ou etilo.

Um radical alcoxi inferior comporta um radical alquilo definido anteriormente.

Entre os átomos de halogéneo, citam-se, mais particularmente, o flúor ou o cloro. Contudo, os derivados bromados e iodados são de um interesse equivalente.

Um radical alcenilo inferior é um radical hidrocarbonado comportando uma ligação dupla, com 2 a 6 átomos de carbono. Pode-se citar, como exemplo, radicais alcenilo, alilo, metalilo, 2-butenilo, isopropenilo ou 3-metil-butenilo.

Um radical alquilenodioxí comporta 1 a 4 átomos na cadeia alquilénica como, por exemplo, o radical metileno-dioxí ou etilenodioxí.

Quando o símbolo X e/ou o símbolo Y e/ou o símbolo Z representam um radical acilo, este pode derivar de um ácido alifático como um radical acetilo, propionilo, dipropilacetilo, succinoílo, ou de um ácido aromático, como um radical benzoílo 1-naftoílo, 2,6-dicloro-benzoílo, 3,4,5-trimetoxi-benzoílo, veratroílo, siringoílo, O-carbetoxi-siringoílo, acetil-salici-loílo, nicotinoílo, furoílo, ou de um ácido ariloxi-alcanoico como o ácido fenoxi-acético, o ácido diclorofenoxi-acético, o ácido p-clorofenoxi-isobutírico ou o ácido (2-tenoíl)-2,3-dicloro fenoxi-acético.

Um radical fenilalquilo inferior é um radical arilmonocíclico portador de uma cadeia hidrocarbonada comportando 1 a 6 átomos de carbono, de cadeia linear ou ramificada. Exemplos de tais radicais são o radical benzilo, fenil-etilo, α -metil-fenil-etilo, 2,6-diclorobenzilo ou 2,3,5-trimetoxi-benzilo.

Quando o símbolo Z ou o símbolo Y representam um radical alcoxi-carbonilo, trata-se de preferência de um etoxi-carbonilo, de um metoxi-carbonilo, de um isopropoxi-carbonilo ou de um butoxi terc.-carbonilo.

O símbolo Z pode igualmente representar uma cadeia alquil-carboxílica na qual o radical alquilo possui 1 a 4 átomos de carbono assim como os ésteres de alquilo destes como por exemplo um metoxi-carbonil-metilo, um etoxi-carbonil-metilo ou um etoxi-carbonil-etilo.

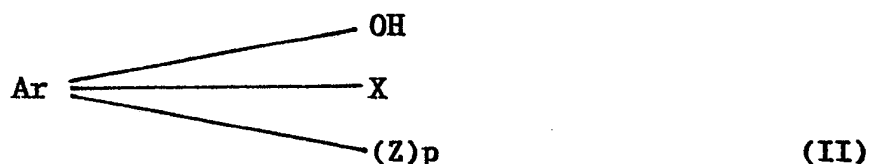
O símbolo Y pode também representar um grupo alquilo inferior, substituído por um grupo oxo ou um radical hidroxí. Um exemplo de tais substituintes é particularmente o radical acetilo ou hidroxí-etilo.

Quando os símbolos R e/ou R_1 representam um radical alquilo inferior, são de preferência um metilo ou um etilo.

De todos os compostos de fórmula geral I, os compostos actualmente preferidos são aqueles em que o símbolo X representa um radical hidroxí livre, esterificado ou eterificado na posição orto em relação à cadeia etiloxi e aqueles em que o símbolo Y representa um átomo de halogéneo e muito particularmente aqueles em que o símbolo Y representa um átomo de flúor.

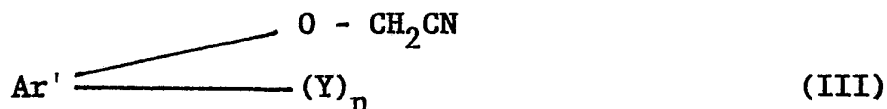
O significado do símbolo Z pode variar em proporções importantes. A natureza deste substituínte assim como o número de substituíntes representados pelo símbolo Z desempenha um papel pouco significativo.

A presente invenção diz igualmente respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se condensar um fenol de fórmula geral



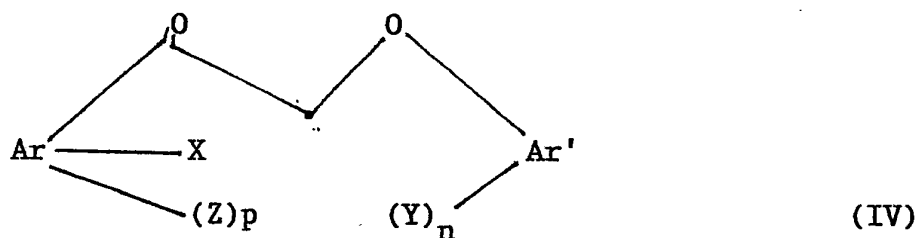
na qual Ar, X, Z e p têm os significados definidos antes,

com um aril-acetonitrilo de fórmula geral



na qual Y, Ar' e n têm os significados definidos antes,

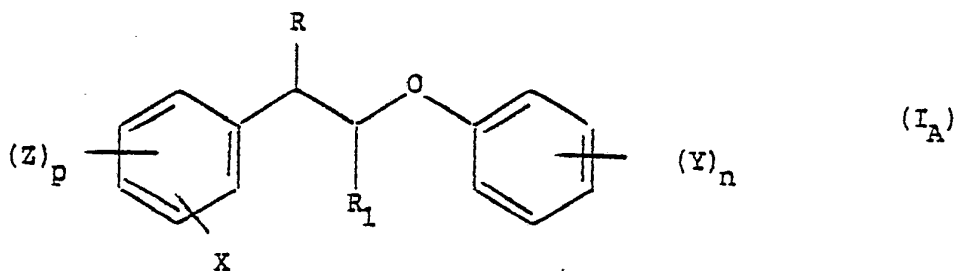
na presença de um catalisador ácido para se obter uma diaril-
-etanona de fórmula geral



na qual Z, Y, Ar, Ar', n e p têm os significados definidos
antes e X representa um radical hidroxí livre,

que se reduz, em seguida, mediante reacção com um hidreto misto
de metal alcalino na presença de um catalisador metálico ou
mediante reacção com um cloroformato de alquilo inferior seguida
de redução do composto formado intermediariamente com um boro-
-hidreto de metal alcalino para se obter um composto de fórmula
geral I.

A presente invenção diz igualmente respeito a um processo
para a preparação de compostos de fórmula geral I_A



na qual X representa um radical hidroxí, um radical aciloxi cujo resto acilo deriva de um ácido carboxílico, sulfônico, fosfônico, sulfúrico e do ácido fosfórico, um radical alcoxi inferior ou um radical alceniloxi inferior,

Y representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um radical alquilenodioxi, hidroxí, alcoxi, aciloxi derivado de um ácido orgânico substituído por um radical alcoxi-carbonilo, oxo, alquilo comportando pelo menos dois átomos de carbono, hidroxí-alquilo ou a cadeia alquilidênica de um ciclo aromático comportando 5 ou 6 anéis,

Z representa um átomo de hidrogênio ou um radical hidroxí, alcoxi, alceniloxi, fenoxí fenilalquilo inferior, alcoxi-carboniloxi, a cadeia alquilidênica de um homociclo carbonado saturado ou aromático comportando 5 ou 6 anéis, alquilo inferior, alquilenodioxi, aciloxi, um átomo de halogênio ou um radical amino-carbonilo,

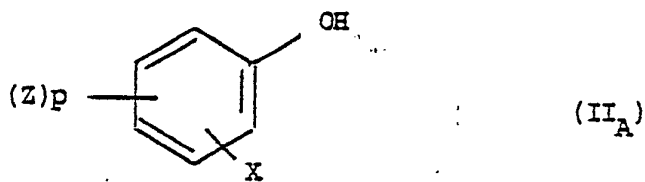
n representa um número igual a 1, 2 ou 3

p representa um número igual a 0, 1 ou 2

R representa um átomo de hidrogênio, um radical hidroxí, um átomo de oxigênio de uma função cetona ou um radical alquilo inferior, e

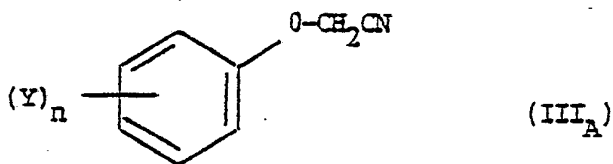
R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo inferior,

caracterizado pelo facto de se condensar um fenol de fórmula geral



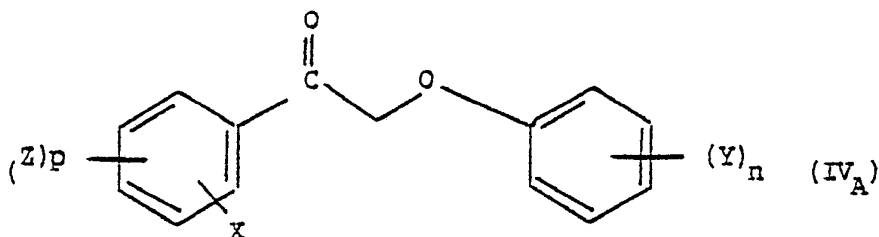
na qual X, Z e p têm os significados definidos antes,

com um fenoxi-aceto-nitrilo de fórmula geral



na qual Y e n têm os significados definidos antes,

na presença de um catalisador ácido, para se obter a etanona de fórmula geral



na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos antes e X representa um grupo hidroxil,

que se reduz, em seguida, para se obter o composto de fórmula geral I_A mediante acção de um hidreto misto de metal alcalino na presença de um catalisador metálico ou mediante reacção com um cloroformato de alquilo inferior seguida de redução do composto intermediário com um boro-hidreto de metal alcalino, que se pode submeter a uma alquilação mediante reacção com um reagente de alquilação em meio alcalino ou a uma acilação mediante reacção com um derivado funcional do ácido carboxílico, sulfônico, sulfúrico ou fosfórico.

O composto hidroxilado assim obtido pode submeter-se a uma alquilação mediante reacção com um reagente de alquilação em meio alcalino ou a uma acilação mediante reacção com um derivado funcional do ácido carboxílico ou sulfônico como um cloreto, um anidrido ou um anidrido misto.

Neste processo, o catalisador ácido é um ácido de Lewis como o trifluoreto de boro ou o cloreto de alumínio. A reacção efectua-se no seio de um dissolvente inerte como um dissolvente halogenado. Um dissolvente apropriado é por exemplo o dicloroetano.

A redução do composto cetónico de fórmula geral IV pode efectuar-se de acordo com os métodos clássicos da química (reacção de Clemmensen, reacção de Wolf-Kishner). Efectua-se da melhor maneira mediante reacção com um cloroformato de alquilo seguida de redução directa com um boro-hidreto de metal alcalino.

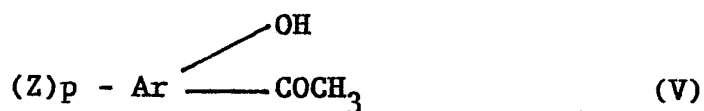
A acilação da função fenol efectua-se de preferência mediante reacção com um cloreto de ácido na presença de uma base orgânica como a trietilamina.

A alquilação da função fenol efectua-se em acetonitrilo como dissolvente inerte. O agente de alquilação é de preferência um sulfato ou um halogeneto de alquilo.

A sulfatação da função fenol efectua-se mediante reacção com o complexo anidrido sulfúrico-trietilamina ou o anidrido sulfúrico-piridina. A reacção efectua-se na presença de um agente alcalino como por exemplo um carbonato ou um hidróxido de metal alcalino. A fosfatação do fenol efectua-se em geral em duas etapas : clorofosforilação com um oxicloreto seguida de hidrólise do composto fosforodichloridrato que se formou como composto intermediário. Os derivados sulfúricos ou fosfóricos são facilmente salificáveis com um agente alcalino.

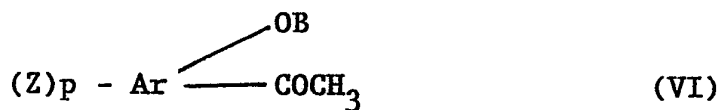
A presente invenção diz igualmente respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado

pelo facto de se bloquear a função fenol de uma hidroxí-acetofenona de fórmula geral



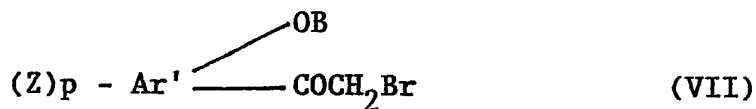
na qual Ar, Z e p têm os significados definidos antes e X representa um radical hidroxí livre,

com um reagente que se separe facilmente, de se submeter, depois, o fenol bloqueado de fórmula geral



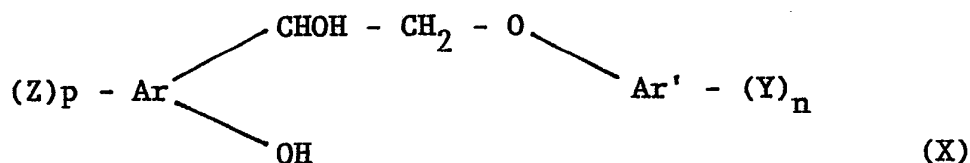
na qual B representa um radical que se separa facilmente e Z e p têm os significados definidos antes,

à acção de um agente de bromação para se obter uma α -bromo-cetona de fórmula geral



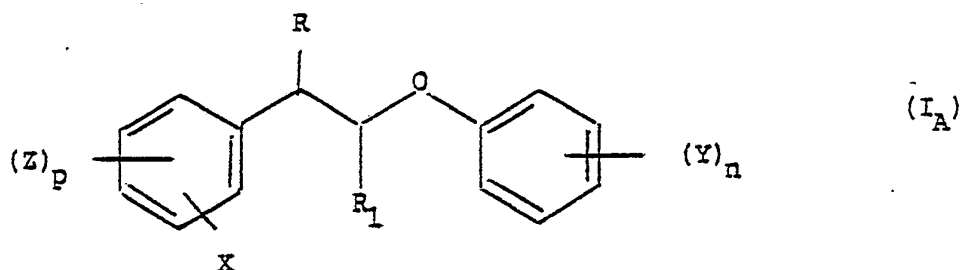
na qual Z, Ar e p têm os significados definidos antes,

que se faz reagir com um agente redutor para se obter o álcool correspondente de fórmula geral



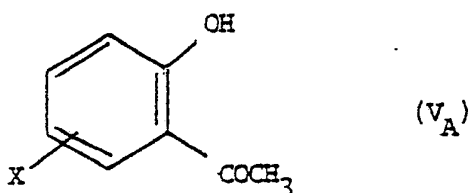
na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos antes e X representa um grupo hidroxil livre.

A presente invenção tem ainda por objectivo um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



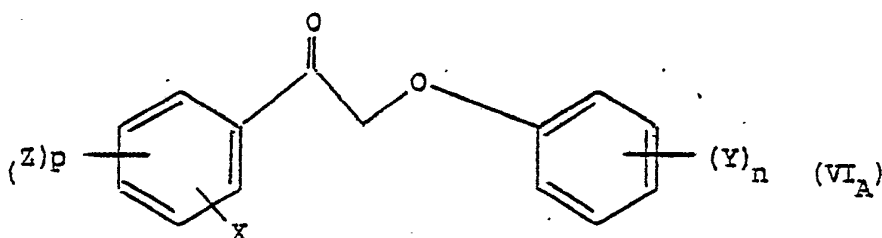
na qual Z, X, R, R₁, Y, n e p têm os significados definidos antes,

de acordo com o qual se bloqueia a função fenol de uma hidroxil-acetofenona de fórmula geral



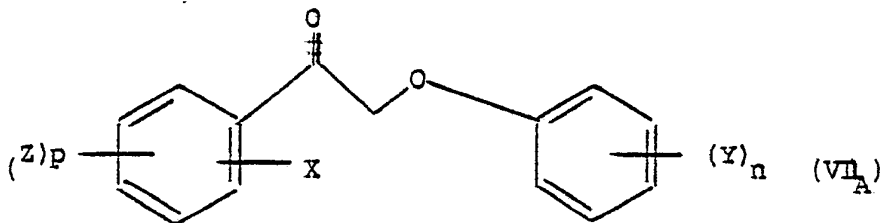
na qual X tem o significado definido antes,

com um reagente lábil e se submete depois o fenol bloqueado à acção de um agente de bromação, para se obter uma α -bromocetona, se condensa a cetona α -bromada assim obtida com um fenol para se obter uma fenoxietanona de fórmula geral



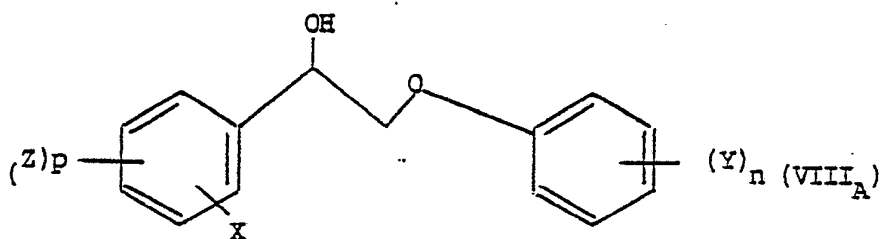
na qual Y, Z, n e p têm os significados definidos antes e X representa uma função fenol bloqueada,

que se submete depois a uma hidrogenação na presença de um catalisador metálico ou a uma acidólise da função fenol para se obter uma fenoxietanona de fórmula geral



na qual Y, Z, n e p têm os significados definidos antes e X representa um radical hidroxi,

que se reduz, depois, mediante reacção com um agente redutor para se obter o álcool correspondente de fórmula geral



na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos antes e X representa um radical hidroxi livre.

Neste processo, a reacção de bromação da acetofenona efectua-se com um agente de bromação como por exemplo o bromo na presença de cloreto de alumínio em éter ou o complexo bromo trietilamina em tetracloreto de carbono ou então ainda, o tribrometo de fenil-trimetil-anilínio (PTT) no seio de um dissolvente eterado como tetra-hidrofurano.

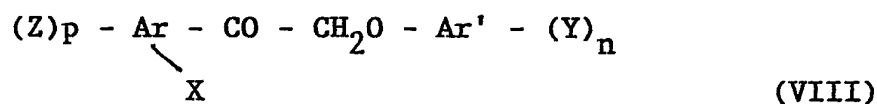
A condensação do derivado α -bromado com um fenol efectua-se na presença de um agente alcalino como por exemplo um carbonato de metal alcalino ou alcalino-terroso, no seio de um

dissolvente polar como por exemplo o acetonitrilo.

Submete-se o derivado de fórmula geral VI resultante a uma hidrogenólise com hidrogénio na presença de um catalisador metálico como a platina ou o paládio, eventualmente depositado sobre um suporte como o carvão ou o carbonato de cálcio. Pode-se, igualmente, submeter o derivado de fórmula geral VI a uma acidólise mediante refluxo de uma mistura de ácido clorídrico e de ácido acético.

Reduzem-se os intermediários cetónicos e particularmente os compostos de fórmula geral VII, a álcool mediante reacção com um hidreto misto de metal alcalino como o boro-hidreto de sódio ou o boro-hidreto de potássio no seio de um álcool como por exemplo o metanol ou o etanol.

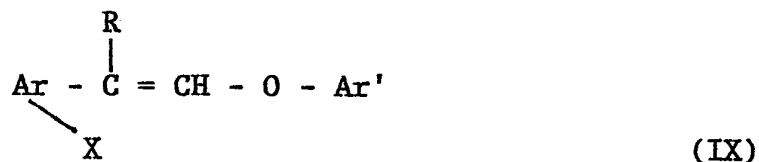
A presente invenção diz igualmente respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um radical alquilo inferior, caracterizado pelo facto de se submeter uma fenoxi-etanona de fórmula geral



na qual Z, Y, Ar, Ar', p e n têm os significados definidos antes

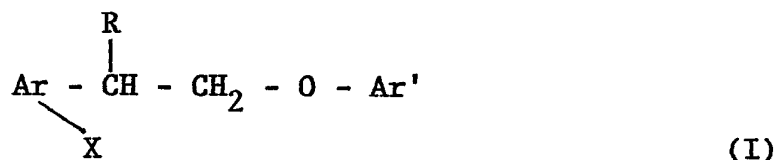
e X representa um radical hidroxil bloqueado,

à acção de um brometo de triarilalquilo-fosfónio de acordo com as condições da reacção de WITTIG para se obter um derivado etilénico de fórmula geral



na qual Z, Y, Ar, Ar', n e p têm os significados definidos antes, X representa uma função fenol bloqueada e R representa um radical alquilo inferior,

que se submete a uma hidrogenação na presença de um catalisador metálico para se obter o composto α -alquilado de fórmula geral



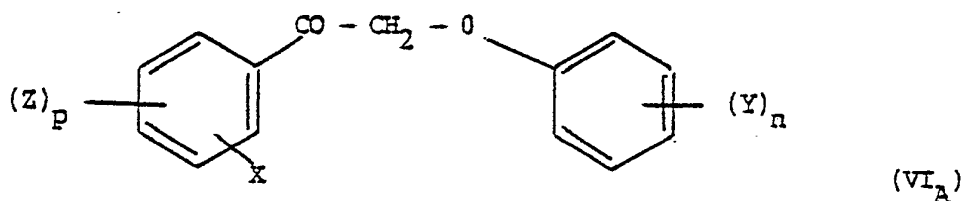
na qual Z, Y, Ar, Ar', n e p têm os significados definidos antes, X representa um grupo hidroxil livre e R representa um radical alquilo inferior,

que se pode, eventualmente, submeter a uma alquilação ou a uma acilação de acordo com as condições definidas anteriormente.

A reacção de Wittig sobre o composto de fórmula geral VIII efectua-se de preferência na presença de um alcoolato de metal alcalino como o amilato terc. de potássio ou o butilato terc. de sódio ou então ainda na presença de um alquil-lítio como o butil-lítio.

Submete-se o derivado etilénico de fórmula geral IX a uma hidrogenação na presença de um metal nobre como por exemplo o paládio para se obter um derivado saturado de fórmula geral I.

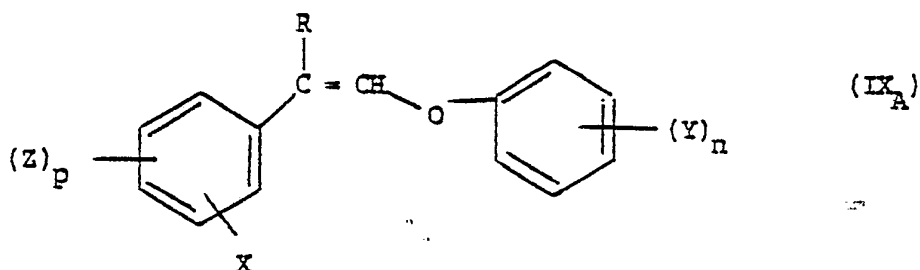
A presente invenção diz igualmente respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I_A na qual o símbolo R representa um radical alquilo inferior, em que se faz reagir um composto de fórmula geral



na qual Y, Z, n e p têm os significados definidos antes e X representa uma função fenol bloqueada.

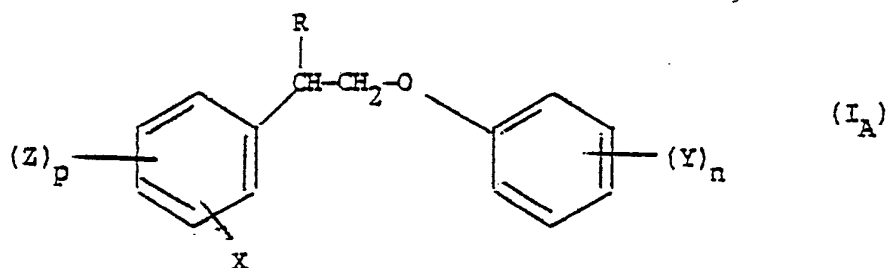
com um brometo de triaril-alquil-fosfónico de acordo com as condições da reacção de Wittig para se obter um derivado etilénico

de fórmula geral



na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos antes, X representa uma função fenol bloqueada e R representa um radical alquilo inferior,

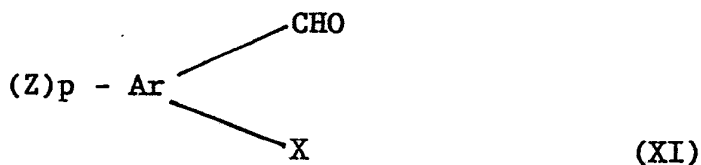
que se submete a uma hidrogenação na presença de um catalisador metálico para se obter um composto α -alquilado de fórmula geral



na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos antes, X representa um radical hidroxí e R representa um radical alquilo inferior,

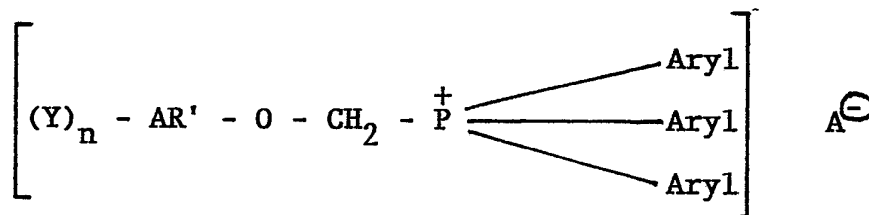
que se pode, eventualmente, submeter uma alquilação ou acilação de acordo com as condições definidas anteriormente.

A presente invenção diz igualmente respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se submeter um benzaldeído substituído de fórmula geral



na qual Z, p e Ar têm os significados definidos antes e X representa uma função fenol bloqueada,

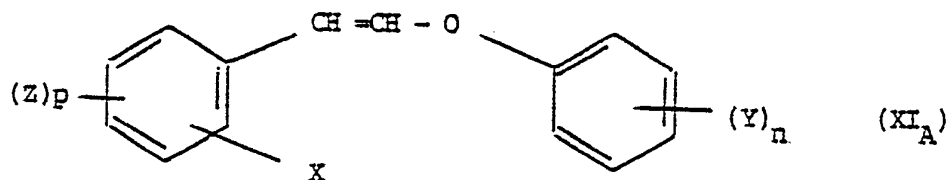
à acção de um sal de triaril-fenoxi-metil-fosfónio de fórmula geral



na qual Y, Ar' e n têm os significados definidos antes e A representa um anião derivado de um ácido inorgânico não reactivo,

na qual Z e p têm os significados definidos antes e X representa uma função fenol bloqueada,

à acção de um sal de triarilfenoxi-metil-fosfônio de acordo com as condições da reacção de WITTIG para se obter um derivado etilénico de fórmula geral

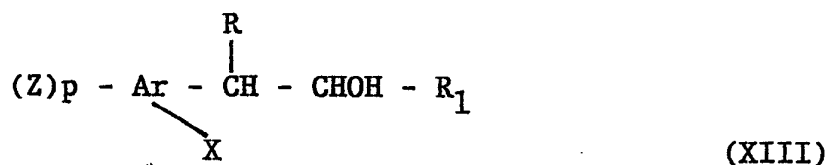


na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos antes e X representa uma função fenol bloqueada,

que se submete a uma hidrogenação com hidrogénio na presença de um catalisador metálico, para se obter um composto de fórmula geral I_A.

Neste processo, quando o símbolo Z representa um substituinte sensível à hidrogenação como por exemplo um substituinte benziloxi, a hidrogenólise leva ao mesmo tempo, à redução ou à libertação da referida função.

A presente invenção compreende igualmente um outro processo para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se bloquear as funções reactivas de um hidroxiaril-
-etanol de fórmula geral



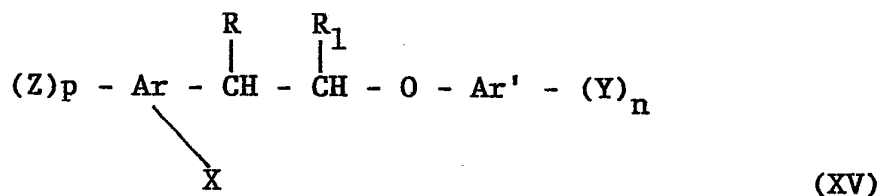
na qual Z, Ar, Ar', R e R₁ têm os significados definidos antes e X representa um radical hidroxilo livre,

com um reagente facilmente separável, de se fazer reagir depois o derivado assim bloqueado com um fenol de fórmula geral XIV



na qual Y, n e Ar' têm os significados definidos antes,

para se obter um fenoxietil-benzeno de fórmula geral

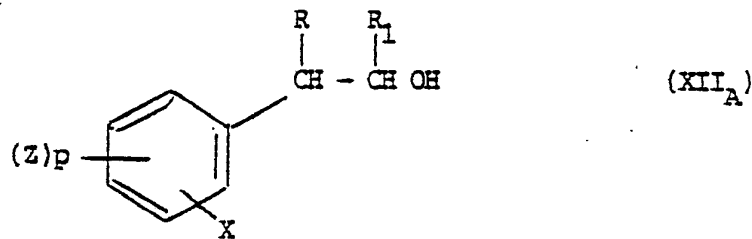


na qual Z, Y, Ar, Ar', n e p têm os significados definidos antes,

R e R₁, independentemente um do outro, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo inferior e X representa um radical hidroxil bloqueado,

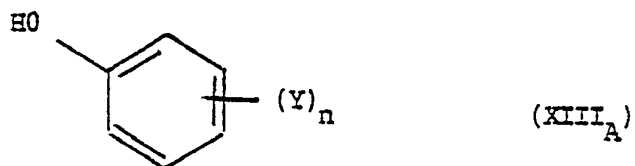
do qual se liberta a função hidroxil mediante reacção com um agente alcalino para se obter um composto de fórmula geral I.

A presente invenção diz igualmente respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I_A caracterizado pelo facto de se bloquear as funções reactivas de um hidroxil-fenil-etanol de fórmula geral



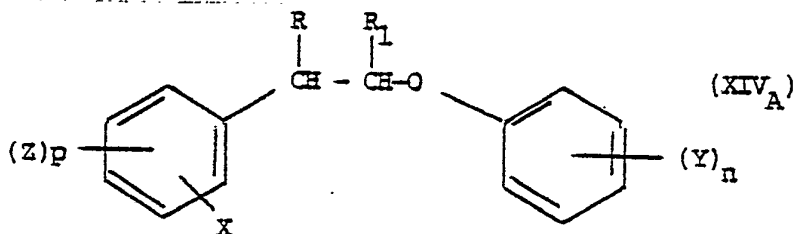
na qual Z e p têm os significados definidos antes, X representa um radical hidroxil e R e R₁ representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo inferior,

com um reagente que se separe facilmente, de se fazer reagir o derivado bloqueado com um fenol de fórmula geral



na qual Y e n têm os significados definidos antes,

para se obter um fenil-etoxi-fenilo de fórmula geral

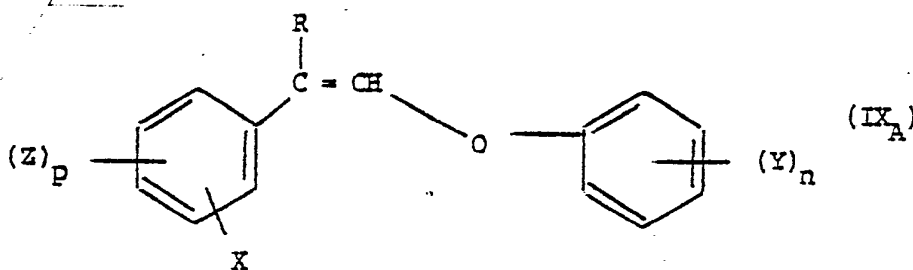


na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos antes, R e R₁ representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo inferior e X representa um radical hidroxí bloqueado,

de se libertar depois a função hidroxí mediante reacção com um agente alcalino para se obter um composto de fórmula geral I_A.

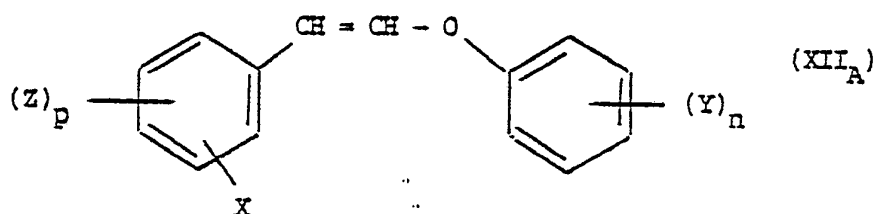
Neste processo, o grupo protector é de preferência um derivado funcional do ácido alquil-sulfónico ou do ácido arilsulfónico como o ácido metano-sulfónico e a libertação das funções bloqueadas efectua-se mediante reacção com um hidroxido de metal alcalino em meio aquoso.

A presente invenção diz igualmente respeito a novos compostos, os compostos intermediários formados durante a síntese, e particularmente os derivados etilénicos de fórmula geral



na qual Z, Y, X, R, n e p têm os significados definidos antes,

e os derivados etilénicos de fórmula geral



na qual Z, Y, X, p e n têm os significados definidos antes.

Os compostos de fórmula geral I possuem propriedades farmacológicas muito interessantes e particularmente propriedades diuréticas, anti-hipertensivas, anti-agregantes plaquetárias e anti-lipoxigenase.

Estas propriedades vasculares são originais visto que o seu sítio de acção não é exclusivamente renal. Os compostos de acordo com a presente invenção inibem a contracção induzida pela noradrenalina e pelo potássio.

Estes resultados implicam a existência de um sítio de acção extra-renal, provavelmente vascular, no mecanismo de acção anti-hipertensiva dos compostos de fórmula geral I. Os resultados farmacológicos obtidos permitem pensar que a acção dos compostos de fórmula geral I passa pelo movimento intracelular do cálcio

na parede muscular dos vasos.

Devido às suas propriedades farmacológicas, os compostos de acordo com a presente invenção encontram utilização em terapêutica como medicamento anti-agregante plaquetário ou como medicamento anti-hipertensor.

Para estes fins, são utilizados sob a forma de composições farmacêuticas que comportam como ingrediente activo pelo menos um composto de fórmula geral I em associação ou em mistura com um excipiente ou um veículo inerte, não tóxico, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Para utilização em terapêutica, apresentam-se sob uma das formas farmacêuticas apropriadas para a administração por via parenteral, digestiva, rectal, permucosa ou transcutânea.

Para este efeito pode-se citar as soluções ou suspensões injectáveis apresentadas em ampolas, em frascos multi-doses ou em seringas auto-injectáveis, os comprimidos simples ou revestidos, as drageias, as gélulas, os pós, os supositórios, os solutos em um dissolvente polar ou então ainda as preparações para uso transdérmico.

Os excipientes que convêm para tais administrações são os derivados da celulose ou a celulose micro-cristalina, os carbo-

natos alcalino-terrosos, o fosfato de magnésio, os amidos modificados ou a lactose.

Para uso rectal, a manteiga de cacau ou os estearatos de polietileno-glicol são os excipientes preferidos.

Para uso parenteral, a água, as soluções aquosas, o soro fisiológico e a solução de glucose são os veículos mais comodamente utilizados.

A posologia pode variar entre limites afastados em função da gravidade da doença hipertensiva, da idade e do peso do indivíduo e da via de administração.

Regra geral, a posologia unitária poderá estar compreendida entre 1 e 200 mg por toma e a posologia diária poderá estar compreendida entre 2 e 500 mg.

A administração será modulada de preferência em virtude da duração da acção dos compostos de fórmula geral I.

Os exemplos seguintes ilustram o processo de acordo com a presente invenção sem contudo o limitarem de modo algum :

EXEMPLO I1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etano

(processo de síntese A)

Estádio A : 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etanona

A uma solução de 32,2 g (0,27 mole) de tricloreto de boro em dicloroetano (200 ml) a 0°C, adicionam-se sucessivamente uma solução formada por 28,4 g (0,23 mole) de 4-metoxi-fenol em 100 ml de dicloroetano, 36,6 g (0,24 mole) de fenoxi-acetonitrilo e depois 15,2 g (0,11 mole) de cloreto de alumínio sob agitação. Mantém-se a mistura reaccional sob agitação durante 20 horas à temperatura ambiente. Após hidrólise em meio ácido durante 30 minutos e extracção, obtêm-se, após cristalização em metanol, 26 g (ou seja um rendimento de 44%) de fenoxi-acetofenona. O composto puro funde a 128°C.

Estádio B : 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etano

Adicionam-se a 0°C 6,4 g (0,058 mole) de cloroformato de etilo a uma solução de 12,8 g de 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etanona obtida no estádio A em 100 ml de tetra-hidrofurano na presença de 6 g (0,058 mole) de trietilamina. Depois de 1 hora de contacto sob agitação à temperatura ambiente, filtra-se o cloridrato de trietilamina formado e introduz-se o filtrado, gota a gota, em uma solução de 5,6 g (0,15 mole) de

boro-hidreto de sódio em 50 ml de água a 5°C, durante 45 minutos. Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora e 30 minutos, despeja-se o meio em gelo, submete-se a uma hidrólise ácida com ácido clorídrico e extrai-se depois com éter. Após destilação do dissolvente, obtêm-se 8,4 g de composto purificado mediante destilação sob pressão reduzida (rendimento 69%) P.F. 170°C.

EXEMPLO II

1-(2-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etano

A 4 g de 1-(2-hidroxi-fenil)-2-fenoxi-etano (0,032 mole) e 16 g de carbonato de potássio (0,117 mole) em 100 ml de acetoni-trilo adicionam-se 4,9 g (0,039 mole) de sulfato de metilo e leva-se a refluxo durante 5 horas. Após evaporação e extração, obtêm-se 5,6 g (rendimento 80%) de derivado 2-metoxilado sob a forma de um composto oleoso.

EXEMPLO III

1-(2-acetoxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etano

Adicionam-se a 4 g (0,016 mole) de 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-2-fenoxi-etano 1,5 g (0,019 mole) de cloreto de acetilo e 2 g (0,019 mole) de trietilamina em via de acetilação. Após agitação durante 1 hora à temperatura ordinária, extraiu-se o meio reaccional para se obter 4 g, ou seja 85%, de derivado 2-acetoxilado.

EXEMPLO IV

Sal de potássio do 1-(2-sulfitoxi-fenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etano.

Em um balão de três tubuladuras sob atmosfera de árgon, introduzem-se 6,53 g (0,47 mole) de carbonato de potássio e 10 g (0,43 mole) de 1-(2-hidroxifenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etano em 100 ml de acetonitrilo. Agita-se durante 30 minutos a 40°C e adicionam-se, depois, 8,97 g (0,645 mole) do complexo [SO₃ trimetilamina]. Após agitação, arrefece-se o meio reaccional e o sulfato formado precipita. Após filtração, obtêm-se 6,5 g de um composto sólido branco.

P.F. : 163°C

Rendimento : 42%

EXEMPLO V

1-(2-fosfoniloxi-fenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etano

Estádio A : 2-[(4-fluorofenoxi)-etil]-fenil-fosforodícloridrato

Dissolvem-se 10 g (0,043 mole) de 1-(2-hidroxifenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etano em 36 g de POCl₃ (0,235 mole) e aquece-se a refluxo durante 2 horas e 30 minutos na presença de 0,1 g de cloreto de Alumínio. Concentra-se o meio reaccional e dilui-se depois. O fosfonato formado destila P.E 0,25 = 210-220°C. Obtêm-se deste modo 9,71 g de um composto oleoso (rendimento : 64%).

Estádio B: Hidrólise do fosforodichloridrato

Hidrolisam-se 4 g (0,11 mole) de fosforodichloridrato em 10 ml de água sob agitação a 80°C. Mantém-se a mistura reaccional sob agitação durante 3 horas. Concentra-se em seguida sob vazio até à secura. Mediante trituração em éter de petróleo, obtém-se um composto sólido branco com um peso de 3,1 g.

(Rendimento : 86%) P.F. : 80-82°C.

EXEMPLO VI

1-(2-hidroxifenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etanol

(processo B)

Estádio A : 1-(2-benziloxi-fenil)-2-bromoetanova

Dissolvem-se 250 g (1,1 mole) de 2-benziloxiacetofenona em 1 litro de tetra-hidrofurano anidro. Arrefece-se até 0°C e introduzem-se então, em pequenas quantidades, 500 g (1,32 mole) de tribrometo de fenil-trimetil-anilínio, durante 4 horas. Filtra-se o precipitado. Evapora-se a mistura reaccional até à secura e utiliza-se o resíduo tal e qual para a continuação da síntese.

Peso : 34 g aproximadamente Rendimento : 70%

Estádio B : 1-(2-benziloxifenil)-2-fenoxi-etanona

Adicionam-se a 125 g do derivado α -bromado anterior 57 g (0,61 mole) de fenol e 283 g (2 moles) de carbonato de potássio em acetonitrilo e leva-se a refluxo durante 2 horas. Após filtração dos sais inorgânicos e evaporação do dissolvente, retoma-se com dicloroetano, lava-se com uma solução de hidróxido de sódio N e depois com água até à neutralidade das águas de lavagem. Seca-se em seguida e evapora-se depois o dissolvente para se obter 104 g de derivado fenoxibenzilado.

P.F. : 141°C Rendimento : 80%

Estádio C : 1-(2-hidroxi-fenil)-2-fenoxi-etano

Submetem-se 52 g (0,164 mole) de derivado fenoxibenzilado do estágio B a uma hidrogenação sob atmosfera de hidrogénio em etanol (1 000 ml) na presença de 3 g de carvão paladiado a 10%. Após absorção do hidrogénio, separa-se o catalisador mediante filtração, evapora-se o etanol e cristaliza-se o resíduo seco para se obter 34,7 g de derivado fenólico.

O rendimento é de 92% - P.F. : 120°C.

Estádio D : 1-(2-hidroxifenil)-2,4-fluorofenoxi)-etanol

A uma solução de 5 g (0,02 mole) de 1-(2-hidroxi-fenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etanona em etanol arrefecido a 0°C, adiciona-se, pouco a pouco, 0,760 g (0,02 mole) de boro-hidreto de

sódio. Após voltar à temperatura ambiente, ao fim de uma hora, concentra-se o meio reaccional, despeja-se sobre gelo e codifica-se depois até pH 4 e extrai-se com éter para se obter 4,5 g do derivado hidroxi-etilado sob a forma de um composto oleoso.

Rendimento : 90%.

EXEMPLO VII

2-(2-hidroxifenil)-3-fenoxi-propano

A uma solução de 53,5 g de brometo de trifenil-metil-fosfônio em 500 ml de tetra-hidrofurano sob atmosfera de argon, adicionam-se 112,5 ml de uma solução 1,6 M de butil-lítio em hexano à temperatura ambiente. Após 4 horas de agitação, despeja-se, gota a gota, a 1-(2-benziloxifenil)-2-fenoxi-etanona em solução em tetra-hidrofurano e aquece-se a refluxo durante uma noite.

Após concentração do dissolvente, despeja-se a mistura reaccional em água e extrai-se com éter. Após evaporação do dissolvente, submete-se o resíduo a uma cromatografia-luminosa ("flash-chromatography") sobre sílica com a mistura de eluentes : éter de petróleo/éter isopropílico 90:10 para se obter 37 g de derivado propênico. P.F. : 57°C.

Submetem-se 24 g de derivado propênico a uma hidrogenólise, sob atmosfera de hidrogênio, na presença de carvão paladiado a

10% de paládio em 400 ml de etanol sob agitação vigorosa, à pressão atmosférica e a 50°C durante 20 horas.

Após separação do catalisador mediante filtração e evaporação do filtrado, isolam-se 16 g de 2-(2-hidroxifenil)-3-fenoxi-propano.

Rendimento : 75%.

EXEMPLO VIII

1-(3-metoxi-4-hidroxi-fenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etano

- Preparação do éter (clorometil)-(4-fluorofenoxi)

Aquecem-se 59 g (0,47 mole) de 4-fluoroanisol com 97 g (0,47 mole) de pentacloreto de fósforo a 120°C durante 2 horas, depois eleva-se a temperatura até 140°C e depois até 160°C à medida que o PCl₃ destila. Deixa-se ainda durante 2 horas a esta temperatura uma vez terminada a destilação do PCl₃ e destila-se depois sob pressão reduzida (15 mmHg) à temperatura de 100°C para se obter 47 g de derivado clorado.

Rendimento : 75%.

- Preparação do cloreto de trifenil-(4-fluorofenoximetil)-fosfônio.

Introduzem-se em 300 ml de benzeno 42 g do derivado cloro-

metilado (0,26 mole) e 81 g de trifenilfosfina e lava-se a mistura reaccional a refluxo durante uma noite. Após evaporação do benzeno cristaliza-se o sal de fosfônio do éter.

Obtêm-se deste modo 62 g de composto P.F. : 248°C

O rendimento é de 57%.

Estádio A : 1-(3-metoxi-4-benziloxifenil)-2-(4-fluorofenoxi)-eteno.

Dissolvem-se 12,2 g (0,029 mole) de cloreto de (4-fluorofenoxi-metil)-trifenilfosfônio em 100 ml de tetra-hidrofurano e arrefece-se depois a -78°C sob atmosfera de ârgon.

Adicionam-se, gota a gota, 16 ml de uma solução 1,6 M (ou seja 0,026 mole) de butil-lítio em hexano. Após 1 hora a esta temperatura, adicionam-se 5 g (0,02 mole) de 3-metoxi-4-benziloxi-benzaldeído e deixa-se depois voltar à temperatura ambiente, no decurso de duas horas. Despeja-se em gelo, acidifica-se até pH 4 e extrai-se com éter. Após evaporação do dissolvente, filtra-se o resíduo sobre sílica e obtêm-se 6,2 g (86%) de fenoxieteno.

Estádio B : 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2-(2-fluorofenoxi)-etano

Introduzem-se 8,2 g (0,0225 mole) de derivado fenoxi-etênico em um recipiente para se submeter a uma hidrogenação sob atmosfera de hidrogênio em etanol, na presença de 2 g de carvão

paladiado a 10%.

Mantém-se sob agitação vigorosa durante 12 horas. Após filtração do catalisador e evaporação do filtrado, submeter-se o resíduo a uma cromatografia sobre sílica eluindo com a mistura éter de petróleo/acetato de etilo a 90:10, para se obter, após evaporação do dissolvente, 3,5 g de derivado saturado sob a forma de um composto oleoso.

Rendimento : 60%.

EXEMPLO IX (método D)

1-(3-hidroxifenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etano

Estádio A : 1-(2-metano-sulfoniloxi)etil)-3-metano-sulfoniloxi-
-benzeno.

Adicionam-se a 29 g (0,21 mole) de (3-hidroxifenil)-etanol em piridina anidra, a 0°C, 41 ml (0,525 mole) de cloreto de metano-sulfonilo, gota a gota, sob agitação.

Após voltar à temperatura ambiente durante 1 hora e 30 minutos, despeja-se o meio reaccional sobre gelo. Acidifica-se depois o extracto com cloreto de metileno. Lava-se com água até à neutralidade, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura. Obtêm-se deste modo 53 g de dimetano-sulfonato.

Rendimento : 86%.

Estádio B : 1-(3-metano-sulfoniloxifenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etano

Introduz-se em 350 ml de acetona uma mistura formada por 53 g (0,18 mole) do dimetano-sulfonato do estágio A, 24,4 g (0,217 mole) de 4-fluorofenol e 28,8 g (0,217 mole) de carbonato de potássio. Leva-se a refluxo sob agitação durante 9 horas. Filtram-se em seguida os sais inorgânicos e evapora-se o filtrado. Retoma-se o resíduo com água e esgota-se depois com éter. Separaram-se as fases orgânicas, lavam-se com hidróxido de sódio e depois com água até à neutralidade e secam-se sobre sulfato de sódio. Evapora-se até à secura para se obter 46 g de resíduo (83%) de (3-metil-sulfoniloxifenil)-2-(4-fluoro-fenoxi)-etano suficientemente puro para continuar a síntese.

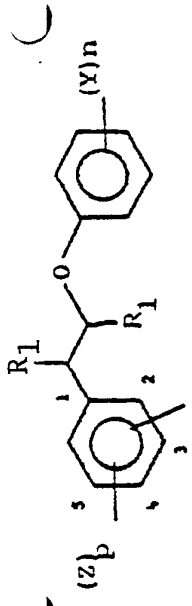
Estádio C : 1-(3-hidroxifenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etano

Efectua-se a saponificação de 46 g (0,148 mole) de metano-sulfonato do estágio B a refluxo em 1 000 ml de hidróxido de sódio 2 N durante 16 horas. Após arrefecimento, acidifica-se com ácido clorídrico 5 N, esgota-se com éter e seca-se sobre sulfato de sódio.

Evapora-se e obtêm-se 25 g de composto bruto comportando 3-hidroxi-estireno. Mediante cromatografia Flash e eluição com uma mistura de éter de petróleo/éter isopropílico a 80:20, obtêm-se 11,68 g de (3-hidroxi-fenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etano

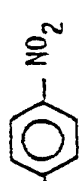

puro sob forma cristalizada. P.F. : 64°C.

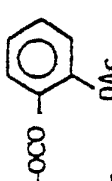
Os compostos seguintes correspondendo à fórmula geral I prepararam-se de acordo com um dos métodos de síntese A, B, C ou D. As suas constantes estão reunidas no quadro VI, a seguir.



QUADRO VI

Ex	(Z) _p	(Y) _n	X	R	MÉTODO	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %			ENCONTRADA %		
									C	H	N	C	H	N
12	H	H	2-OCH ₃	H	A	C ₁₄ H ₁₄ O ₂	214,267	45	78,48	6,59	-	78,42	6,55	-
13	H	H	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₆ H ₁₆ O ₃	256,304	Óleo	74,98	6,29	-	74,86	6,21	-
14	H	H	2-OCH ₂ CH ₃	H	A	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	270,331	Óleo	75,53	6,71	-	75,56	6,68	-
15	H	H	2-OCO 	H	A	C ₁₈ H ₂₀ O ₃	284,358	Óleo	76,03	7,08	-	76,01	7,13	-
16	H	H	2-O 	H	A	C ₁₇ H ₁₈ O ₂	254,330	Óleo	80,28	7,13	-	80,10	7,02	-
17	H	H	2-OCH ₃	H	A	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	228,294	Óleo	78,91	7,06	-	78,77	6,97	-
18	H	H	2-OCO 	H	A	C ₂₁ H ₁₈ O ₃	318,375	72	79,22	5,69	-	79,28	5,66	-
19	H	H	2-OCO 	H	A	C ₂₂ H ₂₀ O ₄	348,40	48	75,84	5,78	-	75,85	5,72	-
20	H	H	2-OCO 	H	A	C ₂₁ H ₁₇ ClO ₃	352,817	56	71,49	4,88	-	71,26	4,69	-
21	H	H	2-OCO 	H	A	C ₂₂ H ₂₀ O ₄	348,402	54	75,84	5,78	-	75,65	5,82	-
22	H	H	2-OCO 	H	A	C ₂₂ H ₁₉ ClO ₄	382,844	70	69,02	5,00	-	69,10	5,10	-

EX	(Z) _P	(Y) _n	X	R	MÉTODO	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %			ENCONTRADA %		
									C	H	N	C	H	N
23	H	II	2-OSO ₂ CH ₃	II	Λ	C ₁₅ H ₁₆ O ₄ S	292,353	68	61,62	5,51	-	61,85	5,68	-
24	5-OCH ₃	4-F	2-OH	II	Λ	C ₁₅ H ₁₅ FO ₃	262,285	60	68,69	5,76	-	68,56	5,70	-
25	5-OCH ₃	4-F	2-OCOCH ₃	II	Λ	C ₁₇ H ₁₇ FO ₄	304,323	Óleo	67,09	5,63	-	67,03	5,59	-
26	5-OCH ₃	4-C1	2-OH	II	Λ	C ₁₅ H ₁₅ ClO ₃	278,735	86	64,64	5,42	-	64,49	5,50	-
27	5-OCH ₃	4-C1	2-OCOCH ₃	II	Λ	C ₁₇ H ₁₇ ClO ₄	320,773	Óleo	63,65	5,34	-	63,41	5,18	-
28	5-OCH ₃	II	2-OH	II	Λ	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	244,293	59	73,75	6,60	-	73,63	6,69	-
29	5-OCH ₃	II	2-OCOCH ₃	II	Λ	C ₁₇ H ₁₈ O ₄	286,331	Óleo	71,31	6,33	-	71,40	6,35	-
30	II	4-F	2-OH	II	Λ	C ₁₄ H ₁₃ FO ₂	232,259	Óleo	72,40	5,64	-	72,26	5,82	-
31	II	4-F	2-OCOCH ₃	II	Λ	C ₁₆ H ₁₅ FO ₃	274,296	Óleo	70,06	5,51	-	69,89	5,40	-
32	II	4-C1	2-OH	II	Λ	C ₁₄ H ₁₃ ClO ₂	248,709	Óleo	67,61	5,28	-	67,39	5,40	-
33	II	4-C1	2-OCOCH ₃	II	Λ	C ₁₆ H ₁₅ ClO ₃	290,746	Óleo	66,09	5,20	-	65,88	5,39	-
34	H	4-C1	2-OCO	II	Λ	C ₁₉ H ₂₂ O ₃	298,385	Óleo	76,48	7,43	-	76,32	7,58	-
35	II	II	2-OCO- 	II	Λ	C ₂₁ H ₁₇ NO ₅	363,373	97	69,41	4,71	-	69,29	4,72	-
36	5-Cl ₃	II	2-OH	II	Λ	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	228,294	Óleo	78,92	7,06	-	78,80	7,01	-
37	5-CH ₃	II	2-OCOCH ₃	II	Λ	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	270,331	Óleo	75,53	6,71	-	75,37	6,63	-
38	II	II	2-OCO- 	II	Λ	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃	319,363	66	75,21	5,36	4,38	75,19	5,46	4,44

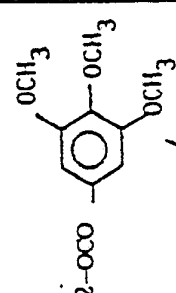

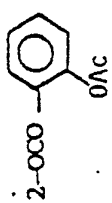


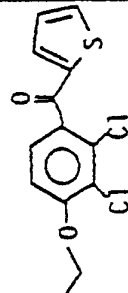
EX	(Z) _p	(Y) _n	X	R	MÉTODO	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %			ENCONTRADA %		
									C	H	N	C	H	N
39	H	H	2-OCO 	H	A	C ₂₃ H ₂₀ O ₅	376,42	72	73,39	5,35	-	73,39	5,35	-
40	5-F	4-F	2-OH	H	A	C ₁₄ H ₁₂ F ₂ O ₂	250,251	68	67,19	4,83	-	67,04	4,78	-
41	5-F	4-F	2-OAc	H	A	C ₁₆ H ₁₄ F ₂ O ₃	298,288							
42	5-OH	H	2-OH	H	A	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	230,266	86	73,02	6,13	-	72,87	6,27	-
43	5-OAc	H	2-OAc	H	A	C ₁₈ H ₁₈ O ₅	314,34	Óleo	68,78	5,77	-	68,61	5,81	-
44	4,5(CH ₂) ₃	H	2-OH	H	A	C ₁₇ H ₁₈ O ₂	254,332	92						
45	4,5(CH ₂) ₃	H	2-OAc	H	A	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	296,369	Óleo						
46	3,4benzo	4-F	2-OH	H	A	C ₁₈ H ₁₅ FO ₂	282,32	80	76,58	5,35	-	76,44	5,24	-
47	3,4benzo	4-F	2-OAc	H	A	C ₂₀ H ₁₇ FO ₃	324,356	72	74,06	5,28	-	74,12	5,32	-
48	5,6benzo	4-F	2-OH	H	A	C ₁₈ H ₁₅ FO ₂	282,32	113	76,58	5,35	-	76,47	5,35	-
49	5,6benzo	4-F	2-OAc	H	A	C ₂₀ H ₁₇ FO ₃	324,356	91	74,06	5,28	-	74,12	5,33	-
50	H	4-OCH ₃	2-OH	H	A	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	244,293	70	73,75	6,60	-	73,69	6,54	-
51	H	4-OCH ₃	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₇ H ₁₈ O ₄	286,331	Óleo	71,31	6,33	-	71,40	6,55	-
52	5-t. bu	4-F	2-OH	H	B	C ₁₈ H ₂₁ FO ₂	288,367	86	74,97	7,34	-	75,07	7,29	-
53	5-t. bu	4-F	2-OCOCH ₃	H	B	C ₂₀ H ₂₃ FO ₃	330,404	Óleo	72,70	7,01	-	72,54	7,16	-
54	5-Me	4-F	2-OH	H	B	C ₁₅ H ₁₅ FO ₂	246,286	Óleo	73,15	6,14	-	72,97	6,19	-
55	5-CH ₃	4-F	2-OCOCH ₃	H	B	C ₁₇ H ₁₇ FO ₃	288,323	Óleo	70,82	5,94	-	70,61	6,69	-

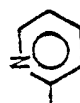
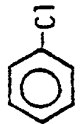
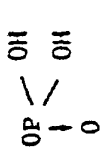
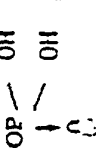


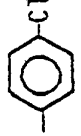
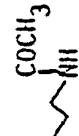
EX	(Z) _P	(Y) _n	X	R	MÉTODOS	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %			ENCONTRADA %		
									C	H	N	C	H	N
56	H	3,4-benzo	2-OH	H	B	C ₁₈ H ₁₆ O ₂	264,328	80	81,79	6,10	-	81,66	6,07	-
57	H	3,4-benzo	2-OCOCH ₃	H	B	C ₂₀ H ₁₈ O ₃	306,364	73	78,41	5,92	-	78,33	5,81	-
58	H	2,3-benzo	2-OH	H	B	C ₁₈ H ₁₆ O ₂	264,328	82	81,79	6,10	-	81,75	6,02	-
59	H	2,3-benzo	2-OCOCH ₃	H	B	C ₂₀ H ₁₈ O ₃	306,364	≈ 50	78,41	5,92	-	78,33	5,77	-
60	H	3,4- <chem>OCH2O</chem>	2-OH	H	B	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	258,277	87	69,75	5,46	-	69,52	5,28	-
61	H	3,4- <chem>OCH2O</chem>	2-OCOCH ₃	H	B	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	300,315	57	67,99	5,37	-	68,03	5,24	-
62	H	4-CH ₃	2-OH	H	B	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	228,294	Óleo	78,92	7,06	-	78,77	7,04	-
63	H	4-CH ₃	2-OCOCH ₃	H	B	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	270,331	Óleo	75,55	6,71	-	75,38	6,90	-
64	4-0	H	2-OH	H	A	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	270,331	58	75,53	6,71	-	75,42	6,61	-
65	4-0	H	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	312,369	Óleo	73,05	6,45	-	72,91	6,29	-
66	H	4-F	2-OCO \diagup CO ₂ H	H	A	C ₁₈ H ₁₇ FO ₅	332,33	82	65,05	5,15	-	65,15	5,09	-
67	5-OCH ₃	4-F	2-OCO \diagup CO ₂ H	H	A	C ₁₉ H ₁₉ FO ₆	362,359	69	62,979	5,285	-	63,03	5,20	-
68	H	4-F	2-OCH ₃	H	A	C ₁₅ H ₁₅ FO ₂	246,28	Óleo	73,155	6,14	-	73,09	6,24	-
69	5-OCH ₃	4-F	2-OCH ₃	H	A	C ₁₆ H ₁₇ FO ₃	276,311	Óleo	69,55	6,20	-	69,49	6,10	-
70	H	2-OCH ₃	2-OH	H	B	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	244,293	96	73,75	6,60	-	73,68	6,56	-
71	H	2-OCH ₃	2-OCOCH ₃	H	B	C ₁₇ H ₁₈ O ₄	286,331	70	71,31	6,33	-	71,26	6,42	-
72	H	2,6(OCH ₃) ₂	2-OH	H	B	C ₁₆ H ₁₈ O ₄	274,319	84	70,05	6,61	-	69,86	6,52	-
73	H	2,6(OCH ₃) ₂	2-OCOCH ₃	H	B	C ₁₈ H ₂₀ O ₅	316,357	Óleo	68,34	6,37	-	68,19	6,37	-





EX	(Z) _P	(Y) _n	X	R.	MÉTODO	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %			ENCONTRADA %		
									C	H	N	C	H	N
74	H	2,3-Cl ₂	2-OH	H	B	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ O ₂	283,161	81	59,38	4,27	-	59,43	4,34	-
75	H	2,3-Cl ₂	2-OCOCH ₃	H	B	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ O ₃	325,198	75	59,09	4,34	-	59,14	4,50	-
76	H	3,4,5-(OCH ₃) ₃	2-OH	H	B	C ₁₇ H ₂₀ O ₅	304,346	110	67,09	6,62	-	66,95	6,60	-
77	H	3,4,5-(OCH ₃) ₃	2-OCOCH ₃	H	B	C ₁₉ H ₂₂ O ₆	346,383	≈ 50	65,88	6,40	-	66,01	6,45	-
78	3,4(CH ₃) ₂	4-F	2-OH	H	A	C ₁₆ H ₁₇ FO ₂ · 2 H ₂ O	296,343	65	64,83	7,14	-	65,12	7,0	-
79	3,4(CH ₃) ₂	4-F	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₈ H ₁₉ FO ₃	302,35	61	71,50	6,33	-	71,33	6,25	-
80	3-iPr	4-F	2-OH	H	A	C ₁₇ H ₁₉ FO ₂	274,34	Óleo	74,43	6,98	-	74,28	6,91	-
81	3-iPr	4-F	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₉ H ₂₁ FO ₃	316,377	53	72,13	6,69	-	72,03	6,72	-
82	5-iPr	4-F	2-OH	H	A	C ₁₇ H ₁₉ FO ₂	274,34	61	74,43	6,98	-	74,30	6,99	-
83	5-iPr	4-F	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₉ H ₂₁ FO ₃	316,377	Óleo	72,13	6,69	-	71,96	6,54	-
84	H	4-OH	2-OH	H	B	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	230,266	90	73,02	6,12	-	72,84	6,28	-
85	H	4-OCOCH ₃	2-OCOCH ₃	H	B	C ₁₈ H ₁₈ O ₅	314,341	Óleo	68,78	5,77	-	68,60	5,62	-
86	3-nPr	4-F	2-OH	H	A	C ₁₇ H ₁₉ FO ₂	274,34	Óleo	74,42	6,98	-	74,34	6,88	-
87	3-nPr	4-F	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₉ H ₂₁ FO ₃	316,377	Óleo	72,13	6,69	-	72,06	6,74	-
88	5-OC ₂ H ₅	4-F	2-OH	H	A	C ₁₆ H ₁₇ FO ₃	276,311	Óleo	69,55	6,20	-	69,38	5,96	-

EX	(z) p	(Y) n	X	R	MÉTODO	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %			ENCONTRADA %		
									C	H	N	C	H	N
89	5-OC ₂ H ₅	4-F	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₈ H ₁₉ FO ₄	318,35	Óleo	67,91	6,01	-	67,96	5,99	-
90	H	4-CO ₂ Et	2-OH	H	B	C ₁₇ H ₁₈ O ₄	286,331	72	71,31	6,34	-	71,13	6,28	-
91	H	4-CO ₂ Et	2-OCOCH ₃	H	B	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	328,368	60	69,50	6,14	-	69,57	6,24	-
92	H	4-CH ₂ CO ₂ Et	2-OH	H	B	C ₁₈ H ₂₀ O ₄	300,358	60	71,98	6,71	-	71,97	6,68	-
93	H	4-CH ₂ CO ₂ Et	2-OCOCH ₃	H	B	C ₂₀ H ₂₂ O ₅	342,395	Óleo	70,15	6,47	-	70,20	6,39	-
94	H	4-CH ₂ CO ₂ H	2-OH	H	B	C ₁₆ H ₁₆ O ₄	272,304	108	70,57	5,92	-	70,45	5,84	-
97	H	4-CH ₂ CO ₂ CH ₃	2-OCH ₃	H	B	C ₁₈ H ₂₀ O ₄	300,358	Óleo	71,98	6,71	-	71,81	6,67	-
98	5-Ph	4-F	2-OH	H	A	C ₂₀ H ₁₇ FO ₂	308,35	Óleo	77,90	5,55	-	77,69	5,42	-
99	5-Ph	4-F	2-OCOCH ₃	H	A	C ₂₂ H ₁₉ FO ₃	350,39	Óleo	75,41	5,46	-	75,44	5,42	-
100	5-OPh	4-F	2-OH	H	A	C ₂₀ H ₁₇ FO ₃	324,35	Óleo	74,06	5,28	-	72,77	5,21	-
101	5-OPh	4-F	2-OCOCH ₃	H	A	C ₂₂ H ₁₉ FO ₄	366,39	Óleo	72,12	5,22	-	72,18	5,20	-
102	5-OH	4-F	2-OH	H	A	C ₁₄ H ₁₃ FO ₃	248,259	88	67,73	5,27	-	67,56	5,42	-
103	5-OCOCH ₃	4-F	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₈ H ₁₇ FO ₅	332,333	76	65,05	5,15	-	65,20	5,31	-
104	5-OCO ₂ Et	H	2-OH	H	A	C ₁₇ H ₁₈ O ₅	302,23	55	67,56	6,00	-	67,52	5,95	-
105	5-OCO ₂ Et	H	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₉ H ₂₀ O ₆	344,367	Óleo	66,27	5,85	-	66,17	5,76	-
106	H	4-F	2-OSO ₃ Na	H	A	C ₁₄ H ₁₂ FO ₅ SNa	334,30 352,31	78-81	47,73	4,00	-	47,76	3,85	-

EX	(z) _p	(Y) _n	X	R	MÉTODO	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %			ENCONTRADA %		
									C	H	N	C	H	N
107	4,5-0-(CH ₂) ₂ O	4-F	2-OH	H	A	C ₁₆ H ₁₅ FO ₄	290,296	89	66,2	5,21	-	66,08	5,37	-
108	4,5-0-(CH ₂) ₂ O	4-F	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₈ H ₁₇ FO ₅	332,333	59	65,05	5,15	-	65,00	5,06	-
109	4,5-0-(CH ₂) ₂ O	4-F	2-OCH ₃	H	A	C ₁₇ H ₁₇ FO ₄	304,323	61	67,10	5,63	-	66,98	5,70	-
110	5-OCH ₃	4-iPr	2-OH	H	A	C ₁₈ H ₂₂ O ₃	286,374	Óleo	75,49	7,74	-	75,33	7,65	-
111	5-OCH ₃	4-iPr	2-OCOCH ₃	H	A	C ₂₀ H ₂₄ O ₄	328,41	Óleo	73,14	7,36	-	73,24	7,29	-
112	5-OCH ₃	4-iPr	2-OCH ₃	H	A	C ₁₉ H ₂₄ O ₃	300,40	Óleo	75,97	8,05	-	75,88	7,91	-
113	5-CH ₃	H	2-OSO ₃ Na	H	A	C ₁₅ H ₁₅ O ₅ Na	330,33	Óleo	54,54	4,57	-	54,27	4,70	-
114	4-CH ₃	4-F	2-OH	H	A	C ₁₅ H ₁₅ FO ₂	246,28	50 66	73,15	6,14	-	73,02	6,12	-
115	4-CH ₃	4-F	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₇ H ₁₇ FO ₃	288,32	Óleo	70,82	5,94	-	70,78	5,84	-
116	4-CH ₃	4-F	2-OCH ₃	H	A	C ₁₆ H ₁₇ FO ₂	260,31	Óleo	73,82	6,58	-	73,81	6,51	-
117	4-OCH ₃	4-F	2-OH	H	A	C ₁₅ H ₁₅ FO ₃	262,285	62	68,69	5,76	-	68,63	5,82	-
118	4-OCH ₃	4-F	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₇ H ₁₇ FO ₄	304,323	54	67,09	5,63	-	66,91	5,57	-
119	4-OCH ₃	4-F	2-OCH ₃	H	A	C ₁₆ H ₁₇ FO ₃	276,311	70	69,55	6,20	-	69,41	6,14	-
120	3-OH	4-F	2-OCH ₃	H	C	C ₁₅ H ₁₅ FO ₃	262,285	Óleo	68,69	5,76	-	68,63	5,75	-
121	3-OCOCH ₃	4-F	2-OCH ₃	H	C	C ₁₇ H ₁₇ FO ₄	304,323	63	67,09	5,63	-	67,16	5,70	-

EX	(z) p	(Y) n	X	R	MÉTODO	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %			ENCONTRADA %		
									C	H	N	C	H	N
122	4-CH ₃	H	2-OH	H	A	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	228,294	< 50	78,92	7,06	-	78,86	7,06	-
123	4-CH ₃	H	2-OCOCH ₃	H	A	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	270,33	Óleo	75,53	6,71	-	75,31	6,55	-
124	4-CH ₃	H	2-OCH ₃	H	A	C ₁₆ H ₁₈ O ₂	242,32	Óleo	79,30	7,48	-	79,28	7,40	-
125	H	4-F		H	A	C ₂₄ H ₂₃ FO ₆	426,44	96	67,60	5,44	-	67,42	5,41	-
126	H	4-F		H	A	C ₁₉ H ₂₁ FO ₂	300,378	Óleo	75,97	7,04	-	75,78	6,96	-
127	H	4-F		H	A	C ₂₃ H ₁₉ FO ₅	394,40	91	70,04	4,85	-	69,89	4,97	-
128	H	4-F	2-OSO ₂ NH ₂	H	A	C ₁₄ H ₁₄ FNO ₄ S	311,33	Óleo	54,01	4,53	4,50	53,82	4,69	4,47
129	H	4-F	2-OCO- 	H	A	C ₂₀ H ₁₇ ClFNO ₃	373,02	155	64,26	4,58	3,74	64,47	4,75	3,70
130	H	4-F	2-OCO- 	H	A	C ₂₁ H ₁₇ FO ₃	336,367	Óleo	74,98	5,09	-	74,80	4,93	-
131	H	4-F		H	A	C ₂₇ H ₁₉ Cl ₂ FO ₅ S	545,419	128	59,46	3,51	-	59,41	3,62	-

EX	(z) p	(Y) n	X	R	MÉTOD.	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %		ENCONTRADA %			
									C	H	N	C		
132	H	4-F	2-OCO- 	H	A	C ₂₀ H ₁₇ ClFNO ₃	373,82	125	64,26	4,58	3,74	64,29	4,53	3,72
133	H	4-F	2-OCO- 	H	A	C ₂₄ H ₂₂ ClFO ₄	428,89	Óleo	67,21	5,17	-	67,12	5,26	-
134	H	4-F	2-OP- 	H	A	C ₁₄ H ₁₄ FO ₅ P	312,23	82	53,86	4,52	-	53,71	4,62	-
135	5-CH ₃	H	2-OP- 	H	A	C ₁₅ H ₁₇ O ₅ P	308,269	104	58,44	5,55	-	58,32	5,67	-
136	H	4-F	2-OCO- 	H	A	C ₂₀ H ₁₇ ClFNO ₃	373,82	152	64,26	4,58	3,74	64,12	4,64	3,66
137	H	4-F	2-OCO- 	H	A	C ₂₂ H ₁₉ FO ₄	366,39	52	72,12	5,22	-	71,98	5,33	-
138	H	4-F	2-OCO- 	H	A	C ₂₂ H ₁₈ ClFO ₄	400,84	70	65,92	4,52	-	65,83	4,64	-
139	H	4-F	2-OCO- 	H	A	C ₂₂ H ₂₆ FNO ₄	387,45	78	68,20	6,76	3,61	68,04	6,79	3,62
140	3,6(OCH ₃)	H	2-OH	H	A	C ₁₆ H ₁₈ O ₄	274,31	Óleo	70,05	6,61	-	70,12	6,64	-

EX	(Z) P	(Y) n	X	R	MÉTODO	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %			ENCONTRADA %		
									C	H	N	C	H	N
141	3,6(OCH ₃) ₂	H	-OCH ₃	H	A	C ₁₇ H ₂₀ O ₄	288,34	Óleo	70,81	6,99	-	70,74	6,88	-
142	H	4-F	2-O 	H	A	C ₁₈ H ₁₉ F ₀₄	318,35	Óleo	67,91	6,01	-	68,02	6,12	-
143	H	4-F	2-O 	H	A	C ₁₆ H ₁₅ F ₀₄	290,29	112	66,20	5,20	-	66,3	5,31	-
144	5-CH ₂ CO ₂ CH ₃	4-F	2-OH	H	B	C ₁₇ H ₁₇ F ₀₄	304,323	70	67,10	5,63	-	66,32	5,57	-
145	5-CH ₂ CO ₂ H	4-F	2-OH	H	B	C ₁₆ H ₁₅ F ₀₄	290,296	127	66,20	5,21	-	66,03	5,19	-
146	3,4-Cl ₂	4-F	2-OH	H	B	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ F ₀₂	301,15	68	55,83	3,68	-	55,77	3,69	-
147	3,4-Cl ₂	4-F	2-O 	H	B	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ F ₀₄	359,19	105	53,50	3,64	-	53,41	3,68	-
148	3,6(OCH ₃) ₂	4-F	2-OH	H	A	C ₁₆ H ₁₇ F ₀₄	292,31	68	65,74	5,86	-	65,53	5,88	-
149	5-CH ₃	4-F	2-OP 	H	A	C ₁₅ H ₁₈ F ₀₇	344,26	63	52,28	5,22	-	52,03	4,95	-
150	5-CH ₃	4-OH	2-OH	H	B	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	244,29	86	73,75	6,60	-	73,58	6,66	-
151	5-F	H	2-OH	H	B	C ₁₄ H ₁₃ F ₀₃	232,259	< 50	72,40	5,64	-	72,29	5,76	-
152	5-Cl	4-F	2-OH	H	B	C ₁₄ H ₁₂ ClF ₀₂	266,701	Óleo	63,05	4,53	-	62,88	4,66	-
153	5-Cl	H	2-OH	H	B	C ₁₄ H ₁₃ ClO ₂	248,709	Óleo	67,61	5,27	-	67,45	5,40	-

EX	(z) p	(Y) n	X	R	MÉTODO	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %			ENCONTRADA %		
									C	H	N	C	H	N
160	H	3,4-F ₂	2-OH	H	B	C ₁₄ H ₁₂ F ₂ O ₂	250,251	< 50	67,19	4,83	-	67,18	5,01	-
161	H	2,5-F ₂	2-OH	H	B	C ₁₄ H ₁₂ F ₂ O ₂	250,251	72	67,19	4,83	-	66,99	5,02	-
162	H	2,4-F ₂	2-OH	H	B	C ₁₄ H ₁₂ F ₂ O ₂	250,251	< 50	67,19	4,83	-	67,22	4,99	-
163	5-COMH ₂	4-F	2-OH	H	B	C ₁₅ H ₁₄ FNO ₃	275,284	168	65,44	5,126	5,088	65,32	5,26	5,01
164	H	2-OH	2-OH	H	B	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	230,266	102	73,026	6,128	-	72,8	6,25	-
165	H	3-OCH ₃	2-OH	H	B	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	244,293		73,75	6,6	-	73,87	6,74	-
166	H	3-OH	2-OH	H	B	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	230,266	86	73,02	6,12	-	72,83	6,32	-
167	3-OCH ₃	4-F	4-OOCCH ₃	H	C	C ₁₇ H ₁₇ FO ₄	304,323	68	67,096	5,63	-	67,01	5,68	-
168	H	H	3-OCH ₃	H	D	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	228,294	Óleo	78,92	7,06	-	78,69	6,85	-
169	H	4-F	3-OCH ₃	H	D	C ₁₅ H ₁₅ FO ₂	246,294	Óleo	73,15	6,14	-	72,98	6,01	-
170	H	H	2-OH	CH ₃	B	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	228,294	Óleo	78,92	7,06	-	78,76	7,21	-
171	H	H	2-OOCCH ₃	CH ₃	B	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	270,331	Óleo	75,53	6,71	-	75,37	6,81	-

EX	(z) p	(Y) n	X	R	MÉTODO	FÓRMULA BRUTA	PM	PF°C	ANÁLISE CENTESIMAL					
									CALCULADA %			ENCONTRADA %		
									C	H	N	C	H	N
172	H	4-F	2-OH	CH ₃	B	C ₁₅ H ₁₅ FO ₂	246,286	Óleo	73,15	6,14	-	73,01	6,03	-
173	H	4-F	2-OCOCH ₃	CH ₃	B	C ₁₇ H ₁₇ FO ₃	288,323	Óleo	70,82	5,94	-	70,88	6,07	-
174	H	4-F	3-OH	H	D	C ₁₄ H ₁₃ FO ₂	232,26	64	72,40	5,64	-	72,38	5,55	-
175	H	4-F	3-OCOCH ₃	H	D	C ₁₆ H ₁₅ FO ₃	274,296	Óleo	70,06	5,51	-	70,15	5,57	-
176	H	3-F	3-OCH ₃	H	D	C ₁₅ H ₁₅ FO ₂	246,284	Óleo	73,15	6,14	-	73,07	5,99	-
177	H	2-COCH ₃	3-OCH ₃	H	D	C ₁₇ H ₁₈ O ₃	270,331	78	75,53	6,71	-	75,53	6,92	-
17R	H	2-CH(OH)CH ₃	3-OCH ₃	H	D	C ₁₇ H ₂₀ O ₃	272,347	39	74,97	7,40	-	74,77	7,38	-
180	H	4-F	3-OH	CH ₃	B	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ F	246,286	Óleo	73,15	6,14	-	73,01	6,26	-
181	H	4-F	3-OCOCH ₃	CH ₃	B	C ₁₇ H ₁₇ FO ₃	288,323	Óleo	70,82	5,94	-	70,89	6,03	-
182	H	4-F	3-OCH ₃	CH ₃	B	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ F	260,312	Óleo	73,83	6,58	-	73,66	6,45	-
183	3-OCH ₃	4-F	4-OH	H	C	C ₁₅ H ₁₅ FO ₃	262,285	Óleo	68,69	5,76	-	68,56	5,80	-

EXEMPLO X

Comprimidos de 1-(2-hidroxifenil)-2-(4-fluorofenoxi)-etano
com 100 mg.

. Ingrediente activo	100 g
. Amido de trigo	45 g
. Amido de milho	55 g
. Celulose microcristalina	12 g
. Etil celulose	8 g
. Estearato de magnésio	5 g

para 1000 comprimidos acabados com o peso médio de 0,255 g.

ESTUDO FARMACOLÓGICO DOS COMPOSTOS PREPARADOS PELO PROCESSO DE
ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO

A - Acção diurética

1. No murganho

Os compostos foram administrados a lotes de 12 murganhos machos com um peso compreendido entre 25 e 30 g. Os murganhos, repartidos por pares, são submetidos previamente a uma carga líquida constituída pela administração do composto a ensaiar em um volume de 25 ml/kg seguida de soro fisiológico a 9%, sendo o

volume total administrado de 1 ml por murganho.

Estuda-se a diurese durante 4 horas. Mede-se o volume urinário de hora a hora. Doseia-se o sódio e o potássio mediante espectrofotometria nas urinas acumuladas.

2. No rato

Realiza-se uma sobrecarga líquida em ratos do sexo masculino com um peso compreendido entre 200 e 250 mg em jejum de 18 horas antes do ensaio. Os animais, colocados individualmente em gaiolas para diurese, recebem, por administração oral, uma sobrecarga de 20 ml/kg de cloreto de sódio a 99% contendo o composto de fórmula geral I a estudar. Mede-se a diurese durante 5 horas. Determina-se os volumes de urina hora a hora. O doseamento do sódio e do potássio efectua-se mediante espectrofotometria.

O quadro I reúne os principais resultados obtidos.

QUADRO I

COMPOSTO	ACTIVIDADE DIURÉTICA			
	Poder diurético em % R = Rato S = Murganho (x) = Dose mínima activa mg/kg PO		Relação Na/K em % R = Rato S = Murganho (x) = Dose mínima activa mg/kg PO	
ex 25	R (12)	190 %	R (12)	46 %
	S (25)	10 %	S (25)	50 %
ex 26	R (50)	250 %	R (50)	40 %
	S (100)	30 %	S (100)	210 %
ex 30	R (12)	170 %	R (12)	40 %
	S (25)	40 %	S (25)	210 %
ex 36	R (100)	140 %	R (100)	65 %
	S (100)	40 %	S (100)	180 %
ex 42	R (12)	190 %	R (12)	60 %
	S (100)	Inactivo	Inactivo	
ex 169	R (12)	70 %	R (12)	85 %
	S (100)	Inactivo	S (100)	Inactivo
ex 46	R : Inactivo S : Inactivo		R : Inactivo S : Inactivo	
ex 48	R (25)	80 %	R (25)	80 %
	S (100)	20 %	S (100)	130 %
ex 172	R (25)	80 %	R (25)	160 %
	S (100)	68 %	S (100)	208 %
ex 56	R : Inactivo S : Inactivo		R : Inactivo S : Inactivo	
ex 107	R (25)	140 %	R (25)	60 %
	S (100)	80 %	S (100)	220 %
ex 134	R (6)	100 %	R (6)	50 %
	S (25)	40 %	S (25)	140 %
ex 139	R (25)	32 %	R (25)	80 %
	S (25)	40 %	S (25)	80 %
ex 163	R (6)	260 %	R (6)	53 %
	S (25)	34 %	S (25)	134 %
FUROSEMIDA	R (12)	30 %	R (12)	10 %
	S (25)	120 %	S (25)	320 %

B - Acção anti-hipertensiva no rato não anestesiado

O estudo efectuou-se em lotes de ratos machos SHR (estirpe OKAMOTO) com 16 semanas de idade. Determina-se a pressão arterial sistólica pelo método esfigmomanométrico (electro-esfigmógrafo NARCO biosistemas tipo PE 300). A determinação da tensão realiza-se 24 horas depois da administração de um composto de fórmula geral I, sendo a pressão arterial sistólica calculada a partir da média de 6 a 8 medidas.

Os resultados obtidos estão reunidos no Quadro II

QUADRO II

COMPOSTO	ACTIVIDADE ANTI-HIPERTENSIVA ESTUDO NO RATO SHR	
	A = Aguda C = crónica (x) = Dose estudada em MG/kg PO	Variação do efeito anti- -hipertensor 24 horas depois do composto
ex 25	Não ensaiado	Não ensaiado
ex 26	Não ensaiado	Não ensaiado
ex 30	A = (7,5) A = (30) C = (15)	- 11 mmHg - 30 mmHg - 16 mmHg
ex 36	A = (100) C = (100)	Não activo - 20 mmHg
ex 42	Não ensaiado	Não ensaiado
ex 169	Não ensaiado	Não ensaiado
ex 46	Não ensaiado	Não ensaiado
ex 48	A = (60)	- 24 mmHg
ex 172	A = (60)	- 16 mmHg
ex 56	Não ensaiado	Não ensaiado
ex 107	Não ensaiado	Não ensaiado
ex 134	A = (15) A = (60) C = (30)	- 11 mmHg - 37 mmHg - 26 mmHg
ex 139	A = (60)	- 12 mmHg
ex 163	A = (10) A = (60)	- 19 mmHg - 33,5 mmHg
FUROSEMIDA	FUROSEMIDA (60) HIDROCLOROTIAZIDA (60)	FUROSEMIDA não activa HIDROCLOROTIAZIDA não activa

A cinética da acção anti-hipertensiva está dissociada da do efeito diurético.

C - Acção anti-agregante plaquetária

Os estudos realizaram-se sobre plasmas ricos em plaquetas provenientes de sangue de rato, sendo a agregação induzida pela adição de ácido adenosina-difosfórico. As curvas nefelométricas de agregação obtêm-se mediante utilização de um agregómetro de tipo BORN, sendo o plasma colocado em incubação a 37°C com agitação contínua de 1100 rpm [cf. BORN G.V.R. e CROSS J. - "J. Physiol." 168. (1962) 178].

O quadro III reúne os resultados obtidos com os compostos de fórmula geral I ensaiados.

QUADRO III

ACTIVIDADE ANTI-AGREGANTE PLAQUETÁRIA "IN VITRO"
(Agente agregante e ADP)

COMPOSTO	V à 50	M à 50
TICLOROPIDINA	0,75 mM	0,85 mM
Ex 56	0,45	0,30
Ex 30	0,5 ⁻¹	0,8
Ex 174	0,55	0,40
Ex 90	0,60	0,50
Ex 82	0,65	0,55
Ex 52	0,70	0,75
Ex 64	0,70	0,50
Ex 78	0,70	0,70
Ex 58	0,75	0,60
Ex 129	0,8	0,6
Ex 84	0,8	0,75
Ex 102	1,0	0,7
Ex 42	1,0	1,2
Ex 172	1,0	0,95
Ex 86	1,25	1,55
Ex 134	1,5	1,3
Ex 81	1,6	1
Ex 12	1,95	1,60
Ex 100		1,1
Ex 169	>2	inactivo
Ex 54	>2	inactivo
Ex 36	>2	inactivo

Os resultados "in vitro" foram confirmados pelos resultados obtidos "in vivo" em ratos que receberam durante 3 dias o composto de fórmula geral I por via oral.

Verifica-se uma inibição da agregação plaquetária que se traduz por uma duplicação da dose de ADP em relação ao lote testemunha para se obter uma agregação de 50%.

A Ticlopidina tomada como substância de referência, em dose idêntica, dá resultados semelhantes.

D - Acção sobre os sistemas de transporte do sódio e do potássio dos eritrócitos humanos.

Este efeito foi estudado de adordo com a metodologia descrita por G. GARAY e colab. em Naunyn-Schmidberg's Arch. Pharmacol. 34 (1986) 202-209 e em Bioch. Pharm. 33 (1984) 2013-2020.

Os resultados foram os obtidos e estão reunidos no Quadro IV. Aparecem superiores aos obtidos com a furosemida e com a xipamida.

QUADRO IV

EFEITO FARMACOLÓGICO SOBRE OS SISTEMAS DE TRANSPORTE
DO Na^+ E DO K^+ E DOS ERITROCITOS HUMANOS

COMPOSTOS	EFEITO SOBRE O COTRANSPORTE Na-K IC 50 μM	EFEITO SOBRE O PERMUTADOR DE ANIÕES IC 50 μM
ex 25	>600	120
ex 26	70	40
ex 30	170	4
ex 36	>600	0,8
ex 42	40	12
ex 169	Não activo	Não activo
ex 46	95	200
ex 41	= 400	200
ex 172	= 400	75
ex 56	95	200
ex 107	Não ensaiado	Não ensaiado
ex 134	Não activo	Não activo
ex 139	Não ensaiado	Não ensaiado
ex 163	Não ensaiado	Não ensaiado
BUMETANIDA	0,66	300
FUROSEMIDA	37	200
XIPAMIDA	-	25

E - Acção anti-lipoxigenase.

A acção anti-lipoxigenase foi estudada sobre a lipoxigenase da soja de acordo com o método descrito por W.L. SMITH e W.E. LANDS ["J. BIOL. Chem." 247 (1972) 1038-1047].

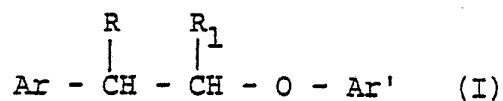
Os resultados obtidos foram os seguintes e estão reunidos no quadro V.

QUADRO V

COMPOSTO	ACTIVIDADE ANTI-LIPOXIGENASE
	IC 50 μ M
ex 25	6
ex 26	6
ex 30	= 100
ex 36	Inactivo
ex 42	Não ensaiado
ex 169	Inactivo
ex 46	0,7
ex 48	30
ex 172	Não ensaiado
ex 56	25
ex 107	7
ex 134	>166
ex 139	Não ensaiado
ex 163	Não ensaiado
NDGA	0,5

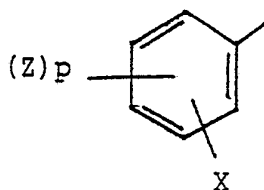
REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de novos fenoxi-etil-benzenos de fórmula geral



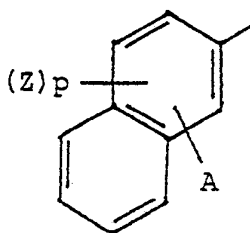
na qual

Ar representa um radical aromático mono- ou bicíclico hidroxilado escolhido entre os derivados benzênicos de fórmula geral



na qual X representa um grupo hidroxil livre, esterificado com um ácido carboxílico, ou um ácido sulfônico, pelo ácido fosfórico ou pelo ácido sulfúrico ou eterificado com um grupo alquilo inferior ou um grupo alce nilo inferior,

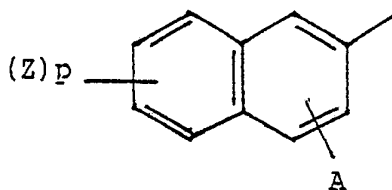
Z representa um substituinte escolhido no grupo constituído por átomos de hidrogênio ou de halogênio, um grupo hidroxil, alcoxi inferior, aciloxi, fenil-alquilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior substituído por um grupo alquil (inferior)-oxicarbonilo ou por um grupo hidroxil carbonilo, uma cadeia de fórmula geral $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ na qual m representa um número inteiro compreendido entre 1 e 4, uma cadeia de fórmula geral $\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_{m'}\text{CH}_3$ na qual m' representa um número inteiro compreendido entre 1 e 4, fenilo, fenoxi e um grupo carboxamido eventualmente substituído por um ou dois radicais alquilo inferior e entre os derivados naftalênicos escolhidos no grupo constituído pelos compostos de fórmula geral



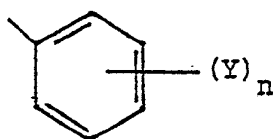
na qual A representa um grupo hidroxil livre, eterificado ou esterificado,

Z tem o significado definido antes e p representa um

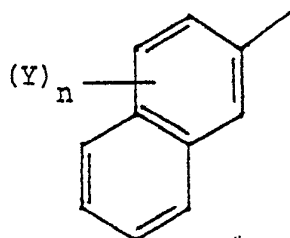
número inteiro compreendido entre 1 e 3,
e os de fórmula geral



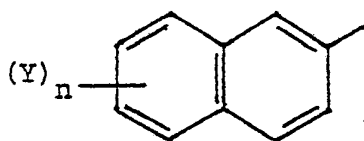
na qual A, Z e p têm os significados definidos antes,
Ar' representa um radical aromático mono- ou bicíclico
escolhido no grupo constituído pelos
- derivados benzênicos de fórmula geral



na qual Y representa um átomo de hidrogênio ou de ha-
logênio ou um grupo alquilenodioxo, hidroxí, alcoxi
inferior, alciloxi derivado de um ácido orgânico car-
boxílico, um radical alquilo inferior, alquilo infe-
rior substituído por um radical alcoxi-(inferior)-
-carbonilo, uma cadeia oxo-alquilo de fórmula geral
 $\text{CO}(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ na qual m representa um número inteiro
compreendido entre 1 e 4 e uma cadeia hidroxí-alquilo
de fórmula geral $\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_{m'}-\text{CH}_3$ na qual m' represen-
ta um número inteiro compreendido entre 1 e 4,
- derivados naftalênicos escolhidos no grupo consti-
tuído pelos derivados de fórmula geral

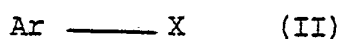


na qual Y tem o significado definido antes e n representa um número inteiro compreendido entre 1 e 3,
- e os derivados de fórmula geral



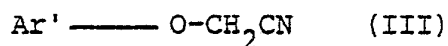
na qual Y tem o significado definido antes e n representa um número inteiro compreendido entre 1 e 3,
R representa um átomo de hidrogênio um grupo hidróxi, um átomo de oxigênio de uma função carbonilada ou um radical alquilo inferior,
R₁ representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo inferior,

caracterizado pelo facto de se condensar um fenol de fórmula geral

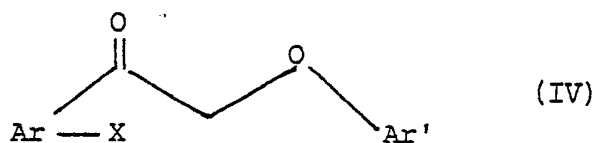


na qual Ar, X e Z têm os significados definidos antes,

com um aril-acetonitrilo de fórmula geral

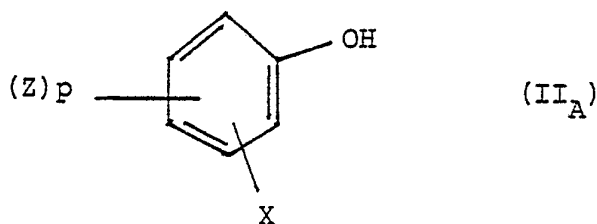


na qual Ar' tem os significados definidos antes, na presença de um catalisador ácido para se obter uma diaril-
-etanona de fórmula geral

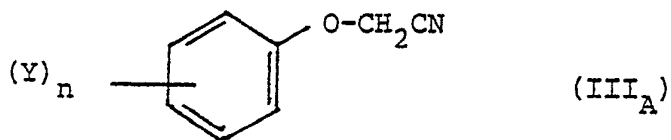


na qual Ar e Ar' têm os significados definidos antes e X representa um radical hidroxil livre, que se reduz, em seguida, mediante reacção com um hidreto misto de metal alcalino na presença de um catalisador metálico ou mediante reacção com um cloroformato de alquilo inferior seguida de redução do composto formado intermediariamente com um boro-hidreto de metal alcalino para se obter um composto de fórmula geral I.

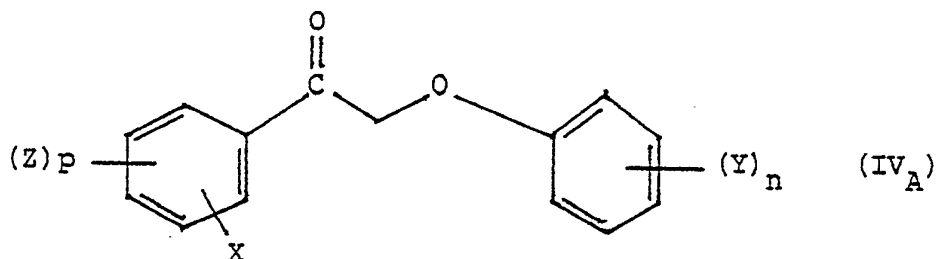
2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se condensar um fenol de fórmula geral



na qual X, Z e p têm os significados definidos antes, com um fenoxi-aceto-nitrilo de fórmula geral



na qual Y e n têm os significados definidos antes, na presença de um catalisador ácido, para se obter a etanona de fórmula geral



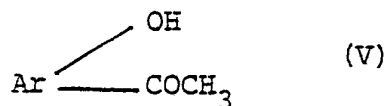
na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos antes e X representa um grupo hidroxí, que se reduz, em seguida, para se obter um composto de fórmula geral I_A mediante reacção com um hidreto misto de metal alcalino na presença de um catalisador metálico ou mediante reacção com um cloroformato de alquilo inferior seguida de redução do composto intermediário com um boro-hidreto de metal alcalino, que se pode submeter a uma alquilação mediante reacção com um reagente de alquilação em meio alcalino ou submeter a uma acilação mediante reacção com um derivado funcional de ácido carboxílico, sulfônico, sulfúrico ou fosfórico.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de formas opticamente activas dos compostos de fórmula geral I na qual os símbolos R ou R₁ não representam um átomo

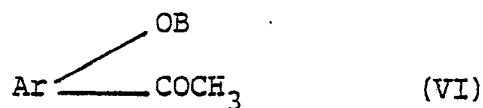
de hidrogênio e os símbolos R ou R₁ representam, cada um, um grupo hidroxil ou um radical alquilo inferior, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2 com um reagente quirático e de se separar o derivado pretendido.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de sais com um metal alcalino ou alcalino-terroso ou com uma base orgânica dos compostos de fórmula geral I quando o símbolo X representa um radical hidroxil esterificado com o ácido fosfórico ou sulfúrico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir o referido composto de fórmula geral I com uma base inorgânica ou orgânica.

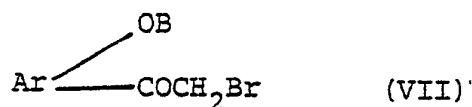
5.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se bloquear a função fenol de uma hidroxil-acetofenona de fórmula geral



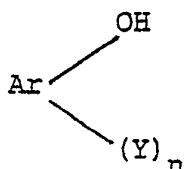
na qual Ar tem os significados definidos antes e X representa um grupo hidroxil livre, com um reagente facilmente separável e de se submeter, depois, o fenol bloqueado de fórmula geral



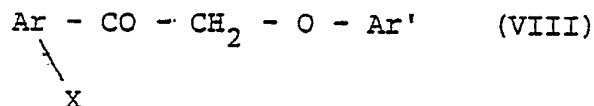
na qual B representa um radical facilmente clivável e Ar tem os significados definidos antes, a uma reacção com um agente de bromação para se obter uma α -bromocetona de fórmula geral



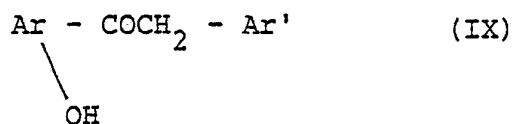
na qual Ar tem os significados definidos antes, que se condensa com um fenol de fórmula geral



na qual Y e n têm os significados definidos antes, para se obter uma fenoxi-etanona de fórmula geral

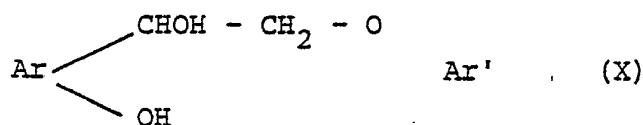


na qual Ar e Ar' têm os significados definidos antes e X representa um radical hidroxil bloqueado por uma função facilmente separável, que se submete, depois, a uma hidrogenação na presença de um catalisador metálico ou a uma acidólise, para libertar a função fenol com formação de uma fenoxi-etanona de fórmula geral



na qual Ar e Ar' têm os significados definidos antes,

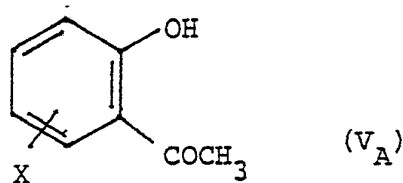
que se faz reagir com um agente redutor para se obter o álcool correspondente de fórmula geral



na qual Ar e Ar' têm os significados definidos antes

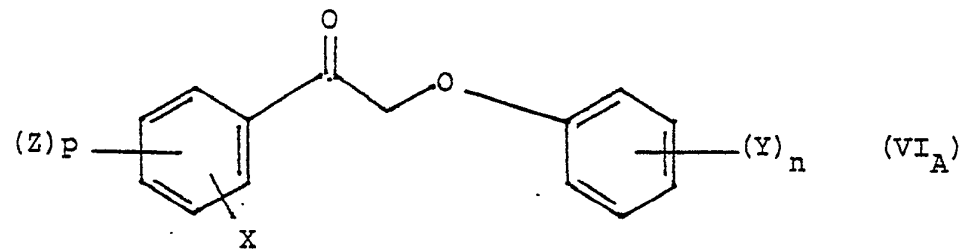
e X representa um grupo hidroxilo livre.

6.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se bloquear a função fenol de uma hidroxi-acetofenona de fórmula geral

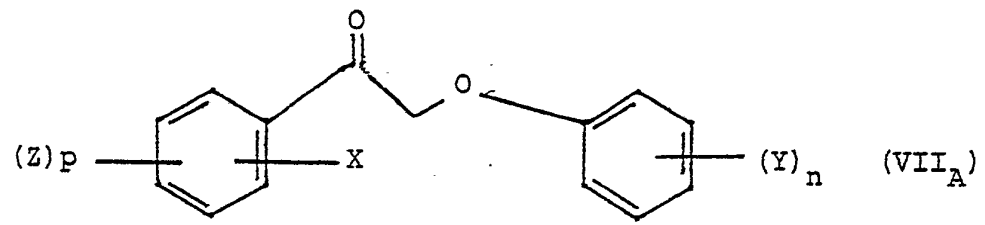


na qual X tem os significados definidos antes, com um reagente lábil, de se submeter, depois, o fenol bloqueado a uma reacção com um agente de bromação, para se obter uma α -bromocetona, de se condensar a cetona α -bromada assim for-

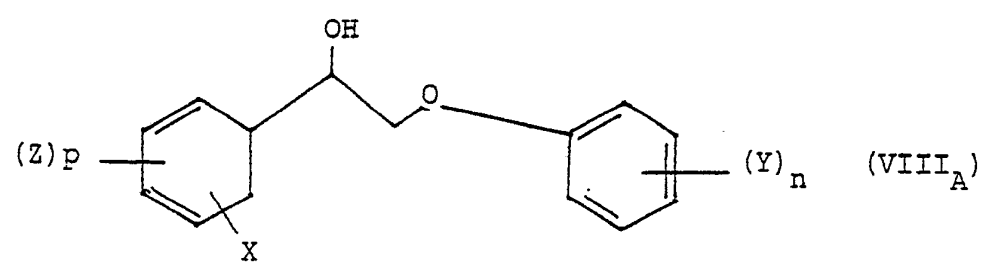
mada com um fenol para se obter uma fenoxietanona de fórmula geral



na qual Y, Z, n e p têm os significados definidos antes e X representa uma função fenol bloqueada, que se submete depois a uma hidrogenação na presença de um catalisador metálico ou a uma acidólise para libertar a função fenol obtendo-se uma fenoxietanona de fórmula geral



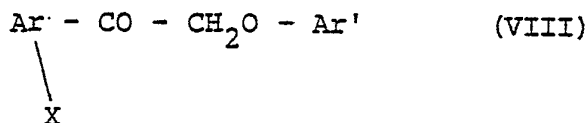
na qual Y, Z, n e p têm os significados definidos antes e X representa um grupo hidroxil, que se submete, depois, à acção de um agente redutor para se obter o álcool correspondente de fórmula geral



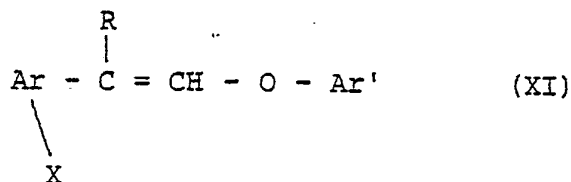
na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos antes

e X representa um grupo hidroxil livre.

7.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um radical alquilo inferior, caracterizado pelo facto de se submeter uma fenoxi-etanona de fórmula geral

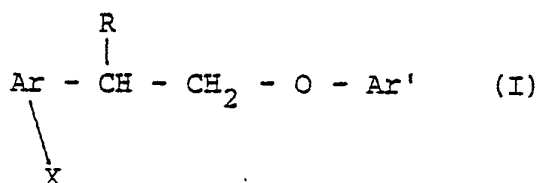


na qual Ar e Ar' têm os significados definidos antes e X representa um radical hidroxil bloqueado, à acção de um brometo de triarilquil-fosfónio de acordo com as condições da reacção de WITTIG para se obter um derivado etilénico de fórmula geral



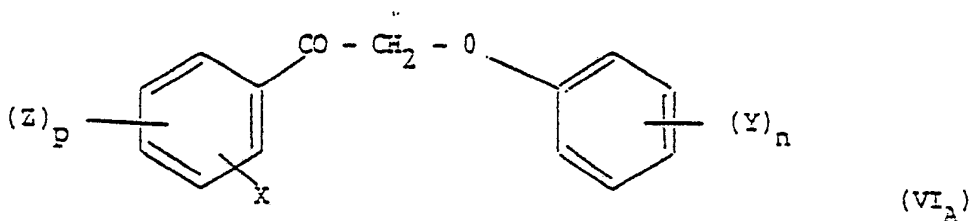
na qual Ar e Ar' têm os significados definidos antes, X representa uma função fenol bloqueada e R representa um radical alquilo inferior, que se submete, depois, a uma hidrogenação na presença de um catalisador metálico para se obter o composto α -alquilado de

fórmula geral



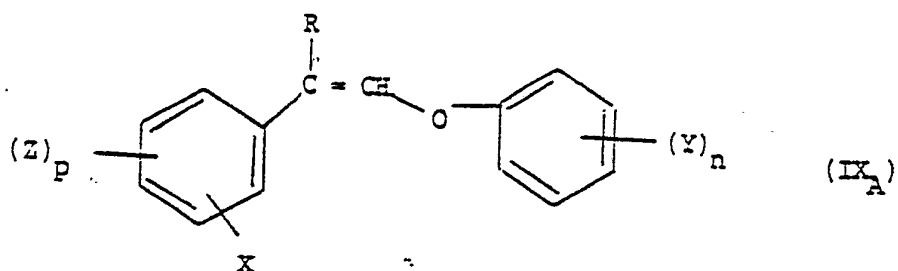
na qual Ar e Ar' têm os significados definidos antes, X representa um radical hidroxil livre e R representa um radical alquilo inferior, que, eventualmente, se pode submeter a uma alquilação ou acilação de acordo com as condições descritas anteriormente.

8.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R representa um radical alquilo inferior, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral

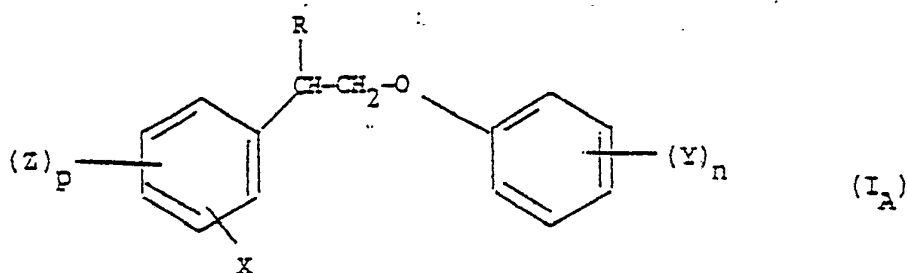


na qual Y, Z, n e p têm os significados definidos antes e X representa uma função fenol bloqueada, com um brometo de triaril-alquil-fosfônio de acordo com as

condições da reacção de Wittig para se obter um derivado etilénico de fórmula geral



na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos antes, X representa uma função fenol bloqueada e R representa um radical alquilo inferior, que se submete, depois, a uma hidrogenação na presença de um catalisador metálico para se obter um composto α -alquilado de fórmula geral



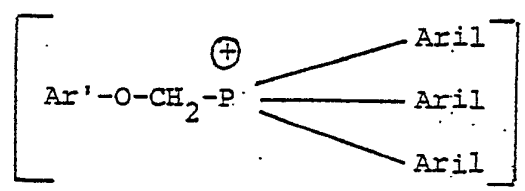
na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos antes, X representa um grupo hidroxí e R representa um radical alquilo inferior, que se pode, eventualmente, submeter a uma alquilação ou a uma

acilação de acordo com as condições anteriormente definidas.

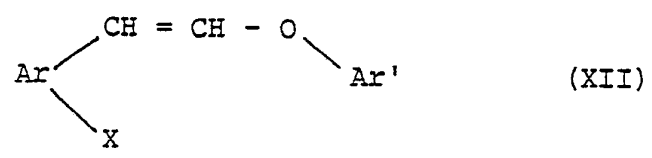
9.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um benzaldeído substituído de fórmula geral



na qual Ar tem os significados definidos antes e X representa uma função fenol bloqueada com um sal de triaril-fenoxi-metil-fosfônio de fórmula geral

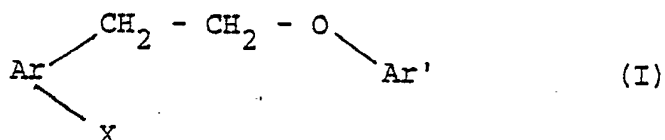


na qual Ar' tem os significados definidos antes e A representa um anião derivado de um ácido inorgânico não reactivo, de acordo com as condições da reacção de WITTIG para se obter um derivado etilênico de fórmula geral



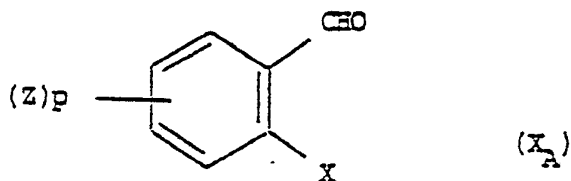
na qual Ar, X e Ar' têm os significados definidos antes, que se submete a uma hidrogenação com hidrogénio na presença

de um catalisador metálico para se obter o composto de fórmula geral



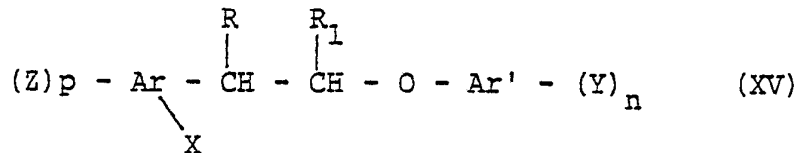
na qual Z, Ar, Ar', Y, n, p e X têm os significados definidos antes.

10.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se submeter um benzaldeído substituído de fórmula geral



na qual Z e p têm os significados definidos antes e X representa uma função fenol bloqueada, à acção de um sal de triarilfenoxi-metil-fosfónio de acordo com as condições da reacção de WITTIG para se obter um derivado etilénico de fórmula geral

...

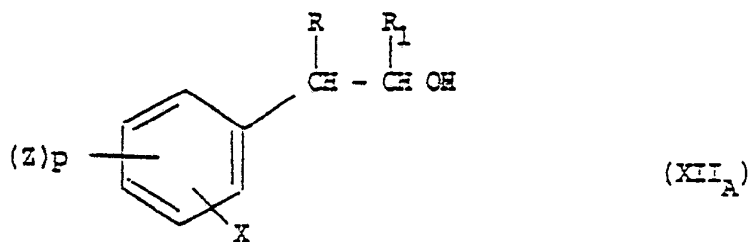


na qual Z, Y, Ar, Ar', n e p têm os significados definidos antes,

R e R₁, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo inferior e X representa um radical hidroxí bloqueado,

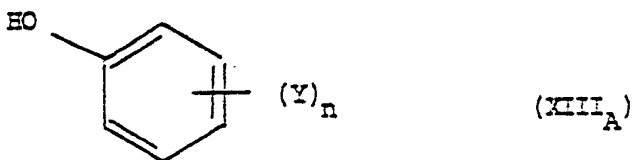
de que se liberta a função hidroxí mediante acção de um agente alcalino para se obter um composto de fórmula geral I

12.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se bloquear as funções reactivas de um hidroxí-fenil-etanol de fórmula geral

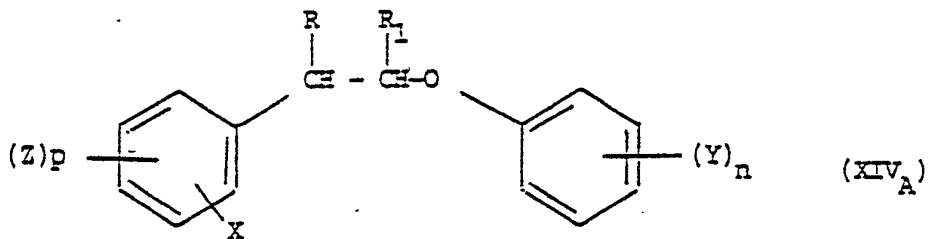


na qual Z e p têm os significados definidos antes, X representa um grupo hidroxí e R e R₁ representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo

inferior,
 com um reagente facilmente facilmente separável, de se fazer
 reagir o derivado bloqueado com um fenol de fórmula geral

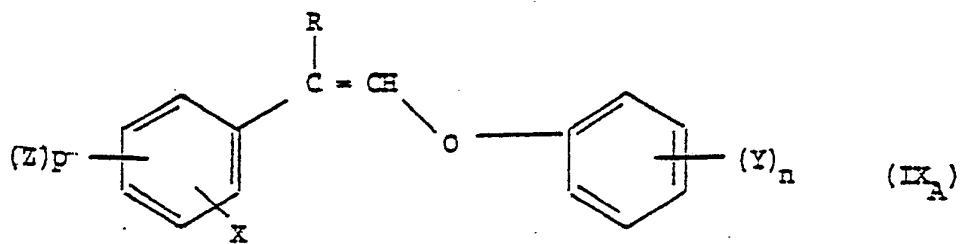


na qual Y e n têm os significados definidos antes,
 para se obter um feniletoksi-fenilo de fórmula geral



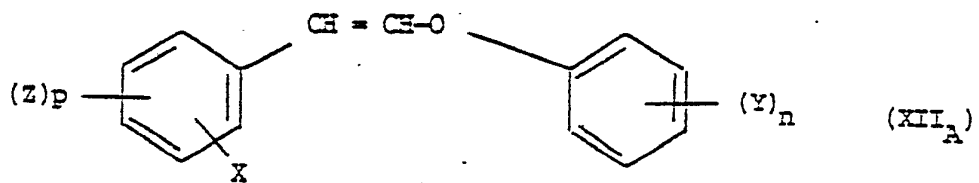
na qual Z, Y, n e p têm os significados definidos an-
 tes, R e R₁ representam, cada um, um átomo de hidro-
 gênio ou um radical alquilo inferior e X representa
 um grupo hidroxí bloqueado,
 e de se libertar depois a função hidroxí mediante acção de um
 agente alcalino para se obter um composto de fórmula geral I_A.

13.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos novos, os compostos intermediários formados durante a síntese, a saber os derivados etilénicos de fórmula geral



na qual Z, Y, X, R e n têm os significados definidos antes,

e os derivados etilénicos de fórmula geral



na qual Z, Y, X, n e p têm os significados definidos antes,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

14.- Processo para a preparação de composições farmacêu

Y representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo alquilenodioxí, hidroxí, alcoxi inferior, aciloxi derivado de um ácido orgânico carboxílico, um radical alquilo inferior, um radical alquilo inferior substituído por um grupo alcoxi-carbonilo ou uma cadeia de hidroxí-alquilo comportando pelo menos 2 átomos de carbono, um grupo alcoxi-carbonilo ou uma cadeia alquilidénica de um anel aromático comportando 5- ou 6 anéis,

Z representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxí, alcoxi, alceniloxi, fenoxi, fenilalquilo inferior, alcoxi inferior, aciloxi, alquilo inferior, alquilo inferior substituído por um grupo alquil (inferior)-oxicarbonilo ou por um grupo hidroxí-carbonilo, uma cadeia de fórmula geral $\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ na qual m representa um número inteiro compreendido entre 1 e 4, uma cadeia de fórmula geral

$\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_{m'}\text{CH}_3$ na qual m' representa um número inteiro compreendido entre 1 e 4, um grupo carboxamido eventualmente substituído por um ou dois radicais alquilo inferior, fenilo ou fenoxi.

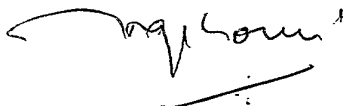
16.- Processo de acordo com uma das reivindicações 14 ou 15, para a preparação de composições farmacêuticas caracterizado pelo facto de o teor em ingrediente activo de fórmula

geral I estar compreendido entre 1 e 200 mg por toma unitária.

17.- Processo de acordo com as reivindicações 14 a 16, para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de o veículo ou excipiente ser um dos que convêm para a administração por via parenteral, digestiva, rectal, permucosa ou percutânea.

Lisboa, 18 de Outubro de 1990

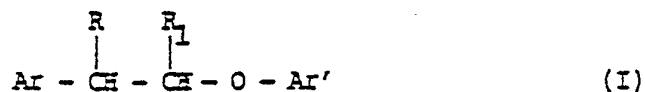
Agente Oficial da Propriedade Industrial



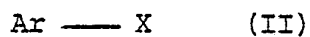
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS ARILOXI-ALCOXI-BENZENOS E
DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

Descreve-se um processo para a preparação de novos fenoxi-etil-benzenos de fórmula geral



caracterizado pelo facto de se condensar um fenol de fórmula geral

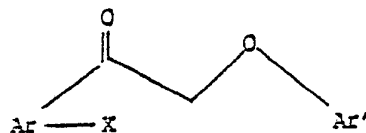


com um aril-acetonitrilo de fórmula geral



na presença de um catalisador ácido para se obter uma diaril etanona de fórmula geral

...



(IV)

que se reduz, em seguida, mediante reacção com um hidreto misto de metal alcalino na presença de um catalisador metálico ou mediante reacção com um cloroformato de alquilo inferior seguida de redução do composto formado intermediariamente, com um borohidreto de metal alcalino, para se obter um composto de fórmula geral I.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção são ingredientes activos para medicamentos anti-hipertensivos, diuréticos e anti-agregantes plaquetários.

Lisboa, 18 de Outubro de 1990

C. Agente Oficial da Propriedade Industrial

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C. Agente Oficial da Propriedade Industrial', with a horizontal line underneath.