

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99 627


REQUERENTE: I.C.I. PHARMA, FRANCESA, COM SEDE EM "LE GALIEN", 1 RUE DES CHAUFFOURS, BP127, 95022 CERGY CEDEX, FRANÇA E DE IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, BRITÂNICA, COM SEDE EM IMPERIAL CHEMICAL HOUSE, MILLBANK, LONDON SW1P 3JF, INGLATERRA.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ARILO INIBIDORES DA ENZIMA 5-LIPOXIGENASE E DE PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: ROBERT IAN DOWELL, PHILIP NEIL EDWARDS E KEITH OLDHAM RESIDENTES NA INGLATERRA.

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

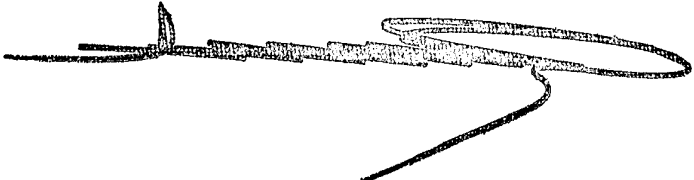
EUROPA EM 28 DE NOBEMBRO DE 1990 E EM 24 DE SETEMBRO DE 1991 SOB OS N.ºs. 90 403377.6 E 91402536.6.



Descrição referente à patente de invenção de I.C.I. PHARMA, francesa, industrial e comercial, com sede em "Le Gallien", 1 rue des Chauffours, BP127,95022 Cergy Cedex,França e de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House,Millbank,London SW1P 3JF, Inglaterra, (inventores: Robert Ian Dowell, Philip Neil Edwards e Keith Oldham, residentes na Inglaterra),para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ARILO INIBIDORES DA ENZIMA 5-LIPOXIGENASE E DE PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

DESCR I Ç Ã O

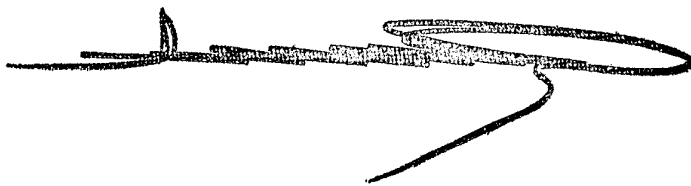
A presente invenção refere-se a novos derivados de arilo e mais particularmente a novos derivados de arilo que são inibidores da enzima 5-lipoxigenase (daqui em diante referida como 5-LO). A presente invenção refere-se também a processos para o fabrico dos referidos derivados de arilo e a novas composições farmacêuticas que os contêm. A presente invenção inclui também a utilização dos referidos derivados de arilo no tratamento de várias doenças inflamatórias e/ou alérgicas em que os produtos directos ou indirectos da oxidação catalizada por 5-LO de ácido araquí-



dónico estão envolvidos e à produção de novos medicamentos para tal utilização. Como referido anteriormente os derivados de arilo descritos adiante são inibidores de 5-LO, enzima que é conhecida por estar envolvida na catálise da oxidação de ácido araquidónico para proporcionar por via de um processo de cascata leucotrienos fisiologicamente activos tais como leucotrieno B₄ (LTB₄) e leucotrienos peptido-lípidos tais como leucotrieno C₄ (LTC₄) e leucotrieno D₄ (LTD₄) e vários metabolitos.

A relação bio-sintética e as propriedades fisiológicas dos leucotrienos estão resumidas por G.W. Taylor and S.R. Clarke in Trends in Pharmacological Sciences, 1986, 7, 100-103. Os leucotrienos e os seus metabolitos têm sido implicados na produção e desenvolvimento de várias doenças inflamatórias e alérgicas tais como inflamação das articulações (especialmente artrites reumatóides, osteoartrites e gota), inflamação do trato gastro-intestinal (especialmente doenças inflamatórias do intestino, colites e gastrites ulcerativas), doenças da pele (especialmente psoríase, eczemas e dermatites) e doenças respiratórias (especialmente asma, bronquites e rinites alérgicas), e na produção e desenvolvimento de várias perturbações cardiovasculares e cerebrovasculares tais como enfarte do miocárdio, angina e doenças vasculares periféricas. Em adição, os leucotrienos são mediadores de doenças inflamatórias devido à sua capacidade em modular a função dos linfócitos e leucócitos. Outros metabolitos fisiologicamente activos de ácido araquidónico tais como as prostaglandinas e tromboxanos resultam da acção da enzima ciclooxigenase no ácido araquidónico.

Está descrito nos Pedidos de Patentes Europeus nºs. 0375404 e 0385662 que determinados derivados heterocíclicos possuem propriedades inibidoras contra 5-LO. Os pedidos de patentes Europeus co-pendentes nºs. 90306765,0 e 90310332,3 (publicados como pedidos de patentes Europeus nºs. 0409431 e 0420511 respectivamente) referem-se também a derivados heterocíclicos que possuem propriedades inibidoras relativamente a 5-LO. Descobriu-se agora que de-



terminados derivados de arilo que possuem alguns aspectos estruturais que são semelhantes aos dos compostos descritos nos pedidos anteriormente referidos mas que possuem outros aspectos estruturais, em particular, substituintes contendo arilo, que não foram contemplados nesses pedidos anteriores são inibidores de enzima 5-LO e assim da bio-síntese de leucotrienos. Assim, tais compostos são importantes como agentes terapêuticos no tratamento de, por exemplo, estados alérgicos, psoríase, asma, perturbações cardiovasculares e cerebrovasculares e/ou estados inflamatórios e artríticos mediados apenas, ou em parte por um ou vários leucotrienos.

De acordo com esta invenção proporciona-se um derivado de arilo de fórmula I (apresentada a diante) em que

Ar¹ representa um grupo fenilo ou naftilo o qual pode facultativamente suportar 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados entre amino, halogéneo, hidroxí, ciano, carboxi, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)amino, dialquil-(C₁-C₄)amino, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, amino-alquilo(C₁-C₄), hidroxí-alquilo(C₁-C₄), ciano-alquilo(C₁-C₄), carboxi-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonil-alquilo(C₁-C₄), carboxi-alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonil-alcoxi(C₁-C₄), amino-alcoxi(C₂-C₄), alquil(C₁-C₄)-amino-alcoxi(C₂-C₄), e di-[alquil(C₁-C₄)-amino-alcoxi(C₂-C₄), e

X¹ representa um grupo oxí, tio, sulfinilo, sulfonilo, difluorometileno, imino, alquilo(C₁-C₄) e em que o grupo alquilenos(C₁-C₄) pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo-(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) e fenilo ou

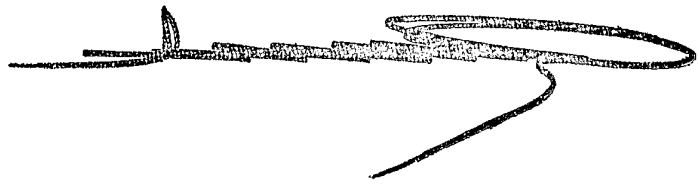
X¹ representa um grupo da fórmula
$$-X^4-CR_2- \text{ ou } -CR_2-X^4-$$

em que

X⁴ representa oxí, tio, sulfinilo, sulfonilo ou carbonilo e cada,

R, que podem ser iguais ou diferentes, representam hidrogénio, metilo ou etilo;

ou em que



Ar^1 representa um radical heterocíclico monocíclico de 5 elementos ou um radical heterocíclico, bicíclo de 9 ou 10 elementos contendo cada um 1 ou 2 heteroátomos de azoto e contendo cada um facultativamente um outro heteroátomo seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre ou um derivado hidrogenado, radical heterocíclico que pode facultativamente suportar 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de halogéneo, hidroxí, ciano, trifluorometilo, oxo, tioxo, alquilo(C_1-C_4) e alcoxi(C_1-C_4), e

X^1 representa uma ligação directa a Ar^2 ou

X^1 representa o oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo ou alquilenos(C_1-C_4) e em que o grupo alquilenos(C_1-C_4) pode facultativamente suportar 1 ou 2 substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo(C_1-C_4) e alcoxi(C_1-C_4);

Ar^2 e Ar^3 os que podem ser iguais ou diferentes, representam, individualmente, fenileno que pode, facultativamente, suportar 1 ou 2 substituintes seleccionados de halogéneo, hidroxí, amino, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_4) e alcoxi(C_1-C_4);

X^2 representa oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo;

R^1 representa alquilo(C_1-C_4) e alquilenos(C_3-C_4) ou alquilenos(C_3-C_4); e

R^2 e R^3 formam em conjunto um grupo da fórmula $-A^1-X^3-A^2-$ que em conjunto com o átomo de carbono ao qual A^1 e A^2 estão ligados definem um anel possuindo entre 5 e 7 átomos no anel

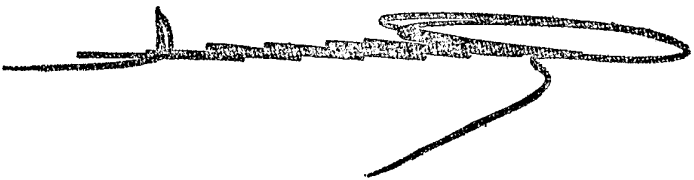
em que

A^1 e A^2 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, individualmente alquilenos(C_1-C_3) e

X^3 representa oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo, e o anel suportar 1 ou 2 substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo(C_1-C_4) e alcoxi(C_1-C_4);

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto desta invenção proporciona-se um derivado de arilo da fórmula I como definida anteriormente em que



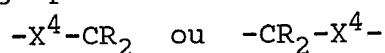
Ar¹ pode suportar facultativamente 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de alquil(C₁-C₄)-amino-alquil(C₁-C₄) e di-[(alquil(C₁-C₄)]-amino-alquil(C₁-C₄); ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto desta invenção proporciona-se um derivado de arilo da fórmula I em que

Ar¹ representa um grupo fenilo ou naftilo que pode facultativamente, suportar 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de halogénio, hidroxí, ciano, carboxi, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, hidroxí-alquilo(C₁-C₄), ciano-alquilo(C₁-C₄), carboxi-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonil-alquilo(C₁-C₄), carboxi-alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)-carbonil-alcoxi(C₁-C₄), amino-alcoxi(C₂-C₄), alquil(C₁-C₄)-amino-alcoxi(C₂-C₄) e di-[(alquil(C₁-C₄)]amino-alcoxi(C₂-C₄), e

X¹ representa oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo, difluorometileno ou alquilenos(C₂-C₄), em que o grupo alquilenos(C₂-C₄), pode suportar facultativamente 1 ou 2 substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), e fenilo ou

X¹ representa um grupo de fórmula



em que

X⁴ representa, oxi, tio, sulfinilo sulfonilo ou carbonilo e cada,

R que podem ser iguais ou diferentes, representam hidrogénio, metilo ou etilo;

ou em que

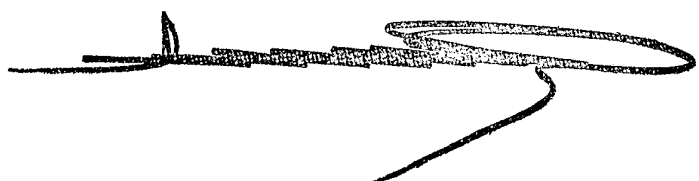
Ar¹ representa um radical heterocíclico monocíclico de 5 a 6 elementos ou um radical heterocíclico bicíclico de 9 a 10 elementos contendo cada um 1 ou 2 heteroátomos de azoto e contendo cada um, facultativamente, um outro heteroátomo seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre ou um seu derivado hidrogenado, radical heterocíclico que pode facultativamente suportar, 1, 2 ou 3 substituintes seleccionados de halogénio, hidroxí, ciano,



- trifluorometilo, oxo, tioxo, alquilo(C₁-C₄) e alcoxi(C₁-C₄), e
- X¹ representa uma ligação directa a Ar² ou
- X¹ representa oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo, carbonilo ou alquileno(C₂-C₄), e em que o grupo alquileno(C₁-C₄), pode facultativamente suportar 1 ou 2 substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄);
- Ar² e Ar³ que podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente fenileno um grupo que pode facultativamente suportar 1 ou 2 substituintes seleccionados de halogéneo, hidroxí, amino, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₄) e alcoxi(C₁-C₄);
- X² representa, oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo;
- R¹ representa alquilo(C₁-C₄), alquileno(C₃-C₄), ou alquilino(C₃-C₄) e
- R² e R³ formam em conjunto um grupo da fórmula -A¹-X³-A²- que em conjunto com o átomo de carbono ao qual A¹ e A² estão ligados define um anel possuindo entre 5 e 7 átomos de anel
- em que
- A¹ e A², que podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente, alquileno(C₁-C₃), e
- X³ representa oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo, e em que o anel pode suportar 1 ou 2 substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo(C₁-C₄) e alcoxi(C₁-C₄);
- ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

As fórmulas químicas referidas aqui por números romanos são apresentadas por conveniência numa folha separada adiante.

Nesta memória descritiva o termo genérico "alquilo" inclui grupos alquilo de cadeia linear e de cadeia ramificada. Contudo as referências a grupos alquilo individuais tais como "propilo" são específicas para a versão de cadeia linear apenas e as referências a grupos alquilo de cadeia ramificada individual tais como "isopropilo" são específicos apenas para a versão de cadeia ra-



mificada. Uma convensão análoga aplica-se a outros termos genéricos.

É de notar que uma vez que determinados compostos de fórmula I definidos anteriormente podem apresentar o fenómeno de tautomerismo e que qualquer fórmula apresentada aqui pode representar apenas uma das possíveis formas tautoméricas, esta invenção inclui na sua definição qualquer forma tautomérica de um composto da fórmula I que possua a propriedade de inibir 5-LO e não é meramente limitada por qualquer uma das formas tautoméricas utilizadas nos desenhos das fórmulas.

É ainda de notar que uma vez que determinados compostos de fórmula I definidos anteriormente podem existir em formas ópticamente activas ou racémicas devido ao facto de um ou mais substituintes conterem um átomo de carbono assimétrico desta invenção inclui na sua definição qualquer forma opticamente activa ou racémica que possua a actividade de inibir 5-LO. A síntese de formas opticamente activas pode efectuar-se por técnicas padrão da química orgânica bem conhecidas na especialidade, por exemplo, por síntese a partir de materiais de partida opticamente activos ou por resolução de uma forma racémica. Do mesmo modo, as propriedades inibidoras contra 5-LO podem ser avaliadas utilizando as técnicas de laboratório padrão referidas adiante.

As significações adequadas para os termos genéricos referidos anteriormente incluem os apresentados adiante.

Uma significação adequada para Ar¹ quando representa naftilo é por exemplo, 1-naftilo ou 2-naftilo.

Significações adequadas para substituintes que podem estar presentes em Ar¹, Ar² ou Ar³ incluem, por exemplo:

para halogéneo:


flúor, cloro e iodo;

para alquilo(C₁₋₄):

metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isobutilo, sec-butilo e terc-butilo;

~~CONFIDENTIAL~~

para alcoxi(C ₁ -C ₄):	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi e butoxi;
para alquil-(C ₁ -C ₄)-amino:	metilamino, etilamino, propilamino e butilamino;
para di-[alquil-(C ₁ -C ₄)]amino:	dimetilamino, dietilamino, e N-etil-N-metilamino;
para amino-alquilo(C ₁ -C ₄):	aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo e 2-aminoprop-2-ilo;
para alquil(C ₁ -C ₄)-amino-alquilo(C ₁ -C ₄):	metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo e 4-metilaminobutilo;
para di-[alquil(C ₁ -C ₄)]amino-alquilo(C ₁ -C ₄):	dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo e 4-dimetilaminobutilo;
para hidroxialquilo(C ₁ -C ₄):	hidroximetilo, 1-hidroxietilo e 2-hidroxietilo e 2-hidroxiprop-2-ilo;
para cianoalquilo(C ₁ -C ₄):	cianometilo, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo e 2-cianoprop-2-ilo;
para carboxialquilo(C ₁ -C ₄):	carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxietilo e 2-carboxiprop-2-ilo;
para alcoxi(C ₁ -C ₄)-carbonilalquilo(C ₁ -C ₄):	metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, 1-metoxicarboniletilo, 1-etoxicarboniletilo, 2-metoxicarbonilprop-2-ilo e 2-etoxicarbonilprop-2-ilo;
para carboxialcoxi(C ₁ -C ₄)	carboximetoxi, 1-carboxietoxi, 2-carboxietoxi e 2-carboxiprop-2-iloxi.
para alcoxi(C ₁ -C ₄)-carbonil-	




-alcoxi(C ₁ -C ₄);	metoxicarbonilmetoxi, etoxi-carbonilmetoxi, 1-metoxicarboniletoxi, 2-metoxicarbonilprop-2-iloxi e 2-etoxicarbonilprop-2-iloxi;
para amino-alcoxi(C ₂ -C ₄):	2-aminoetoxi, 2-aminopropoxi e 4-aminobutoxi;
para alquil(C ₁ -C ₄)-aminoalcoxi(C ₂ -C ₄):	2-metilaminoetoxi, 3-metilaminopropoxi e 2-etilaminoetoxi;
para di-[alquil(C ₁ -C ₄)]-aminoalcoxi(C ₂ -C ₄):	2-dimetilaminoetoxi, 3-dimetilaminopropoxi e 2-diethylaminoetoxi.

Uma significação adequada para X¹ quando representa alquil(C₁-C₄)-imino é, por exemplo, metilimino, etilimino ou propilimino.

Uma significação adequada para X¹ quando representa alquilen(C₁-C₄) é, por exemplo, metileno, etileno, trimileno ou tetramileno.

As significações adequadas para X¹ quando representa alquilen(C₁-C₄) que suporta 1 ou 2 substituintes seleccionados de hidroxil, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) e fenilo incluem, por exemplo, hidroximetileno, 1-hidroxietileno, 2-hidroxietileno, etilideno, propilideno, isopropilideno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, metoximetileno, etoximetileno, 1-metoxietileno, 2-metoxietileno, metoxietileno, benzilideno, 1-feniletileno, 2-feniletileno, 1-hidroxi-1-metilmetileno, alfa-hidroxibenzilideno, 1-metoxi-1-metilmetileno, 1-etoxi-1-metilmetileno e alfa-metoxibenzilideno.

Uma significação adequada para Ar¹ quando representa um radical heterocíclico monocíclico de 5 a 6 elementos ou um radical heterocíclico bicíclico de 9 ou 10 elementos contendo 1 ou 2 heteroátomos de azoto e contendo cada um facultativamente, um outro heteroátomo seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre ou



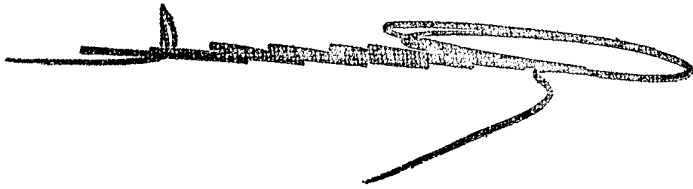
um seu derivado hidrogenado é, por exemplo, pirrolilo, pirrolidinilo, indolilo, pirazolilo, imidazolilo, indazolilo, benzimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinoxalinilo ou cinolinilo, que podem estar ligados através de qualquer posição disponível incluindo qualquer átomo de azoto disponível e que pode suportar 1, 2 ou 3 substituintes incluindo um substituinte alquilo(C₁-C₄) ou qualquer átomo de azoto disponível. Uma significação particular para Ar¹ é um radical heterocíclico que suporta 1 substituinte oxo ou tioxo, por exemplo, 2-oxo-1,2-di-hidropiridilo, 4-oxo-1,4-di-hidropropiridilo, 2-oxo-1,2-di-hidroquinolilo, 4-oxo-1,4-di-hidroquinolinilo ou 4-oxo-3,4-di-hidroquinazolinilo ou correspondentes derivados de tioxo tais como 2-tioxo-1,2-dihidropiridilo que podem estar ligados através de qualquer posição disponível incluindo qualquer átomo de azoto disponível e que podem suportar um outro substituinte incluindo um substituinte alquilo(C₁-C₄) ou qualquer átomo de azoto disponível.

Uma significação adequada para Ar² e Ar³ que podem ser iguais ou diferentes quando representam individualmente, fenileno é, por exemplo, 1,2-fenileno, 1,3-fenileno ou 1,4-fenileno.

Uma significação adequada para R¹ quando representa alquilo(C₁-C₄) é, por exemplo, metilo, etilo, propilo ou butilo; quando representa alqueno(C₃-C₄) é, por exemplo alilo, 2-butenilo ou 3-butenilo; e quando representa alquinilo(C₃-C₄) é, por exemplo, 2-propenilo ou 2-butenilo.

quando

R² e R³ formam em conjunto um grupo da fórmula -A¹-X³-A²- que em conjunto com o átomo de carbono ao qual A¹ e A² estão ligados define um anel possuindo entre 5 e 7 átomos de anel então uma significação adequada para



A¹ ou A², que podem ser iguais ou diferentes, quando individualmente representam alquilenos(C₁-C₃) é, por exemplo, metileno, etileno ou trimetileno.

As significações adequadas para os substituintes que podem estar presentes no referido anel de 5 a 6 elementos incluem por exemplo:

para alquilo(C₁-C₄): metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e isopropilo;

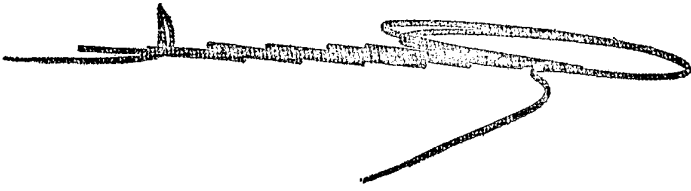
para alcoxi(C₁-C₄): metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi e butoxi;

Um sal farmacêuticamente aceitável adequado num composto desta invenção é, por exemplo o sal de adição de ácido de um composto desta invenção que seja suficientemente alcalino, por exemplo, um sal de adição de ácido com, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo, ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico ou maleico. Em adição um sal farmacêuticamente aceitável adequado de um composto desta invenção que seja suficientemente ácido é um sal de metal alcalino, por exemplo um sal de sódio ou potássio, um sal de metal alcalino terroso, por exemplo, um sal de cálcio ou magnésio, um sal de amónio ou um sal com uma base orgânica que proporcione um catião fisiologicamente aceitável, por exemplo, um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina os tris-(2-hidroxietil)-amina.

Os compostos novos particulares desta invenção incluem, por exemplo, derivados de arilo da fórmula I

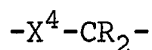
em que:

- (a) Ar¹ representa um grupo fenilo ou naftilo que pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados de amino, halogéneo, hidroxilo, ciano, carboxi trifluorometilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-amino, di-[(alquil-(C₁-C₄))-amino, amino-alquilo(C₁-C₄), hidroxilo-alquilo(C₁-C₄), carboxi-alquilo(C₁-C₄) e di-[alquil(C₁-C₄)] amino-alcoxi(C₂-C₄), e



X^1 representa oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo, difluoro metileno, imino ou alquileno(C_1-C_4), em que o grupo alquileno(C_1-C_4), pode suportar, facultativamente, um ou dois substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) e fenilo ou

X^1 representa um grupo da fórmula



em que

X^4 representa oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo e cada, um de

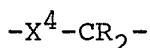
R que podem ser iguais ou diferentes, representam hidrogénio ou metilo, e

Ar^2 , X^2 , Ar^3 , R^1 , R^2 e R^3 possuem qualquer das significações anteriormente definidas;

(b) Ar^1 representa um grupo fenilo ou naftilo que pode facultativamente, suportar um ou dois substituintes seleccionados de halogéneo, hidroxí, carboxi, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_4) e alcoxi(C_1-C_4), hidroxí-alquilo(C_1-C_4), carboxi-alquilo(C_1-C_4), e di-[alquil(C_1-C_4)]amino-alcoxi(C_1-C_4), e

X^1 representa tio, sulfinilo, sulfonilo, difluorometileno ou alquileno(C_1-C_4), e em que o grupo alquileno(C_1-C_4), pode facultativamente suportar, um ou dois substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) e fenilo ou

X^1 representa um grupo da fórmula



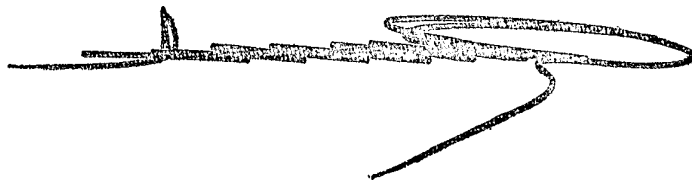
em que

X^4 representa oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo e cada um de

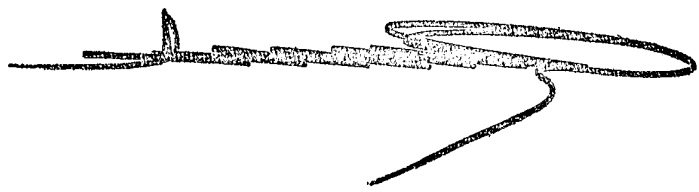
R que podem ser iguais ou diferentes, representa metilo ou hidrogénio, e

Ar^2 , X^2 , Ar^3 , R^1 , R^2 e R^3 possuem qualquer dos significados anteriormente definidos;

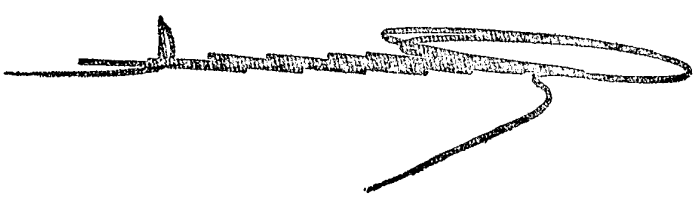
(c) Ar^1 representa um grupo fenilo que pode facultativamente, suportar um ou dois substituintes seleccionados de halogéneo, trifluorometilo, ciano, alquilo



- (C₁-C₄) e di-[alquil(C₁-C₄)]amino, amino-alquilo-(C₁-C₄) e di-[alquil(C₁-C₄)]amino-alcoxi(C₂-C₄), e X¹ representa oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo, difluoro metileno, oximetileno ou metileno e em que o grupo metileno pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄) e fenilo; e Ar² possui qualquer um dos significados definidos anteriormente;
- (d) Ar¹ representa um grupo fenilo que pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados de halogéneo, trifluorometilo, ciano, alquilo(C₁-C₄), di-[alquil(C₁-C₄)]amino, amino-alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)]amino-alquilo(C₁-C₄), di-[alquil(C₁-C₄)]amino-alquilo(C₁-C₄) e di-[alquil(C₁-C₄)]amino-alcoxi(C₁-C₄), e X¹ representa oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo, difluoro metileno, oximetileno ou metileno e em que o grupo metileno pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) e fenilo; e Ar², X², Ar³, R¹, R² e R³ possuem qualquer dos significados definidos anteriormente ;
- (e) Ar¹ representa um grupo fenilo ou 2-naftilo que pode suportar facultativamente, um ou dois substituintes seleccionados de halogéneo, trifluorometilo e alquilo(C₁-C₄) e X¹ representa tio, sulfinilo, sulfonilo, difluorometileno, oximetileno ou alquileno(C₁-C₄) e em que o grupo alquileno(C₁-C₄) pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) e fenilo; e Ar², X², Ar³, R¹, R² e R³ possuem qualquer das significações anteriormente definidas;
- (f) Ar¹ representa um radical heterocíclico monocíclico de 5 a 6 elementos contendo cada um, um ou dois heteroátomos de azoto e contendo cada um facultativamente um outro heteroátomo seleccionado de azoto, oxigé-



- nio e enxofre ou um seu derivado hidrogenado, radical heterocíclico que pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados de halogéneo, hidroxí, oxo e alquilo(C₁-C₄) e X¹ representa uma ligação directa a Ar² ou X¹ representa carbonilo ou alquilenó(C₁-C₄) e em que o grupo alquilenó(C₁-C₄) pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados de hidroxí, alquilo(C₁-C₄) e alcoxi(C₁-C₄); e Ar², X², Ar³, R¹, R² e R³ possuem qualquer dos significados definidos anteriormente;
- (g) Ar² representa o grupo 1,3-fenileno ou 1,4-fenileno que pode facultativamente suportar um substituinte seleccionado de halogéneo, alquilo(C₁-C₄) e alcoxi(C₁-C₄), e Ar¹, X¹, X², Ar³, R¹, R² e R³ possuem qualquer um dos significados definidos anteriormente;
- (h) X² representa tio, sulfinilo ou sulfonilo; Ar¹, X¹, Ar², Ar³, R¹, R² e R³ possuem qualquer um dos significados definidos anteriormente;
- (i) Ar³ representa um grupo 1,3-fenileno, 1,4-fenileno que pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados de halogéneo, amino, trifluorometilo, alquilo(C₁-C₄) e alcoxi(C₁-C₄); e Ar¹, X¹, Ar², X², R¹, R² e R³ possui qualquer um dos significados definidos anteriormente;
- (j) R¹ representa um grupo alquilo(C₁-C₄); e Ar¹, X¹, Ar², X², Ar³, R² e R³ possuem qualquer um dos significados definidos anteriormente; e
- (k) R² e R³ formam em conjunto um grupo de fórmula -A¹-X³-A²- que em conjunto com o átomo de carbono ao qual A¹ e A² estão ligados definem um anel possuindo entre 5 e 6 átomos de anel, em que A¹ e A², que podem ser iguais ou diferentes, representam, individualmente, alquilenó(C₁-C₄) e X³ representa oxi, anel que suporta um ou dois substituintes alquilo(C₁-C₄); e

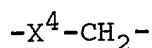


Ar¹, X¹, Ar², X², Ar³ e R¹, possuem qualquer um dos significados definidos anteriormente;
ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Um outro composto particular desta invenção inclui um derivado de arilo da fórmula I em que Ar¹ representa um grupo fenilo que pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados de flúor, cloro, hidroxí, ciano, trifluorometilo, metilo, etilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, aminometilo, hidroximetilo, 2-hidroxiprop-2-ilo, carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxiprop-2-ilo, carboximetoxi, 1-carboxietoxi, 2-carboxiprop-2-ilo, 2-dimetilaminoetoxi e 3-dimetilamino-propoxi;

X¹ representa oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo, difluorometileno, imino, metileno, hidroximetilo, etilideno, metoximetileno, benzilideno, 1-hidroxí-1-metilmetileno, alfa-hidroxibenzilideno ou 1-metoxi-1-metilmetileno, ou

X¹ representa um grupo da fórmula



em que

X⁴ representa oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo;

Ar² representa 1,4-fenileno que pode suportar facultativamente um substituinte seleccionado de flúor, cloro, metilo e metoxi;

X² representa oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo;

Ar³ representa um grupo 1,3-fenileno que pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo e metilo;

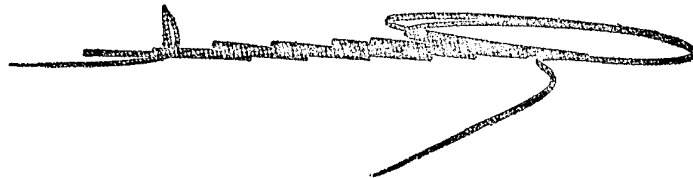
R¹ representa metilo ou etilo: e

R² e R³ formam em conjunto um grupo da fórmula -A¹-X³-A² que em conjunto com o átomo de carbono ao qual A¹ e A² estão ligados definem um anel possuindo 6 átomos de anel, em que

A¹ representa etileno,

A² representa etileno e

X³ representa oxi e



em que o anel pode suportar um ou dois substituintes metilo ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Um outro composto particular desta invenção inclui um derivado de anel da fórmula I como definido imediatamente antes

em que

Ar¹ pode suportar facultativamente um ou dois outros substituintes seleccionados de metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo e 3-dimetilaminopropilo; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

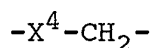
Um outro composto particular desta invenção inclui um derivado de anel da fórmula I

em que

Ar¹ representa um grupo fenilo que pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados de flúor, cloro, hidroxilo, carboxilo, trifluorometilo, metilo, etilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, 2-hidroxiprop-2-ilo, carboximetilo, 1-carboxietilo, 2-carboxiprop-2-ilo, carboximetoxi, 1-carboxietoxi, 2-carboxiprop-2-ilo e 2-dimetilaminoetoxi;

X¹ representa tio, sulfinilo, sulfonilo, difluorometileno, metileno, etileno, hidroximetileno, etilideno, metoximetileno, benzilideno, 1-hidroxil-1-metilmetileno, alfa-hidroxibenzilideno ou 1-metoxil-1-metilmetileno ou

X¹ representa um grupo da fórmula



em que

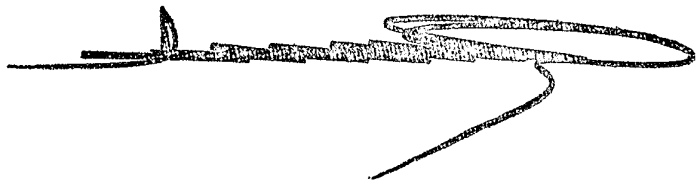
X⁴ representa oxil, tio, sulfinilo, sulfonilo;

Ar² representa um grupo 1,4-fenileno que pode suportar facultativamente um substituinte seleccionado de flúor, cloro, metilo e metoxil;

X² representa tio;

Ar³ representa 1,3-fenileno que pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo e metilo;

R¹ representa metilo ou etilo; e



R^2 e R^3 formam em conjunto um grupo da fórmula $-A^1-X^3-A^2$ que em conjunto com o átomo de carbono ou qual A^1 e A^2 estão ligados definem um anel possuindo 6 átomos de anel, em que

A^1 representa etileno,
 A^2 representa etileno e
 X^3 representa oxí;

anel que pode suportar um ou dois substituintes metilo; ou um seu anel farmacêuticamente aceitável.

Um outro composto particular desta invenção inclui um derivado de arilo da fórmula I em que

Ar^1 representa fenilo que pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, aminometilo, carboximetoxi, 2-dimetilaminoetoxi e 3-dimetilaminopropoxi;

X^1 representa oxí, tio, sulfinilo, sulfonilo, difluorometileno, imino, oximetileno, metileno, hidroximetileno, etilideno, metoximetileno, benzilideno, 1-hidroxi-1-metilmetileno, alfa-hidroxibenzilideno ou 1-metoxi-1-metilmetileno;

Ar^2 representa 1,4-fenileno que pode facultativamente suportar um substituinte seleccionado de flúor, cloro, metilo e metoxi;


X^2 representa oxí, tio ou sulfonilo;

Ar^3 representa 1,3-fenileno que pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo e metilo;

R^1 representa metilo ou etilo; e

R^2 e R^3 formam em conjunto um grupo da fórmula $-A^1-X^3-A^2$ que em conjunto com o átomo de carbono ao qual A^1 e A^2 estão ligados define um anel possuindo 6 átomos de anel, em que

A^1 representa etileno,
 A^2 representa etileno e



X³ representa oxi e em que o anel pode suportar um ou dois substituintes metilo; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Um outro composto particular desta invenção inclui um derivado de arilo da fórmula I em que

Ar¹ representa fenilo que pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, metilo, etilo, e terc-butilo;

X¹ representa tio, sulfinilo, sulfonilo, difluorometileno, oximetileno, metileno, etileno, hidroximetileno, etilideno, metoximetileno, benzilideno, 1-hidroxi-1-metilmetileno, alfa-hidroxibenzildieno ou 1-metoxi-1-metilmetileno;

Ar² representa 1,4-fenileno que pode suportar facultativamente um substituinte seleccionado de flúor, cloro, metilo e metoxi;

X² representa tio;

Ar³ representa 1,3-fenileno que pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo e metilo;

R¹ representa metilo ou etilo; e

R² e R³ formam em conjunto um grupo da fórmula -A¹-X³-A² que em conjunto com o átomo de carbono ou qual A¹ e A² estão ligados define um anel possuindo 6 átomos de anel, em que


A¹ representa etileno,

A² representa etileno e

X³ representa oxi e em que o anel pode suportar um ou dois substituintes metilo; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.


Um outro composto particular desta invenção inclui um derivado de arilo da fórmula I em que

Ar¹ representa 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-piridilo, 2-oxo-1,2-di-hidro-pirid-1-ilo ou 4-oxo-1-di-hidroxipirid-1-ilo;

- 
- X^1 representa uma ligação directa a Ar^2 ou X^1 representa carbonilo ou metileno;
- Ar^2 representa 1,4-fenileno que pode suportar, facultativamente, um substituinte seleccionado de flúor, cloro, metilo e metoxi;
- X^2 representa tio;
- Ar^3 representa 1,3-fenileno que pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo e metilo;
- R^1 representa metilo ou etilo; e
- R^2 e R^3 formam em conjunto um grupo da fórmula $-A^1-X^3-A^2$ que em conjunto com o átomo de carbono ao qual A^1 e A^2 estão ligados define um anel possuindo 6 átomos de anel, em que
- A^1 representa etileno,
- A^2 representa etileno e
- X^3 representa oxigénio; e anel que pode suportar um ou dois substituintes metilo; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Um composto preferido desta invenção inclui um derivado de arilo da fórmula I em que

- Ar^1 representa fenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo ou 4-dimetilaminofenilo;
- X^1 representa oxigénio, tio, oximetileno, metileno, etilideno ou difluorometileno;
- Ar^2 representa 1,4-fenileno ou 2-cloro-1,4-fenileno;
- X^2 representa tio;
- Ar^3 representa 1,3-fenileno ou 5-fluoro-1,3-fenileno;
- R^1 representa metilo; e
- R^2 e R^3 formam em conjunto um grupo da fórmula $-A^1-X^3-A^2$ que em conjunto com o átomo de carbono ao qual A^1 e A^2 estão ligados define um anel possuindo 6 átomos de anel, em que
- A^1 representa etileno,
- A^2 representa etileno e



X^3 representa oxi e em que o anel pode suportar um substituinte metilo alfa para X^3 ; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Um outro composto preferido desta invenção inclui um derivado de arilo da fórmula I em que

Ar^1 representa 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo ou 2,6-diclorofenilo;

X^1 representa oximetileno, metileno, etilideno ou difluorometileno;

Ar^2 representa 1,4-fenileno;

X^2 representa tio;

Ar^3 representa 1,3-fenileno ou 5-fluoro-1,3-fenileno;

R^1 representa metilo; e

R^2 e R^3 formam em conjunto um grupo da fórmula $-A^1-X^3-A^2$ que em conjunto com o átomo de carbono ao qual A^1 e A^2 estão ligados define possuindo 6 átomos de anel, em que

A^1 representa etileno,

A^2 representa etileno e

X^3 representa oxi e em que o anel pode suportar um substituinte metilo alfa para X^3 ; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Um outro composto preferido desta invenção inclui um derivado de arilo da fórmula I em que

Ar^1 representa 1-pirrolilo ou 3-piridilo;

X^1 representa uma ligação directa a Ar^2 ou X^1 representa carbonilo ou metileno;

Ar^2 representa 1,4-fenileno;

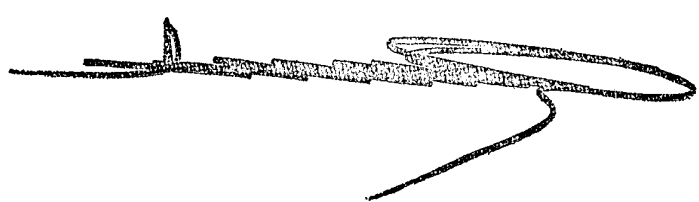
X^2 representa tio;

Ar^3 representa 1,3-fenileno ou 5-fluoro-1,3-fenileno;

R^1 representa metilo; e

R^2 e R^3 formam em conjunto um grupo da fórmula $-A^1-X^3-A^2$ que em conjunto com o átomo de carbono ao qual A^1 e A^2 estão ligados define um anel possuindo 6 átomos de anel, em que

A^1 representa etileno,



A² representa etileno e
X³ representa oxi e em que o anel pode suportar um substituinte metilo alfa para X³, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

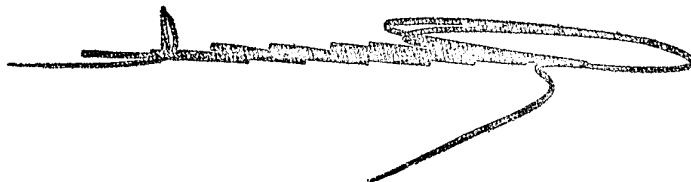
Um composto específico especialmente preferido desta invenção é, por exemplo, os seguintes derivados de arilo da fórmula I ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis:

4-[3-(4-(4-fluorobenzil)fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano,
4-[3-(4-(2,4-difluorobenzil)fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano,
4-[3-(4-(4-fluoro- α -metilbenzil)fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano,
4-[3-(4-(4-fluorofenoximetil)fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano,
4-[5-fluoro-3-(4-fluoro- α - α -difluorobenzil)fenil-tio)-fenil]-4-metoxitetra-hidropirano,
4-[3-(4-(4-fluorofenil-tio)fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano,
4-[5-fluoro-3-(4-fenoxi-fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano ou
4-[5-fluoro-3-(3-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil-tio)-fenil]-4-metoxitetra-hidropirano.

Um outro composto específico especialmente preferido desta invenção é, por exemplo, o seguinte derivado de arilo da fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável: 4-metoxi-4-[3(4-pirrol-1-il-metil)-fenil-tio)fenil]-tetra-hidropirano.

Um composto desta invenção constituído por um derivado de arilo de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável pode preparar-se por qualquer processo conhecido como sendo aplicável à preparação de compostos estruturalmente relacionados.

Tais procedimentos são proporcionados como mais um aspecto desta invenção e são ilustrados pelos seguintes exemplos representativos em que, excepto se



indicado de outro modo, Ar^1 , X^1 , Ar^2 , X^2 , Ar^3 , R^1 , R^2 e R^3 possuem qualquer um dos significados dados anteriormente.

(a) O acoplamento, convenientemente, na presença de uma base adequada, de um composto da fórmula $Ar^1-X^1-Ar^2-X^2-H$ com um composto da fórmula II

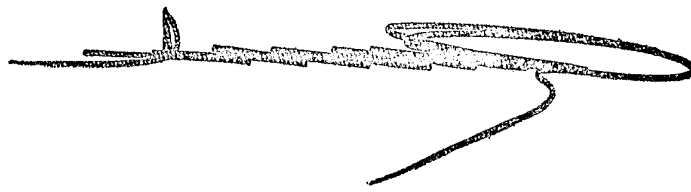
em que

Z representa um grupo deslocável desde que, quando exista um grupo amino, imino, alquilamino, carboxi ou hidroxí em Ar^1 , X^1 , Ar^2 , Ar^3 , R^2 ou R^3 qualquer grupo amino, imino, alquilamino, carboxi ou hidroxí possa ser protegido por um grupo de protecção convencional ou alternativamente qualquer desses grupos não necessite de ser protegido e, em seguida, qualquer grupo de protecção não desejado em Ar^1 , X^1 , Ar^2 , Ar^3 , R^2 e R^3 seja removido por meios convencionais. Um grupo Z deslocável adequado é, por exemplo, um halogéneo ou um grupo sulfoniloxi, por exemplo, cloro, bromo, iodo ou o grupo metano-sulfoniloxi ou tolueno-4-sulfoniloxi.

Uma base adequada para a reacção de acoplamento é, por exemplo, um carbonato alcóxido (C_1-C_4), hidróxido ou hidreto de metal alcalino ou alcalino terroso, por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, etóxido de sódio, butóxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidreto de sódio ou hidreto de potássio.

A reacção de acoplamento efectua-se convenientemente, num solvente ou diluente inerte adequado, por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetona, 1,2-dimetoxietano ou tetra-hidrofurano e a uma temperatura compreendida, por exemplo, entre 10° e 150°C., convenientemente próxima de 100°C.

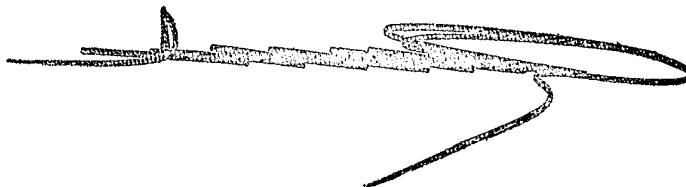
A reacção pode convenientemente efectuar-se na presença de um catalisador adequado, por exemplo, um catalisador metálico, por exemplo, paládio(0) ou cobre(I) tal como tetraquis(trifenilfosfina)-paládio, cloreto cuproso ou brometo cuproso.



Um grupo de protecção adequado para um grupo amino, imi-
no ou alquilamino é, por exemplo, um grupo acilo, por
exemplo, um grupo alcano(C_2-C_4)-ilo (especialmente
acetilo), um grupo alcoxi-(C_1C_4)-carbolino (especial-
mente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo ou terc-butoxi-
carbonilo), um grupo arilmetoxicarbonilo (especialmente
benziloxicarbonilo) ou um grupo aroílo (especialmente
benzoílo). As condições de desprotecção para os grupos
de protecção anteriores variam necessariamente com a
escolha do grupo de protecção. Assim, por exemplo, um
grupo acilo tal como um grupo alcanoílo ou alcoxi-
carbonilo ou um grupo aroílo pode ser removido por
exemplo, por hidrólise com uma base adequada tal como
um hidróxido de metal alcalino, por exemplo, hidróxido
do lítio ou sódio. Alternativamente um grupo acilo tal
como um grupo terc-butoxicarbonilo pode ser removido,
por exemplo, por tratamento com um ácido adequado tal
como ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou ácido
trifluoroacético e um grupo arilmetoxicarbonilo tal
como um grupo benziloxicarbonilo pode ser removido, por
exemplo, por hidrogenação sobre um catalisador tal como
paládio em carvão.

Um grupo de protecção adequado para um grupo carboxi é,
por exemplo, um grupo de esterificação, por exemplo, um
grupo alquilo(C_1-C_4) (especialmente metilo ou etilo)
que pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com
uma base adequada tal como hidróxido de metal alcalino,
por exemplo, hidróxido de lítio ou sódio; ou, por exem-
plo, um grupo terc-butilo que pode ser removido, por
exemplo, por tratamento com um ácido adequado tal como
ácido clorídrico, sulfúrico ou fosfórico ou ácido tri-
fluoroacético.

Um grupo de protecção adequado para um grupo hidroxí é,
por exemplo, um grupo acilo, por exemplo, um grupo
alcano(C_2-C_4)-ilo (especialmente acilo), um grupo aroí-
lo), (especialmente benzoílo) ou um grupo arilmetilo
(especialmente benzilo). As condições de desprotecção
para os grupos de protecção anteriores variam neces-



sáriamente com a escolha do grupo de protecção. Assim, por exemplo, um grupo acilo tal como um grupo alcanóilo ou aroílo pode ser removido, por exemplo, por hidrólise com uma base adequada tal como um hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de lítio ou sódio. Alternativamente um grupo arilmetilo tal como um grupo benzilo pode ser removido, por exemplo, por hidrogenação sobre um catalisador tal como paládio em carvão.

Os materiais de partida da fórmula $Ar^1-X^1-Ar^2-X^2-H$ e da fórmula II podem obter-se por procedimentos normalizados da química orgânica. A preparação de tais materiais de partida está descrita nos exemplos não limitativos que acompanham esta memória.

Alternativamente obtêm-se os materiais de partida necessários por procedimentos análogos aos ilustrados e que estão dentro das possibilidades dos especialistas da química orgânica.

Podem convenientemente obter-se intermediários da fórmula II

em que

Z, Ar^3, R^1, R^2 e R^3 possuem os significados definidos anteriormente por intermédio de compostos da fórmula $Z-Ar^3-Y$,

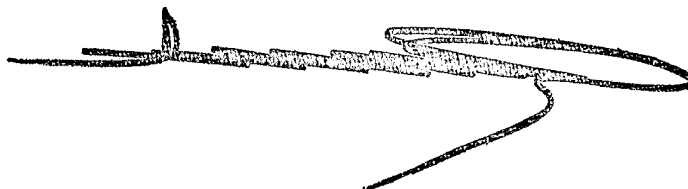
em que

Z e Ar^3 possuem os significados definidos anteriormente e

Y representa, por exemplo, um grupo halogéneo, formilo, alcanóilo, nitrilo ou alcóxicarbonilo, como ilustrado no esquema I em apêndice, apresentado adiante).

Assim, por exemplo, nos exemplos não limitantes que acompanham esta memória mostra-se como se converte um composto da fórmula $Z-Ar^3-Y$ em que Y representa um grupo halogéneo num composto da fórmula II.

É de notar que os intermediários da fórmula II podem obter-se convenientemente dos compostos de fórmula $Z-Ar^3-Y$ como definido anteriormente por inversão da or-



dem de introdução dos grupos R^2 e R^3 que é utilizada no esquema I.

- (b) O acoplamento, convenientemente, na presença de uma base adequada como definido anteriormente, de um composto da fórmula III com um composto da fórmula $Ar^1-X^1-Ar^2-Z$

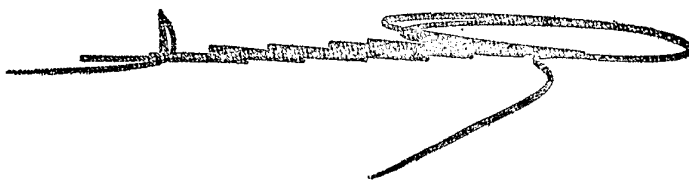
em que

Z representa um grupo deslocável como definido anteriormente desde que, quando exista um grupo amino, imino, alquilamino, carboxi ou hidroxí em Ar^1 , X^1 , Ar^2 , Ar^3 , R^2 ou R^3 qualquer grupo amino, imino, alquilamino, carboxi ou hidroxí possa ser protegido por um grupo de protecção convencional como definido anteriormente ou alternativamente qualquer um desses grupos não necessite de ser protegido e, em seguida qualquer grupo de protecção indesejado em Ar^1 , X^1 , Ar^2 , Ar^3 , R^2 e R^3 seja removido por meios convencionais.

A reacção de acoplamento efectua-se convenientemente num solvente inerte adequado como definido anteriormente e a uma temperatura compreendida, por exemplo, entre 10° e $150^\circ C$, convenientemente a uma temperatura próxima de $100^\circ C$. A reacção pode convenientemente efectuar-se na presença de um catalisador adequado como definido anteriormente.

Os materiais de partida da fórmula $Ar^1-X^1-Ar^2-Z$ e da fórmula III podem obter-se por procedimentos padrão da química orgânica. A preparação de tais materiais de partida está descrita nos exemplos não limitantes que acompanham esta memória que são proporcionados com o objectivo apenas de ilustração. Alternativamente obtêm-se os materiais de partida necessários por procedimentos análogos aos ilustrados no esquema II que acompanha esta memória (apresentado adiante) ou por suas modificações que estão dentro das possibilidades dos especialistas em química orgânica.

Um grupo de protecção adequado R^4 , como utilizado no esquema II é qualquer um dos muitos grupos conhecidos na especialidade e incluem qualquer grupo de protecção ade



quado como definido anteriormente. Os exemplos de tais grupos apresentam-se no esquema II. As condições para a introdução e remoção de tais grupos de protecção estão descritos nos manuais padrão da química orgânica tais como, por exemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" by T W Green (J Wiley and Sons, 1981).

- (c) A alquilação, convenientemente, na presença de uma base adequada como definido anteriormente, de um composto da fórmula IV com um composto de fórmula R^1-Z

em que

R^1 e Z possuem os significados definidos anteriormente, desde que quando exista um grupo amino, imino, alquilamino, carboxi ou hidróxi em Ar^1 , X^1 , Ar^2 , Ar^3 , R^2 ou R^3 qualquer grupo amino, imino, alquilamino, carboxi ou hidróxi possa ser protegido por um grupo de protecção convencional ou alternativamente qualquer um desses grupos não necessite de ser protegido, e em seguida qualquer de protecção não desejado em Ar^1 , X^1 , Ar^2 , Ar^3 , R^2 ou R^3 é removido por meios convencionais.

A reacção de alquilação efectua-se, convenientemente, num solvente ou diluente inerte adequado como definido anteriormente e a uma temperatura compreendida, por exemplo, entre 0° e $100^\circ C$, convenientemente a uma temperatura próxima da temperatura ambiente.

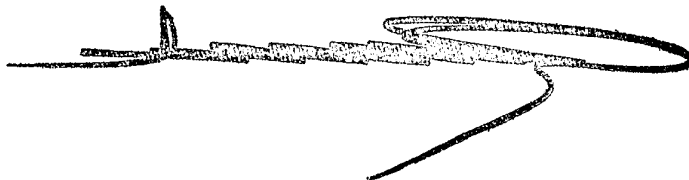
O material de partida álcool terciário da fórmula IV pode obter-se por procedimentos padrão da química orgânica. Convenientemente e como ilustrado no esquema III (apresentado adiante) os intermediários da fórmula $Ar^1-X^1-Ar^2-X^2-Ar^3-Y$

em que

Ar^1 , X^1 , Ar^2 , X^2 e Ar^3 possuem os significados definidos anteriormente e

Y representa, por exemplo, um grupo halogéneo, fenilo, alcanóilo, nitrilo ou alcóxicarbonilo podem utilizar-se na preparação do material de partida álcool terciário da fórmula IV.

- (d) Para a produção dos compostos de fórmula I



em que

X^1 ou X^2 representa um grupo sulfinilo ou sulfonilo, X^1 contém um grupo sulfinilo ou sulfonilo, ou

em que

R^2 e R^3 em conjunto formam um grupo da fórmula $-A^1-X^3-A^2-$ e X^3 representa um grupo sulfinilo ou sulfonilo, a oxidação de um composto da fórmula I

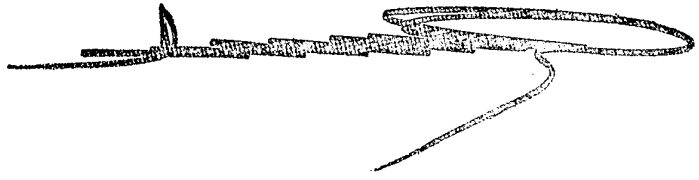
em que

X^1 ou X^2 representa um grupo tio,

X^1 contém um grupo tio ou em que R^2 e R^3 formam em conjunto um grupo da fórmula $-A^1-X^3-A^2-$ e

X^3 representa um grupo tio.

Um agente oxidação adequado é, por exemplo, qualquer agente conhecido na especialidade para a oxidação de tio a sulfinilo e/ou sulfonilo, por exemplo, peróxido de hidrogénio, um perácido (tal como ácido 3-cloroperoxibenzoico ou peroxiacético) um peróxi-sulfato de metal alcalino (tal como peróxi-mono-sulfato de potássio), trióxido de crómio ou oxigénio gasoso na presença de platina. A oxidação efectua-se, em geral, sob condições tão suaves quanto possível e com a quantidade estequiométrica necessária de agente oxidante para traduzir o risco de sobre-oxidação e de danificar outros grupos funcionais. Em geral a reacção efectua-se num solvente ou diluente adequado tal como cloreto de metileno, clorofórmio, acetona, tetra-hidrofurano ou éter terc-butil-metílico e a uma temperatura, por exemplo, próxima da temperatura ambiente isto é, compreendida entre 15° e 35°C. Quando se pretende um composto suportando um grupo sulfinilo pode utilizar-se também um agente oxidante mais suave, por exemplo, um metaperiodato de sódio ou de potássio, convenientemente, num solvente polar tal como ácido acético ou etanol. É de notar que quando um composto da fórmula I contendo um grupo sulfonilo é pretendido, pode obter-se por oxidação do composto sulfinilo correspondente assim como no composto tio correspondente.



Quando se pretende um sal farmacêuticamente aceitável de um novo composto da fórmula I pode obter-se, por exemplo, por reacção do referido composto com um ácido ou base adequados utilizando um procedimento convencional. Quando se pretende uma forma ópticamente activa de um composto de fórmula I pode obter-se efectuando um dos procedimentos anteriores utilizando um material de partida opticamente activo, ou por solução de uma forma racémica do referido composto utilizando um procedimento convencional.

Muitos dos intermediários aqui definidos são novos, por exemplo, os de fórmula IV e estes são proporcionados como mais um aspecto desta invenção.

Como apresentado anteriormente, os novos compostos da fórmula I são inibidores da enzima 5-LO. Os efeitos desta invenção podem ser demonstrados utilizando um ou vários dos procedimentos normalizados apresentados adiante:

- (a) Um sistema de ensaio in vitro envolvendo a incubação de um composto de ensaio com sangue humano heparinizado, antes de estímulo com ionoforo de cálcio A23187 e depois medição indirecta dos efeitos inibidores em 5-LO por avaliação da quantidade de LTB₄ utilizando radio-imuno-ensaios específicos descritos por Carey and Forber (Prostaglandins, Leukotrienes Med., 1986, 22, 57; Prostaglandins, 1984, 28, 666; Brit. J. Pharmacol., 1985, 84, 34P) que envolve a utilização de um conjugado proteína-LTB₄, produzido utilizando o procedimento de Young et alia (Prostaglandins, 1983, 26(4), 605-613). Os efeitos de um composto de ensaio na enzima ciclooxigenase (que está envolvida no percurso metabólico alternativo para o ácido araquidónico e que origina as prostaglandinas, tromboxanos e metabolitos relacionados) podem medir-se na mesma altura utilizando o radio-imuno-ensaio específico para tromboxano B₂ (TxB₂) descrito por Carey and Forber (ver anterior). Este ensaio proporciona uma indicação dos efeitos de um composto de ensaio em 5-LO e também na ciclooxigenase na presença de células e proteínas do sangue. Permite-



-se a selectividade do efeito inibidor na 5-LO ou ciclooxigenase a ser ensaiada.

(b) Um sistema de ensaio ex vivo que é uma variação do ensaio a) anterior envolve a administração de um composto de ensaio (normalmente por via oral como a suspensão produzida quando se adiciona uma solução do composto de ensaio em dimetilsulfóxido a carboximetilcelulose), recolha de sangue, heparinização, estímulo com A23187 e radio-imuno-ensaio de LTB_4 e TrB_2 . Este ensaio proporciona uma indicação da biodisponibilidade de um composto de ensaio como um inibidor de 5-LO ou ciclooxigenase.

(c) Um sistema in vivo envolvendo a medição dos efeitos de um composto de ensaio administrado por via oral na libertação de LTB_4 induzida por zimosano dentro de uma bolsa de ar gerada dentro de tecido subcutâneo das costas de ratazanas macho.

As ratazanas são anestesiadas e formam-se bolsas de ar por injeção de ar estéril (20ml). Uma outra injeção de ar (10ml) é dada da mesma forma passado três dias. Seis dias depois da injeção de ar inicial administra-se o composto de ensaio (normalmente por via oral como a suspensão produzida quando se adiciona uma solução do composto de ensaio em dimetilsulfóxido a hidroxipropilmetilcelulose), seguido por injeção intra-bolsa de zimosano (1ml de uma suspensão a 1% em solução salina fisiológica). Depois de três horas mataram-se as ratazanas, lavaram-se as bolsas de ar com solução salina fisiológica e utilizou-se o radio-imuno-ensaio específico descrito anteriormente para avaliar o LTB_4 nas lavagens. Este ensaio proporciona uma indicação dos efeitos inibidores em 5-LO num meio inflamatório.

Embora as propriedades farmacológicas dos compostos de fórmula I variem com as variações estruturais como esperado, em geral, os compostos de fórmula I possuem efeitos inibidores de 5-LO às concentrações ou doses seguintes num ou vários dos testes anteriores a) a c):

Ensaio a): $Cl_{50}(LTB_4)$ na gama, por exemplo, de 0,01-40 μ M;



- Cl_{50} (TxB_2) na gama, por exemplo, de 40-200 μ M;
- Ensaio b): DE_{50} oral (LTB_4) na gama, por exemplo, de 1-100mg/kg;
- Ensaio c): DE_{50} oral (LTB_4) na gama, por exemplo, de 0,5-50mg/kg.

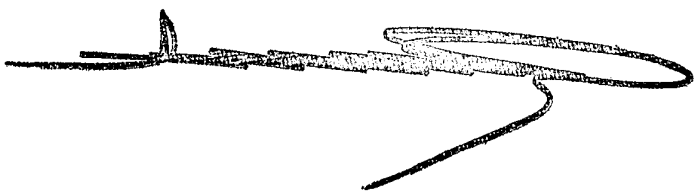
Não se verifica toxicidade nítida ou outros efeitos não desejados nos ensaios b) e/ou c) quando se administram os compostos de fórmula I numa dose várias vezes múltiplas da sua dose ou concentração inibidora mínima.

Assim, a título de exemplo, o composto 4-[3-(4-(4-fluorobenzil)fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano possui um Cl_{50} de 0,04 μ M para LTB_4 no ensaio a), e um DE_{50} oral de 2mg/kg para LTB_4 no ensaio c); e o composto 4-[5-fluoro-3-(4-(4-fluoro-alfa,alfa-difluorobenzil)feniltio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano possui um Cl_{50} de 0,14 μ M contra o LTB_4 no ensaio a), e um DE_{50} oral de 1mg/kg para LTB_4 no ensaio c). Em geral os compostos de fórmula I que são particularmente preferidos possuem um Cl_{50} < 1 μ M para LTB_4 no ensaio a), e um ED_{50} oral < 100mg/kg para TLB_4 dos ensaios b) e/ou c).

Estes compostos são exemplos de compostos desta invenção que apresentam propriedades inibidoras selectivas para a 5-LO em oposição a ciclooxigenase em que se esperava que as propriedades selectivas proporcionassem propriedades terapêuticas aperfeiçoadas, por exemplo, uma redução ou eliminação dos efeitos secundários gastro-intestinais frequentemente associados com os inibidores de ciclooxigenase tais como indometacina.

De acordo com um outro aspecto desta invenção proporciona-se uma composição farmacêutica que inclui um derivado de arilo da fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

A composição pode estar numa forma adequada para a utilização oral, por exemplo, pastilhas, cápsulas, solução ou suspensão ou emulsão aquosa ou oleosa; para utilização tópica por exemplo, um creme, unguento, gel

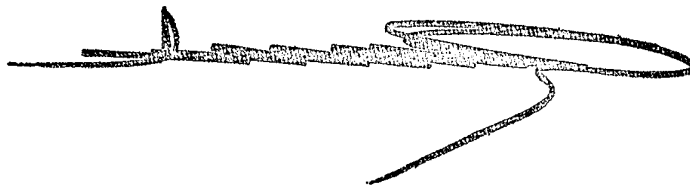


ou solução ou suspensão aquosa ou oleosa; para utilização nasal, por exemplo, inalação, aspersão nasal ou gotas nasais; para utilização vaginal ou rectal, por exemplo, um supositório; para administração por inalação, por exemplo, um pó finamente dividido ou um aerosol líquido; para utilização sub-lingual ou bucal, por exemplo, uma pastilha ou cápsula; ou para utilização parentérica (incluindo intravenosa, subcutânea intramuscular, intravascular ou infusão), por exemplo, uma suspensão ou solução estéril aquosa ou oleosa. Em geral, as composições anteriores podem preparar-se de uma forma convencional utilizando excipientes convencionais.

A quantidade de ingrediente activo (que é um derivado de arilo da fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável) que se combina com um ou vários excipientes para produzir uma forma de dosagem única varia necessariamente com o hospedeiro a ser tratado e com a via particular de administração. Por exemplo, uma formulação pretendida para administração oral no homem contém, em geral, entre, por exemplo, 0,5 mg e 2g de agente activo misturado com uma quantidade apropriada e conveniente de excipientes que pode variar aproximadamente entre 5 e 98% em peso da composição total. As formas unitárias de dosagem contêm em, geral, entre 1mg e 500mg de um ingrediente activo.

De acordo com um outro aspecto desta invenção proporciona-se um derivado de arilo da fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização num método de tratamento no homem ou em animais por terapia.

Esta invenção inclui também um método de tratamento de uma doença do estado médico mediado apenas ou, em parte, por um ou vários leucotrienos o qual consiste na administração a um animal de sangue quente que necessite de tal tratamento de uma quantidade eficaz de um ingrediente activo como anteriormente definido. Esta invenção proporciona também a utilização de um tal ingrediente na produção de um novo medicamento para utilização numa doença ou estado médico mediados por leucotrienos.

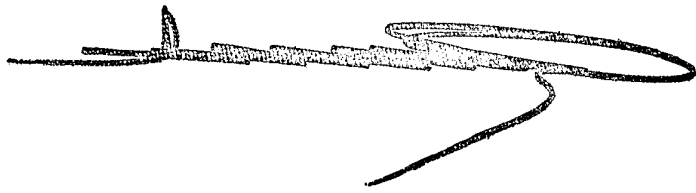


A dimensão da dose para objectivos terapêuticos ou profiláticos de um composto de fórmula I varia naturalmente de acordo com a natureza e gravidade do estado, a idade o sexo do animal ou paciente e via de administração de acordo com os princípios bem conhecidos na medicina. Como referido anteriormente, os compostos de fórmula I são úteis no tratamento de estados alérgicos e inflamatórios que são devidos apenas ou em parte aos efeitos dos metabolitos de ácido araquidónico originando percursos lineares (5-LO catalizado) e, em particular, os leucotrienos cuja produção é mediada por 5-LO. Como anteriormente referido, tais estados incluem, por exemplo, estados asmáticos, reacções alérgicas, rinites alérgicas, choques alérgicos, psoríase, dermatites atópicas, perturbações cardiovasculares e cerebrovasculares de natureza inflamatória, doenças artríticas e inflamatórias das articulações e doenças inflamatórias dos intestinos.

Quando se utiliza um composto da fórmula I para objectivos terapêuticos ou profiláticos administra-se, em geral, de tal forma que é recebida uma dose diária compreendida, por exemplo, entre 0,5mg e 75 mg por quilo de peso do corpo, dada se necessário em doses divididas. Em geral, administram-se doses inferiores quando se utiliza uma via parentérica. Assim, por exemplo, para administração intravenosa utiliza-se, em geral, uma dose compreendida, por exemplo, entre 0,5mg e 30mg por quilo de peso do corpo. Da mesma maneira, para administração por inalação, utiliza-se uma dose compreendida, por exemplo, entre 0,5mg e 25 mg por quilo de peso do corpo.

Embora os compostos de fórmula I sejam principalmente importantes como agentes terapêuticos para utilização em animais de sangue quente (incluindo o homem) são também úteis, quando necessário, para inibirem a enzima 5-LO. Assim, são úteis como padrões farmacológicos para utilização no desenvolvimento de novos ensaios biológicos e na investigação de novos agentes farmacológicos.

Devido aos seus efeitos na produção de leucotrienos os compostos de fórmula I possuem determina-



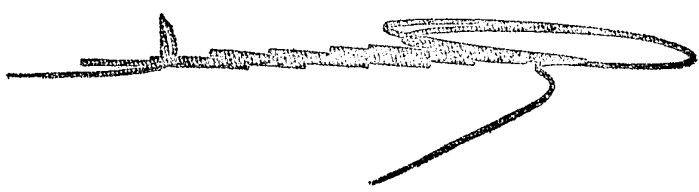
dos efeitos citoprotectores, por exemplo, são úteis na redução ou eliminação de determinados efeitos gastrointestinais adversos dos agentes anti-inflamatórios não esteroidais inibidores de ciclooxigenase (AAINE) tais como indometacina, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, sulindac, tolmetino e piroxicama. Além disso, a co-administração de um inibidor de 5-LO da fórmula I com um AAINÉ pode originar uma redução na quantidade do último agente necessário para produzir um efeito terapêutico reduzindo assim provavelmente os efeitos secundários adversos.

De acordo com outro aspecto desta invenção proporciona-se uma composição farmacêutica que inclui um derivado de arilo da fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável como definida anteriormente em associação ou mistura com um agente anti-inflamatório não esteroídico inibidor de ciclooxigenase (tal como os referidos anteriormente) e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

Os efeitos citoprotectores dos compostos de fórmula I podem demonstrar-se, por exemplo, num modelo padrão de laboratório que avalia a protecção contra a ulceração induzida por indometacina ou induzida por etanol no tracto gastrointestinal de ratas.

Em adição as composições desta invenção podem conter um ou vários agentes terapêuticos ou profiláticos conhecidos como sendo importantes para as doenças a serem tratadas. Assim, por exemplo, um inibidor de agregação de plaquetas, agentes hipolipidémicos, agente anti-hipertensivo, bloqueador beta-adrenérgico ou um vasodilatador podem adequadamente estar também presentes numa composição farmacêutica desta invenção para utilização no tratamento de uma doença ou estado cardíaco ou vascular.

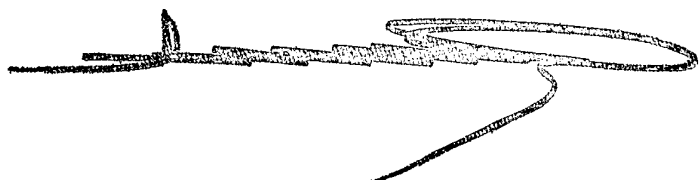
Do mesmo modo, a título de exemplo, um anti-histamínico, um esteroide (tal como dipropionato de beclometasona), cromoglicato de sódio, inibidor de fosfodiesterase ou um estimulante beta-adrenérgico podem também adequadamente estar presentes numa composição farmacêutica des-



ta invenção para utilização no tratamento de uma doença ou estado pulmonar.

Esta invenção é, em seguida, ilustrada pelos seguintes exemplos não limitativos nos quais, excepto se estabelecido de outro modo:

- (i) as evaporações se efectuam por evaporação rotativa no vácuo e os procedimentos de processamento se efectuam depois da remoção dos sólidos residuais por filtração;
- (ii) as operações se efectuam à temperatura ambiente, isto é, a uma temperatura compreendida entre 18 e 25°C e sob uma atmosfera de um gaz inerte tal como argon;
- (iii) a cromatografia de coluna (por procedimento intermitente) e a cromatografia líquida de média pressão (MPLC) se efectuam em sílica Merck Kieselgel (Art. 9385) ou Merck Lichoprep RP-18 (Art. 9303) ou sílica de fase inversa obtida de E. Merck, Darmstadt, Alemanha;
- (iv) os rendimentos são dados apenas para ilustração e não são necessariamente os máximos atingíveis;
- (v) as estruturas dos produtos finais da fórmula I foram confirmados por técnicas de RMN e de espectro de massa; excepto se estabelecido de outro modo, utilizaram-se soluções $CDCl_3$ dos produtos finais da fórmula I para a determinação dos dados de espectro de RMN, mediram-se os valores do deslocamento químico na escala delta;
- (vi) os intermediários não foram em geral completamente caracterizados e a pureza avaliou-se por cromatografia de camada fina, infra-vermelhos (IV) ou análise de RMN;
- (vii) os pontos de fusão são não correctos e determinaram-se utilizando um dispositivo de ponto de fusão automático Mettler SP62 ou um dispositivo de banho de óleo; os pontos de fusão para os produtos finais de fórmula I foram determinados depois da recristalização a partir de um solvente orgânico



convencional tal como etanol, metanol, acetona, éter ou hexano, sozinhos ou em mistura; e (viii) utilizaram-se as seguintes abreviaturas:

THF tetra-hidrofurano;
DMF N,N-dimetilformamida;

Exemplo 1


Aqueceu-se a 120°C uma mistura de 4-fluoro-4'-iododifenilmetano (2,3g), 4-(3-mercaptofenil)-4-metoxitetra-hidropirano (1,6g), cloreto cuproso (0,2g), carbonato de potássio (1g) e DMF (5ml) durante 90 minutos. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e fraccionou-se entre água e éter dietílico. Lavou-se a fase orgânica com água e com solução salina, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de média pressão utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se, assim, 4-[3-(4-(4-fluorobenzil)feniltio)fenil]-4-metoxitetra-hidroxipirano (1,4g, 47%, p.f.71-73°C (recristalizado a partir de uma mistura de hexano e éter dietílico)).

Espectro de RMN 1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 3,95(s, 2H), 6,9-7,4(m, 12H).

Obteve-se o 4-fluoro-4'-iododifenilmetano utilizado com um material de partida como se segue:

Arrefeceu-se uma solução de 1,4-di-iodobenzeno (12g) em THF (120ml) a -80°C sob uma atmosfera de argon e adicionou-se, gota a gota, n-butil-lítio (1,6M em hexano, (23ml). Agitou-se a mistura a -80°C durante 30 minutos e depois adicionou-se 4-fluorobenzaldeído (4,6g) gota a gota. Agitou-se a mistura a -80°C durante 30 minutos. Adicionou-se solução salina (100ml) e permitiu-se que a mistura aquecesse até temperatura ambiente. Extraiu-se a mistura com éter dietílico. Secou-se a fase orgânica (MgSO₄) e evaporou-se para proporcionar 4-fluoro-4'-iododifenilmetanol (13,4g) como um óleo (13,4g) que se utilizou sem purificação posterior.

Adicionou-se iodeto de potássio (13,5g) e cloreto de trimetilsililo (10ml) a uma solução de 4-fluoro-4'-io-



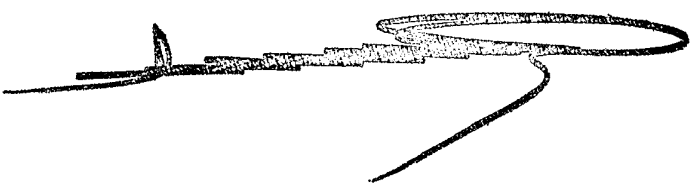
dodifenil-metanol (6,7g) em acetonitrilo (70ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Fraccionou-se a mistura entre éter dietílico e água. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa saturada de sulfito de sódio, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se assim o material de partida pretendido como um sólido (3g).

Espectro de RMN 3,85(s,2H), 6,9-7,0(m, 4H), 7,1(m, 2H), 7,6(m, 2H).

Obteve-se o 4-(3-mercaptofenil)-4-metoxitetra-hidropirano utilizado com um material de partida por repetição apropriada do procedimento descrito adiante:

Arrefeceu-se uma solução de 1,3-dibromobenzeno (23,8g) em THF (120ml) a $-78^\circ C$ sob uma atmosfera de argon e adicionou-se, gota a gota, n-butil-lítio (1,6M em hexano, 62,5 ml). Agitou-se a mistura a $-78^\circ C$ durante 30 minutos e adicionou-se uma solução de tetra-hidropiran-4-ona (10g) em THF (40ml). Agitou-se a suspensão resultante a $-78^\circ C$ durante 1 hora, permitiu-se que aquecesse à temperatura ambiente e depois agitou-se durante 30 minutos. Verteu-se a mistura em solução salina (250 ml) e extraíu-se com éter dietílico. Secou-se a fase orgânica ($MgSO_4$) e evaporou-se. Triturou-se o resíduo sob hexano e filtrou-se o sólido resultante (16,8g).

Adicionou-se, gota a gota, uma solução do produto obtido em DMF (100ml) a uma pasta fluída de hidreto de sódio (dispersão a 60% p/p em óleo mineral; 5,25g) em DMF (10 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 90 minutos. Adicionou-se iodeto de metilo (36,5g) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Adicionou-se etanol (2ml) e água (500 ml) e extraiu-se a mistura com éter dietílico (3 x 200 ml). Lavaram-se os extractos combinados com água, secaram-se ($MgSO_4$) e evaporaram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo co-



mo eluente. Obteve-se assim 4-(3-bromofenil)-4-metoxi-tetra-hidropirano (12g, 44%) como um óleo.

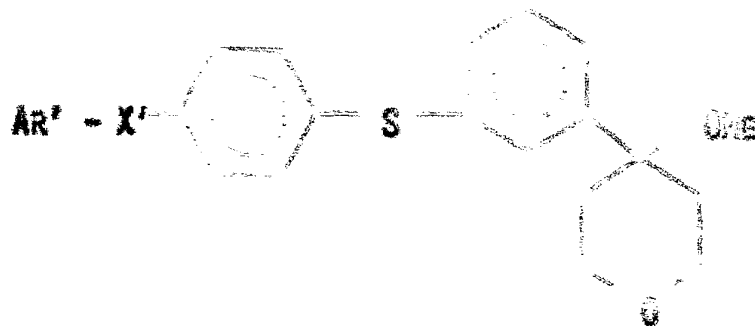
Espectro RMN 1,88-2,1(m, 4H), 3,0(s, 3H), 3,78-3,95(m, 4H), 7,2-7,35(m, 2H), 7,42(m, 1H), 7,55(m, 1H).

Arrefeceu-se uma solução de uma porção (1g) do produto obtido de THF (4ml) a -80°C sob uma atmosfera de argon e adicionou-se, gota a gota, n-butil-lítio (1,6M em hexano, 2,4 ml). Agitou-se a mistura a -80°C durante 30 minutos, adicionou-se enxofre (0,12g) e agitou-se a mistura a -80°C durante 30 minutos. Adicionou-se água (100ml) e permitiu-se que a mistura aquecesse à temperatura ambiente. Extraíu-se a mistura com éter dietílico (10ml). Acidificou-se a fase aquosa a pH 4 por adição de solução aquosa diluída de ácido clorídrico e extraíu-se com éter dietílico (2 x 10ml). Secaram-se os extractos orgânicos combinados (MgSO₄) e evaporaram-se. Obteve-se, assim, o material de partida pretendido como um óleo (0,5g) que se cristalizou por repouso e se utilizou sem purificação posterior.

Exemplo 2

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 1 com excepção que se utilizou, o iodobenzene apropriado em substituição de 4-fluoro-4'-iododifenilmetano obtiveram-se os compostos descritos no quadro seguinte:

Quadro I




Ex. 2 Composto Nº.	Ar ¹	X ¹	p.f. (°C)	Rendimento (%)
1 ^a	2,4-difluorofenilo	CH ₂	60-62	35
2 ^b	2-clorofenilo	CH ₂	óleo	46
3 ^c	2,6-diclorofenilo	CH ₂	óleo	60
4 ^d	4- <u>terc</u> -butilfenilo	CH ₂	óleo	40
5 ^e	4-trifluorometil- fenilo	CH ₂	óleo	40
6 ^f	2-naftilo	CH ₂	óleo	56
7 ^g	4-fluorofenilo	CH(Me)	goma	42
8 ^h	fenilo	CH(Ph)	óleo	60
9 ⁱ	fenilo	S	goma	37
10 ^j	fenilo	SO ₂	120-122	33
11 ^k	4-fluorofenilo	OCH ₂	goma	38
12 ^l	4-fluorofenilo	CF ₂	87-89	37
13 ^m	fenilo	C(OH)(Ph)	óleo	57



Notas

- a. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:
1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 3,95(m, 2H), 6,8-7,3(m, 11H).
Obteve-se o 2,4-difluoro-4'-difluoro-4'-iododifenilmeta no utilizado como um material de partida utilizando o procedimento descrito no exemplo 1 para a preparação de 4-fluoro-4'-iododifenilmetano com exceção que se utilizou 2,4-difluorobenzaldeído em vez de 4-fluorobenzaldeído.
- b. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:
1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 4,1(s, 2H), 7,1-7,4(m, 12H).
Obteve-se o 2-cloro-4'-iododifenilmetano utilizado como um material de partida utilizando o procedimento descrito no exemplo 1 para a preparação de 4-fluoro-4'-iododifenilmetano com exceção que se utilizou 2-clorobenzaldeído em vez de 4-fluorobenzaldeído.
- c. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:
1,9(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 4,3(s, 2H), 7,1-7,3(m, 11H).
Obteve-se o 2,6-dicloro-4'-iodofenilmetano utilizado como um material de partida utilizando os procedimentos descritos no exemplo 1 para a preparação de 2-fluoro-4'-iodofenilmetano com exceção que se utilizou 2,6-diclorobenzaldeído em vez de 4-fluorobenzaldeído.
- d. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:
1,3(s, 9H), 1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 3,95(s, 2H), 7,1-7,3(m, 12H).
Obteve-se o 4-terc-butil-4'-iodofenilmetano utilizado como um material de partida utilizando o procedimento descrito no exemplo 1 para a preparação de 4-fluoro-4'-iodofenilmetano com exceção que se utilizou 4-terc-butilbenzaldeído em vez de 4-fluorobenzaldeído.



e. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:

1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 4,0(s, 2H), 7,1-7,55(m, 12H).

Obteve-se o 4-trifluorometil-4'-iodofenilmetano utilizado como um material de partida utilizando o procedimento descrito no exemplo 1 para preparação de 4-fluoro-4'-iodofenilmetano com exceção que se utilizou 4-trifluorometilbenzaldeído em vez de 4-fluorobenzaldeído.

f. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:

1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 4,15(s, 2H), 7,1-7,8(m, 15H).

Obteve-se o 4-(2-naftil)-4'-iodofenilmetano utilizado como um material de partida utilizando o procedimento descrito no exemplo 1 para a preparação de 4-fluoro-4'-iododifenilmetano com exceção que se utilizou 2-naftaldeído em vez de 4-fluorobenzaldeído.

g. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:

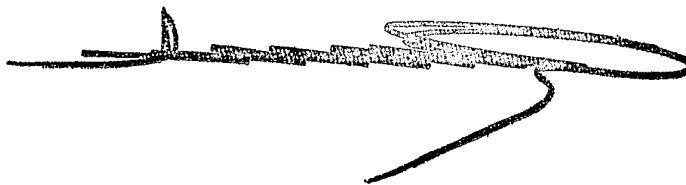
1,6(d, 3H), 1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 4,1(q, 1H), 6,9-7,4(m, 12H).

Obteve-se o 1-(4-fluorofenil)-1-(4-iodofenil)etano utilizado como um material de partida utilizando os procedimentos descritos no exemplo 1 para a preparação de 4-fluoro-4'-iodofenilmetano com exceção que se utilizou 4-fluoroacetofenona em vez de 4-fluorobenzaldeído.

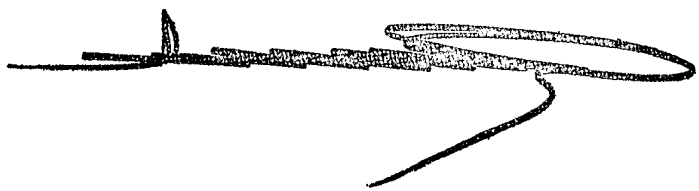
h. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:

1,95(m, 4H), 2,95(m, 3H), 3,8(m, 4H), 5,5(s, 1H), 7,0-7,4(m, 18H).

Obteve-se o 4-iodotrifenilmetano utilizado como um material de partida utilizando o procedimento descrito no exemplo 1 para a preparação de 4-fluoro-4'-iodofenilmetano com exceção que se utilizou benzofenona em vez de 4-fluorobenzaldeído.



- i. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:
1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 7,2-7,4(m, 13H).
Obteve-se o sulfureto de 4-iodofenilo utilizado como um material de partida como se segue:
Aqueceu-se uma mistura de 1,4-di-iodobenzeno (5g), benzenotiol (0,78g), cloreto cuproso (0,2g), carbonato de potássio (1,05g) e DMF (10ml) a 120°C durante 90 minutos. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e fraccionou-se entre água e éter dietílico. Lavou-se a fase orgânica com água e com solução salina, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando hexano como eluente. Obteve-se assim o material de partida pretendido como um óleo (1,5g).
Espectro de RMN 7,0(d, 2H), 7,2-7,4(m, 5H), 7,6(d, 2H).
- j. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:
2,0(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 7,2-8,0(m, 13H).
Obteve-se o 4-iodofenil-sulfona utilizado como um material de partida como se segue:
Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 18 horas uma mistura de sulfureto de 4-iodofenilo (0,5g), peroxi-monosulfato de potássio (0,59g), etanol (5ml) e água (5ml). Fraccionou-se a mistura entre clorofórmio e água. Lavou-se a fase orgânica com solução salina, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de média pressão utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se assim o material de partida pretendido (0,33g),
p.f. 129-131°C.
- k. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:
1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 5,0(s, 2H), 6,8-7,0(m, 4H).
Obteve-se o éter 4-fluorofenil-4-iodobenzílico utilizado como um material de partida como se segue:



Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 5% p/p em óleo mineral, 0,7g) a uma mistura de 4-fluorofenol (0,19g) e DMF (3ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se brometo de 4-iodo benzilo (0,5g) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 horas. Fraccionou-se a mistura entre éter dietílico e água. Lavou-se a fase orgânica com solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de média pressão em sílica de fase inversa utilizando misturas decrescentemente polares de água e metanol como eluente. Obteve-se assim o material de partida pretendido (0,25g), p.f. 63-64°C.

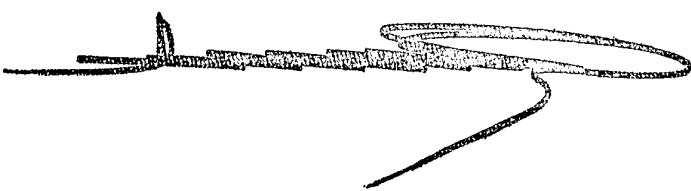
Espectro de RMN 4,95(s, 2H), 6,8-7,0(m, 4H), 7,2(d, 2H), 7,7(d, 2H).

1. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN: 2,0(m, 4H), 3,0(s, 3H), 3,8(m, 4H), 7,1-7,5(m, 12H). Obteve-se o difluoro-(4-fluoro-4'-iododifenil)metano utilizado como um material de partida como se segue:

Adicionou-se clorocromato de piridínio (6g) a uma mistura de 4-fluoro-4'-iododifenilmetanol (6,7g), sílica (10g) e cloreto de metileno (60ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 60 minutos. Adicionou-se éter dietílico (20ml) e filtrou-se a mistura. Evaporou-se o filtrado e recristalizou-se o resíduo a partir de uma mistura de hexano e acetato de etilo. Obteve-se assim 4-fluoro-4'-iodobenzofenona (3,9 g),

Espectro de RMN 7,1-7,3(m, 2H), 7,5(m, 2H), 7,7-7,9(m, 4H).

Adicionaram-se etano -1,2-ditiol (1,14g) e diacetato trifluoreto de boro (1,14g) a uma solução de 4-fluoro-4'-iodobenzofenona (2g) em cloreto de metileno (5ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se hexano (20ml) e éter dietílico (5ml) e extraiu-se a solução com solução 1N de hidróxido de sódio (3 x 20ml). Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo



por cromatografia líquida de média pressão utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente.

Obteve-se assim 2-(4-fluorofenil)-2-(4-iodofenil)-1,3-ditiolano como um óleo (2,3g).

Espectro de RMN 3,45(s, 4H), 7,0(m,2H), 7,4(d,2H), 7,5-7,7(m, 4H).

Adicionaram-se um complexo fluoreto de hidrogênio-piridina (1ml) e uma porção (0,8g) do ditiolano obtidos a uma solução de 1,3-dibromo-4,4-dimetil-2,5-dioxo-imidazolidina (0,58g) em cloreto de metileno (5ml) que se tinha arrefecido a -80°C . Agitou-se a mistura a -80°C durante 30 minutos. Adicionou-se hexano (30ml) e permitiu-se que a mistura aquecesse até à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura através de uma coluna de alumina utilizando misturas crescentemente polares de hexano e éter dietílico como eluente. Purificou-se o produto obtido por cromatografia líquida de média pressão em sílica utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se, assim, o material de partida pretendido como um óleo (0,25g).

Espectro de RMN 7,0-7,3(m, 4H), 7,45(m,2H), 7,8(m, 2H).

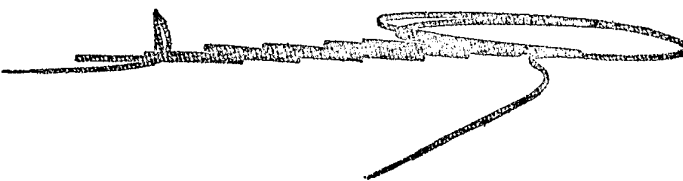
m. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:

1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 5,3(s, 1H), 7,2-7,4(m, 18H).

Obteve-se o 4-iodotrifenilmetanol utilizado como material de partida utilizando o procedimento descrito no exemplo 1 para a preparação de 4-fluoro-4'-iodofenilmetanol com excepção que se utilizou benzofenona em vez de 4-fluorobenzaldeído.

Exemplo 3

Adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,1g) e uma solução de 4-[3-(4-benzoílfeniltio)-fenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,16g) em isopropanol (2ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas. Fracionou-se a mistura entre éter dietílico e água. Lavou-



se a camada orgânica com solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Recristalizou-se o resíduo a partir de uma mistura de éter dietílico e hexano. Obteve-se, assim, 4-[3-(4-(alfa-hidroxibenzil)fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,08g, 50%),
p.f. 99-100°C.

Espectro de RMN 1,95(m, 4H), 2,09(m, 3H), 3,8(m, 4H), 5,8(s, 1H), 7,2-7,4(m, 13H).

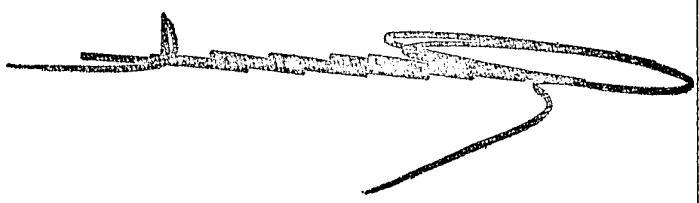
O 4-[3-(4-benzoilfenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano utilizado como um material de partida está descrito no pedido de patente Europeu co-pendente nº 90306765,0 (Exemplo 26, composto nº 3).

Exemplo 4

Adicionou-se uma solução de 4-[3-(4-(4-fluorbenzoíl)fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,13g) em THF (2ml) a uma solução de iodeto de metil-magnésio (4 equivalentes) em éter dietílico (83ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 30 minutos. Verteu-se a mistura numa solução aquosa saturada de cloreto de amónio e extraiu com éter dietílico (2 x 20ml). Lavou-se o extracto orgânico com solução salina, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de média pressão utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se assim 4-[3-(4-[1-(4-fluoro-fenil)-1-hidroxietil]feniltio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,055g, 40%),
p.f. 104-107°C.

Espectro de RMN (CD_3SOCD_3) 1,8(m, 4H), 2,81(s, 3H), 3,25(s, 3H), 3,65(m, 4H), 5,8(s, 1H), 7,0-7,5(m, 12H).

Obteve-se o 4-[3-(4-(4-fluorbenzoíl)fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano utilizado como um material de partida por reacção de 4-fluoro-4'-iodobenzofenona com 4-(3-mercaptofenil)-4-metoxitetra-hidropirano utilizando o procedimento descrito no exemplo 1. Obteve-se assim, o material de partida pretendido com um rendimento de 46%,
p.f. 102-103°C.



Espectro de RMN 2,0(m, 4H), 3,0(s,3H), 3,85(m,4H), 7,1-7,9(m, 12H).

Exemplo 5

Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% p/p em óleo mineral, 0,06g) a uma solução de 4-[3-(4-[1-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-etil]fenil-tio)fenil]-4-metoxi-tetra-hidropirano (0,19g) em THF (2ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se iodeto de metilo (0,33g) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas. Fraccionou-se a mistura entre éter dietílico e água. Lavou-se a fase orgânica com solução salina, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de média pressão utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se, assim, 4-[3-(4-[1-(4-fluorofenil)-1-metoxi-etil]fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano como um óleo (0,11g; 50%),

Espectro de RMN (CD₃SOCD₃) 1,85(m, 7H), 2,8(s, 3H), 3,1(s, 3H), 3,65(m, 4H), 7,1-7,4(m, 12H).

Exemplo 6


Utilizando o procedimento descrito no exemplo 1, fez-se reagir 4-fluoro-4'-iododifenilmetano com (2S,4R)-4-(3-mercaptofenil)-4-metoxi-2-metiltetra-hidropirano para proporcionar (2S,4R)-4-[3-(4-(4-fluorobenzil)fenil-tio)fenil]-4-metoxi-2-metiltetra-hidropirano com um rendimento de 51% como um óleo.

Espectro de RMN 1,2(d,3H), 1,55(m,1H), 1,9(m,3H), 2,95(s, 3H), 3,9(m, 5H), 7,0-7,4(m, 12H).

O (2S,4R)-4-(3-mercaptofenil)-4-metoxi-2-metiltetra-hidropirano utilizado como um material de partida está descrito no pedido de patente Europeu nº.90310332,3 (publicado como pedido de Patente Europeu nº. 0420511).

Exemplo 7

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 1 com excepção que se utilizou 4-(5-fluoro-3-mercaptofenil)-4-metoxitetra-hidropirano em vez de 4-(3-



-mercaptofenil)-4-metoxitetra-hidropirano, obteve-se 4-
-(5-fluoro-3-(4-[4-fluorobenzil]fenil-tio)fenil]-4-meto
xitetra-hidropirano com um rendimento de 18%,
p.f. 62-64°C.

Espetro de RMN 1,8-2,0(m, 4H), 2,9(s, 3H), 3,8(m, 4H).
3,95(s, 2H), 6,9-7,4(m, 11H).

O 4-(5-fluoro-3-mercaptofenil)-4-metoxitetra-hidropira-
no utilizado como um material de partida está descrito
no pedido de patente Europeu nº. 90310332,3 (o seu Exem
plo 4; publicado como pedido de patente Europeu nº.
0425011).

Exemplo 8

Adicionou-se uma mistura de 1-(4-iodobenzil)pirrol, 4-
-(3-mercaptofenil)-4-metoxitetra-hidropirano (0,1g),
cloreto cuproso, (0,025g), carbonato de potássio (0,062
g), e DMF (0,5ml) a 120°C durante 90 minutos. Ar-
refeceu-se a mistura à temperatura ambiente e fraccio-
nou-se entre água e éter dietílico. Lavou-se a fase
orgânica com água e solução salina, secou-se (MgSO₄) e
evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia
líquida de média pressão utilizando misturas crescente-
mente polares de hexano e acetato de etilo como eluen-
te. Obteve-se assim 4-metoxi-4-[3-(4-pirrol-1-il-me-
til)fenil-tio)fenil]-tetra-hidropirano como uma goma
(0,07g, 40%).

Espetro de RMN 1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H),
5,05(s, 2H), 6,2(t, 2H), 6,7(t, 2H), 7,0-7,4(m, 8H).

Obteve-se 1-(4-iodobenzil)pirrol utilizado como um ma-
terial de partida como se segue:

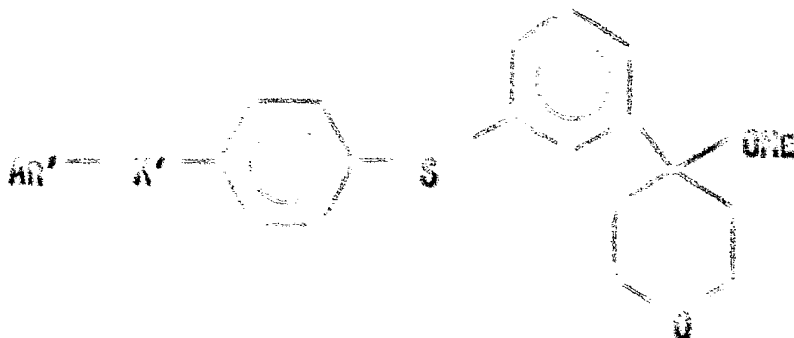
Adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% p/p em
óleo mineral, 0,07g) a uma solução de pirrol (0,12ml)
em DMF (3ml) e agitou-se a mistura à temperatura am-
biente durante 1 hora. Adicionou-se brometo de 4-iodo-
benzilo (0,5g) e aqueceu-se a mistura a 100°C durante
18 horas. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente
e fraccionou-se entre éter dietílico e água. Lavou-se a
fase orgânica com solução salina, secou-se (MgSO₄) e
evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia

de média pressão utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se, assim, o material de partida pretendido (0,12g), p.f. 58-50°C.

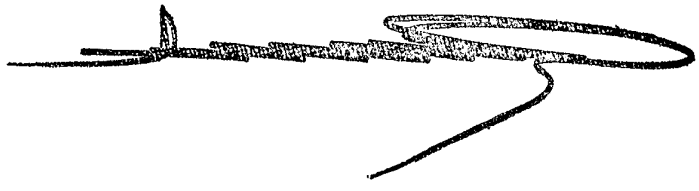
Exemplo 9

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 8 com excepção que se utilizou o iodobenzeno apropriado em vez de 1-(4-iodobenzil)pirrol obtiveram-se os compostos descritos no quadro seguinte:

Quadro II



Ex. 9 Composto Nº.	Ar ¹	X ¹	p.f. (°C)	Rendimento (%)
1 ^a	1-pirazolilo	CH ₂	óleo	20
2 ^b	4-oxo-1,4-di-hidropirid-1-ilo	CH ₂	óleo	50
3 ^c	2-oxo-1,2-di-hidropirid-1-ilo	CH ₂	óleo	55
4 ^d	3-piridilo	CO	71-73	33
5 ^e	3-piridilo	Ligação Directa	óleo	25



Notas

- a. Purificou-se o produto por cromatografia líquida de média pressão de fase inversa utilizando misturas crescentemente polares de água e metanol como eluente. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:

1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 5,3(s, 2H), 6,3-(t, 1H), 7,1(d, 2H), 7,3(m, 5H), 7,4(m, 2H), 7,55(d, 1H).

Obteve-se o 1-[4-iodobenzil]pirazol utilizado como um material de partida utilizando o procedimento descrito na parte do Exemplo 8 que se refere à preparação de materiais de partida com exceção que se utilizou pirazol em vez de pirrol e se agitou a mistura de reação à temperatura ambiente durante 18 horas em vez de ter sido aquecida a 100°C.

- b. Purificou-se o produto por cromatografia líquida de média pressão utilizando misturas crescentemente polares de clorofórmio e metanol como eluente. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:

1,95(m, 4H), 3,0(s, 3H), 3,8(m, 4H), 4,9(s, 2H), 6,4-(m, 2H), 7,3(d, 2H), 7,2-7,5(m, 8H).

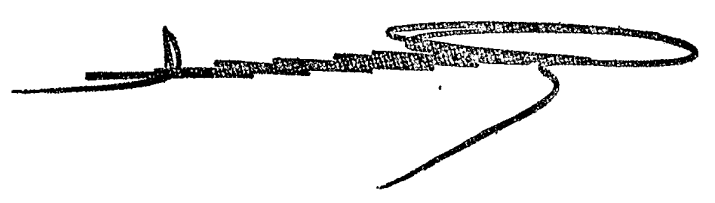
Obteve-se o 1-(4-iodobenzil)-4-oxo-1,4-di-hidropiridina utilizada como um material de partida utilizando o procedimento descrito na parte do Exemplo 8 que se refere à preparação de materiais de partida com exceção que se utilizou 4-piridona em vez de pirrol.

- c. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:

1,85(m, 4H), 2,8(s, 3H), 3,7(m, 4H), 5,1(s, 2H), 6,2-(m, 1H), 6,4(d, 1H), 7,2(m, 1H), 7,2-7,4(m, 8H), 7,8(m, 1H).

Preparou-se 1-(4-iodobenzil)-2-oxo-1,2-di-hidropiridina utilizada como um material de partida como descrito na nota b. imediatamente anterior com exceção que se utilizou 2-piridina em vez de 4-piridona.

- d. Utilizou-se 4-bromofenil-3-piridil-cetona em vez de um iodo-benzeno.



e. Utilizou-se 3-(4-bromofenil)piridina em vez de um iodobenzeno. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:

3,0(s,3H), 3,85(m, 4H), 7,2-7,6(m, 9H), 7,85(m, 1H), 8,6(broad d, 1H), 8,85(broad s, 1H).

Obteve-se a 3-(4-bromofenil)piridina utilizada como um material de partida como se segue:

Aqueceu-se ao refluxo uma mistura de di-etil(3-piridil)borano (1g), 1,4-dibromobenzeno (2,4g), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,42g), brometo de tetra-butilamônio (0,23g), hidróxido de potássio (1,18g) e THF (10ml) durante 5 horas.

Verteu-se a mistura em água (10ml) e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 20ml).

Lavaram-se os extractos combinados com solução salina, secaram-se ($MgSO_4$) e evaporaram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se assim o material de partida pretendido (0,42g).

Espectro de RMN 7,35(m, 1H), 7,45(d, 2H), 7,6(d, 2H), 7,85(m, 1H), 8,6(q, 1H), 8,85(d, 1H).

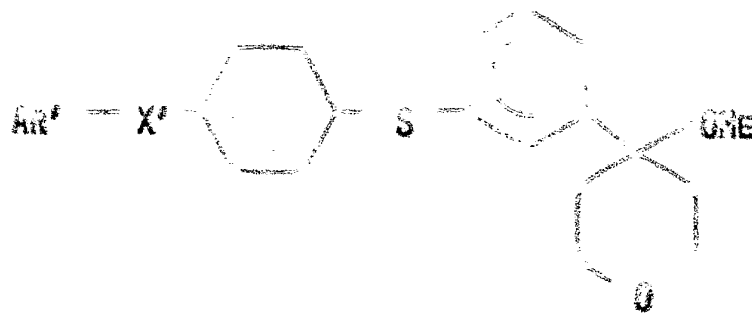
Exemplo 10

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 1, fez-se reagir difluoro-(4-fluoro-4'-iododifenil)metano com 4-(5-fluoro-3-mercaptofenil)-4-metoxitetra-hidropirano para proporcionar 4-[5-fluoro-3-(4-(4-fluoro-alfa, alfa-difluorobenzil)fenil-tio)-fenil]-4-metoxitetra-hidropirano com um rendimento de 85%, p.f. 54-57°C (recristalizado a partir de uma mistura de hexano e acetato de etilo).

Exemplo 11

Utilizando um exemplo semelhante ao descrito no Exemplo 1 com excepção que se utilizou o iodobenzeno apropriado em vez de 4-fluoro-4'-iododifenilmetano obtiveram-se os compostos descritos no quadro seguinte:

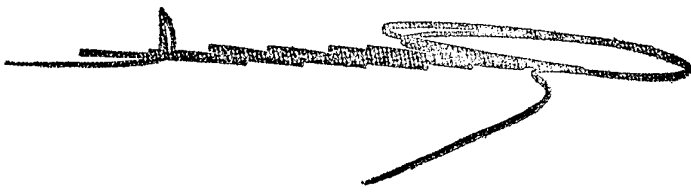
Quadro III



Ex. 11 Composto Nº.	Ar ¹	X ¹	p.f. (°C)	Rendi- mento (%)
1 ^a	4-fluorofenilo	S	goma	11
2 ^b	4-fluorofenilo	SO ₂	138-140	22

Notas

- a. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:
- 1,9(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 7,0-7,5(m, 12H).
- Obteve-se o sulfureto de 4-fluoro-4'-iododifenilo utilizado como um material de partida como se segue:
- Agitou-se e aqueceu-se a 120°C uma mistura de 1,4-diiodobenzeno (10g), 4-fluorobenzenotiol (2g), cloreto cuproso (0,5), carbonato de potássio (2,15g) e DMF (10ml) durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e fraccionou-se entre água e éter dietílico. Lavou-se a fase orgânica com água e solução salina, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por



cromatografia de coluna utilizando hexano como eluente. Obteve-se, assim, o material de partida pretendido (2,4g; 49%), p.f. 49-51°C.

Espectro de RMN 7,0(m, 4H), 7,4(m, 2H), 7,6(d, 2H).

b. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:

(CD₃SOCD₃) 1,9(m, 4H), 2,85(s, 3H), 3,7(m, 4H), 7,3(d, 2H), 7,5(m, 6H), 7,85(d, 2H), 8,0(m, 2H).

Obteve-se a 4,4'-difluorodifenil-sulfona utilizada em substituição de um iodobenzeno como se segue:

Repetiu-se o procedimento descrito na nota a. imediatamente anterior com exceção que se utilizou 4-fluoro-iodo-benzeno em vez de 1,4-di-iodo-benzeno. Obteve-se, assim, sulfureto de 4,4'-difluorofenilo com um rendimento de 77%.

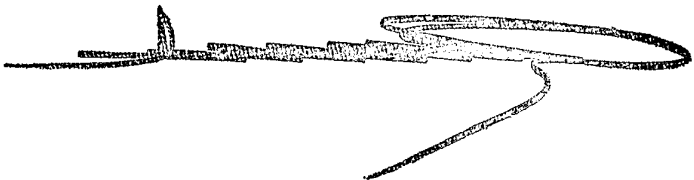
Espectro de RMN (CD₃SOCD₃) 7,2(m, 4H), 7,6((m,4H).

Agitou-se uma mistura do produto obtido (2g), peróxi-monosulfato de potássio (11g), etanol (30ml) e água (30ml) à temperatura ambiente durante 18 horas. Fraccionou-se a mistura entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Obteve-se, assim, o material de partida pretendido (1,7g, 70%).

Espectro de RMN (CD₃SOCD₃) 7,5(m, 4H), 8,1((m,4H).

Exemplo 12

Agitou-se uma mistura de 4-[3-(4-(4-fluorofenilsulfonilo)feniltio)-fenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,06g), peroxi-mono-sulfato de potássio (0,13g), etanol (1ml) e água (1ml) à temperatura ambiente durante 18 horas. Fraccionou-se a mistura entre acetato de etilo e água. Lavou-se a fase orgânica com água e com solução salina, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se, assim, 4-[3-(4-(4-fluorofenilsulfonil)fenilsulfonil)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,025g, 45%).



p.f. 170-172°C.

Espectro de RMN 1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 3,8(m, 4H), 7,2(t, 2H), 7,55(t, 1H), 7,65(m, 1H), 7,95(m, 3H), 8,05(s, 4H).

Exemplo 13

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 1, fez-se reagir 2-cloro-4'-fluoro-4-iododifenilmetano com 4-(3-mercaptofenil)-4-metoxitetra-hidropirano para proporcionar 4-[3-(3-cloro-4-(4-fluorobenzil)-fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano com um rendimento de 54% como uma goma.

Espectro de RMN 1,95(m, 4H), 2,95(s, 3H), 1,8(m, 4H), 4,05(s, 2H), 6,9-7,2(m, 5H), 7,3(m, 5H), 7,45(s, 1H).

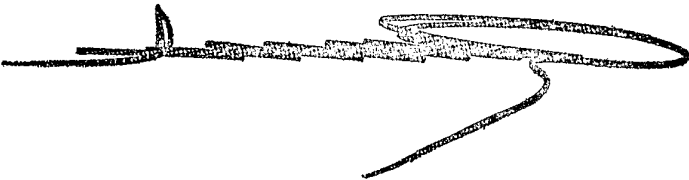
Obteve-se o 2-cloro-4'-fluoro-4-iododifenilmetano utilizado como um material de partida como se segue:

Aqueceu-se ao refluxo uma mistura de ácido 2-cloro-4-nitrobenzóico (10g) e cloreto de tionilo (60ml) durante 1 hora. Evaporou-se a mistura, adicionou-se fluorobenzeno (10ml) e evaporou-se de novo a mistura. Adicionou-se, porção a porção, o resíduo a uma mistura de fluorobenzeno (75ml) e cloreto de alumínio (7,3g) e aqueceu-se a mistura resultante ao refluxo durante 16 horas. Evaporou-se a mistura e verteu-se a mistura com gelo e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 50ml). Lavaram-se os extractos combinados com água e com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, secaram-se (N_2SO_4) e evaporaram-se. Cristalizou-se o resíduo a partir de uma mistura de acetato de etilo e hexano para proporcionar 2-cloro-4'-fluoro-nitrobenzenofenona (8,39g; 60%),

p.f. 83-84°C.

Espectro de RMN (CD_3SOCD_3) 7,4(t, 2H), 7,8(m, 3H), 8,35(d, 1H), 8,5(d, 1H).

Aqueceu-se ao refluxo uma mistura de uma porção (4g) do material obtido, ferro em pó (5g), ácido clorídrico concentrado (0,5ml), etanol (40ml) e água (6ml) durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente, filtrou-se e evaporou-se. Recristalizou-se o resíduo a

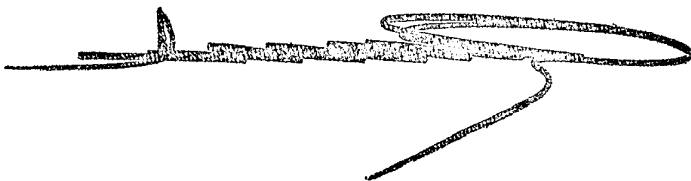


partir de uma mistura de etanol e água. Obteve-se, assim, 4-amino-2-cloro-4'-fluorobenzofenona (2,7g; 77%).
Espectro de RMN (CD_3SOCD_3) 6,0(s,largo 2H), 6,55 (q, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,15(d, 1H), 7,3(m, 2H), 7,7(m, 2H).
Adicionou-se, gota a gota, uma solução de nitrilo de sódio (0,6g) em água (4ml) a uma solução agitada de uma porção (2g) do material obtido numa mistura de ácido clorídrico concentrado (20ml) e água (4ml) que se tinha arrefecido a uma temperatura entre 0 e 5°C. Agitou-se a mistura a uma temperatura entre 0 e 5°C durante 15 minutos e depois adicionou-se a uma solução agitada de iodeto de potássio (3,2g) em água (20ml) que se tinha arrefecido a uma temperatura entre 0 e 5°C. Permitiu-se que a mistura aquecesse à temperatura ambiente e agitou-se durante 16 horas. Extraíu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 40ml). Lavaram-se os extractos combinados com uma solução aquosa diluída de hidrogénio de sódio, água, solução aquosa saturada de bissulfito de sódio e água, secaram-se (Na_2SO_4) e evaporaram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente. Triturou-se a goma castanha obtida em hexano. Obteve-se, assim, 2-cloro-4'-fluoro-4-iodobenzofenona como um sólido branco (1,24g; 43%).

p.f. 64-65°C.

Espectro de RMN (CD_3SOCD_3) 7,3(d, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,8 (q, 2H), 7,9(q, 1H), 8,05(d, 1H).

Adicionou-se o complexo piridina-borano (0,2ml; 2 equivalentes) a uma solução de uma porção (0,384g) do material obtido em ácido trifluoracético (2ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas e depois aqueceu-se ao refluxo durante 40 minutos. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e evaporou-se. Alcalinizou-se o resíduo por adição de uma solução aquosa concentrada de hidróxido de sódio e aqueceu-se a mistura aquosa a 120°C durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e extraíu-se com éter dietílico (3 x 30 ml). Lavaram-se os extractos



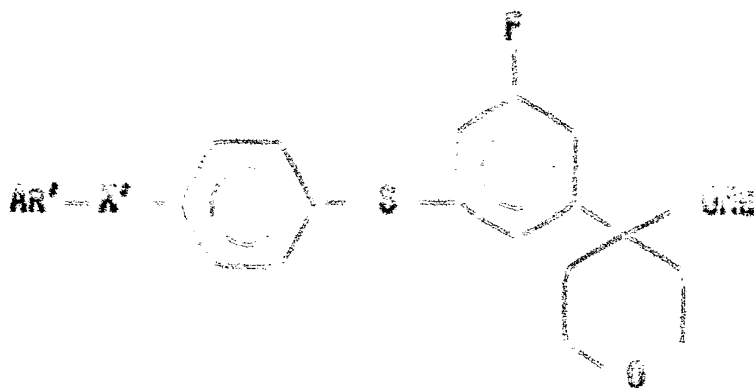
combinados com água, secaram-se (Na_2SO_4) e evaporaram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando misturas crescentemente polares de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se assim o material de partida pretendido (0,2g; 62%).

Espectro de RMN 4,0(s, 2H), 6,85(d, 1H), 7,0(t, 2H), 7,1(m, 2H), 7,5(q, 1H), 7,7(d, 1H).

Exemplo 14

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no exemplo 1 com exceção que se utilizou o iodobenzeno apropriado em vez de 4-fluoro-4'-iododifenilmetano e que se utilizou 4-(5-fluoro-3-mercaptofenil)-4-metoxitetra-hidropirano em vez de 4-(3-mercaptofenil-4-metoxitetra-hidropirano obtiveram-se os compostos descritos no quadro seguinte:

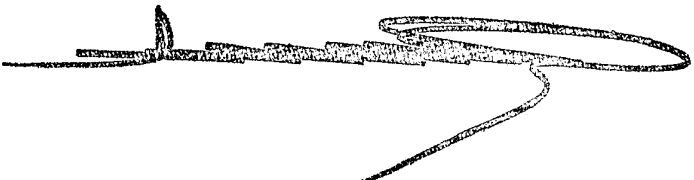
Quadro IV



Ex. 14 Composto Nº.	Ar ¹	X ¹	p.f. (°C)	Rendi- mento (%)
1 ^a	4-cianofenilo	CH ₂	121-125	18
2 ^b	4-dimetilamino- fenilo	CH ₂	óleo	12
3 ^c	4-(2-dimetilamino- etoxi)fenilo	CH ₂	óleo	13
4 ^d	fenilo	O	óleo	65
5 ^e	4-fluorofenilo	O	óleo	8
6 ^f	fenilo	NH	95-97	77

Notas

- a. Obteve-se o 4-ciano-4'-iododifenilmetano utilizado como um material de partida utilizando o procedimento descrito no Exemplo 1 para a preparação de 4-fluoro-4'-io-



dodifenilmetano com exceção que se utilizou 4-ciano-
benzaldeído em vez de 4-fluorobenzaldeído. Obteve-se
assim o material de partida pretendido com um rendimen-
to de 29%.

Espectro de RMN 4,0(s, 2H), 6,9-7,9(m, 8H).

- b. O produto proporcionou os seguintes sinais caracterís-
ticos de RMN:

2,40(m, 4H), 2,90(s, 6H), 2,95(s, 3H), 3,80(m, 4H), 3,90
(s, 2H), 6,6-7,4(m, 11H).

Obteve-se o 4-dimetilamino-4'-iododifenilmetano utiliza-
do como um material de partida a partir de 4-dimetil-
aminobenzaldeído utilizando procedimentos análogos aos
descritos no Exemplo 1 para a preparação de 4-fluoro-
-4'-iododifenilmetano. Obteve-se assim o material pre-
tendido com um rendimento de 24%.

Espectro de RMN 2,90(s, 6H), 3,80(s, 2H), 6,6-7,6(m,
8H).

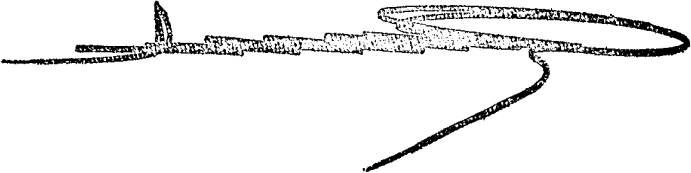
- c. O produto proporcionou os seguintes sinais caracterís-
ticos de RMN:

1,90(m, 4H), 2,50(s, 6H), 3,00(s, 5H), 3,80(m, 4H), 3,95
(s, 2H), 4,20(t, 2H), 6,9-7,4(m, 11H).

Obteve-se o 4-(2-dimetilaminometoxi)-4'-iododifenilme-
tano utilizado como um material de partida como se se-
gue:

Adicionou-se, porção a porção, cloreto de 4-iodobenzoí-
lo (39,9g) e uma mistura agitada de fenol (14,1g), trie-
tilamina (210ml) e cloreto de metileno (900ml) que se
arrefeceu a 10°C. Agitou-se a mistura à temperatura am-
biente durante 1 hora. Fraccionou-se a mistura entre
cloreto de metileno e água. Lavou-se a fase orgânica
com água e com solução aquosa de bicarbonato de sódio,
secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Obteve-se, assim, 4-io-
dobenzoato de fenilo (17,45g, 40%).

Agitou-se uma mistura do produto obtido, tricloreto de
alumínio (10,8g) e nitrobenzeno (175ml) e aqueceu-se a
70°C durante 48 horas. Arrefeceu-se a mistura à tempe-
ratura ambiente, verteu-se em solução aquosa de ácido
clorídrico 3N (300ml) e extraiu-se com éter dietílico



(3 x 200ml). Lavaram-se os extractos combinados com solução de hidróxido de sódio 2N (5 x 250ml). Arrefeceram-se os extractos aquosos combinados e acidificaram-se por adição de ácido clorídrico concentrado. Extraíu-se a solução com éter dietílico (3 x 200ml). Lavaram-se os extractos combinados com água, secaram-se ($MgSO_4$) e evaporaram-se. Recristalizou-se o resíduo a partir de uma mistura de hexano e acetona. Obteve-se, assim, 4-hidró-xi-4'-iodobenzofenona (7,4g, 43%).

Espectro de RMN 5,8(s, largo 1H), 6,7-7,9(m, 8H).

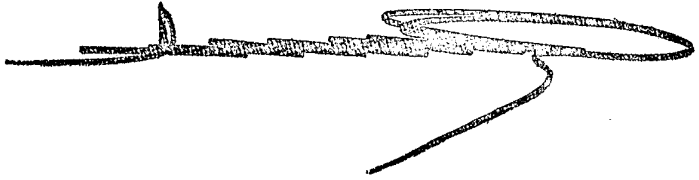
Adicionou-se, porção a porção, boro-hidreto de sódio (3,33g) a uma solução do produto obtido em metanol (160ml) que se arrefeceu a 5°C e agitou-se a mistura a 5°C durante 75 minutos. Adicionou-se, gota a gota, água (10ml) e extraíu-se a mistura com éter dietílico (3 x 200ml). Lavaram-se os extractos combinados com água, secaram-se ($MgSO_4$) e evaporaram-se. Obteve-se, assim, 4-hidroxi-4'-iododifenilmetanol.

Espectro de RMN 5,6(s, 1H), 6,8-7,8(m, 8H).

Adicionaram-se iodeto de potássio (12,45g) e cloreto de trimetilsililo (9,51ml) a uma solução de 4-hidroxi-4'-iododifenilmetanol (4,9g) em acetonitrilo (200ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 90 minutos. Fraccionou-se a mistura entre éter dietílico e água. Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de sulfito de sódio, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando uma mistura 5:1 v/v de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se 4-hidroxi-4'-iodo difenilmetano (2,77g, 60%).

Espectro de RMN 3,85(s, 2H), 4,6(s, largo 1H), 6,7-7,6(m, 8H).

Adicionou-se metóxido de sódio (0,108g) a uma solução agitada de uma porção (0,62g) do produto obtido numa mistura de clorobenzeno (17ml) e etanol (1,2ml). Agitou-se a mistura vigorosamente e destilou-se até o destilado possuir um ponto de ebulição de 130°C. Arrefeceu-se o resíduo à temperatura ambiente e adicionou-



-se uma solução de cloreto de 2-dimetilaminoetilo (0,43 g) em tolueno (40ml). Agitou-se mistura e aqueceu-se ao refluxo durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e fraccionou-se entre éter dietílico e água. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se ($MgSO_4$) e evaporou-se. Obteve-se, assim, 4-(2-dimetilaminometoxi)-4'-iododifenilmetano (0,67g, 88%).

Espectro de RMN 2,40(s, 6H), 2,80(t, 2H), 3,85(s, 2H), 4,10(t, 2H), 6,7-7,6(m, 8H).

- d. Aqueceu-se a mistura de reacção a $140^\circ C$ durante 3 horas. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:

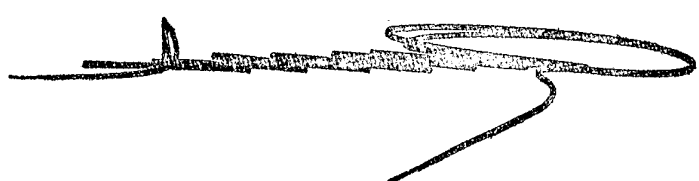
1,91(m, 4H), 2,96(m, 3H), 3,81(m, 4H), 6,7-7,46(m, 17H).

Obteve-se o éter 4-iododifenílico utilizado como um material de partida como se segue:

Adicionou-se, gota a gota, uma solução de nitrilo de sódio (1,88g) em água (5ml) a uma solução agitada de 4-fenoxi-anilina(3,7g) numa mistura de ácido clorídrico concentrado (12ml) e água (12ml) que se tinha arrefecido a uma temperatura entre 0 e $5^\circ C$. Agitou-se a mistura a uma temperatura entre 0 e $5^\circ C$ durante 15 minutos e depois adicionou-se uma solução agitada de iodeto de potássio (4,33g) em água (5ml) tendo a mistura sido arrefecida a uma temperatura entre 0 e $5^\circ C$. Permitiu-se que a mistura aquecesse à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Extraíu-se a mistura com acetato de etilo (3 x 40ml). Lavaram-se os extractos combinados com água, secaram-se (Na_2SO_4) e evaporaram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando uma mistura 9:1 v/v de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se, assim, o material de partida pretendido (2,25g, 40%).

Espectro de RMN 6,76(m, 2H), 7,01(m, 2H), 7,15(m, 1H), 7,3(m, 2H), 7,6(m, 2H).

- e. Utilizou-se éter 4-bromo-4'-fluordifenílico em vez de éter 4-fluoro-4'-iododifenílico e aqueceu-se a mistura de reacção a $140^\circ C$ durante 3 horas. O produto proporcionou os seguintes sinais característicos de RMN:



1,9(m, 4H), 2,98(s, 3H), 3,8(m,4H), 6,72(m, 1H), 6,88-
(m, 1H), 7,0(m, 1H), 7,45(m, 2H).

- f. Aqueceu-se a mistura de reacção a 140°C durante 3 horas. A 4-iododifenilamina utilizada como um material de partida está descrita em Chem. Abs., 93-103840y.

Exemplo 15


Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 1 com excepção que se efectuou a reacção a 140°C durante 3 horas, fez-se reagir 4-bromo-2-cloro-4'-fluorodifenilo com 4-(5-fluoro-3-mercapto)-4-metoxi tetra-hidropirano para proporcionar 4-[5-fluoro-3-(3-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano com um rendimento de 14% como um óleo.

Espectro de RMN 1,9(m, 4H), 3,0(s, 3H), 3,8(m,4H), 6,8-7,5(m, 10H).

Obteve-se o éter 4-bromo-2-cloro-4'-fluorodifenílico utilizado como um material de partida como se segue:

Adicionou-se, porção a porção, terc-butóxido de potássio (2,44g) a uma solução agitada de 4-bromo-2-clorofenol (4,15g) em metanol (30ml) e agitou-se a a mistura à temperatura ambiente durante 30 minutos. Evaporou-se a mistura. Adicionou-se, 4-nitrofluorobenzeno (2,12ml) e agitou-se a mistura e aqueceu-se a 150°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e fraccionou-se entre solução aquosa de hidróxido de sódio 2N e éter dietílico. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Obteve-se, assim, éter 4-bromo-2-cloro-4'-nitrodifenílico. (4,53g; 69%), p.f. 59-62°C.

Agitou-se, vigorosamente, uma mistura de uma porção (3,28g) do produto obtido, ferro activado (11,4g; obtido por agitação de uma mistura de ferro em pó e ácido clorídrico aquoso 2N durante 10 minutos, filtração da mistura, lavagem e secagem do sólido), sulfato ferroso hepta-hidratado (1,92g), água (60ml) e metanol (250ml) e aqueceu-se ao refluxo durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e veerteu-se em cloreto de metileno (1 l). Filtrou-se a mistura e lavou-se a



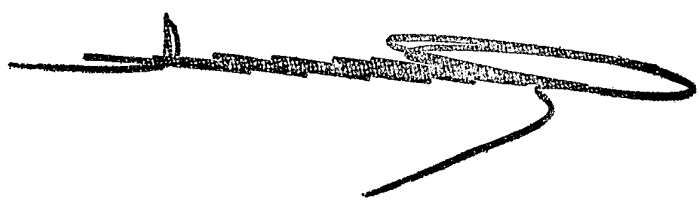
fase orgânica com água, secou-se (MgSO_4) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando uma mistura 3:1 v/v de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se, assim, éter 4'-amino-4-bromo-2-clorodifenílico (1,75g, 75%), p.f. 69-71°C.

Agitou-se uma mistura de uma porção (0,415g) do material obtido e ácido fluorobórico aquoso (50% p/v 20ml) e aqueceu-se a 70°C. Adicionou-se ácido acético glacial suficiente para dissolver todos os reagentes. Arrefeceu-se a mistura 0°C formando uma suspensão à qual se adicionou, gota a gota, uma solução de nitrito de sódio (0,11g) em água (1 ml). Agitou-se a mistura a 0°C durante 30 minutos. Filtrou-se a mistura e lavou-se o precipitado com éter dietílico. Aqueceu-se o sólido a 200°C durante 5 minutos. Fraccionou-se o resíduo preto entre éter dietílico e água. Lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico aquoso 2N, secou-se (MgSO_4) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando uma mistura 5:1 v/v de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se éter 4-bromo-2-cloro-4'-fluorodifenílico (0,194g; 46%).

Espectro de RMN 6,8(d, 1H), 7,0(m, 4H), 7,35(m, 1H), 7,6-(m, 1H).

Exemplo 16

Adicionou-se uma solução de éter 4-hidroxi-difenílico (0,372g) em DMF (5ml) a uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 60% p/v um óleo mineral, 0,08g) em DMF (5ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se uma solução de 4-(3,5-difluorofenil)-4-metoxitetra-hidropirano (0,456g) em DMF (5ml), agitou-se a mistura e aqueceu-se a 125°C durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente, verteu-se em água (25ml) e extraíu-se com acetato de etilo (3 x 25ml). Lavaram-se os extractos combinados com água, secaram-se (MgSO_4) e evaporaram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando uma mistura 3:1 v/v de hexano e acetato de etilo.



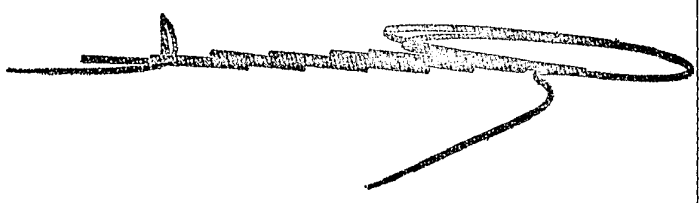
lo como eluente. Obteve-se 4-[5-fluoro-3-(4-fenoxife-
noxi)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,582g; 74%) co-
mo um líquido.

Espectro de RMN 1,95(m,4H), 3,0(s,3H), 3,84(s,4H), 6,6-
-7,4(m, 12H).

Obteve-se o 4-(3,5-difluorofenil)-4-metoxitetra-hidro-
pirano utilizado como um material de partida como se
segue:

Preparou-se um reagente de Grignard a partir de 3,5-di-
fluorobromobenzeno (38,6g) e magnésio (4,88g) numa mis-
tura de tolueno (100ml) e THF (50ml) utilizando o méto-
do seguinte. Dissolveu-se o 3,5-difluorobromobenzeno em
tolueno (50ml) e adicionou-se uma porção (aproximada-
mente 5%) da solução a uma suspensão agitada do magné-
sio numa mistura de tolueno (50ml) e THF (50ml). Agi-
tou-se a mistura à temperatura ambiente durante aproxi-
madamente 40 minutos até se observar o início da for-
mação exotérmica do reagente de Grignard. Arrefeceu-se
num banho de gelo a uma temperatura compreendida entre
15° e 20°C ao mesmo tempo que se adicionou o remanes-
cente da solução de 3,5-difluorobromobenzeno. Agitou-se
a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas.

Adicionou-se tetra-hidropirano-4-ona (10,69g), durante
1 hora, a uma porção (100ml) do reagente de Grignard
obtido que se arrefeceu a uma temperatura compreendida
entre 15 e 20°C. Agitou-se a mistura à temperatura am-
biente durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura num
banho de gelo e adicionou-se solução aquosa de ácido
clorídrico (50% p/v; 25ml) e solução salina (30% p/v;
52ml). Separou-se a camada de tolueno e extraíu-se a
camada aquosa com tolueno (32ml). Combinaram-se as so-
luções orgânicas e lavaram-se com água (4 x 32ml). Eva-
porou-se a solução sob pressão reduzida até um volume
de 16,3ml. Obteve-se, assim, uma solução concentrada
(90% p/v) de 4-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxitetra-hi-
dropirano em tolueno. Aqueceu-se o concentrado a 60°C e
adicionou-se clorobenzeno (22,25ml) mantendo-se a tem-
peratura a 60°C. Permitiu-se que a mistura arrefecesse



à temperatura ambiente e depois arrefeceu-se num banho de gelo a uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C. Isolou-se o precipitado e lavou-se com hexano (2 x 10ml). Obteve-se 4-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxitetra-hidropirano (12,2g).

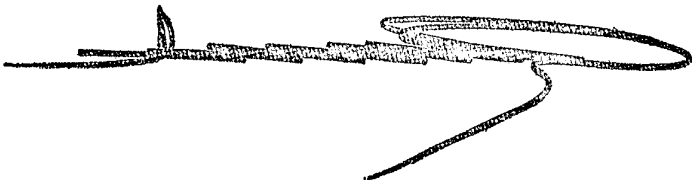
Dissolveu-se uma porção (7,15g) do material obtido em N-metilpirrolidin-2-ona (25ml) e adicionou-se a uma pasta fluída de hidreto de sódio (dispersão a 60% p/p em óleo mineral; 3,34g) em N-metilpirrolidin-2-ona (32 ml) que se arrefeceu num banho de gelo até aproximadamente 20°C. Agitou-se a mistura a esta temperatura durante 30 minutos. Dissolveu-se iodeto de metilo (5,22 g) em N-metilpirrolidin-2-ona (2ml) e adicionou-se à mistura. Aqueceu-se a mistura resultante a 30°C e agitou-se durante 2 horas. Evaporou-se a mistura. Obteve-se, assim, 4-(3,5-difluorofenil)-4-metoxitetra-hidropirano que se utilizou sem purificação posterior.

Exemplo 17

Adicionou-se hidreto de lítio e alumínio (1M em THF; 1,5ml), gota a gota, a uma solução agitada de 4-[3-(4-(4-cianobenzil)fenil-tio)-5-fluorofenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,675g) em THF (9ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se água (5ml) e solução aquosa de hidróxido de sódio 4N (5ml). Extraíu-se a mistura com éter dietílico. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico (5ml) e adicionou-se uma solução de ácido oxálico em éter dietílico. Isolou-se o precipitado. Obteve-se, assim, o sal mono-oxalato de 4-[3-(4-(4-aminometilbenzil)fenil-tio)-5-fluorofenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,34g), p.f. 142-146°C.

Exemplo 18

Agitou-se uma mistura de 4-[3-(4-(4-(3-dimetilamino-propoxi)benzil)-fenil-tio)-5-fluorofenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,73g), iodeto de zinco (1g), cianoboro-hidreto de sódio (0,66g) e 1,2-dicloro-etano (30ml) e aqueceu-se a 85°C durante 2 horas. Arrefeceu-se a mis-



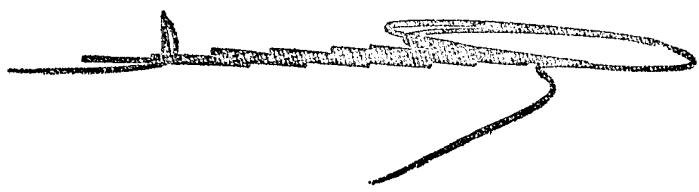
tura à temperatura ambiente e filtrou-se. Lavou-se o sólido com 1,2-dicloroetano. Combinaram-se o filtrado e as lavagens e filtraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando uma mistura 2:1:0,3 v/v de hexano, acetato de etilo e trietilamina como eluente. Obteve-se 4-[3-(4-(4-(3-dimetilaminopropoxi)-benzil)-fenil-tio)-5-fluorofenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,096g) como um óleo.

Espectro de RMN 1,90(m, 6H), 2,25(s, 6H), 2,45(t, 2H), 3,00(s, 3H), 3,80(m, 4H), 3,95(m, 2H), 6,8-7,4(m, 11H). Obteve-se o 4-[3-(4-(4-(3-dimetilaminopropoxi)benzoíl)-fenil-tio)-5-fluorofenil]-4-metoxitetra-hidropirano utilizado como um material de partida como se segue:

Agitou-se uma mistura de 4-fluoro-4'-hidroxibenzofenona (2,16g), 4-(5-fluoro-3-mercaptopenil)-4-metoxitetra-hidropirano (3,63g), carbonato de potássio (1,38g) e DMF (25ml) e aqueceu-se a 120°C durante 90 minutos. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e fraccionou-se entre éter dietílico e água. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Obteve-se 4-[5-fluoro-3-(4-(4-hidroxibenzoíl)fenil-tio)fenil]-4-metoxitetra-hidropirano (3,71g; 84%).

Espectro de RMN 1,95(m, 4H), 3,0(s, 3H), 3,85(m, 4H), 6,8-7,8(m, 11H).

Adicionou-se metóxido de sódio (0,27g) a uma solução agitada de uma porção (2,19g) do produto obtido numa mistura de clorobenzeno (60ml) e etanol (4,2ml). Agitou-se a mistura vigorosamente e destilou-se até o destilado possuir um ponto de ebulição de 130°C. Arrefeceu-se o resíduo à temperatura ambiente e adicionou-se uma solução de cloreto de 3-dimetilaminopropilo (1,22g) em tolueno (40ml). Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 4 horas, arrefeceu-se à temperatura ambiente e fraccionou-se entre éter dietílico e água. Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa diluída de hidróxido de sódio e água, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Obteve-se assim o material de partida pretendido (0,73g; 28%).



Espectro de RMN 1,95(m, 6H), 2,25(s, 6H), 2,50(t, 2H), 3,0(s, 3H), 3,8(m, 4H), 4,1(t, 2H), 6,9-7,8(m, 11H).

Exemplo 19

Utilizando um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1 com exceção que se aqueceu a mistura de reação a 120°C durante 3 horas, fez-se reagir 4-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-4'-iododifenilmetano com 4-(5-fluoro-3-mercapto-fenil)-4-metoxitetra-hidropirano para proporcionar 4-[-3-(4-(4-terc-butoxicarbonilmetoxi-benzil)fenil-tio)-5-fluorofenil]-4-metoxitetra-hidropirano com um rendimento de 75% como um óleo.

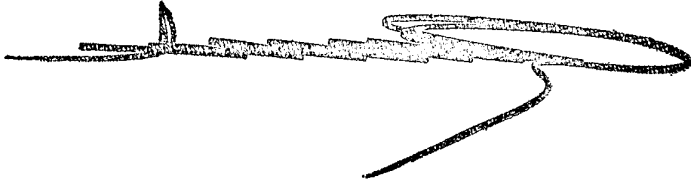
Espectro de RMN 1,5(s, 9H), 1,9(m, 4H), 3,0(s, 3H), 3,8(m, 4H), 3,95(s, 2H), 4,5(s, 2H), 6,7-7,4(m, 11H).

Agitou-se uma mistura do produto obtido (0,387g), ácido trifluoroacético (1,5ml) e cloreto de metileno (5ml) a uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C durante 30 minutos e à temperatura ambiente durante 90 minutos. Evaporou-se a mistura e purificou-se o resíduo por MPLC de fase inversa utilizando uma mistura 85:15:0,1 v/v de água, metanol e ácido trifluoroacético como eluente. Obteve-se 4-[-3-(4-(4-carboximetoxibenzil)fenil-tio)-5-fluorofenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,128g; 40%) como uma goma.

Espectro de RMN 1,85(m, 4H), 3,0(s, 3H), 3,8(m, 4H), 3,95(s, 2H), 4,6(s, 2H), 4,7(curva larga, 1H), 6,7-7,4(m, 11H).

Obteve-se o 4-(terc-butoxicarbonilmetoxi)-4'-iododifenilmetano utilizado como um material de partida como se segue:

Agitou-se uma mistura de 4-hidroxi-4'-iododifenilmetano (1,24g), 2-bromoacetato de terc-butilo (1,29ml), carbonato de potássio (0,534g) e acetona (40ml) e aqueceu-se ao refluxo durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e fracionou-se entre éter dietílico e água. Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de hidróxido de sódio 1N e com água, secou-se (Mg SO₄) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando uma mistura 19:1 v/v de



hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se, assim, o material de partida (1,12g; 66%) como um óleo. Espectro de RMN 1,5(s,9H), 3,85(s,2H), 4,50(s,2H), 6,8-7,6(m, 8H).

Exemplo 20

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 1 com excepção que se efectuou a reacção a 130°C durante 1 hora, fez-se reagir 2-cloro-4-dimetil-amino-4'-iododifenilmetano com 4-(5-fluoro-3-mercaptopenil)-4-metoxitetra-hidropirano para proporcionar 4-[3-(4-(2-cloro-4-dimetilaminobenzil)fenil-tio)-5-fluorofenil]-4-metoxitetra-hidropirano com um rendimento de 66% como um óleo.

Espectro de RMN 1,9-2,0(m, 4H), 2,92(s,6H), 2,95(s,3H), 3,8(m, 4H), 4,0(s, 2H), 6,3-7,4(m, 10H).

Obteve-se o 2-cloro-4-dimetilamino-4'-iododifenilmetano utilizado como um material de partida utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 1 para a preparação de 4-fluoro-4'-iododifenil-metano com excepção que se utilizou 2-cloro-4-dimetilaminobenzaldeído (Pedido de Patente Francês nº 1377226) em vez de 4-fluorobenzaldeído. Obteve-se, assim, o material de partida pretendido com um rendimento de 30%.

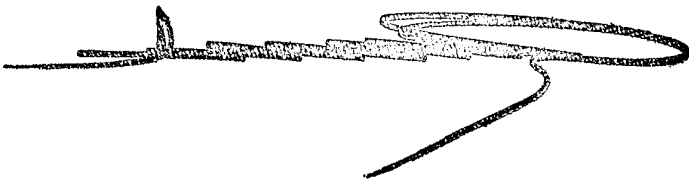
Espectro de RMN 2,9(s, 6H), 3,9(s, 2H), 6,5-7,6(m, 8H).

Exemplo 21

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 1 com excepção que se aqueceu a mistura de reacção a 120°C durante 3 horas, fez-se reagir éter 4-(3-dimetilaminoprop-1-enil)-4'-iododifenílico com 4-(5-fluoro-3-mercaptopenil)-4-metoxitetra-hidropirano para proporcionar 4-[3-(4-(4-(3-dimetilaminoprop-1-enil)fenoxi)fenil-tio)-5-fluorofenil]-4-metoxitetra-hidropirano com um rendimento de 62% como um óleo.

Espectro de RMN 1,9(m, 4H), 2,3(s, 6H), 3,0(s,3H), 3,2-(m, 2H), 3,8(m, 4H), 5,8-6,6(m's, 2H), 6,7-7,45(m, 11H).

Agitou-se uma mistura do produto obtido (0,394g), catalisador de 30% de paládio em carvão (0,2g) e etanol (20



ml), sob uma atmosfera de hidrogênio durante 6 horas. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o filtrado. Fraccionou-se o resíduo entre cloreto de metileno e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Secou-se a fase orgânica e evaporou-se. Obteve-se 4-[3-(4-(4-(3-dimetilaminopropil)fenoxi)fenil-tio)-5-fluorofenil]-4-metoxitetra-hidropirano (0,225g; 57%).

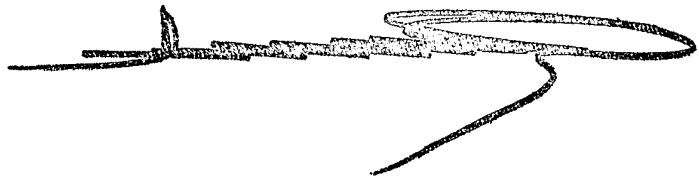
Espectro de RMN 1,88(m, 5H), 2,27(s, 6H), 2,3(m, 2H), 2,65(t, 2H), 2,96(s, 3H), 3,8(m, 4H), 6,68-7,44(m, 11H).

Obteve-se o éter 4-(3-dimetilaminoprop-1-enil)-4'-iododifenílico utilizado como um material de partida como se segue:

Adicionou-se terc-butóxido de potássio (3,8g) a uma solução de 4-iodofenol (6,6g) em metanol (30ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 30 minutos.

Evaporou-se a mistura. Agitou-se uma mistura do resíduo assim obtido, 4-fluorobenzaldeído (3,72g) e DMF (20ml) e aqueceu-se a 120°C durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente e fraccionou-se entre água e acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de hidróxido de sódio 2N e com água, secou-se (MgSO₄) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando uma mistura 5:1 v/v de hexano e acetato de etilo como eluente. Obteve-se éter 4-formil-4'-iododifenílico (3,9g; 40%) como um óleo.

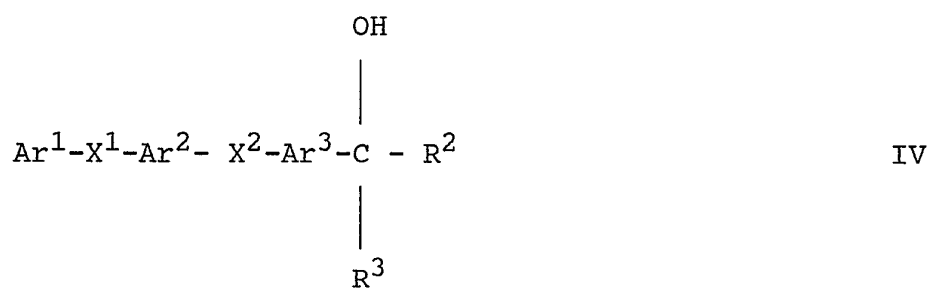
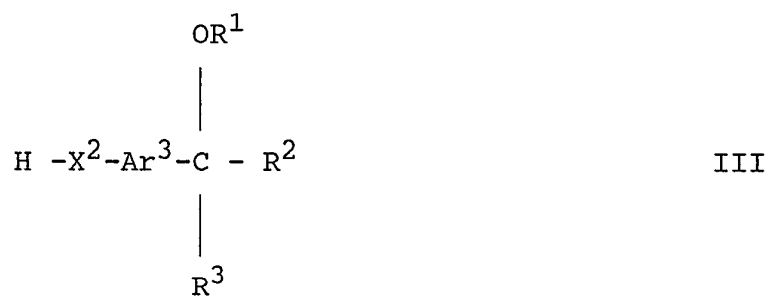
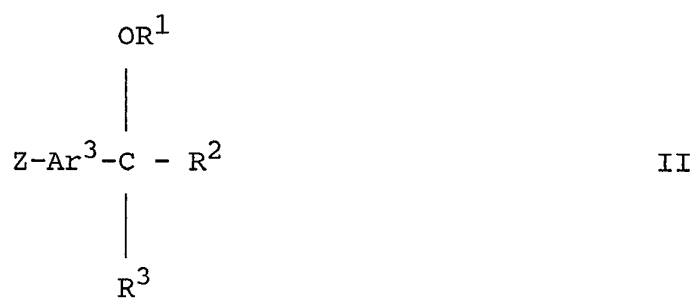
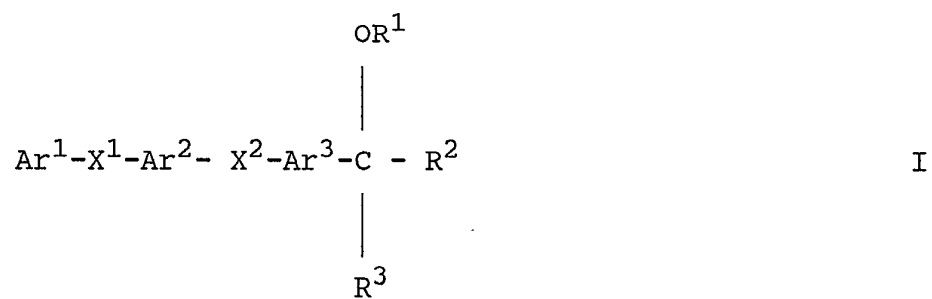
Adicionou-se, gota a gota, n-butil-lítio (1,6M em hexano; 2,18ml) a uma suspensão agitada de brometo de (2-dimetilaminoetil)trifenilfosfônio (1,44g) em THF (10 ml) que se tinha arrefecido a 0°C. Agitou-se a mistura a 0°C durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução de éter 4-formil-4'-iododifenílico (1,13g) em THF (15ml) e agitou-se a mistura a 0°C durante 15 minutos e à temperatura ambiente durante 90 minutos. Fraccionou-se a mistura entre éter dietílico e água. Lavou-se a fase orgânica com água, e com solução salina, secou-se (Mg-



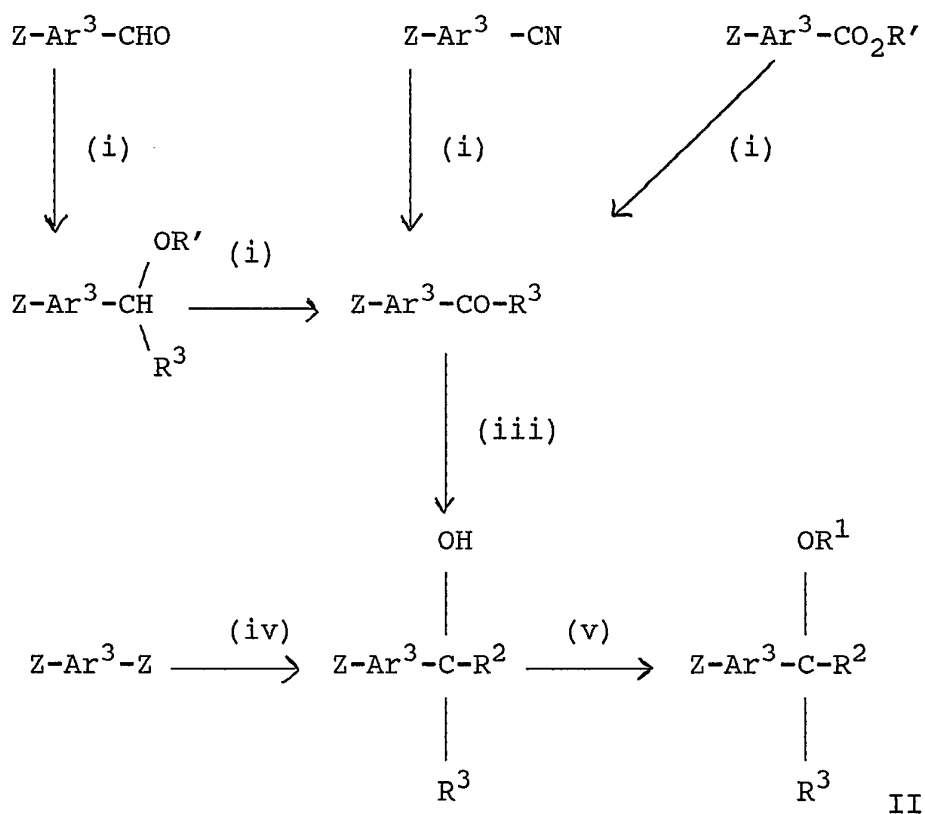
SO₄) e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna utilizando uma mistura 9:1 v/v de cloreto de metileno e metanol como eluente. Obteve-se, assim, o material de partida pretendido (0,846g; 64%) como um óleo.

Espectro de RMN 2,28(d, 6H), 3,2(m, 2H), 5,7-6,5-(m's, 2H), 6,7-7,7(m, 8H).

FÓRMULAS QUÍMICAS



ESQUEMA I

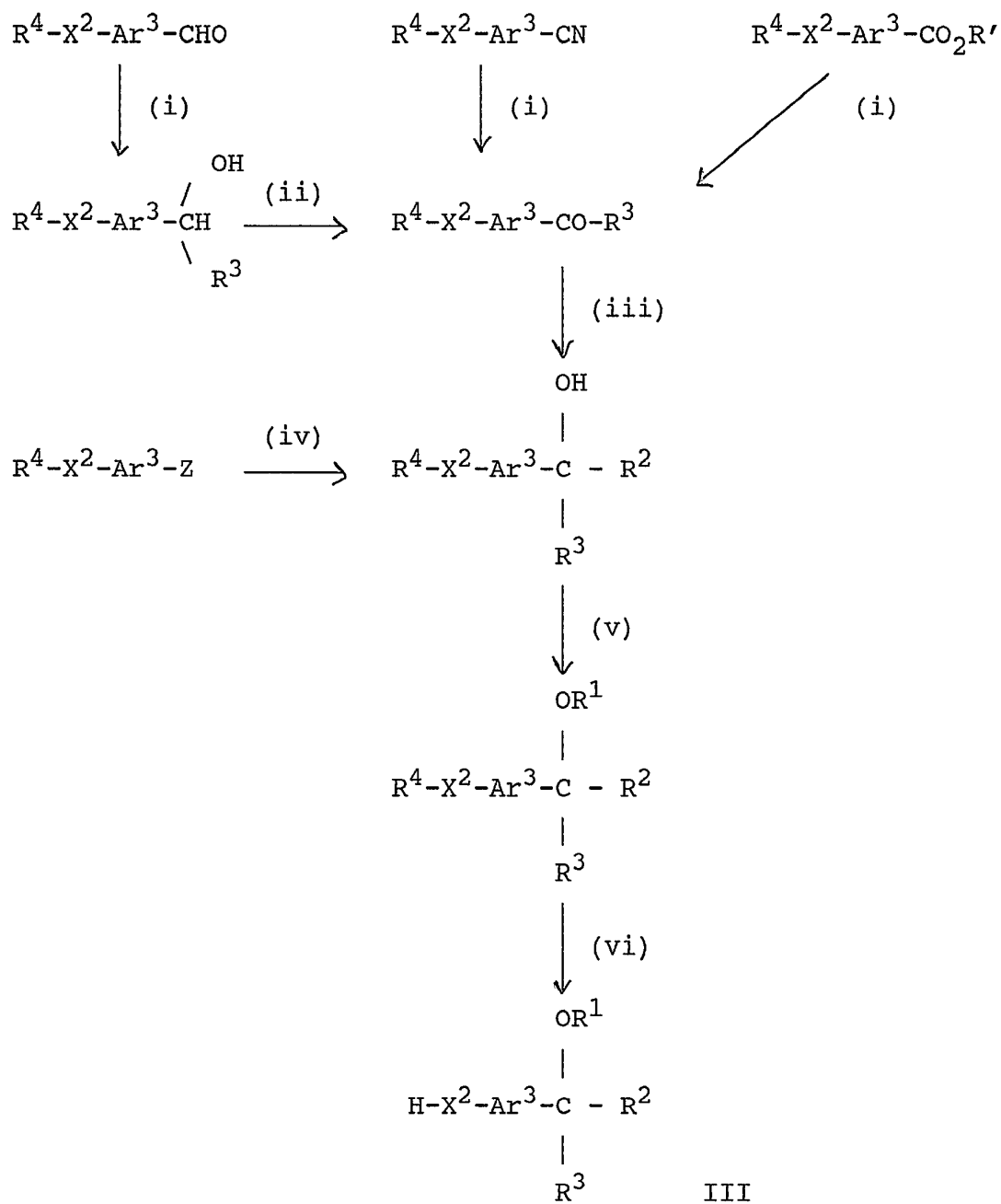


Reagentes

- (i) R^3Li ou R^3MgZ , THF
- (ii) DDQ ou MnO_2
- (iii) R^2Li ou R^2MgZ , THF;
- (iv) BuLi ou Mg , THF; R^2COR^3 , THF
- (v) R^1Z , base

Nota $\text{R}' = \text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ tal como Me ou Et

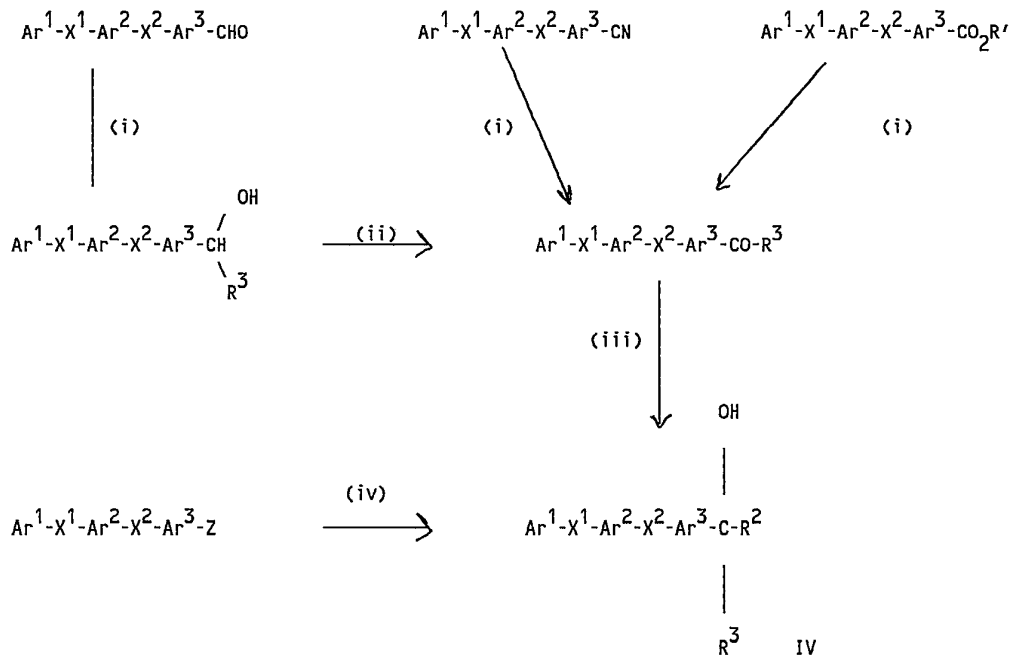
ESQUEMA II



Reagentes

- (i) a (v) como no Esquema I
 (vi) Remoção convencional do grupo de proteção R⁴ que é, por exemplo, COMe, THP, CH₂Ph ou Me.

ESQUEMA III



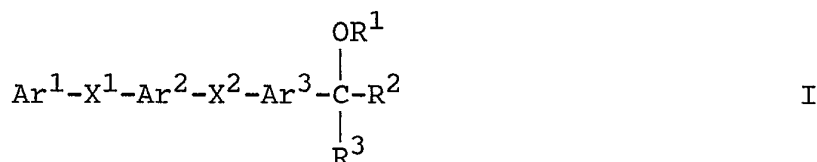
Reagentes

(i) a (iv) como no Esquema I

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de um derivado de arilo de fórmula geral I



em que Ar^1 representa um grupo fenilo ou naftilo o qual pode suportar facultativamente um, dois ou três substituintes seleccionados entre amino, halogéneo, hidroxil, ciano, carboxil, trifluoro-metilo, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)amino, dialquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)amino, alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$)carbonil, amino-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), hidroxil-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), ciano-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), carboxil-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$)carbonil-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), carboxil-alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$)carbonil-alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$), amino-alcoxi($\text{C}_2\text{-C}_4$), alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)amino-alcoxi($\text{C}_2\text{-C}_4$), e dialquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)amino-alcoxi($\text{C}_2\text{-C}_4$), e o símbolo X^1 representa um grupo oxil, tio, sulfinil, sulfonil, difluoro-metileno, imino, alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$)imino ou alquilenil($\text{C}_1\text{-C}_4$) e em que o grupo alquilenil($\text{C}_1\text{-C}_4$) pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre hidroxil, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$) e fenilo ou o símbolo X^1 representa um grupo de fórmula $\text{-X}^4\text{-CR}_2\text{-}$ ou $\text{-CR}_2\text{-X}^4\text{-}$ em que o símbolo X^4 representa um grupo oxil, tio, sulfinil, sulfonil ou carbonil e cada um dos radicais R, os quais podem ser iguais ou diferentes, representa o átomo de hidrogénio ou um grupo metilil ou etilil; ou em que o símbolo Ar^1 representa um radical heterocíclico monocíclico pentagonal ou hexagonal ou um radical heterocíclico bicíclico monogonal ou decagonal contendo qualquer deles um ou dois heteroátomos de azoto e contendo qualquer deles facultativamente outro heteroátomo seleccionado entre azoto, oxigénio e enxofre ou um derivado hidrogenado, podendo esse radical heterocíclico suportar facultativamente um, dois ou três substituintes seleccionados entre halogéneo, hidroxil, ciano, tri

fluoro-metilo, oxo, tioxo, alquilo(C₁-C₄) e alcoxi(C₁-C₄), e o símbolo X¹ representa uma ligação directa a Ar² ou o símbolo X¹ representa um grupo oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo ou alquileno(C₁-C₄), e em que o grupo alquileno (C₁-C₄) pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados grupos hidroxí, alquilo(C₁-C₄) e alcoxi(C₁-C₄);

os radicais Ar² e Ar³ os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um grupo fenileno o qual pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre halogéneo, hidroxí, amino, trifluoro-metilo, alquilo(C₁-C₄) e alcoxi(C₁-C₄);

o símbolo X² representa um grupo oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo; o radical R¹ representa um grupo alquilo(C₁-C₄), alqueno(C₃-C₄) ou alquinilo(C₃-C₄); e

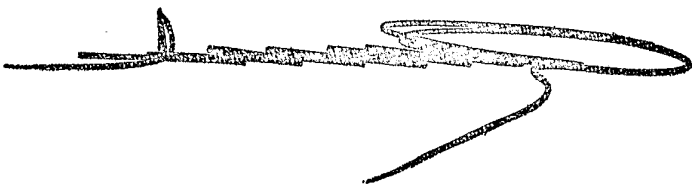
os radicais R² e R³ conjuntamente formam um grupo de fórmula -A¹-X³-A²- que conjuntamente com o átomo de carbono a que A¹ e A² estão ligados define um anel que possui entre 5 e 7 átomos no anel, em que os símbolos A¹ e A², os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um grupo alquileno(C₁-C₃) e os símbolos X³ representam um grupo oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo, podendo esse anel suportar um ou dois substituintes seleccionados entre grupos hidroxí, alquilo(C₁-C₄) e alcoxi(C₁-C₄);

ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, caracterizado pelo facto de:

- (a) se fazer o acoplamento de um composto de fórmula Ar¹-X¹-Ar²-X²-H com um composto de fórmula II



em que o símbolo Z representa um grupo removível; desde que, no caso de existir um grupo amino, imino, alquil-amino, carboxi ou hidroxí em Ar¹, X¹, Ar², Ar³, R² ou R³, qualquer grupo amino, imino, alquil-amino, carboxi ou



hidroxi possa ser protegido por um grupo de protecção convencional ou em alternativa qualquer desses grupos não necessite de ser protegido; após o que se efectuará a remoção de qualquer grupo de protecção não desejado em $Ar^1, X^1, Ar^2, Ar^3, R^2$ ou R^3 por meios convencionais;

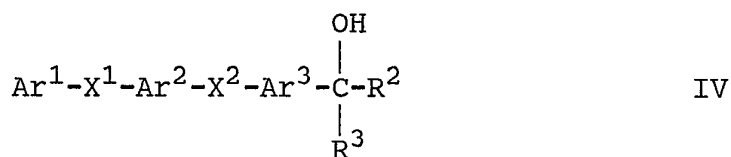
(b) se fazer o acoplamento de um composto de fórmula II



com um composto de fórmula $Ar^1-X^1-Ar^2-Z$

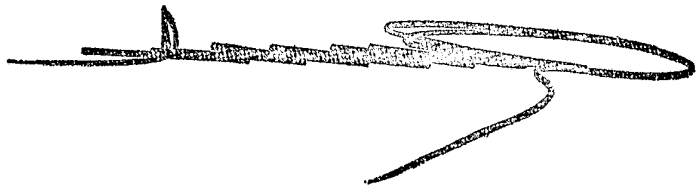
em que o símbolo Z representa um grupo removível; desde que, no caso de haver um grupo amino, imino, alquil-amino, carboxi ou hidroxi em $Ar^1, X^1, Ar^2, Ar^3, R^2$ ou R^3 , qualquer desses grupos amino, imino, alquil-amino, carboxi ou hidroxi possa ser protegido por um grupo de protecção convencional ou em alternativa nenhum desses grupos necessita de ser protegido; após o que se efectuará a remoção de qualquer grupo de protecção não desejado em $Ar^1, X^1, Ar^2, Ar^3, R^2$ ou R^3 por meios convencionais;

(c) se efectuar a alquilação de um composto de fórmula IV



com um composto de fórmula R^1-Z ,

em que o radical R^1 possui as significações definidas antes e o símbolo Z representa um grupo removível; desde que, no caso de haver um grupo amino, imino, alquil-amino, carboxi ou hidroxi em $Ar^1, X^1, Ar^2, Ar^3, R^2$ ou R^3 , qualquer desses grupos amino, imino, alquil-amino, carboxi ou hidroxi possa ser protegido por um grupo de protecção convencional ou em alternativa nenhum desses



grupos necessita de ser protegido; após o que se efectuará a remoção de qualquer grupo de protecção não desejado em $Ar^1, X^1, Ar^2, Ar^3, R^2$ ou R^3 por meios convencionais; ou

- (d) para a preparação dos compostos de fórmula I em que os símbolos X^1 e X^2 representam um grupo sulfinilo ou sulfonilo, X^1 suporta um grupo sulfinilo ou sulfonilo, ou em que os radicais R^2 e R^3 conjuntamente formam um grupo de fórmula $-A^1-X^3-A^2-$ e o símbolo X^3 representa um grupo sulfinilo ou sulfonilo, se efectuar a oxidação de um composto de fórmula I em que X^1 e X^2 representa um grupo tio, X^1 suporta um grupo tio, ou em que os radicais R^2 e R^3 conjuntamente formam um grupo de fórmula $-A^1-X^3-A^2-$ e X^3 representa um grupo tio; e no caso de se pretender um sal farmacologicamente aceitável de um dos novos compostos de fórmula I, se fazer reagir um desses compostos com um ácido ou com uma base adequados recorrendo a procedimentos convencionais; e

no caso de se pretender uma forma opticamente activa de um composto de fórmula I se executar qualquer dos procedimentos anteriormente definidos utilizando materiais de partida opticamente activos, ou se fazer a resolução de uma forma racémica desse composto recorrendo a um procedimento convencional.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de Ar^1 poder suportar facultativamente um, dois ou três substituintes adicionais seleccionados entre alquil(C_1-C_4)amino-alquilo(C_1-C_4) e dialquil(C_1-C_4)amino-alquilo(C_1-C_4)

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de Ar^1 representar facultativamente um grupo fenilo ou naftilo o qual pode suportar facultativamente um, dois ou três substituintes seleccionados entre halogéneo, hidroxilo, ciano, carboxilo, trifluorometilo, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4)car-

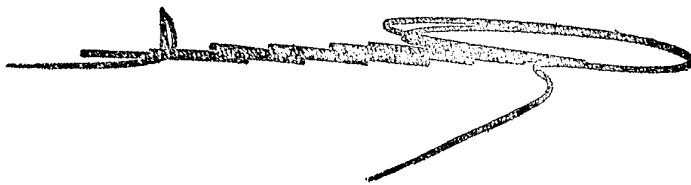


bonilo, hidroxi-alquilo(C_1-C_4), ciano-alquilo(C_1-C_4), carbonilo-alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) carbonil-alquilo(C_1-C_4), carboxi-alcoxi(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4) carbonil-alcoxi(C_1-C_4), amino-alcoxi(C_2-C_4), alquil(C_1-C_4) amino-alcoxi(C_2-C_4) e dialquil(C_1-C_4) amino-alcoxi(C_2-C_4), e o símbolo X^1 representar um grupo oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo, difluoro-metileno ou alquilenos(C_1-C_4) e em que o grupo alquilenos(C_1-C_4) pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre os grupos hidroxi, alquilo(C_1-C_4) e alcoxi(C_1-C_4) e fenilo, ou X^1 representa um grupo de fórmula $-X^4-CR_2-$ ou $-CR_2-X^4-$ em que X^4 representa um grupo oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo ou carbonilo e cada um dos radicais R, os quais podem ser iguais ou diferentes, representam o átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo; ou pelo facto de Ar^1 representar um radical heterocíclico monocíclico pentagonal ou hexagonal ou um radical heterocíclico bicíclico nonagonal ou decagonal contendo cada um deles um ou dois heteroátomos de azoto e contendo cada um deles facultativamente outro heteroátomo seleccionado entre azoto, oxigénio e enxofre, ou um seu derivado hidrógenado, podendo esse heterocíclico suportar facultativamente um, dois ou três substituintes seleccionados entre halogéneo, hidroxi, ciano, trifluoro-metilo, oxo, tioxo, alquilo(C_1-C_4) e alcoxi(C_1-C_4), e X^1 representar uma ligação directa a Ar^2 , ou X^1 representar um grupo oxi, tio, sulfinilo, sulfonilo, carbonilo ou alquilenos(C_1-C_4), e em que o grupo alquilenos(C_1-C_4) pode facultativamente suportar um ou dois substituintes seleccionados entre os grupos hidroxi, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4); Ar^2 e Ar^3 os quais podem ser iguais ou diferentes, representarem individualmente o grupo fenileno, o qual pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre halogéneo, hidroxi, amino, trifluoro-metilo, alquilo- (C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4);

X^2 representar um grupo oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo;

R^1 representar um grupo alquilo(C_1-C_4), alquilenos(C_3-C_4) ou alquilenos(C_3-C_4); e

R^2 e R^3 conjuntamente formarem um grupo de fórmula $-A^1-X^3-$
 $-A^2-$ que conjuntamente com o átomo de carbono a que A^1 e A^2



estão ligados define um anel que possui entre 5 e 7 átomos no anel, em que A^1 e A^2 , os quais podem ser iguais ou diferentes, representam individualmente um alquilenos (C_1-C_3), e X^3 representa um grupo oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo, podendo esse anel suportar um ou dois substituintes seleccionados entre grupos hidroxil alquilo (C_1-C_4) e alcoxi (C_1-C_4).

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de Ar^1 representar o grupo fenilo o qual pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre fluor, cloro, hidroxil, carboxil, trifluoro-metilo, metilo, etilo, terc-butilo, metoxil, etoxil, hidroxil-metilo, 2-hidroxil-prop-2-ilo, carboxil-metilo, 1-carboxil-etilo, 2-carboxil-prop-2-ilo, carboxil-metoxil, 1-carboxil-etoxil, 2-carboxil-prop-2-il-oxil e 2-dimetil-amino-etoxil; X^1 representar um grupo tio, sulfinilo, sulfonilo, difluoro-metileno, metileno, etileno, hidroxil-metileno, etilideno, metoxil-metilideno, benzilideno, 1-hidroxil-1-metil-metileno, alfa-hidroxil-benzilideno ou 1-metoxil-1-metil-metileno, ou X^1 representar um grupo de fórmula $-X^4-CH_2-$ em que X^4 representa um grupo oxi, tio, sulfinilo ou sulfonilo;

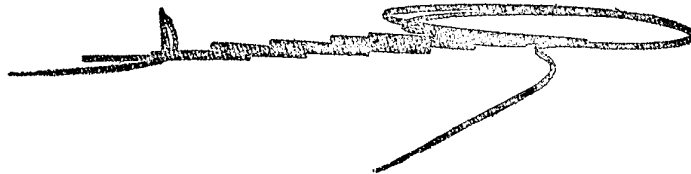
Ar^2 representar o grupo 1,4-fenileno o qual pode suportar facultativamente um substituinte seleccionado entre fluor, cloro, metilo e metoxil;

X^2 representar o grupo tio;

Ar^3 representar o grupo 1,3-fenileno o qual pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre fluor, cloro, trifluoro-metilo e metilo;

R^1 representar o grupo metilo ou etilo; e

R^2 e R^3 formarem conjuntamente um grupo de fórmula $-A^1-X^3-A^2-$ que em conjunto com o átomo de carbono a que A^1 e A^2 estão ligados definem um anel que possui entre 6 átomos no anel, em que A^1 representa o grupo etileno, A^2 representa o grupo etileno e X^3 representa o grupo oxi, podendo esse anel suportar um ou dois substituintes metilo.



- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de Ar^1 representar o grupo fenilo o qual pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre fluor, cloro, trifluoro-metilo, metilo, etilo, e terc-butilo;

X^1 representar um grupo tio, sulfinilo, sulfonilo, difluoro-metileno, oxi-metileno, metileno, etileno, hidroximetileno, etilideno, metoxi-metileno, benzilideno, 1-hidroxi-1-metil-metileno, alfa-hidroxi-benzilideno ou 1-metoxi-1-metil-metileno;

Ar^2 representar o grupo 1,4-fenileno o qual pode suportar facultativamente um substituinte seleccionado entre fluor, cloro, metilo e metoxi;

X^3 representar o grupo tio;

Ar^3 representar o grupo 1,3-fenileno o qual pode suportar facultativamente um ou dois substituintes seleccionados entre fluor, cloro, trifluoro-metilo e metilo;

R^1 representar o grupo metilo ou etilo; e

R^2 e R^3 formarem conjuntamente um grupo de fórmula $-A^1-X^3-A^2-$ que em conjunto com o átomo de carbono a que A^1 e A^2 estão ligados definem um anel que possui entre 6 átomos no anel, em que A^1 representa o grupo etileno, A^2 representa o grupo etileno e X^3 representa o grupo oxi, podendo esse anel suportar um ou dois substituintes metilo.

- 6ª -


Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de Ar^1 representar o grupo fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo ou 4-dimetil-amino-fenilo;

X^1 representar o grupo oxi, tio, oxi-metileno, metileno, etilideno ou difluoro-metileno;

Ar^2 representar o grupo 1,4-fenileno ou 2-cloro-1,4-fenileno;

X^2 representar o grupo tio;

Ar^3 representar o grupo 1,3-fenileno ou 5-fluoro-1,3-fenileno;



R¹ representar o grupo metilo; e
R² e R³ em conjunto formarem um grupo de fórmula -A¹-X³-A²-
que conjuntamente com o átomo de carbono a que A¹ e A² estão
ligados define um anel que possui 6 átomos no anel, em que
A¹ representa o grupo etileno, A² representa o grupo etile-
no e X³ representa o grupo oxi, podendo esse anel suportar
um substituinte metilo na posição α relativamente a X³.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindica-
ção 1 caracterizado pelo facto de Ar¹ representar um grupo
4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo ou 2,6-dicloro-fenilo;
X¹ representar um grupo oxi-metileno, metileno, etilideno ou
difluoro-metileno;
Ar² representar o grupo 1,4-fenileno;
X² representar o grupo tio;
Ar³ representar o grupo 1,3-fenileno ou 5-fluoro-1,3-fenile-
no;

R¹ representar o grupo metilo; e
R² e R³ em conjunto formarem um grupo de fórmula -A¹-X³-A²-
que conjuntamente com o átomo de carbono a que A¹ e A² estão
ligados define um anel que possui 6 átomos no anel, em que
A¹ representa o grupo etileno, A² representa o grupo etile-
no e X³ representa o grupo oxi, podendo esse anel suportar
um substituinte metilo na posição α relativamente a X³.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindica-
ção 1 caracterizado pelo facto de se obter um composto sele-
ccionado entre:

- 4-[3-(4-(4-fluoro-benzil)fenil-tio)fenil]-4-metoxi-te-
tra-hidro-pirano,
- 4-[3-(4-(2,4-difluoro-benzil)fenil-tio)fenil]-4-metoxi-
-tetra-hidro-pirano,
- 4-[3-(4-(4-fluoro- α -metil-benzil)fenil-tio)fenil]-4-me-
toxi-tetra-hidro-pirano,
- 4-[3-(4-(4-fluoro-fenoxi-metil)fenil-tio)fenil]-4-meto-
xi-tetra-hidro-pirano,
- 4-[5-fluoro-3-(4-fluoro- α - α -difluoro-benzil)fenil-tio)-
fenil]-4-metoxi-tetra-hidro-pirano,

4-[3-(4-(4-fluoro-fenil-tio)fenil-tio)fenil]-4-metoxi-
-tetra-hidro-pirano,
4-[5-fluoro-3-(4-fenoxi-fenil-tio)-fenil]-4-metoxi-te-
tra-hidro-pirano e
4-[5-fluoro-3-(3-cloro-4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil-tio)-
fenil]-4-metoxi-tetra-hidro-pirano.

- 9ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado pelo facto de se incorporar como ingrediente activo uma quantidade eficaz de um derivado de arilo de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, eventualmente misturado com um agente anti-inflamatório não esteroideal inibidor da ciclo-oxigenase e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

As requerentes reivindicam as prioridades dos pedidos de patente europeia apresentados em 28 de Novembro de 1990 e em 24 de Setembro de 1991, sob os N.ºs. 90403377.6 e 91402536.6, respectivamente.

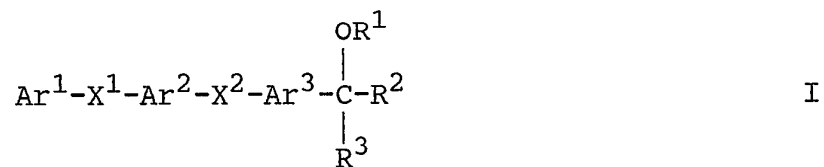
Lisboa, 27 de Novembro de 1991
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ARILO INIBIDORES
DA ENZIMA 5-LIPOXIGENASE E DE PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS
QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de arilo com a fórmula geral I



ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, que compreende nomeadamente

fazer-se o acoplamento de um composto de fórmula $\text{Ar}^1\text{-X}^1\text{-Ar}^2\text{-X}^2\text{-H}$ com um composto de fórmula II

