



(I D) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 89147 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07C215/30 A	C07C229/38 B
C07C215/54 B	C07C217/62 B
C07C255/25 B	C07C215/68 B


(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.12.02	(73) <i>Titular(es):</i> BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH - D-6507 INGELHEIM/RHEIN DE
(30) <i>Prioridade:</i>	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1991.02.08	(72) <i>Inventor(es):</i> RUDOLF HURNAUS DE WOLFGANG GRELL DE ECKHARD RUPPRECHT DE MANFRED REIFFEN DE ROBERT SAUTER DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 09/94 1994.09.19	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS FENILETANOLAMINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS E DE ESTIMULANTES DE POTÊNCIA OU DE NUTRIENTES PARA ANIMAIS QUE AS CONTÊM

(57) *Resumo:*

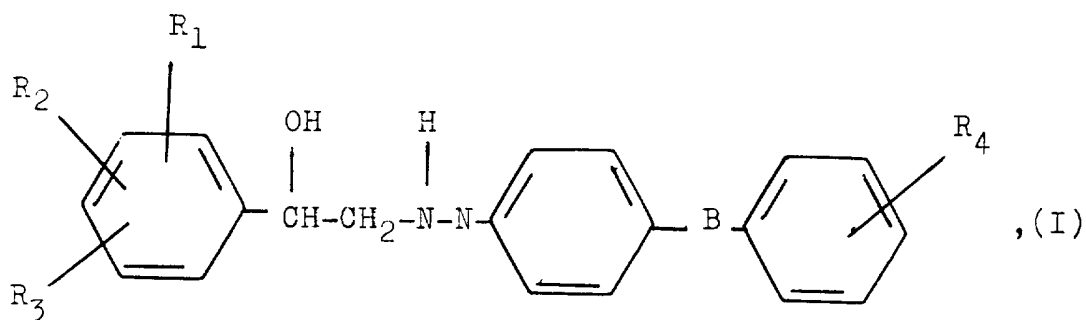
[Fig.]



Descrição da patente de invenção de BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6507 Ingelheim/Rhein, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Rudolf Hurnaus, Dr. Manfred Reiffen, Dr. Robert Sauter, Dr. Wolfgang Grell e Dr. Eckhard Rupprecht, residentes na República Federal Alemã) para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS FENILETANOLAMINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS E DE ESTIMULANTES DE POTENCIA OU DE NUTRIENTES PARA ANIMAIS QUE AS CONTEM"

Descrição

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de novas feniletanaminas da fórmula




dos seus isómeros ópticos, diastereómeros e respectivos sais de adição, especialmente para a utilização farmacéutica os respectivos sais de adição fisiologicamente aceitáveis que apresentam propriedades farmacológicas notáveis. nomeadamente uma acção sobre o metabolismo, especialmente uma acção de redução do nível de açúcar no sangue, de redução da gordura no corpo e de aumento da utilização de energia, bem como uma redução das lipoproteínas eterogénicas VLDL e LDL.

Os novos compostos podem ser utilizados como estimulantes de potência para animais, especialmente para a obtenção de um maior aumento de peso diário e de uma melhor utilização da alimentação na cria de animais, de preferência na engorda, o que constitui um outro objectivo da presente invenção.

Na fórmula geral I acima os símbolos possuem os seguintes significados:

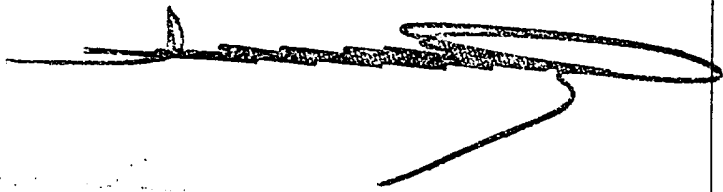
- A significa um grupo alquilenos de cadeia linear ou ramificada com 1 a 5 átomos de carbono,
- B significa uma ligação, um grupo alquilenos com 1 a 2 átomos de carbono, um grupo carbonilo ou um grupo hidroximetileno,
- R₁ significa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogénio ou um grupo trifluorometilo,

- 
- R₂ significa um átomo de hidrogénio ou um grupo amino,
- R₃ significa um grupo ciano ou um átomo de hidrogénio, de cloro ou de bromo e
- R₄ significa um átomo de hidrogénio ou de um halogénio, ou um grupo alquilo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo ou dialquilaminocarbonilo, um grupo alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono substituído terminalmente por um grupo carboxilo, alcóxicarbonilo, aminoaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo ou dialquilaminocarbonilo, ou um grupo alcoxi com 2 ou 3 átomos de carbono substituído terminalmente por um grupo hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, pirrolidino, piperidino ou hexametilenoimino, podendo todos os grupos alquilo ou alcoxi anteriormente referidos, sempre que nada em contrário for indicado, conter 1 a 3 átomos de carbono.

Para a definição dos radicais de acordo com os significados anteriormente definidos podem referir-se os seguintes exemplos:

para A, os grupos metileno, 1-etilideno, 1-n-propilideno, 1-n-butilideno, etileno, 1-metil-etileno, 2-metil-etileno, 1-etil-etileno, 2-etil-etileno, 1,2-dimetil-etileno, 1,1-dimetil-etileno, 1,1-dietil-etileno, 1-etil-1-metil-etileno, 2,2-dimetil-etileno, 2,2-dietil-etileno, 2-etil-2-metil-etileno, n-propileno, 1-metil-n-propileno, 2-metil-n-propileno, 3-metil-n-propileno, 1-etil-n-propileno, 2-etil-n-propileno, 3-etil-n-propileno, 1,1-dimetil-n-propileno, 2,3-dimetil-n-propileno, 3,3-dimetil-n-propileno, n-butileno ou n-pentileno,

para B, uma ligação ou os grupos metileno, etileno, 1-etilideno, carbonilo ou hidroximetileno.



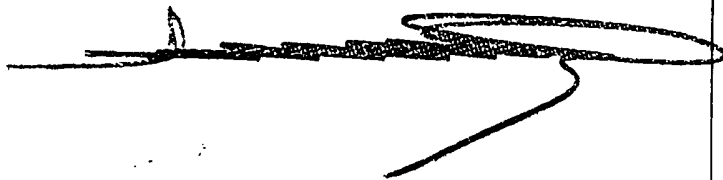
para R_1 , um átomo de hidrogénio, fluor, cloro ou bromo ou o grupo trifluorometilo,

para R_2 , um átomo de hidrogénio ou o grupo amina,

para R_3 , um átomo de hidrogénio, cloro ou bromo ou o grupo ciano

e

para R_4 , um átomo de hidrogénio, fluor, cloro ou bromo ou os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, n-propoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, di-n-propilaminocarbonilo, N-etil-metilaminocarbonilo, N-etil-isopropilaminocarbonilo, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxi-n-propoxi, 2-metoxi-etoxi, 2-etoxi-etoxi, 2-n-propoxi-etoxi, 3-hidroxi-n-propoxi, 2-amino-etoxi, 2-metilamino-etoxi, 2-dimetilamino-etoxi, 2-isopropilamino-etoxi, 2-di-n-propilamino-etoxi, 2-(1-pirrolidino)-etoxi, 2-(1-piperidino)-etoxi, 2-(1-hexametilenímimo)-etoxi, 3-amino-n-propoxi, 3-dietilamino-n-propoxi, 3-(1-piperidino)-n-propoxi, carboximetoxi, 2-carboxi-etoxi, 3-carboxi-n-propoxi, metoxicarbonil-metoxi, 2-metoxicarbonil-etoxi, etoxicarbonil-metoxi, 2-etoxicarbonil-etoxi, 3-etoxicarbonil-n-propoxi, n-propoxicarbonilmetoxi, 2-isopropoxicarbonil-etoxi, aminocarbonilmetoxi, 2-aminocarbonil-etoxi, metilaminocarbonilmetoxi, 2-metilaminocarbonilmetoxi, 2-isopropoxicarbonil-etoxi, aminocarbonilmetoxi, 2-aminocarbonil-etoxi, metilaminocarbonilmetoxi, 2-metilaminocarbonilmetoxi, 2-dimetilaminocarbonilmetoxi, 2-dietilaminocarbonilmetoxi, 2-dietilaminocarbonil-etoxi ou 2-di-n-propilaminocarbonil-etoxi.



A título de exemplo referem-se, para além dos compostos mencionados nos Exemplos, ainda os seguintes compostos que são abrangidos pela fórmula geral I:

4'-[2-[N-(2-(4-Amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-
-etil)-amino]-propil]-difenilmetano-2-carboxilato de etilo,

4'-[2-[N-(2-(4-Amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-
-etil)-amino]-propil]-bifenilil)-4-carboxilato de etilo,

4'-[2-[N-(2-(4-Amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-
-etil)-amino]-propil]-bifenilil-4-oxiacetato de etilo,

4'-[2-[N-(2-(4-Amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-
-etil)-amino]-propil]-bifenilil-2-carboxilato de etilo,

4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-
-propil]-bifenilil-4-oxiacetamida,

4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-pro-
pil]-4-[2-(2-etoxi)-etoxi]-bifenilo,

os seus isómeros ópticos, diastereómeros e sais de adição, especialmente os seus sais de adição fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I preferidos são no entanto os compostos em que

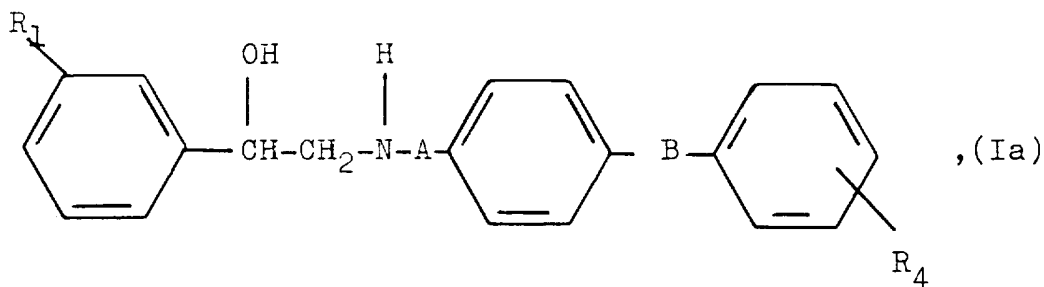
A significa um grupo etileno eventualmente substi-
tuido por um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de car-
bono ou por dois grupos metilo,

B significa uma ligação ou um grupo metileno, etile-
no, hidroximetileno ou carbonilo,



- R₁ significa um átomo de hidrogénio, fluor, cloro ou bromo ou um grupo trifluorometilo,
- R₂ significa um átomo de hidrogénio ou um grupo amina,
- R₃ significa um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro ou um grupo ciano e
- R₄ significa um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro ou um grupo hidroxilo, metoxi, metilo, etilo, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carboximetoxi, 2-hidroxi-etoxi, metoxicarbonilmetoxi eu etoxicarbonilmetoxi, os seus isómeros ópticos, diastereómeros ou sais de adição, especialmente os seus sais de adição fisiologicamente aceitáveis.

São considerados especialmente preferidos de entre os compostos da presente invenção no entanto os compostos da fórmula geral



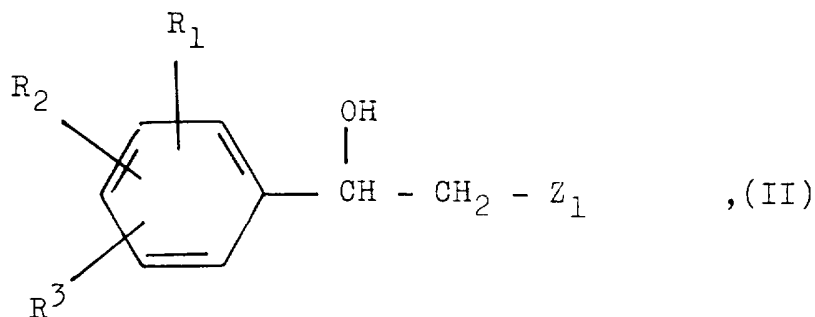
na qual

- A significa um grupo etileno ou metil-etileno,
- B significa uma ligação ou um grupo metileno,
- R₁ significa um átomo de hidrogénio ou de cloro e

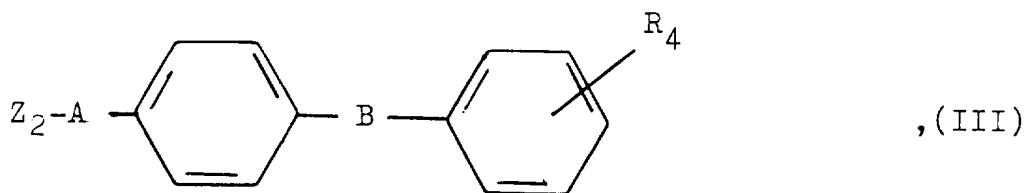
R_4 significa um átomo de hidrogénio, ou um grupo metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2-hidroxi-etoxi, metoxicarbonilmetoxi ou etoxicarbonilmetoxi na posição 2 ou 4, os seus isómeros ópticos, diastereómeros ou sais de adição, especialmente os seus sais de adição fisiologicamente aceitáveis.

De acordo com a presente invenção os novos compostos são obtidos por meio do processo seguinte:

a) Reacção dum composto da fórmula geral



com um composto da fórmula geral



na qual,

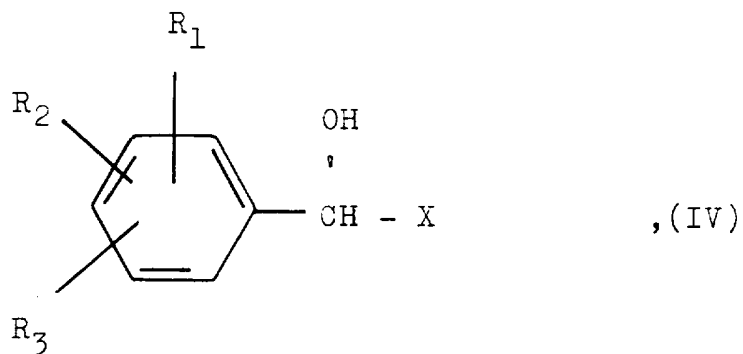
A, B e R_1 a R_4 possuem os significados anteriormente definidos, um dos radicais Z_1 ou Z_2 significa um grupo nucleofílico cindível e o outro dos radicais Z_1 ou Z_2 significa um grupo amina.

Os grupos cindíveis nucleófilos considerados podem ser por exemplo átomos de um halogénio ou gru-

pos sulfonilo, por exemplo um átomo de iodo ou os grupos metanossulfoniloxi, p-toluenossulfoniloxi ou etoxissulfoniloxi.

A reacção é levada a efeito de modo conveniente num solvente ou numa mistura de solventes como por exemplo acetona, éter dietílico, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, clorofórmio, tetra-hidrofurano, dioxano ou num excesso do composto da fórmula II e/ou III utilizado e eventualmente na presença de um aceitador de ácido, por exemplo de um alcoolato, como por exemplo o butóxido terciário de potássio, de um hidróxido alcalino, como por exemplo o hidróxido de sódio ou o hidróxido de potássio, de um carbonato alcalino, como por exemplo carbonato de potássio, de uma base orgânica terciária, como por exemplo a trietilamina, a N,N-diisopropil-etilamina ou a piridina, podendo os últimos compostos servir simultaneamente de solvente, ou de um acelerador de reacção, como por exemplo o iodeto de potássio, de acordo com a reactividade do resíduo permutável nucleófilo, de modo conveniente a temperaturas entre 0 e 150°C, de preferência a temperaturas entre 20 e 100°C, por exemplo à temperatura de ebulição do solvente usado. A reacção pode, no entanto, ser levada a efeito sem solvente. É contudo especialmente vantajoso efectuar a reacção na presença de uma base orgânica terciária ou de um excesso de amina utilizada da fórmula geral II ou III.

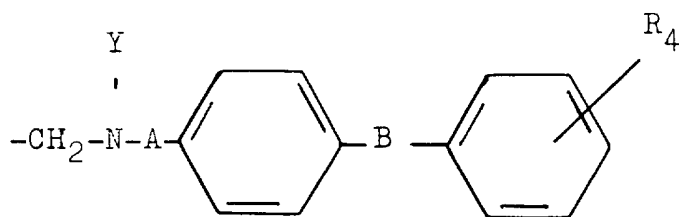
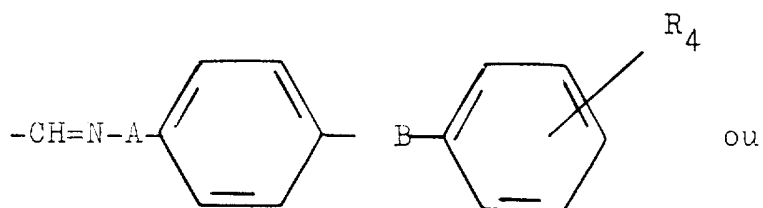
- b) Redução de uma base de Schiff eventualmente formada na mistura reaccional da fórmula geral



na qual

R_1 a R_3 possuem os significados anteriormente definidos e

X representa um grupo da fórmula



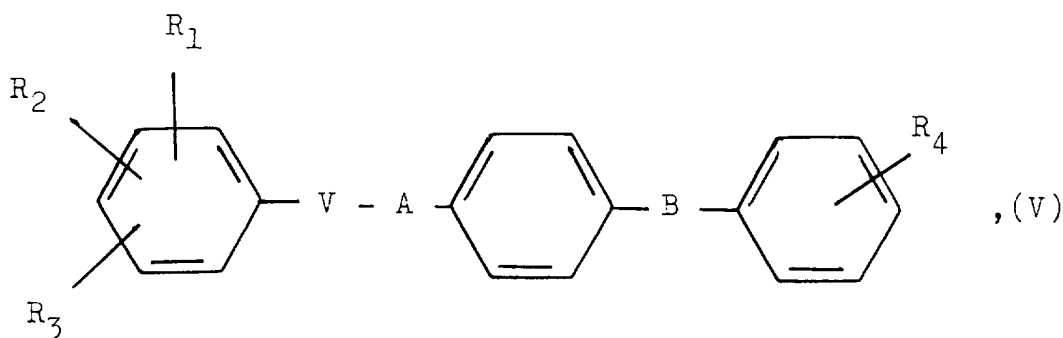
na qual

A , B e R_4 possuem os significados anteriormente definidos e Y em conjunto com um dos átomos de hidrogénio do átomo de carbono adjacente do resíduo A significa uma ligação adicional,

A redução é levada a efeito num solvente apropriado como por exemplo metanol, etanol, éter

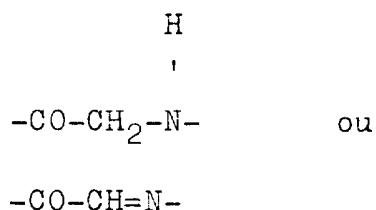
dietélico, tetra-hidrofurano, dioxano, acetato de etilo ou etanol/acetato de etilo com hidrogénio na presença de um catalisador de hidrogenação como por exemplo platina, paládio/carvão ou níquel de Raney a uma pressão de hidrogénio de 1 a 5 bar ou com um hidreto metálico como por exemplo o hidreto de alumínio e lítio, o diboro, o cianoboro-hidreto de sódio ou borano/sulfureto de dimetilo, de preferência com boro-hidreto de sódio ou com cianoboro-hidreto de sódio a temperaturas entre 0 e 50°C, de preferência à temperatura ambiente. - Na redução com um hidreto metálico complexo como o hidreto de alumínio e lítio, o diborano ou borano/sulfureto de dimetilo é possível que seja reduzida simultaneamente uma função carbonilo ou nitrilo.

c) Redução de um composto eventualmente formado na mistura reaccional da fórmula geral



na qual

A, B e R₁ a R₄ possuem os significados anteriormente definidos e V representa um grupo da fórmula

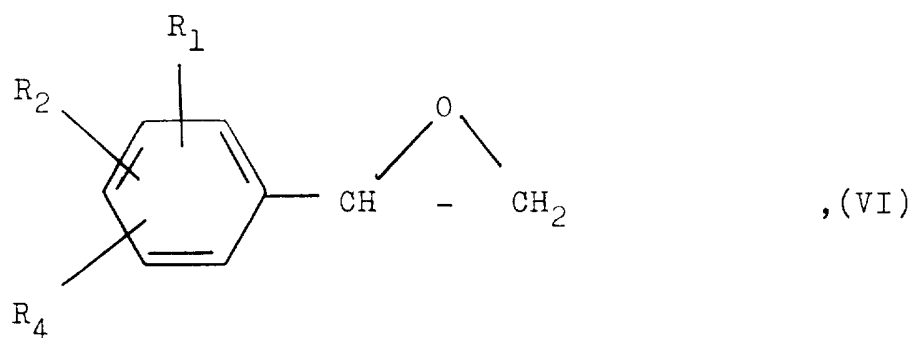


A redução é levada a efeito de preferência num solvente apropriado como por exemplo metanol, etanol, éter dietélico ou tetra-hidrofurano na presença de

um hidreto metálico como por exemplo boro-hidreto de sódio, hidreto de lítio e de alumínio, diborano, borano/sulfureto de dimetilo ou cianoboro-hidreto de sódio, de preferência no entanto com boro-hidreto de sódio em metanol ou em etanol, entre 0 e 40°C, de preferência no entanto à temperatura ambiente.

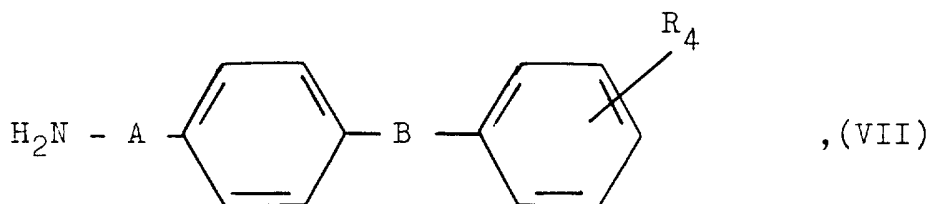
Na redução com um hidreto metálico complexo como o boro-hidreto de sódio, o hidreto de lítio e de alumínio, o diborano, ou o borano/sulfureto de dimetilo, uma função carbonilo ou uma função nitrilo existente podem ser simultaneamente reduzidas.

d) Reacção de um composto da fórmula geral



na qual

R₁ a R₃ possuem os significados anteriormente definidos, com uma amina da fórmula geral



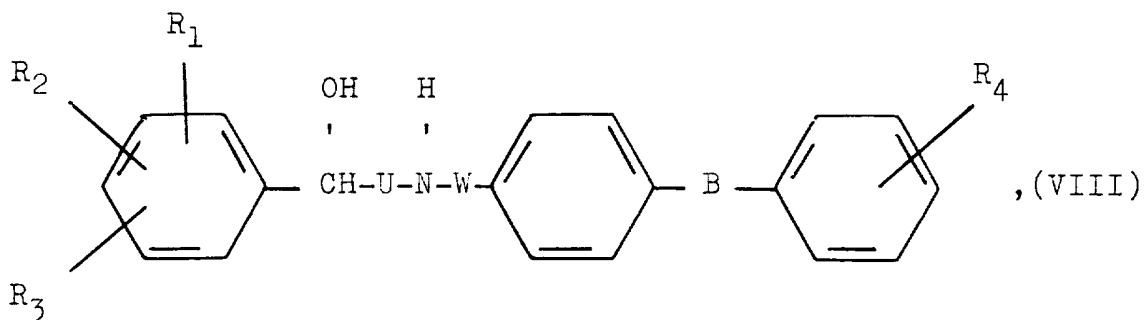
na qual

A, B e R₄ possuem os significados anteriormente definidos,

A reacção é levada a efeito de preferência num solvente como etanol, isopropanol, tetra-hidro-

furano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou acetonitrilo/etanol de modo conveniente a temperaturas entre 50 e 100°C. A reação pode no entanto também ser realizada sem solvente.

- e) Redução de um composto eventualmente formado na mistura reaccional da fórmula geral



na qual

B e R₁ a R₄ possuem os significados anteriormente definidos,

U representa um grupo carbonilo e

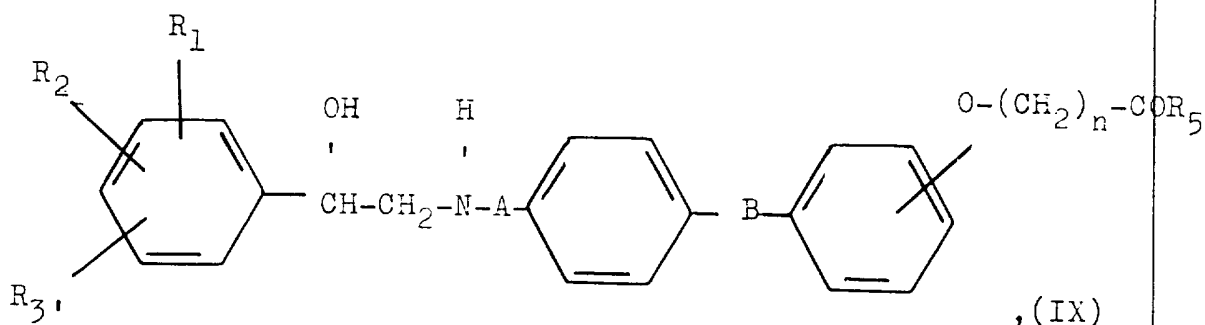
W possui o significado anteriormente definido para A ou

U representa um grupo metileno e W representa um grupo polimetileno com 1 a 5 átomos de carbono, devendo o grupo carbonilo estar acoplado ao átomo de azoto do grupo NH, ou

A redução é levada a efeito num solvente apropriado como éter dietílico ou tetra-hidrofurano com um redutor como por exemplo um hidreto metálico, por exemplo com hidreto de lítio e de alumínio, diborano ou diborano/sulfureto de dimetilo, de preferência no entanto com boro-hidreto de sódio na presença de ácido acético glacial ou de ácido trifluoroacético a temperaturas entre 0 e 100°C, de preferência no entanto a temperaturas entre 10 e 50°C, - Durante a redução uma função carbonilo ou nitrilo eventualmente presente é reduzida simultaneamente.

- f) Para a preparação de um composto da fórmula geral I em que R_3 representa um átomo de hidrogénio, cloro ou bromo e R_4 representa um grupo alcoxi com 2 ou 3 átomos de carbono substituído terminalmente por um grupo hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, pirrolodino, piperidino ou hexametil-enimino:

Redução de um composto da fórmula geral



na qual

A, B e R_1 e R_2 possuem os significados anteriormente definidos, R_3 representa um átomo de hidrogénio, cloro ou bromo,

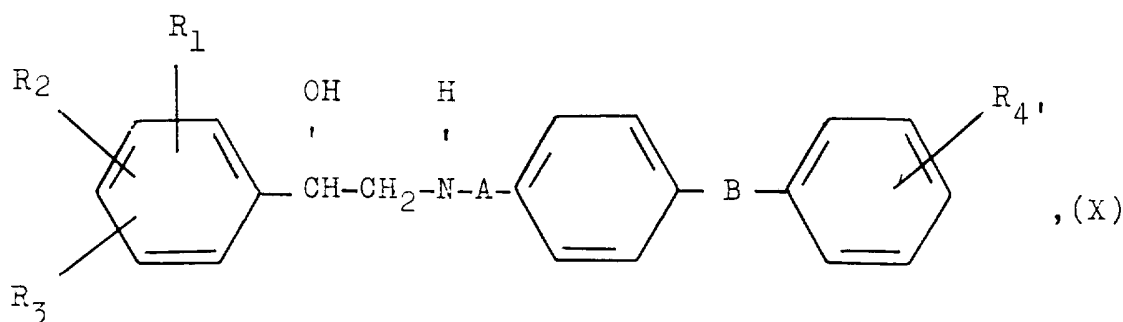
n representa o número 1 ou 2 e

R_5 representa um grupo hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, pirrolidino, piperidino ou hexametil-enimino.

A redução é levada a efeito num solvente apropriado como o éter dietílico ou o tetra-hidrofurano com um redutor como por exemplo um hidreto metálico, por exemplo com hidreto de lítio e de alumínio, diborano, diborano/sulfureto de dimetilo ou com boro-hidreto de sódio em presença de ácido acético glacial ou de ácido trifluoroacético a temperaturas entre 0 e 100^oE, de preferência no entanto a temperaturas entre 10 e 50^oC. - Durante a reação um grupo carbonilo existente no resíduo B pode ser reduzido simultaneamente.

g) Para a preparação de um composto da fórmula geral I anterior em que R_4 representa um grupo alcoxi-carbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo ou dialquilaminocarbonilo, ou um grupo alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono substituído terminalmente por um grupo alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo ou dialquilaminocarbonilo:

Reacção de um composto da fórmula geral



na qual

A, B e R_1 a R_3 possuem os significados anteriormente definidos e R_4' representa um grupo carboxilo ou um grupo alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono substituído terminalmente por um grupo carboxilo ou os seus derivados reactivos, como por exemplo um seu ester activado, com um composto da fórmula geral



na qual

R_6 representa um grupo alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, pirrolidino, piperidino ou hexametenimino, podendo os grupos alquilo ou alcoxi conter cada um 1 a 3 átomos de carbono.

A esterificação ou a amidação é levada a efeito de modo conveniente num solvente como por exemplo diclorometano, clorofórmio, éter, tetrahidrofurano, dioxano,

~~CONFIDENTIAL~~

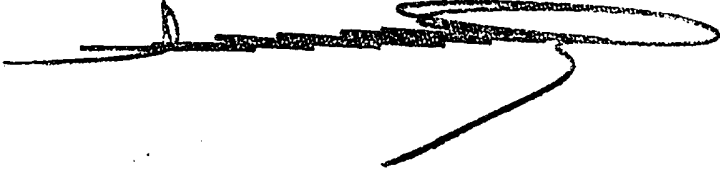
tolueno ou dimetilformamida, de modo especialmente vantajoso, no entanto, num excesso de um composto da fórmula geral XI, por exemplo um metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, amoníaco, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina ou piperidina eventualmente na presença de um agente de activação de ácido ou de um agente desidratante, por exemplo na presença de cloroformiato de etilo, cloreto de tionilo, tricloreto de fósforo, pentóxido de fósforo, N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida/N-hidroxi-succinimida, N,N'-carbonildiimidazol ou N,N'-tionildiimidazol ou trifenilfosfina/tetra-cloreto de carbono, ou de um agente de activação do grupo amina, por exemplo tricloreto de fósforo, e eventualmente na presença de uma base inorgânica, como por exemplo carbonato de sódio, ou de uma base orgânica terciária como por exemplo trietilamina ou piridina, a qual pode servir simultaneamente no solvente, a uma temperatura entre -25° e 150°C , de preferência no entanto a uma temperatura entre -10°C e a temperatura de ebulição do solvente utilizado.

Durante o processo anteriormente descrito podem proteger-se, se necessário, grupos presentes, como por exemplo grupos imino, amino, alquilamino, hidroxilo e/ou carboxilo durante a reacção. Os grupos protectores usados podem ser, por exemplo, para os grupos imino, amino ou alquilamino, acetilo, benzoilo, t-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, benzilo, tritilo ou fluorenilmetiloxicarbonilo.

para os grupos hidroxilo, podem ser acetilo, benzoilo, benzilo, trimetilsililo ou tritilo e

para os grupos carboxilo, podem ser benzilo ou t-butilo.

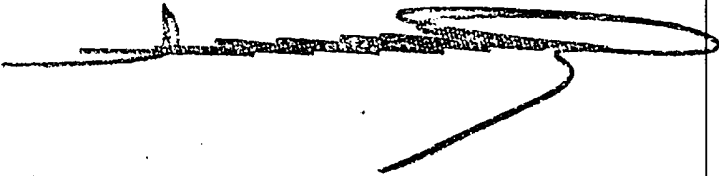
A eliminação de um grupo protector que tenha sido usado, a qual é eventualmente necessária após a reacção, é de preferência levada a efeito num solven



te aquoso, por exemplo em água, isopropanol/água, tetra-
-hidrofurano/água, dioxano/água ou ácido acético, na
presença de um ácido, como por exemplo ácido clorídrico,
ácido sulfúrico ou ácido bromídrico ou na presença de uma
base alcalina, como o hidróxido de sódio ou o hidróxido
de potássio, a uma temperatura entre 0 e 150°C, de prefe-
rência à temperatura de ebulição do solvente. A elimina-
ção de um resíduo de benzilo ou de benziloxicarbonilo é
efectuada no entanto de preferência por hidrogenólise,
por exemplo com hidrogénio na presença de um catalisador
como por exemplo paládio/carvão, num solvente como por
exemplo metanol, etanol, acetato de etilo ou ácido acético
glacial eventualmente com adição de um ácido como por exem-
plo o ácido clorídrico a uma temperatura entre 0 e 50°C,
de preferência no entanto à temperatura ambiente e a uma
pressão de hidrogénio de 1 a 7 bar, de preferência no
entanto a uma pressão de 3 a 5 bar.

Quando se obtem de acordo com o pro-
cesso da presente invenção um composto da fórmula geral I
na qual R₄ representa ou contém um grupo alcoxicarboni-
lo ou um dos grupos amidocarbonilo anteriormente referidos,
é possível transformar este composto por meio de hidrólise
num composto correspondente da fórmula I em que R₄ represen-
ta ou contém um grupo carboxilo ou é possível transformar
um composto da fórmula geral I em que R₄ representa um
dos grupos alcoxi anteriormente referidos por meio de
cisão da ligação de éter num composto correspondente da
fórmula geral I em que R₄ representa um grupo hidroxilo.

A hidrólise ulterior é efectuada na
presença de um ácido, como por exemplo ácido clorídrico,
ácido sulfúrico ou ácido trifluoroacético, ou na presença
de uma base, como por exemplo hidróxido de sódio ou hidró-
xido de potássio, num solvente como por exemplo água, me-
tanol, etanol, etanol/água, água/isopropanol ou água/dioxa-
no, a uma temperatura entre -10° e 120°C, por exemplo a uma

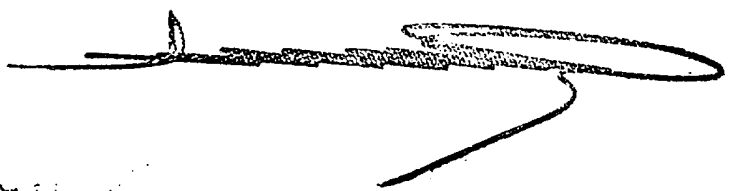


temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição da mistura reaccional.

A cisão ulterior da ligação de éter é efectuada na presença de um ácido, como por exemplo cloreto de hidrogénio, brometo de hidrogénio, ácido sulfúrico ou tribrometo de boro, num solvente apropriado como metanol, etanol, água/isopropanol, diclorometano, clorofórmio ou tetracloreto de carbono a uma temperatura entre -30°C e a temperatura de ebulição da mistura reaccional ou no caso do éter benzílico com hidrogénio na presença de um catalisador de hidrogenação.

Conforme anteriormente referido, os novos compostos podem apresentar-se sob a forma dos seus enantiómeros ou de uma mistura enantiomérica ou, desde que contenham pelo menos 2 átomos de carbono assimétricos, também sob a forma dos seus diastereómeros ou de uma mistura diastereomérica.

Deste modo é possível separar os antípodos ópticos dos compostos da fórmula geral I que contém um centro opticamente activo de acordo com métodos conhecidos em si (ver Allinger N. L. e Elich W. L. em "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience. 1971), por exemplo por recristalização a partir de um solvente opticamente activo ou por reacção com uma substância opticamente activa que forma com o composto racémico sais, especialmente com um ácido, e separação da mistura de sais obtida deste modo, por exemplo em virtude de diferentes solubilidades, nos sais diastereómeros a partir dos quais é possível libertar os antípodos livres por acção dum agente apropriado. São ácidos opticamente activos especialmente adequados, por exemplo, as formas D e L do ácido tartárico, o ácido di-O-benzoil-tartárico, o ácido málico, o ácido mandélico, o ácido canfossulfónico, o ácido glutâmico, o ácido aspártico ou o ácido quinico.




Para além disso é possível separar-se os produtos obtidos da fórmula I com pelo menos 2 átomos de carbono assimétricos em virtude das suas diferenças físico-químicas por meio de métodos conhecidos em si, por exemplo por cromatografia e/ou por cristalização fraccionada, nos seus diastereómeros. Um par de enantiómeros obtido deste modo pode ser em seguida separado nos seus antípodas ópticos, conforme anteriormente descrito. Se o composto da fórmula I contém por exemplo dois átomos de carbono opticamente activos, são obtidos as correspondentes formas (R R', S S') e (R S', S R').

Para além disso os compostos obtidos da fórmula geral I podem ser transformados nos seus sais de adição, especialmente para utilização farmacéutica nos seus sais fisiologicamente aceitáveis com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Os ácidos usados para este fim podem ser por exemplo ácido clorídrico, brometo de hidrogénio, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido metanossulfónico, ácido toluenossulfónico, ácido ftálico, ácido nafenossulfónico, ácido nicotínico, ácido palmítico ou ácido panótico.

Os compostos utilizados como matérias primas da fórmula geral II a XI são conhecidas ou podem ser obtidos por métodos conhecidos da literatura.

Deste modo um composto da fórmula geral II para ser usado como matéria prima pode ser obtido por exemplo por acetilação de Friedel-Crafts de um composto correspondente seguida de bromação e eventualmente de uma reacção com urotropina seguida de hidrólise. A cetona obtida conforme descrito é por fim reduzida.



Um composto da fórmula geral IV para ser usado como matéria prima pode ser obtido por reacção do composto de carbonilo correspondente com a amina correspondente.

Um composto da fórmula geral V para ser usado como matéria prima pode ser obtido por reacção de um composto de halogenoacetilo ou de glioxal correspondente com uma amina correspondente.

Um composto de fórmula geral VIII para ser usado como matéria prima pode ser obtido por reacção do composto de ácido carboxílico correspondente com a amina correspondente na presença de um agente de activação de ácido.

Um composto para ser usado como matéria prima da fórmula geral IX ou X pode ser obtido por reacção do -halogenoálcool correspondente com a amina correspondente.

Conforme já anteriormente referido, os novos compostos da fórmula geral I, os seus enantiómeros ou as suas misturas de enantiómeros ou, desde que contenham pelo menos 2 átomos de carbono assimétricos, também os seus diastereómeros ou as suas misturas de diastereómeros e os seus sais de adição, especialmente para utilização farmacéutica os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, apresentam propriedades farmacológicas notáveis, especialmente uma acção sobre o metabolismo, de preferência uma acção de redução do nível de açúcar no sangue, de redução da gordural corporal e uma acção de aumento da utilização energética, bem como de redução das lipoproteínas aterogénicas VLDL e LDL.

Por exemplo foram investigadas os seguintes compostos para verificação das respectivas pro-

priedades conforme seguidamente descrito:

A = 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-bifenilil-4-carboxilato de etilo,

B = 4'-[2-[N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amino]-propil]-bifenilil-4-oxiacetato de metilo.

C = 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-bifenilil-4-oxiacetato de metilo,

D = 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-4-(2-hidroxi-etoxi)-bifenilo,

E = 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-4-etil-bifenilo,

F = 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-difenilmetano,

G = 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-difenilmetano-2-carboxilato de etilo e

H = 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-difenilmetano-2-carboxilato de etilo.

1. Actividade antidiabética

A actividade antidiabética dos compostos da presente invenção pode ser medida por determinação da actividade de redução do açúcar no sangue em animais de experiência. Para este fim, as substâncias a investigar foram suspensas em metilcelulose a 1,5 % e foram aplicadas a ratos fêmeas de raça adequada por meio de uma sonda na garganta, 30 minutos mais tarde aplicou-se por via subcutânea 1 g de celulose dissolvido em água por kg de peso corporal. Após outros 30 minutos colheu-se sangue do plexo ve-

~~CONFIDENTIAL~~

noso retroorbital. Determinou-se a glucose no soro com o método da hexoquinase com o auxílio de um fotómetro analítico.

No quadro seguinte reúnem-se os valores observados da redução do açúcar no sangue nestas experiências em % de um grupo de comparação analisado simultaneamente. A avaliação estatística foi efectuada pelo teste T de acordo com Student com um limiar de significância de $p=0,05$.

Composto	Diferença em percentagem do valor do grupo de comparação	
	Dose [mg/kg]	
	1	3
A	- 37	- 49
B	- 29	- 34
C	- 27	- 44
D		- 62
E	- 29	- 40
F	- 21	- 39
G	- 35	- 50
H		- 62

2. Actividade antiadiposidade:

A actividade antiadiposidade dos compostos da presente invenção, que se exprime numa elevação da liposine, foi medida no soro sob a forma de uma elevação da glicerina. O decurso da experiência é idêntico ao da determinação da actividade de redução do açúcar no


~~CONFIDENTIAL~~

sangue anteriormente descrito. A glicerina foi determinada num ensaio combinação enzimático-colorimétrico com auxílio de um fotômetro analítico. Os resultados são apresentados no quadro seguinte em % de um grupo de comparação analisado simultaneamente.

Composto	Diferença em % do valor do grupo de comparação	
	Dose [mg/kg]	
	1	3
A	121	220
B	194	301
C		185
D		378
E	141	165
F	80	182
G	143	364
H		402

Para além disso, não se observam nas doses aplicadas quaisquer efeitos sobre a circulação nem quaisquer efeitos secundários tóxicos até uma dose de 30 mg/kg nas experiências com as substâncias da presente invenção.

Com base nas suas propriedades farmacológicas, os novos compostos da fórmula geral I bem como os seus sais de adição fisiologicamente aceitáveis com ácidos inorgânicos ou orgânicos são apropriados para o tratamento tanto de diabetes mellitus como também de adiposidade e especialmente por conseguinte para o tratamento de diabéticos



adiposos. Para este fim, a dose necessária pode ser ajustada de acordo com o comportamento da fisiologia do metabolismo de cada paciente, uma vez que as substâncias são isentas de uma actividade sobre o coração ou sobre a circulação num amplo espectro de dosagem. Para adultos as doses diárias situam-se entre 1 e 300 mg, de preferência no entanto entre 1 a 100 mg, divididos em 1 a 4 doses por dia. É possível preparar com os compostos referidos anteriormente, eventualmente em combinação com outras substâncias activas, nas formas galénicas de apresentação habituais, como por exemplo pós, comprimidos, drageias, cápsulas, supositórios ou suspensões.

Os compostos anteriormente referidos podem ser também utilizados em virtude da sua actividade de redução da gordura corporal (lipolítica) para o tratamento de animais afectados por polisarcia e para a redução ou para evitar a acumulação não desejada de gordura na criação de animais e em consequência para melhorar a qualidade da carne dos animais. Para além disso os compostos referidos podem ser usados para a obtenção de um maior aumento de peso diário e para um aproveitamento melhorado da alimentação na criação de animais, de preferência durante a fase de engorda.

A actividade de incremento do rendimento e de redução da gordura dos compostos da fórmula I anteriormente referidos foi a título de exemplo experimentada para as substâncias A, C e H conforme se segue:

- 1.) 4 grupos de 20 (comparação) ou de 10 (grupos de ensaio A, C e H) ratos machos receberam alimento e água ad libitum idênticas, sendo cada animal mantido separado. Os grupos de ensaio receberam além disso 20 ppm de um dos compostos anteriormente referidos (A, C e H) incorporados na ração. O período de ensaio durou 14 dias.

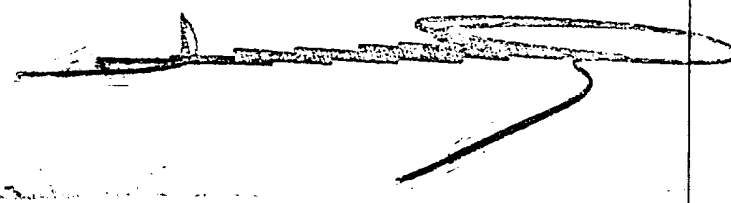
O quadro seguinte contém os resultados encontrados sob a forma de alteração relativa em relação ao ensaio de comparação (ensaio de comparação = 100):

	A	C	H
Peso inicial	101,2	100,3	99,3
Aumento de peso	90,5	183,2	239,5
Consumo de ração	91,6	106,0	106,5
Aumento de peso/ Consumo de ração	99,1	173,0	225,1

2.) 4 grupos de 20 (ensaio de comparação) ou de 10 (grupos de ensaio A, C e H) de ratos machos, sendo cada animal conservado isolado, receberam alimentação e água ad libitum. Os grupos de ensaio receberam adicionalmente 10 mg/kg de peso corporal dos compostos anteriormente referidos p.o.. O período de ensaio teve a duração de 4 dias.

O quadro seguinte contém os resultados encontrados sob a forma de alteração relativa em relação ao ensaio de comparação (ensaio de comparação = 100):

	A	C	H
Aumento de peso/ Consumo de ração	90,5	122,5	54,5
Depósito de gordura circum- -testicular	89,6	97,7	74,2
Musculus gastrocnemius	111,4	103,3	110,7
Musculus soleus	115,1	120,2	108,7
Relação carne:gordura	126,0	112,2	147,0



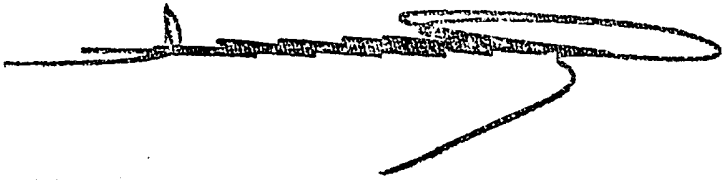
Em virtude das propriedades as substâncias activas anteriormente referidas podem ser usadas como promotores de rendimento em animais para incrementar e acelerar o crescimento, a produção de leite e de lã, bem como para o melhoramento da valorização, da qualidade do gado para abate e para a modificação da proporção carne-gordura favorecendo a quantidade de carne. As substâncias activas foram utilizadas em animais de trabalho, de criação, de adorno e de estimação.

No que respeita aos animais de trabalho e de criação podem referir-se mamíferos, como por exemplo bovinos, como vitelas, bois, touros, bezerros e vacas, e ainda bufalos, suínos, cavalos, ovelhas, cabras, coelhos, lebres, veados, animais para aproveitamento da pele, como martas e chinchilas, aves de criação como pombos, galinhas, gansos, patos, perus, galinhas da Índia, faisões e codornizes, peixes como carpas, trutas, salmões, enguias, tencas e lúcius, ou réptis como serpentes e crocodilos.

No que respeita aos animais de adorno e de estimação podem referir-se mamíferos, como cães e gatos, pássaros, como papagaios e canários, peixes, como peixes de adorno e de aquário, como por exemplo peixes dourados.

As substâncias activas podem ser usadas independentemente do sexo dos animais em todas as fases de crescimento e de ganho de peso. A utilização das substâncias activas é preferida durante as fases mais intensas de crescimento e de ganho de peso. As fases mais intensas de crescimento e de ganho de peso duram, conforme o animal de que se trata, de um mês a 10 anos.

A quantidade das substâncias activas que devem ser administradas aos animais para se obter o efeito desejado podem variar bastante de acordo com as propriedades das substâncias activas. De preferência esta quan-



tidade situa-se entre cerca de 0,001 e 50 mg/kg de peso corporal por dia, especialmente entre cerca de 0,01 e 10 mg/kg. A quantidade exacta da substância activa bem como a quantidade exacta da duração da administração dependem especialmente da espécie de animal, da idade, do sexo, do estado de saúde e do tipo de ração e do regime de alimentação dos animais e são fáceis de determinar por um especialista na matéria.

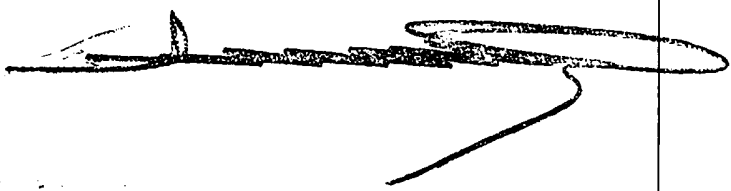
As substâncias activas são administradas aos animais de acordo com métodos normais. O tipo de administração depende principalmente da espécie, do comportamento e do estado de saúde dos animais.

As substâncias activas podem ser utilizadas numa única administração. No entanto as substâncias activas podem também ser administradas durante toda a fase de crescimento ou durante uma parte desta temporária ou continuamente. Para a administração contínua a aplicação pode ser levada a efeito uma vez ao dia ou várias vezes ao dia a intervalos regulares ou irregulares.

A administração pode ser realizada por via oral ou por via parenteral numa formulação apropriada para esse efeito ou sob forma pura. As formulações orais podem ser pós, comprimidos, granulados, drageias ou hóstias, bem como rações, pré-misturas para rações ou formulações para administração na água de beber.

As formulações orais contém as substâncias activas em concentrações de 0,01 ppm a 100 %, de preferência de 0,01 ppm a 10%.

As formulações parenterais são injeções sob a forma de soluções, de emulsões ou de suspensões, bem como implantações.



As substâncias activas podem ser integradas nas formulações isoladas ou em mistura com outras substâncias activas, sais minerais, elementos vestigiais, vitaminas, proteínas, corantes, gorduras ou substâncias aromáticas.

A concentração das substâncias activas nas rações situa-se normalmente entre cerca de 0,01 e 500 ppm, de preferência entre 0,1 e 50 ppm.

As substâncias activas podem ser usadas na sua forma natural ou sob a forma de pré-misturas ou de concentrados das rações.

Deste modo as rações contém, além da substância activa e eventualmente de misturas normais de vitaminas e de minerais por exemplo, para suínos de engorda, cevada, farelo de trigo, leguminosas, resíduos de extração de colza e gorduras alimentares, para ovinos, milho, farinha de soja, farinha de carne, gordura alimentar e óleo de soja, para bovinos, polpa de beterrada, gluten de milho, gérmen de malte, farinha de grãos de soja, trigo e melaços. Nestas rações mistura-se como substância activa um dos compostos de fórmula I anteriormente referidos numa concentração de 0,01 a 500 ppm, de preferência contudo de 0,1 a 50 ppm, dando à mistura de preferência a forma de uma pré-mistura, Esta pré-mistura contém por exemplo por cada 10 g 10 mg da substância activa, de modo conveniente em 9,99 g de amido de milho.

Os exemplos que se seguem tem por objectivo elucidar a presente invenção mais em pormenor:

Preparação dos compostos de partida

Exemplo A

4'-Acetonil-bifenilil-4-carboxilato de etilo


a) 4'-(2-Cloro-propinil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo

Adiciona-se gota a gota uma solução de 10 g (0,044 mol) de bifenilil-4-carboxilato de etilo em 70 ml de diclorometano a 0°C a uma solução de 25 g (0,187 mol) de cloreto de alumínio e 9,6 g (0,076 mol) de cloreto de 2-cloro-propionilo em 250 ml de diclorometano. Após se deixar em repouso de um dia para o outro à temperatura ambiente, verte-se sobre água gelada e ácido clorídrico diluído e extrai-se com diclorometano. Secam-se os extractos e após concentração purificam-se por cromatografia em coluna usando como eluente ciclo-hexano/acetato de etilo (7:1). Deste modo obtém-se 6,9 g de 4'-(2-cloro-propionil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo.

Ponto de fusão: 75-78°C

b) Aquecem-se a refluxo 6,8 g (0,021 mol) de 4'-(2-cloro-propionil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo em 40 ml de acetona com 3,9 g (0,034 mol) de acetato de potássio durante 2 dias. Em seguida separa-se o precipitado por filtração, concentra-se o filtrado e purifica-se o resíduo da concentração por cromatografia em coluna (eluente: ciclo-hexano/acetato de etilo = 7:1). Deste modo obtém-se 5,5 g de 4'-(2-acetoxi-propil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo.

c) Dissolvem-se 5,5 g (0,016 mol) de 4'-(2-acetoxi-propionil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo em 160 ml de etanol e trata-se a uma temperatura de 5 a 10°C com borohidreto de sódio adicionado pouco a pouco (cerca de 1 g) até não se detectar qualquer matéria prima no cromatograma. Em seguida concentra-se, trata-se com água e extrai-se com acetato de etilo. Concentram-se os extractos e após adição de 50 g de ácido polifosfórico agita-se durante 30 minutos num banho de óleo a 80°C. Em seguida adiciona-se água e extrai-se com acetato de etilo. Secam-se os extractos, concen-



tram-se e purificam-se por cromatografia em coluna através de gel de sílica (eluente: ciclo-hexano/acetato de etilo = 3:1).

Rendimento: 2,8 g (62 % do teórico)

Ponto de fusão: 71-73°C

De modo análogo ao do Exemplo A podem ser obtidos:

4'-Acetonil-4-metoxi-bifenilo.

Ponto de fusão: 89-92°C

4'-Acetonil-2-metoxi-bifenilo,

Ponto de fusão: > 20°C

4'-Acetonil-bifenilil-2-carboxilato de etilo,

Ponto de fusão: > 20°C

4'-Acetonil-difenilmetano-2-carboxilato de etilo,

4'-Acetonil-4-cloro-bifenilo,

Ponto de fusão: 74-76°C

4'-Acetonil-1,2-difeniletano-2-carboxilato de etilo,

Exemplo B

4'-Acetonitril-4-hidroxi-bifenil

Dissolvem-se 4,8 g (20 mmol) de 4'-acetonil-4-metoxi-bifenil em 50 ml de benzeno e após adição de 6,14 g (46 mmol) de cloreto de alumínio aquece-se a refluxo durante 24 horas. Em seguida adiciona-se gelo e ácido clorídrico diluído, extrai-se com clorofórmio e purifica-se o extracto por cromatografia em coluna através de gel de sílica (eluente: tolueno/acetato de etilo = 6:1).

Rendimento: 2,8 g (62% do teórico)

Ponto de fusão: 151-153°C

~~CONFIDENTIAL~~

De modo análogo ao do Exemplo B pode ser obtido:

4'-Acetonil-4-hidroxi-bifenilo,

Exemplo C

4'-Acetonil-bifenilil-2-oxoacetato de metilo

Dissolvem-se 4,3 g (19 mmol) de 4'-acetonil-2-hidroxi-bifenilo em 50 ml de acetona e após adição de 2,63 g (19 mmol) de carbonato de potássio e de 1,8 ml (19 mmol) de bromoacetato de metilo aqueceu-se a refluxo durante 5 horas. Em seguida filtra-se, concentra-se e purifica-se o extracto por cromatografia em coluna através de gel de sílica (eluente: tolueno/acetato de etilo = 10:1).

Rendimento: 5,0 g (83,2% do teórico)

Ponto de fusão: < 20°C

De modo análogo ao do Exemplo C podem ser obtidos:

4'-Acetonil-bifenilil-4-oxoacetato de metilo,

Ponto de fusão: 81-82°C.

Exemplo D

4'-(2-Amino-propil)-4-etil-bifenilo

a) Dissolvem-se 9,0 g (0,0426 mol) de 4-(2-amino-propil)-bifenilo em 50 ml de glicol e após adição de 6,3 g (0,0426 mol) de anidrido ftálico agita-se durante 2 horas a 170°C. Em seguida dilui-se com água e extraí-se o 4-(2-ftalimido-propil)-bifenilo com acetato de etilo. Após concentração do extracto e cristalização a partir de metanol obtém-se 10,4 g (72% do teórico) com um ponto de fusão 143-145°C.

~~CONFIDENTIAL~~

b) Tomam-se 3 g (8,8 mmol) de 4-(2-ftalimido-propil)-bifenilo em 50 ml de sulfureto de carbono e após adição de 4 g (10,03 mol) de cloreto de alumínio gota a gota trata-se com 0,78 g (0,01 mol) de cloreto de acetilo. Após deixar a mistura reaccional em repouso de um dia para o outro verte-se sobre água gelada/ácido clorídrico diluído e extrai-se com clorofórmio. Por concentração do extracto e cristalização a partir de acetona obtém-se 1,58 g (47% do teórico) de 4'-(2-ftalimido-propil)-4-acetil-bifenilo com um ponto de fusão 157-159°C.

c) Agita-se 1,0 g (2,6 mmol) de 4'-(2-ftalimido-propil)-4-acetil-bifenilo em 25 ml de glicol com 0,5 ml de hidrato de hidrazina e 0,9 g (0,016 mol) de hidróxido de sódio durante 3 horas a 200°C Em seguida dilui-se com água, extrai-se com éter e concentra-se o extracto
Rendimento: 0,56 g (90% do teórico)

De modo análogo ao do Exemplo D pode ser obtido:

4'-(2-Amino-etil)-4-etil-bifenilo

Por hidrazinólise dos correspondentes compostos ftalimido podem de modo análogo ao do Exemplo Dc ser obtidos:

4'-(2-Amino-etil)-4-metoxi-bifenilo e

4'-(2-Amino-propil)-4-metoxi-bifenilo

Exemplo E

4'-(2-Amino-propil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo

a) Suspendem-se 0,9 g (2,3 mmol) de 4'-(2-ftalimido-propil)-4-acetil-bifenilo (Exemplo Db) em 10 ml de dioxano

~~SECRET~~

e 10 ml de água e após adição de 0,96 g (24 mmol) de hidróxido de sódio em pó trata-se gota a gota com arrefecimento com 1,43 g (9 mmol) de bromo. Agita-se durante uma hora, acidifica-se com ácido clorídrico e separa-se o precipitado por filtração. Obtem-se 0,8 g (90,3 % do teórico) de ácido 4'-(2-ftalimido-propil)-bifenilil-4-carboxilato com um ponto de fusão de 280°C.

b) Suspendem-se 2,0 g (5,2 mmol) do composto anteriormente descrito em 50 ml de ácido clorídrico concentrado e agita-se num recipiente de pressão a 120°C durante 6 horas. Em seguida concentra-se à secura, digere-se com acetona quente e separa-se o precipitado por filtração. O precipitado é dissolvido em etanol e aquecido durante duas horas a refluxo fazendo passar gás clorídrico seco. Em seguida concentra-se, torna-se alcalino e extrai-se com acetato de etilo. Após a concentração do extracto obtem-se 0,6 g de 4'-(2-amino-propil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo (41 % do teórico).

De modo análogo ao do Exemplo E obtem-se:

4'-(2-Amino-etil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo

Exemplo F

4-(2-Amino-pentil)-bifenilo

a) Tratam-se 9,11 g (50 mmol) de bifenilil)-4-aldeído com 7,4 ml de butilamina em 100 ml de tolueno e aquece-se durante 2 horas com um separador de água. Em seguida concentra-se, retoma-se com 100 ml de ácido acético glacial e após adição de 10 g (0,096 mol) de nitrobutano agita-se durante 1 hora a 100°C. Em seguida concentra-se e recristaliza-se a partir de isopropanol.

Rendimento; 85,0 % do teórico.

Ponto de fusão: 67-69°C

- b) Dissolvem-se 11,9 g (0,044 mol) da nitroolefina anteriormente descrita em 50 ml de tetra-hidrofurano e trata-se gota a gota com uma suspensão em ebulição de 3,8 g (0,1 mol) de hidreto de lítio e alumínio em 100 ml de tetra-hidrofurano. Agita-se durante uma hora, trata-se com soda cáustica 4 N, filtra-se para separação do alumínio de sódio e concentra-se o filtrado. A base obtida deste modo é transformada no cloridrato por adição de etanol/ácido clorídrico etanólico

Rendimento: 80 % do teórico,

Ponto de fusão: 204-206°C

De modo análogo ao do Exemplo F, utilizando nitrometano ou nitroetano, obtém-se:

4 -(2-Amino-etil)-bifenilo,

4-(2-Amino-propil)-bifenilo,

4'-(2-Amino-etil)-4-metoxi-1,2-difeniletano,

4'-(2-Amino-propil)-4-metoxi-1,2-difeniletano,

4'-(2-Amino-etil)-4-metoxi-1,2-difenilmetano,

4'-(2-Amino-etil)-4-metoxi-bifenilo,

Exemplo G

4-(2-Amino-etil)-difenilmetano

A preparação é efectuada por acilação de Friedel-Crafts de N-acetil-2-fenil-etilamina com cloreto

de benzoilo seguida de hidrólise para se obter a 4-(2-amino-
-etil)-benzofenona e em seguida por redução de Wolff-
-Kishner com hidrazina (ver J. Amer. Chem. Soc. 76, 5623
(1954)).

De modo análogo ao do Exemplo G ob-
tem-se:

4'-(2-Amino-propil)-4-metil-difenilmetano,

4-(2-Amino-propil)-difenilmetano,

4'-(2-Amino-propil)-4-cloro-difenilmetano,

4'-(2-Amino-etil)-4-metil-difenilmetano,

4'-(2-Amino-etil)-4-cloro-difenilmetano,

4'-(2-Amino-etil)-difenilmetano-2-carboxilato de etilo (por
esterificação final de ácido 4'-(2-amino-etil)-difenilmetano-
-2-carboxílico),

4'-(2-Amino-etil)-difenilmetano-4-carboxilato de etilo (por
esterificação final de ácido 4'-(2-amino-etil)-difenilmeta-
no-4-carboxílico),

Exemplo H

4'-(2-Amino-etil)-difenilmetano-2-oxiacetato de metilo

- a) Dissolvem-se 15,7 g (0,053 mol) de 4- γ -(2-(etoxi-
carbonilamino)-etil)-benzoato de fenilo em 80 ml
de clorobenzeno e após adição de 25 g (0,094 mol)
de brometo de alumínio agita-se durante 5 horas a
110°C. Em seguida verte-se sobre gelo/ácido clorí-
drico e extrai-se com diclorometano. Por cromato-
grafia em coluna através de gel de sílica com ciclo-

~~SECRET~~

-hexano/acetato de etilo = 3:1 obtem-se 4'-[2-(etoxicarbonilamino)-etil]-2-hidroxibenzofenona com um rendimento de 46 %.

- b) Agitam-se 6,5 g (0,021 mol) da mistura anteriormente descrita em 50 ml de glicol após adição de 7,1 g (0,127 mol) de hidróxido de sódio e de 4,1 g de hidrato de hidrazina durante 4 horas a 180°C. Em seguida verte-se sobre gelo/ácido clorídrico, torna-se alcalino com amónia, e extrai-se com clorofórmio e concentra-se. Após cromatografia em gel de sílica usando como eluente clorofórmio/metanol/amoniaco metanólico (5:1:0,1) obtem-se 4'-(2-amino-etil)-2-hidroxi-difenilmetano com um rendimento de 26%,
- c) Tomam-se 11,5 g (0,05 mol) da amina anterior em 60 ml de dioxano e 60 ml de soda cáustica 3 N e tratam-se com arrefecimento em banho de gelo gota a gota com 12 g (0,07 mol) de clorofórmio de benzilo. Após deixar em repouso dum dia para o outro acidifica-se, extrai-se com clorofórmio e após concentração do extracto cromatografa-se em gel de sílica (eluente: tolueno/acetato de etilo = 14:1). Obtem-se 55% de 4'-[2-(benziloxycarbonil-amino)-etil]-2-hidroxi-difenilmetano.
- d) Aquecem-se 5 g (0,014 mol) do composto anteriormente referida em acetona com 1,9 g (0,014 mol) de carbonato de potássio e 2,1 g (0,014 mol) de bromoacetato de metilo durante 3 horas a refluxo. Em seguida filtra-se, concentra-se e cromatografa-se em gel de sílica com clorofórmio como eluente. O 4'-[2-(benziloxycarbonil-amino)-etil]-difenilmetano-2-oxiacetato de metilo assim obtido é em seguida submetido a hidrogenação em 40 ml de metanol após adição de 8 ml de ácido clorídrico metanólico saturado e de

~~SECRET~~

0,4 g de paládio (a 10% sobre carvão) à temperatura ambiente e com uma pressão de hidrogénio de 5 bar. Após terminar a absorção de hidrogénio separa-se o catalisador por filtração e concentra-se. Obtem-se 1,9 g de cloridrato de 4'-(2-amino-etil)-difenilmetano-2-oxiacetato de metilo.

De modo análogo ao do Exemplo H obtem-se:

Cloridrato de 4'-(2-amino-etil)-2-metoxi-difenilmetano

Exemplo 1

4'-(2-N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino)-propil-bifenilil-4-carboxilato de etilo.

Dissolvem-se 5,6 g (20 mmol) de 4'-acetoniil-bifenilil-4-carboxilato de etilo e 3,4 g (20 mmol) de 2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amina em 75 ml de etanol e após adição de 1,25 g (20 mmol) de cianoboro-hidreto de sódio e de 1,2 ml (20 mmol) de ácido acético glacial agita-se durante 24 horas à temperatura ambiente. Em seguida concentra-se, verte-se sobre água e acidifica-se com ácido clorídrico diluído. Após 30 minutos de agitação torna-se alcalino com soda cáustica e extrai-se com acetato de etilo. Concentra-se o extracto e purifica-se o resíduo da concentração por cromatografia em coluna através de gel de sílica (eluente: acetato de etilo/metanol = 40:1). Em seguida recristaliza-se a partir do acetonitrilo.

Rendimento: 4,3 g (49%) do teórico.

Ponto de fusão; 104-116^oC

Calc.: C 71,30 H 6,44 N 3,20 Cl 8,10

Determ.: 71.45 6.30 3.47 8.08

De acordo com a análise de ¹H-NMR (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de dias-

tereómeros 1:1.

CDCl_3 : $\delta = 4,56$ ppm (dd, 0,5 H), $\delta = 4,62$ ppm (dd, 0,5H)

De modo análogo ao do Exemplo 1 são preparados os seguintes compostos:

- a) Cloridrato de 4'-hidroxi-4- N -(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amino- propil -bifenilo

Preparado a partir de 2-hidroxi-2-fenil-etilamino e de 4'-acetoni-4-hidroxi-bifenilo.

Rendimento: 50% do teórico,

Ponto de fusão: 154-156°C

Calc.: C 71.95 H 6.83 N 3.65

Determ.: 71.77 6.79 3.61

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:1.

- b) 4'- N -(2-Hidroxi-2-fenil-etil)-amino- propil -bifenilil-4-oxiacetato de metilo

Preparado a partir de 2-hidroxi-2-fenil-etil)-amina e de 4'-acetoni-bifenilil-4-oxiacetato de metilo.

Rendimento: 23% do teórico,

Ponto de fusão: 90-91°C

Calc.: C 74,44 H 6.97 N 3.34

Determ.: 74,31 7,13 3,03

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 2:3.

CDCl_3 : $\delta = 4,60$ ppm (dd, 0,6 H), $\delta = 4,66$ ppm (dd, 0,4 H)

c) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-4-hidroxi-bifenilo]

Preparado a partir de 2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamina e de 4'-acetoni-4-hidroxi-bifenilo.

Rendimento: 41% do teórico,

Ponto de fusão: 97-99°C

Calc.: C 72,34 H 6,33 N 3,67

Determ.: 72,17 6,59 3,88

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 5:3

$\text{[CDCl}_3\text{]}: \delta = 4,60 \text{ ppm (dd, 0,62 H), } \delta = 4,66 \text{ ppm (dd, 0,38 H)}$

d) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-bifenilil-4-oxiacetato de metilo]

Preparado a partir de 2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil-amina e de 4'-acetoni-bifenilil-4-oxiacetato de metilo.

Rendimento: 25% do teórico,

Ponto de fusão: 106-109°C

Calc.: C 68,79 H 6,22 N 3,09 Cl 7,81

Determ.: 68,90 6,06 3,07 7,62

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:1.

$\text{[CDCl}_3\text{]}: \delta = 4,55 \text{ ppm (dd), } \delta = 4,615 \text{ ppm (dd)}$

e) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-4-metoxi-bifenilo.

~~SECRET~~

Preparado a partir de 2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-
-etil-amina e de 4'-acetonil-4-metoxi-bifenilo.

Rendimento: 20,1 % do teórico,

Ponto de fusão: 109-111°C

Calc.: C 72,81 H 6,62 N 3,54 Cl 8,95

Determ.: 72,80 6,64 3,57 8,82

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:3.

$\angle\text{CDCl}_3$: $\delta = 4,55$ ppm (dd, 0,75 H), $\delta = 4,62$ ppm (dd, 0,25 H) \angle

f) 4'-Cloro-4-(2- $\angle\text{N}$ -(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-
-amino-propil \angle -bifenilo

Preparado a partir de 4'-acetonil-4-cloro-bifenilo e de 2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil-amina.

Rendimento: 26% do teórico,

Ponto de fusão; 115-117°C

Calc.: C 69,00 H 5,79 N 3,50 Cl 17,71

Determ.: 69,10 5,74 3,34 17,98

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 3:4.

$\angle\text{CDCl}_3$: $\delta = 4,56$ ppm (dd, 0,57 H), $\delta = 4,62$ ppm (dd, 0,43 H) \angle

g) 4'- \angle 2- $\angle\text{N}$ -(2-Hidroxi-2-fenil-etil)-amino \angle -propil \angle -
-bifenilil-4-carboxilato de etilo

Preparado a partir de 2-hidroxi-2-fenil-etil-amina e de 4'-acetonil-bifenil-4-carboxilato de etilo.

Calc.: C 72,81 H 6,62 N 3,54
Determ.: 72,61 6,60 3,62

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:1.

$\text{[CDCl}_3\text{]}: \delta = 4,61 \text{ ppm (dd, 0,5H), } \delta = 4,55 \text{ ppm (dd, 0,5 H)}$

k) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-bifenilil-2-oxiacetato de metilo

Preparado a partir de 2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil-amina e de 4'-acetoniil-bifenilil-2-oxiacetato de metilo.

Rendimento: 83% do teórico,

Ponto de fusão: $< 20^\circ\text{C}$

Calc.: C 68,78 H 6,22 N 3,08

Determ.: 68,80 6,10 2,91

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:1).

$\text{[CDCl}_3\text{]}: \delta = 4,686 \text{ ppm (dd, 0,5 H), } \delta = 4,62 \text{ ppm (dd, 0,5 H)}$

l) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-1,2-difeniletano-2-carboxilato de etilo

Preparado a partir de 2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil-amina e de 4'-acetoniil-1,2-difeniletano-2-carboxilato de etilo.

Rendimento: 67% do teórico,

Ponto de fusão: $< 20^\circ\text{C}$

Calc.: C 72,16 H 7,12 N 3,01 Cl 7,61

Determ.: 72,40 7,18 2,93 7,41

~~SECRET~~

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:1.

$\text{[CDCl}_3\text{: } \delta = 4,54 \text{ ppm (dd, 0,5 H), } \delta = 4,62 \text{ ppm (dd, 0,5 H)]}$

m) 4'- $\text{[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino-propil]-difenilmetano-2-carboxilato de etilo]}$

Preparado a partir de 2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil-amina e de 4'-acetil-difenilmetano-2-carboxilato de etilo.

Rendimento: 83% do teórico,

Ponto de fusão: 20°C

Calc.: C 71,75 H 6,69 N 3,10 Cl 7,84

Determ.: 71.45 6.87 2,94 8,03

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:1.

$\text{[CDCl}_3\text{: } \delta = 4,51 \text{ ppm (dd, 0,5 H), } \delta = 4,59 \text{ ppm (dd, 0,5 H)]}$

Exemplo 2

4'-[2-[N-(2-Hidroxi-fenil-etil)-amino]-etil]-4-metoxi-bifenilo

Dissolvem-se 4 g (20 mmol) de brometo de fenacilo em 20 ml de diclorometano e adiciona-se esta solução gota a gota a uma solução de 4,6 g (20 mmol) de 4'-(2-amino-etil)-4-metoxi-bifenilo e 3,45 ml (20 mmol) de N,N-diisopropil-etil-amina em 100 ml de diclorometano à temperatura ambiente. Após 2 horas adicionam-se 50 ml de metanol e juntam-se em pequenas porções 1 g (27 mmol) de boro-hidreto de sódio com um ligeiro arrefecimento. Após agitação de um dia para o outro, concentra-se sob vácuo, acidifica-

~~CONFIDENTIAL~~

-se sob vácuo, acidifica-se com ácido clorídrico diluído e agita-se durante 30 minutos. Em seguida torna-se alcalino com soda cáustica e extrai-se com cloroformio. O resíduo da concentração é purificado por cromatografia em coluna através de gel de sílica (eluente: cloroformio/metanol = 10;1). Em seguida recristaliza-se a partir do acetonitrilo.

Rendimento; 1.1 g (16% do teórico).

Ponto de fusão; 137-138°C

Calc.: C 79,51 H 7,25 N 4,03

Determ.: 79,62 7,19 3,97

De modo análogo ao do Exemplo 2 são preparados os seguintes compostos:

- a) Semi-hidrato de 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-hidroxi-etil)-amino]-etil]-4-hidroxi-bifenilo

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-4-hidroxi-bifenilo,

Rendimento: 13% do teórico,

Ponto de fusão; 114-117°C

Calc.: C 70,09 H 6,15 N 3,72

Determ.: 69,90 6,11 3,74

- b) 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-4-metoxi-bifenilo

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-4-metoxi-bifenilo.

Rendimento: 34% do teórico

Ponto de fusão: 114-116°C

Calc.: C 72,34 H 6,33 N 3,67 Cl 9,28

Determ.: 72,40 6,17 3,53 9,08

- c) 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-bifenilil-4-carboxilato de etilo.

~~CONFIDENTIAL~~

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo.

Rendimento: 14 % do teórico,

Ponto de fusão: 121-122°C

Calc.: C 70,83 H 6,19 N 3,30 Cl 8,36

Determ.: 70,90 6.19 3.35 8.39

- d) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-bifenilo

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4-(2-amino-propil)-bifenilo.

Rendimento: 23% do teórico,

Ponto de fusão: 95-96°C

Calc.: C 75,50 H 6,61 N 3,89

Determ.: 75.70 6.69 3.93

- e) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-4-etil-bifenilo

Preparado a partir de 4'-(2-amino-propil)-4-etil-bifenilo e de brometo de 3-cloro-fenacilo.

Rendimento: 26 % do teórico,

Ponto de fusão: 104-114°C

Calc.: C 76,22 H 7.16 N 3.56 Cl 9,00

Determ.: 76.37 7.30 3.53 9.12

- f) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-bifenil-4-carboxilato de etilo

Preparado a partir de 4'-(2-amino-propil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo e de brometo de 3-cloro-fenacilo.

Rendimento: 25 % do teórico

Ponto de fusão: 94-96°C

~~CONFIDENTIAL~~

C_{alc.}: C 71,30 H 6,44 N 3,20
Determ.: 71,45 6,52 3,37

D₂ acordo com a análise de ¹H-NMR (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:2.

∫CDCl₃: = 4.56 ppm (dd, 0,38 H), = 4,62 ppm (dd, 0,66 H)∫

g) 4-∫2-∫N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino∫-etil∫-bifenilo

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4-(2-amino-etil)-bifenilo.

Rendimento: 23% do teórico

Ponto de fusão: 109-110°C

C_{alc.}: C 75,10 H 6,30 N 3,98 Cl 10,07
Determ.: 74,99 6,30 3,97 10,28

h) 4'-∫2-∫N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino∫-etil∫-4-etil-bifenilo

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-4-etil)-bifenilo,

Rendimento: 23% do teórico

Ponto de fusão: 123-125°C

C_{alc.}: C 75,97 H 6,90 N 3,69 Cl 9,33
Determ.: 75,95 6,78 3,58 9,37

i) 4-∫2-∫N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino∫-etil∫-difenilmetano

Preparado a partir de 4-(2-amino-etil)-difenilmetano e de brometo de 3-cloro-fenacilo.

Rendimento: 49% do teórico,

Ponto de fusão: 86-87°C

~~CONFIDENTIAL~~

Calc.: C 75,50 H 6.61 N 3.83 Cl 9,69
Determ.: 75,74 6.41 3.96 9,53

j) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-4-metoxi-difenilmetano

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-4-metoxi-difenilmetano.

Rendimento: 22,5 % do teórico,
Ponto de fusão: 90-92°C

Calc.: C 72,81 H 6,62 N 3,54 Cl 8,95
Determ.: 72,66 6,51 3,53 8,93

k) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-4-metil-difenilmetano

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-4-metil-difenilmetano.

Rendimento: 25,5 % do teórico,
Ponto de fusão: 100-102°C

Calc.: C 75,87 H 6.90 N 3.69 Cl 9.33
Determ.: 75.56 6.94 3.77 9.43

l) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-difenilmetano-4-carboxilato de etilo

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-difenilmetano-4-carboxilato de etilo.

Rendimento: 19% do teórico,
Ponto de fusão: 97-98°C

Calc.: C 70,97 H 6,39 N 3,20 Cl 8,09
Determ.: 71,14 6.44 3,29 8,14

m) 4'-Cloro-4-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-difenilmetano

~~CONFIDENTIAL~~

Calc.: C 75,87 H 6,90 N 3,69 Cl 9,33
Determ.: 76.00 6.96 3.68 9.25

s) Cloridrato de 4-[2-N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-pentil]-bifenilo

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de cloridrato de 4-(2-amino-pentil)-bifenilo.

Rendimento: 11,5 % de teórico,

Ponto de fusão: 164-167°C

Calc.: C 69.77 H 6,79 N 3,25 Cl 16,48
Determ. 69.74 6.74 3.21 16.45

De acordo com a análise de ¹H-NMR (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 2:1,

[CDCl₃/CD₃OD: δ = 5,10 ppm (dd, 0,66 H), δ = 5,17 ppm (dd, 0,33 H)]

t) 4'-[2-N-(2-(4-Amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-4-metoxi-bifenilo

Preparado a partir de brometo de 4-amino-3-ciano-5-fluoro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-4-metoxi-bifenilo.

Rendimento: 22,3% do teórico,

Ponto de fusão: 150-153°C

Calc.: C 71,09 H 5,97 N 10,36
Determ.: 70,93 5,91 10,24

u) 4'-[2-N-(2-(4-Amino-3-ciano-5-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-bifenilil-4-carboxilato de etilo

Preparado a partir de brometo de 4-amino-3-ciano-5-fluoro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-

~~SECRET~~

-bifenilil-4-carboxilato de etilo.

Rendimento; 18% do teórico,

Ponto de fusão; 153-154°C

Calc.: C 69,78 H 5,86 N 9,39

Determ.: 69,59 5,64 9,23

- v) 4'-[2-[N-(2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-bifenilil-4-carboxilato de etilo

Preparado a partir de brometo de 4-amino-3,5-dicloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-bifenil-4-carboxilato de etilo.

Rendimento: 17,6% do teórico,

Ponto de fusão; 123 - 125°C

Calc.: C 63,70 H 5,13 N 5,94 Cl 15,04

Determ.: 63,78 5,24 5,95 15,22

- w) 4'-[2-[N-(2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-4-metoxi-bifenilo

Preparado a partir de brometo de 4-amino-3,5-dicloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-4-metoxi-bifenilo.

Rendimento; 17% do teórico,

Ponto de fusão; 150-151°C

Calc.: C 64,04 H 5,61 N 6,49 Cl 16,44

Determ.: 64,17 5,78 6,45 16,44

- x) 4'-[2-[N-(2-(4-Amino-3,5-dicloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-4-hidroxi-bifenilo

Preparado a partir de brometo de 4-amino-3,5-dicloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-4-hidroxi-bifenilo.

Rendimento: 11 % do teórico,

Ponto de fusão: 88-90°C

~~CONFIDENTIAL~~

Calc.: C 63.32 H 5.31 N 6.71 Cl 16.99
Determ.: 63,35 5,58 6,81 16,63

y) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-difenilmetano-2-carboxilato de etilo

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-difenilmetano-2-carboxilato de etilo.

Rendimento: 30,4% do teórico,

Ponto de fusão: < 20°C

Calc.: C 71.30 H 6,44 N 3,20

Determ.: 71,36 6,44 3,37

z) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-4-metoxi-1,2-difenilmetano

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-propil)-4-metoxi-1,2-difenilmetano.

Rendimento: 17 % do teórico,

Ponto de fusão: 108-110°C

Calc.: C 73,65 H 7,13 N 3,30 Cl 8,36

Determ.: 73,45 7,19 3,50 8,40

De acordo com a análise de ¹H-NMR (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 4:1.

[CDCl₃/CD₃OD: δ = 4,59 ppm (dd, 0.8 H). δ = 4,52 ppm (dd, 0,2 H)]

aa) 4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-4-metoxi-1,2-difeniletano

Preparado a partir de brometo de 3-cloro-fenacilo e de 4'-(2-amino-etil)-4-metoxi-1,2-difeniletano.

~~SECRET~~

Trata-se 1,0 g (3,27 mmol) de cloridrato de 4'-(2-amino-etil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo em 10 ml de álcool absoluto com 367 mg (3,27 mol) de t-butóxido de potássio e aquece-se a refluxo sob atmosfera de azoto. Após 5 minutos adicionam-se gota a gota 0,37 ml (3,27 mool) de dióxido de estireno dissolvido em etanol absoluto. Em seguida aquece-se mais 3 horas sob refluxo. Após arrefecimento concentra-se e purifica-se por cromatografia em coluna através de gel de sílica usando como eluente clorofórmio/metanol = 15:1. Por fim recristaliza-se a partir de acetonitrilo.

Rendimento: 270 mg (21,3% do teórico),

Ponto de fusão: 116-117°C

Calc.: C 77,09 H 6,99 N 3,60

Determ.: 77,10 6,92 3,57

De modo análogo ao do Exemplo 3 são preparados os seguintes compostos:

a) 4'-Hidroxi-4-[2-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-amino]-etil]-bifenilo

Preparado a partir de óxido de estireno e de 4'-(2-amino-etil)-4-hidroxi-bifenilo.

Rendimento: 14,2% do teórico

Ponto de fusão: 134-136°C

Calc.: C 79,25 H 6,95 N 4,20

Determ.: 79,10 7,06 4,24

b) 4-[2-N-(2-Hidroxi-2-fenil)-etil)-amino-propil]-bifenilo. Preparado a partir de óxido estireno e de 4-(2-amino-propil)-bifenilo.

Rendimento: 27% do teórico.

Ponto de fusão: 96-100°C

Calc.: C 83,34 H 7,60 N 4,23

Determ.: 83,30 7,52 4,22

de aquecimento sob refluxo trata-se com soda cáustica 2 N, separa-se por filtração a aluminato de sódio formado e concentra-se o filtrado. O resíduo de concentração é recristalizado a partir de acetonitrilo.

Rendimento: 890 mg (27% do teórico).

Ponto de fusão: 103-104°C.

Calc. C 79,74 H 7,53 N 3,87

Determ. 80,03 7,34 3,86

Exemplo 5

4-[2 [N-(2-Hidroxi-2-(3-trifluorometil-fenil)-etil)-amino]-propil]-difenilmetano

Dissolvem-se 3,8 gramas (20 mmol) de 3-trifluorometil-acetofenona em 70 ml de dioxano e 3 ml de água e após adição de 2 g de terra de diatomáceas e de 2,45 g (22 mmol) de dióxido de selênio aquece-se a refluxo durante 6 horas. Em seguida arrefece-se. filtra-se e adicionam-se ao filtrado, que contém o glioxal correspondente, 4,5 g (20 mmol) de 4-(2-amino-propil)-difenilmetano e 2,6 g (20 mmol) de N,N-di isopropil-etilamina. Após uma hora de agitação a 35°C arrefece-se em banho de gelo e trata-se com 50 ml de etanol e com 1 g (26,3 mmol) de boro-hireto de sódio para redução da base de Schiff obtida. Após 5 horas de agitação à temperatura ambiente concentra-se e agita-se o resíduo da concentração durante 15 minutos com ácido clorídrico diluído. Em seguida alcaliniza-se e extrai-se com clorofórmio. O extracto clorofórmico é concentrado e o resíduo de concentração é purificado por cromatografia em gel de sílica (eluente: clorofórmio/acetato de etilo/metanol = 7/2/1).

Rendimento: 900 mg (11% do teórico),

Ponto de fusão; 104-107°C

Calc.: C 72,62 H 6,34 N 3,39

Determ.: 72,74 6,49 3,38

~~CONFIDENTIAL~~

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 7:1.

CDCl_3 ; $\delta = 4,64$ ppm (dd, 0,87 H), $\delta = 4,57$ ppm (dd, 0,13 H)

De modo análogo ao do Exemplo 5 são preparados os seguintes compostos:

a) Cloridrato de 4'-[2-[N-(2-hidroxi-2-(3-trifluorometil-fenil)-etil)-amino]-propil]-bifenilo

Preparado a partir de 3-trifluorometil-acetofenona e de 4-(2-amino-propil)-bifenilo.

Rendimento: 11% do teórico,

Ponto de fusão: 188-192°C

Calc.: C 66,12 H 5,78 N 3,21 Cl 8,13

Determ.: 65,98 5,66 3,10 8,22

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:1.

$\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: $\delta = 1,32$ ppm (d, 2,5 H), $\delta = 1,38$ ppm (d, 0,5 H)

Exemplo 6

Ácido 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-bifenilil-4-carboxílico

Suspendem-se 0,5 g (1,1 mmol) de 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-bifenilil-4-carboxilato de etilo em 30 ml de etanol e após adição de 2 ml de soda cáustica 2 N agita-se a 50°C durante 5 horas. Em seguida neutraliza-se com 4 ml de ácido clorídrico 1 N, filtra-se e dilui-se o filtrado com 40 ml de água. Após deixar em repouso de um dia para o outro, separam-se por fil-

tração os cristais formados e bem seguida lava-se com etanol/água = 1:1.

Rendimento: 360 mg (80 % do teórico).

Ponto de fusão: 109-201°C

Calc.: C 70,32 H 5,90 N 3,42 Cl 8,65

Determ.: 70.22 5.97 3.38 8.60

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:1.

$\left[\text{DMSO-}d_6/\text{CD}_3\text{OD}: \delta = 4,98 \text{ ppm (dd)}, \delta = 5,01 \text{ ppm (dd)} \right]$

De modo análogo ao do Exemplo 6 é preparado o seguinte composto:

Ácido 4'- $\left[2-\left[\text{N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino} \right] \right]$ -propil $\left[\right]$ -bifenilil-4-oxaacético

Preparado a partir de 4'- $\left[2-\left[\text{N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino} \right] \right]$ -propil $\left[\right]$ -bifenilil-4-oxiacetato de etilo.

Rendimento: 95,5% do teórico,

Ponto de fusão: 216-218°C

Calc.: C 68,25 H 5,96 N 3,18

Determ.: 68,37 5,97 3,26

De acordo com a análise de $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:1.

Exemplo 7

4'- $\left[2-\left[\text{N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino} \right] \right]$ -etil $\left[\right]$ -bifenilil-4-carboxilato de etilo

Dissolvem-se 1,7 g (10 mmol) de 2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamina e 3,66 (11 mmol) de 4'-(2-bromo-

~~CONFIDENTIAL~~

-etil)-bifenilil-4-carboxilato de etilo em 50 ml de dimetilformamida e após adição de 2.8 g (20 mmol) de carbonato de potássio agitou-se durante 3 horas a uma temperatura de 90 a 100°C. Em seguida filtrou-se, concentra-se e purifica-se o resíduo de concentração por cromatografia em coluna através de gel de sílica (eluente: acetato de etilo/metanol = 40:1).

Rendimento: 1,52 g (36% do teórico),

Ponto de fusão: 120-122°C

Calc.: C 70,83 H 6,18 N 3,30 Cl 8,36

Determ.: 70,26 6,09 3,24 8,46

De modo análogo ao do Exemplo 7 e preparado o seguinte composto:

a) 4-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-etil]-difenilmetano

Preparado a partir de 2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etilamina e de 4-(2-bromo-etil)-difenilmetano.

Rendimento: 37% do teórico,

Ponto de fusão: 85-87°C

Calc.: C 75,50 H 6,61 N 3,83 Cl 9,69

Determ.: 75,63 6,72 3,69 9,57

Exemplo 8

4'-[2-[N-(2-(3-Cloro-fenil)-(2-hidroxi-etil)-amino)-propil]-4-(2-hidroxi-etoxi)-bifenilo

A 1,75 g (46 mmol) de hidreto de lítio e de alumínio em 40 ml de tetra-hidrofurano absoluto adiciona-se gota a gota com agitação uma solução de 1,75 g (3,85 mmol) de 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-bifenilil-4-oxiacetato de metilo em 30 ml de tetra-

~~CONFIDENTIAL~~

-hidrofurano absoluto. Em seguida aquece-se durante uma hora a refluxo, trata-se com soda cáustica 4 N adicionada gota a gota e separa-se por filtração o aluminato de sódio formado. Concentra-se o filtrado e recristaliza-se o resíduo a partir de acetonitrilo.

Rendimento: 660 mg (40,2% do teórico),

Ponto de fusão: 120-126°C

Calc.: C 70,49 H 6,63 N 3,29

Determ.: 70,50 6,76 3,42

De acordo com a análise de ¹H-NMR (400 MHz) apresenta-se como uma mistura de pares de diastereómeros 1:1.

δ CDCl₃: δ = 4,56 ppm (dd, 0,5 H), δ = 4,62 ppm (dd, 0,5 H)

Exemplo I

Drageias com 10 mg de 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-difenilmetano-2-carboxilato de etilo

Composições:

1 drageia contém:

(1)	substancia activa	10,0 mg
(2)	lactose	69,0 mg
(3)	amido de milho	35,0 mg
(4)	polivinilmirrolidona	5,0 mg
(5)	estearato de magnésio	<u>1,0 mg</u>
		120,0 mg

Preparação:

Misturam-se (1) + (2) + (3) e humedece-se a mistura com (4) numa solução aquosa. A massa húmida é feita passar através de um tamiz com uma largura de malha de 1,6 mm e é seca a 45°C numa estufa com passagem de ar. O

~~CONFIDENTIAL~~

Exemplo III

Comprimidos com 150 mg de 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-difenilmetano-2-carboxilato de etilo

Composição:

1 comprimido contém:

(1) substância activa	150,0 mg
(2) lactose	86,0 mg
(3) amido de milho	50,8 mg
(4) celulose microcristalina	25,0 mg
(5) polivinilpirrolidona	7,0 mg
(6) estearato de magnésio	<u>1,2 mg</u>
	320,0 mg

Preparação:

Misturam-se (1) + (2) + (3) + (4) + (5) e humedece-se a mistura com água. A massa húmida é feita passar através de um tamiz com uma largura de malha de 1,6 mm e é seca a 45°C. O granulado seco é feito passar novamente através do mesmo tamiz e é misturado com (6). A mistura pronta é comprimida para formar comprimidos.

Peso dos comprimidos 320,0 mg
Diâmetro: 10,0 mm

Os comprimidos preparados são preparados com uma ranhura a fim de possibilitar que sejam partidos ao meio.

Exemplo IV

Cápsulas de gelatina dura a 100 mg de 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-difenilmetano-2-carboxilato de etilo

Conteúdo das cápsulas:

(1)	substância activa	200,0 mg
(2)	lactose x 1H ₂ O	47,0 mg
(3)	amido de milho seco	70,0 mg
(4)	estearato de magnésio	<u>3,0 mg</u>
	peso das cápsulas cheias	320,0 mg
(5)	água destilada	q.b.

Preparação:


Dissolve-se uma pequena parte da lactose em cerca de 10% em água destilada (líquido de granulação). Misturam-se a substância activa, a restante lactose e o amido de milho e humedece-se a mistura com o líquido de granulação. Faz-se passar a massa através de um tamiz, seca-se e, após nova passagem através do tamiz, mistura-se com o estearato de magnésio até se obter uma massa homogénea. Enchem-se as cápsulas numa máquina apropriada com o granulado fino.

Exemplo VI

Ração integral II para suínos de engorda

cevada	370 g/kg
farelo de trigo	200 g/kg
farinha de mandioca	135 g/kg
fava	100 g/kg
resíduo de extracção de colza	100 g/kg
gordura alimentar	65 g/kg
ração mineral rica em lisina para suínos	20 g/kg
pré-mistura da substância activa	10 g/kg

Estes componentes nas quantidades dadas constituem após mistura cuidadosa 1 kg de ração.



Os 10 g de pré-mistura da substância activa contém por exemplo 10 mg de substância activa e 9,99 g de amido de milho.

Exemplo VII

Ração de engorda II para aves

milho	625 g/kg
farinha de soja	260 g/kg
farinha de carne	40 g/kg
gordura alimentar	25 g/kg
óleo de soja	17 g/kg
fosfato bicálcico	12 g/kg
carbonato de cálcio	6 g/kg
mistura de vitaminas com substâncias minerais	5 g/kg
pré-mistura da substância activa	10 g/kg

Estes componentes nas quantidades dadas constituem após mistura cuidadosa 1 kg de ração.

Os 10 g de pré-mistura da substância activa contém por exemplo 10 mg de substância activa e 9,99 g de amido de milho.

Exemplo VIII

Ração de manutenção para bovinos

polpa de beterraba sacarina	600,0 g/kg
gluten de milho	100,0 g/kg
gérmem de malte	50,0 g/kg
farinha de soja	35,0 g/kg
trigo	110,0 g/kg
melaços	60,0 g/kg
fosfato alimentar	12,0 g/kg

carbonato de cálcio	2,5 g/kg
sal	5,0 g/kg
sais minerais	10,0 g/kg
pré-misturas de vitaminas	5,5 g/kg
pré-mistura da substância activa	10,0 g/kg

Estes componentes nas quantidades dadas constituem após mistura cuidadosa 1 kg de ração.

Os 10 g de pré-mistura da substância activa contém por exemplo 10 mg de substância activa e 9,99 g de amido de milho.

Exemplo IX

Ração para engorda de borregos

cevada	690 g/kg
farinha de soja	100 g/kg
milho	150 g/kg
melaços	30 g/kg
pré-mistura de vitaminas com substâncias naturais	20 g/kg
pré-mistura da substância activa	10 g/kg

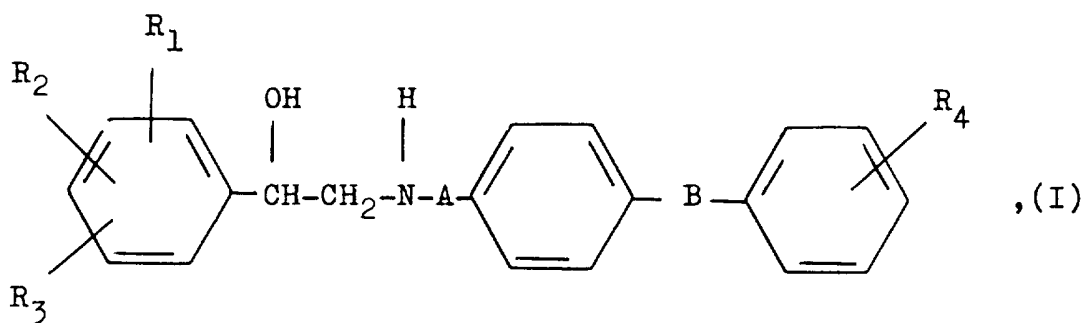
Estes componentes nas quantidades dadas constituem após mistura cuidadosa 1 kg de ração.

Os 10 g de pré-mistura da substância activa contém por exemplo 10 mg de substância activa e 9,99 g de amido de milho.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de novas
feniletanolaminas da fórmula

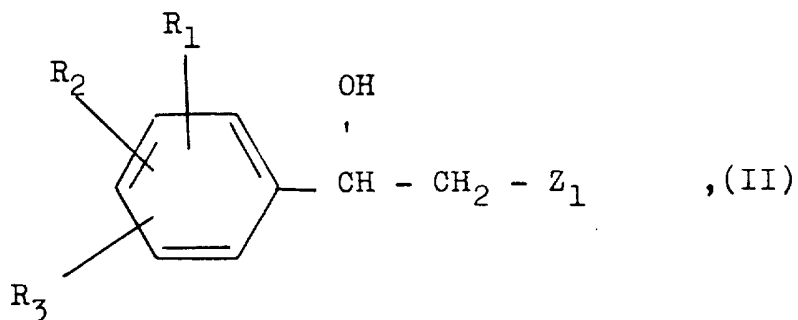


na qual

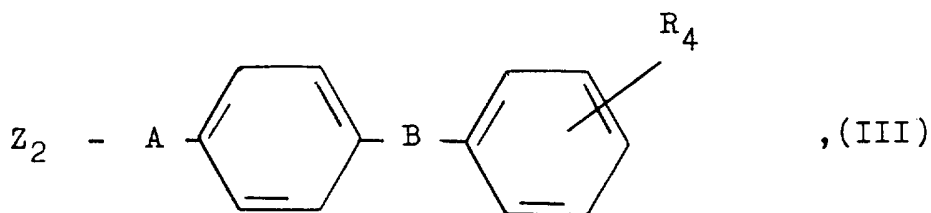
- A significa um grupo alquilenos de cadeia linear ou ramificada com 1 a 5 átomos de carbono,
- B significa uma ligação, um grupo alquilenos com 1 a 2 átomos de carbono, um grupo carbonilo ou um grupo hidroximetileno,
- R₁ significa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogénio ou um grupo trifluorometilo,
- R₂ significa um átomo de hidrogénio ou um grupo amino,
- R₃ significa um grupo ciano ou um átomo de hidrogénio, de cloro ou de bromo e
- R₄ significa um átomo de hidrogénio ou de um halogénio, ou um grupo alquilo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo ou dialquilaminocarbonilo, um grupo alcoxi com 1 a

3 átomos de carbono substituído terminalmente por um grupo carboxi, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo ou dialquilaminocarbonilo, ou um grupo alcóxi com 2 a 3 átomos de carbono substituído terminalmente por um grupo hidróxilo, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, pirrolidino, piperidino ou hexametilenoimino, podendo todos os grupos alquilo ou alcóxi anteriormente referidos, sempre que nada em contrário for indicado, conter 1 a 3 átomos de carbono, dos respectivos isómeros ópticos e dos seus diastereómeros bem como dos seus sais de adição caracterizado por

a) fazer-se reagir um composto da fórmula geral



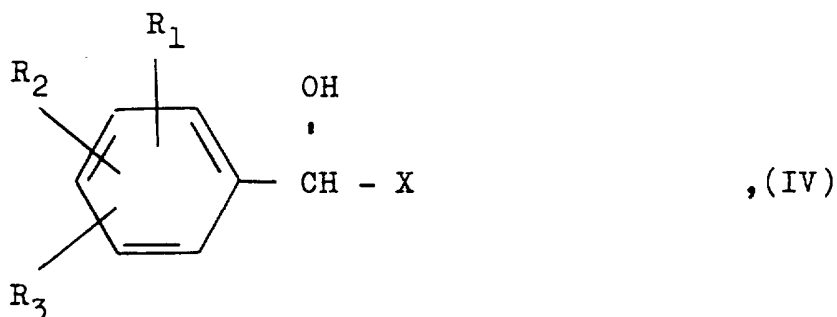
com um composto da fórmula geral



na qual

A, B e R_1 a R_4 possuem os significados anteriormente definidos, um dos resíduos Z_1 ou Z_2 significa um grupo nucleófilo cindível e o outro dos resíduos Z_1 ou Z_2 significa um grupo amino,
ou

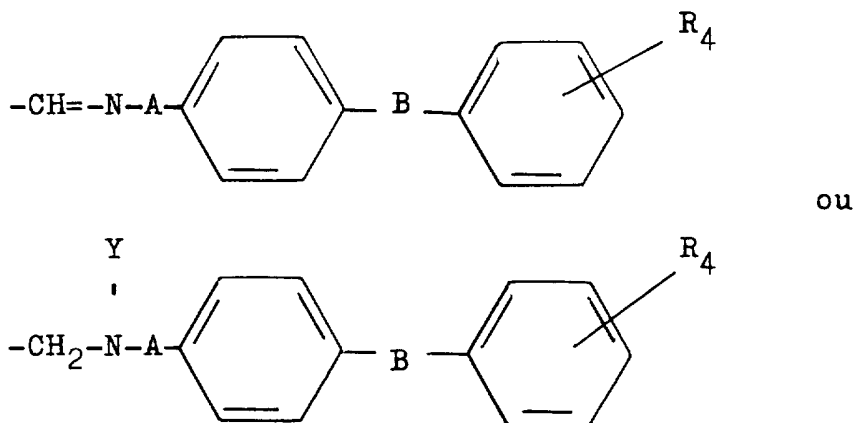
- b) submeter-se a uma redução uma base de Schiff eventualmente formada na mistura reaccional da fórmula geral



na qual

R_1 a R_3 possuem os significados anteriormente definidos e

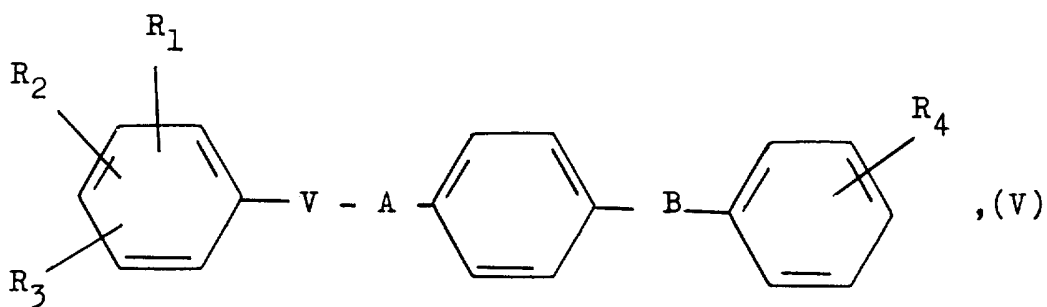
X representa um grupo da fórmula



nas quais

A, B e R_4 possuem os significados anteriormente definidos e Y juntamente com um átomo de hidrogénio do átomo de carbono adjacente do resíduo A significa uma nova ligação, ou

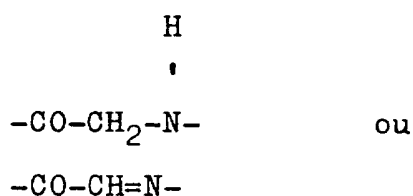
- c) submeter-se a uma redução um composto eventualmente formado na mistura reaccional da fórmula geral



na qual

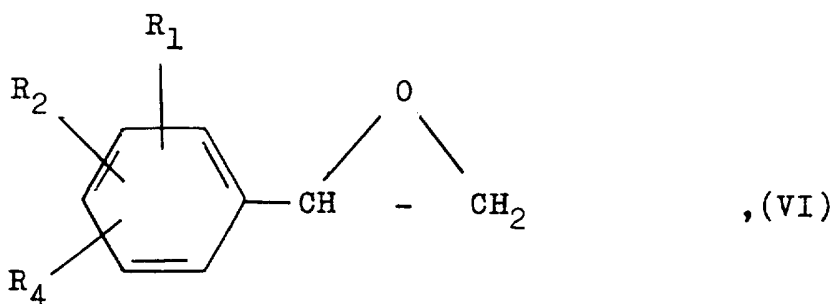
A, B e R_1 a R_4 possuem os significados anteriormente definidos e

V representa um grupo da fórmula



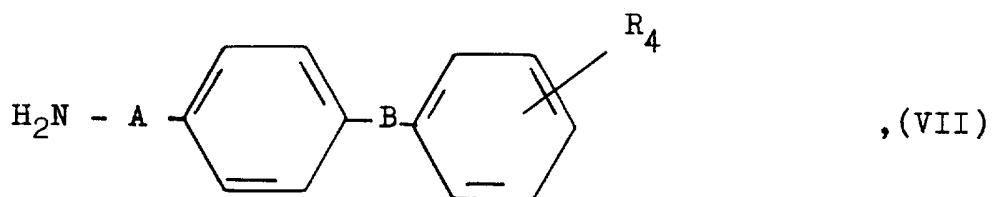
ou

d) fazer-se reagir um composto da fórmula geral



na qual

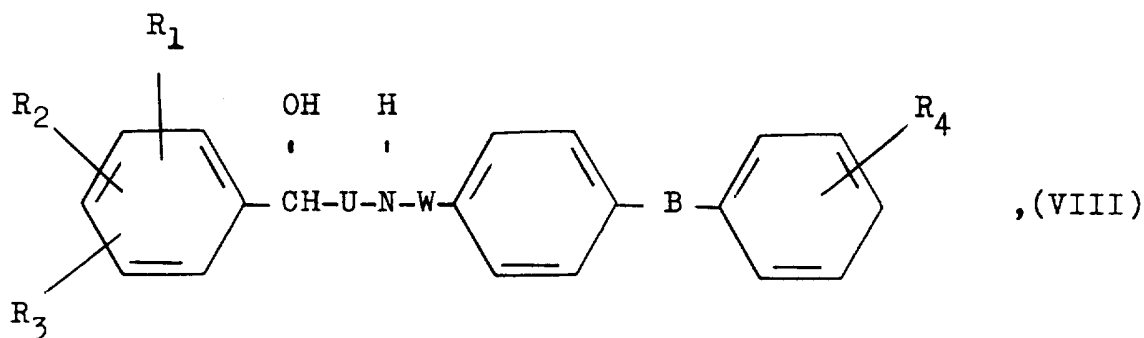
R_1 a R_3 possuem os significados anteriormente definidos, com uma amina da fórmula geral



na qual

A, B e R₄ possuem os significados anteriormente definidos, ou

- e) submeter-se a uma redução um composto eventualmente formado na mistura reaccional da fórmula geral

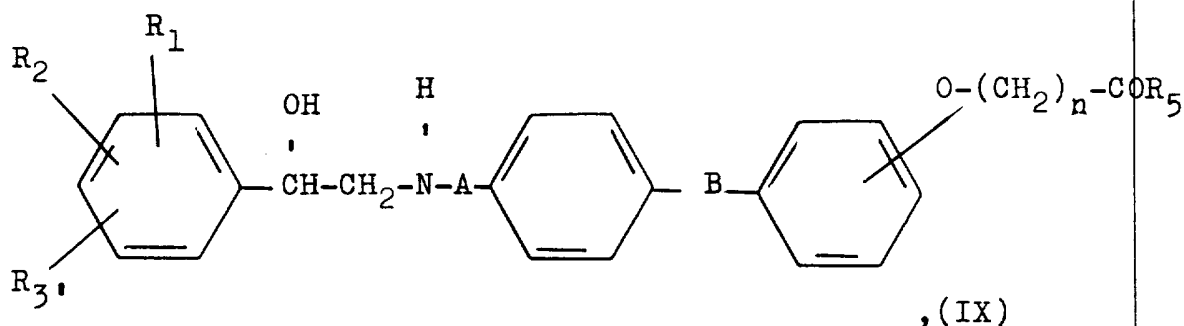


na qual

B e R₁ a R₄ possuem os significados anteriormente definidos e U representa um grupo carbonilo e W possui o significado anteriormente definido para A ou

U representa um grupo metileno e W representa um grupo polimetileno com 1 a 5 átomos de carbono, devendo o grupo carbonilo estar acoplado ao átomo de azoto do grupo NH, ou

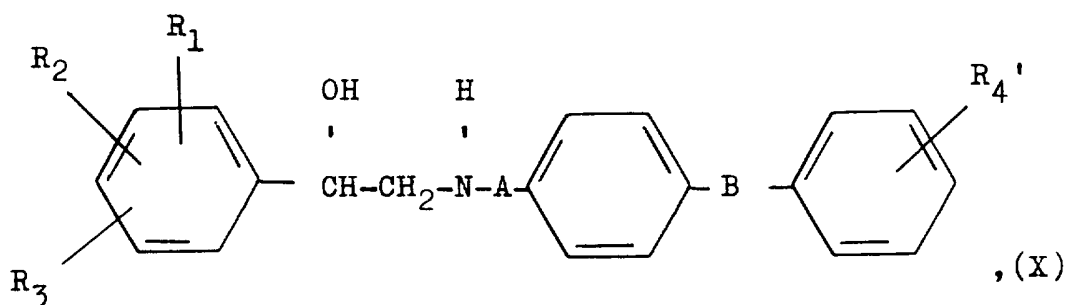
- f) para a preparação de um composto da fórmula geral I anterior em que R₃ representa um átomo de hidrogénio, cloro ou bromo e R₄ representa um grupo alcoxi com 2 ou 3 átomos de carbono substituído terminalmente por um grupo hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, pirrolidino, piperidino ou hexametil-enimino, submeter-se a uma reacção de redução um composto da fórmula geral



na qual

A, B e R_1 e R_2 possuem os significados anteriormente definidos, R_3' representa um átomo de hidrogênio, cloro ou bromo, n representa o número 1 ou 2 e R_5 representa um grupo hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, pirrolidino, piperidino ou hexametenimino, ou


- g) para a preparação de um composto da fórmula geral I anterior em que R_4 representa um grupo alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo ou dialquilaminocarbonilo, ou um grupo alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono substituído terminalmente por um grupo alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo ou dialquilaminocarbonilo, fazer-se reagir um composto da fórmula geral



na qual

A, B e R_1 a R_3 possuem os significados anteriormente definidos

e


R₄' representa um grupo carboxilo ou um grupo alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono substituídos terminalmente por um grupo carboxilo ou os seus derivados reativos com um composto da fórmula geral



na qual

R₆ representa um grupo alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, pirrolidino, piperidino ou hexametilenoimino, podendo os grupos alquilo ou alcoxi conter cada um 1 a 3 átomos de carbono, e

caso seja necessário eliminar por fim qualquer grupo protector utilizado de acordo com qualquer das variantes processuais a) a g) e/ou

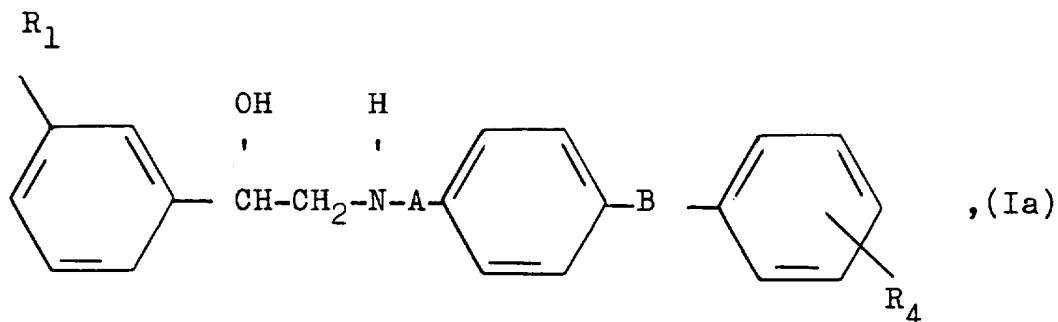
caso se pretenda transformar por fim um composto da fórmula I obtido de acordo com o processo da presente invenção em que R₄ representa ou contém um grupo alcóxicarbonilo ou um dos grupos amidocarbonilo referidos anteriormente por meio de hidrólise no correspondente composto da fórmula I em que R₄ representa ou contém um grupo carboxilo e/ou

transformar um composto da fórmula I obtido conforme descrito em que R₄ representa um grupo alcóxicarbonilo referido anteriormente por cisão duma ligação de éter no correspondente composto da fórmula I em que R₄ representa um grupo hidroxilo e/ou separar um composto da fórmula I obtido conforme descrito nos seus isómeros ópticos e diastereómeros e/ou transformar um composto da fórmula I obtido conforme descrito nos seus sais de adição, especialmente nos seus sais de adição, especialmente nos seus sais de adição fisiologicamente aceitáveis.

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

- A significar um grupo etileno eventualmente substituído por um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou por dois grupos metileno,
- B significar uma ligação ou um grupo metileno, etileno, hidroximetileno ou carbonilo,
- R₁ significar um átomo de hidrogénio, fluor, cloro ou bromo ou um grupo trifluorometilo,
- R₂ significar um átomo de hidrogénio ou um grupo amino,
- R₃ significar um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro ou um grupo ciano e
- R₄ significar um átomo de hidrogénio, um átomo de um cloro, ou um grupo hidroxilo, metoxi, metilo, etilo, carboxi, metoxicarbonilo, e toxicarbonilo, carboximetoxi, 2-hidroxi-etoxi, metoxicarbonilmetoxi ou etoxicarbonilmetoxi.

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por as novas feniletanaminas obtidas terem a fórmula



na qual

A significa um grupo etileno ou metiletileno,

B significa uma ligação ou um grupo metileno,

R₁ significa um átomo de hidrogénio ou de cloro e

R₄ significa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2-hidroxi-etoxi, metoxicarbonilmetoxi ou etoxicarbonilmetoxi na posição 2 ou 4 ou serem os respectivos isómeros ópticos e os seus diastereómeros bem como os seus sais de adição.


- 4^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a nova fineletanolamina obtida ser o 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-4-(2-hidroxi-etoxi)-bifenilo ou os respectivos isómeros ópticos e os seus diastereómeros bem como os seus sais de adição de ácido.

- 5^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a nova feniletanolamina obtida ser

- 74 -



o 4'-[2-[N-(2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-difenilmetano-2-carboxilato de etilo ou os respectivos isómeros ópticos e os seus diastereómeros bem como os seus sais de adição de ácido.

- 6ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado por a nova feniletanolamina obtida se apresentar sob a forma de um seu sal fisiologicamente aceitável.

- 7ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacéutica útil para o tratamento de diabetes mellitus e de adiposidade e para o tratamento e para a profilaxia de afecções ateroscleróticas caracterizado por se incorporar por via não química como principio activo um composto de fórmula I quando obtido de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 a 5 ou um seu sal de adição fisiologicamente aceitável quando obtido de acordo com a reivindicação 6 em conjunto eventualmente com uma ou várias substâncias veiculares e/ou diluentes.

- 8ª -

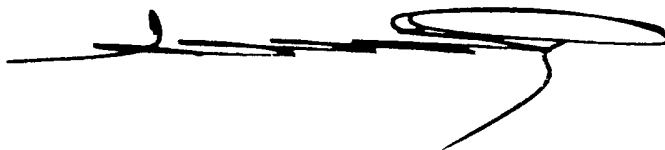
Processo para a preparação de um agente para estimular a potência de animais caracterizado por se misturar um composto da fórmula I quando obtido de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 a 6, com diluentes ou nutrientes bem como com outros adjuvantes.

- 75 -

- 9ª -

Processo para a preparação de um nutriente para animais ou de pré-misturas para a preparação de nutrientes para animais caracterizado por se incorporar um composto da fórmula I quando obtido de acordo com pelo menos uma das reivindicações 1 a 6.

Lisboa, 2 de Dezembro de 1988
o AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL.

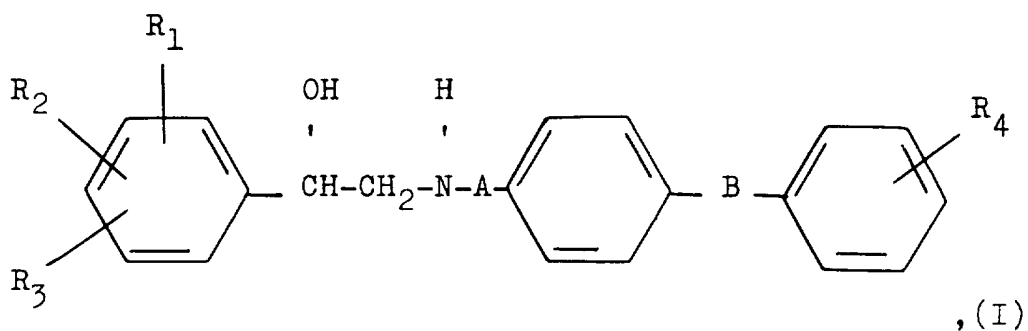
A handwritten signature in black ink, consisting of a series of horizontal strokes followed by a large, circular flourish on the right side.

- 76 -

RESUMO

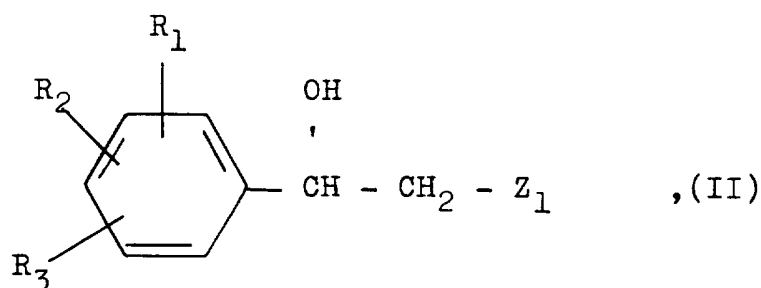
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS FENILETANOLAMINAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS E DE ESTIMULANTES DE POTENCIA OU DE NUTRIENTES PARA ANIMAIS QUE AS CONTEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de novas feniletanolaminas de fórmula

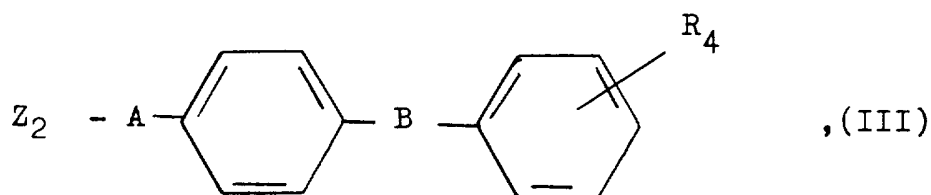


dos respectivos isómeros ópticos e dos seus diastereómeros bem como dos seus sais de adição que compreende nomeadamente

a) fazer-se reagir um composto da fórmula geral

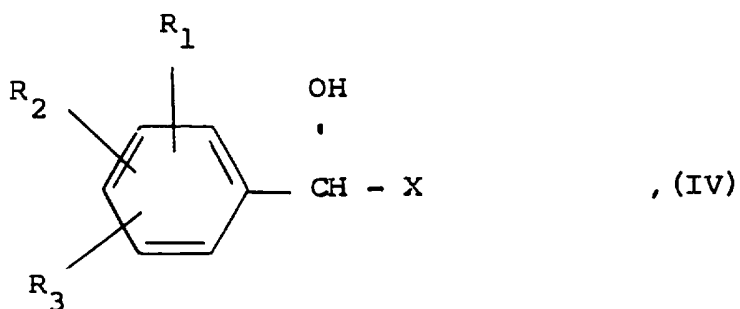


com um composto da fórmula geral



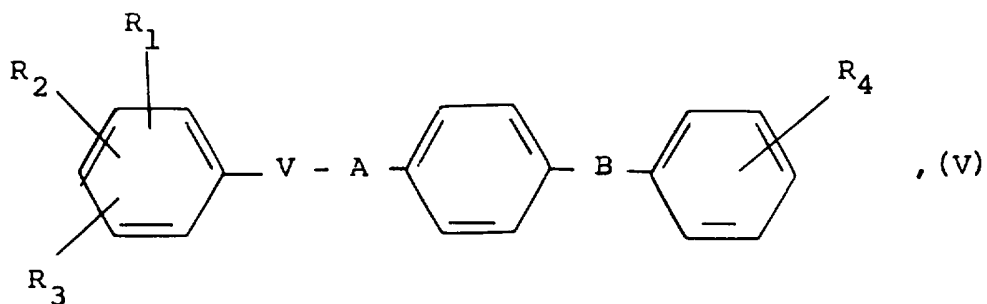
ou

- b) submeter-se a uma redução uma base de Schiff eventualmente formada na mistura reaccional da fórmula geral

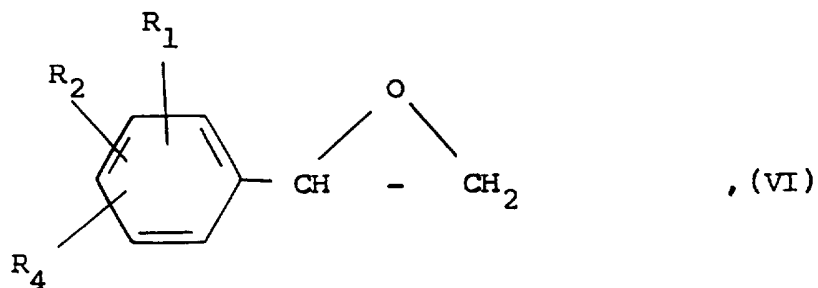


ou

- c) submeter-se a uma redução um composto eventualmente formado na mistura reaccional da fórmula geral



- d) fazer-se reagir um composto da fórmula geral



com uma amina da fórmula geral

