

**DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 87 358

REQUERENTE: CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES (CIRD), francesa, com sede em Sophia Antipolis, 06560 Valbonne, França.

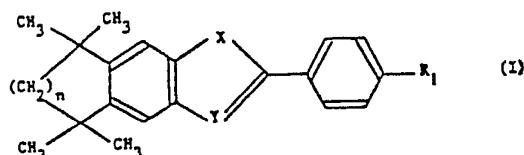
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS HETEROCÍCLICOS POLICÍCLICOS".

INVENTORES:

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. França em 30 de Abril de 1987 sob o nº 87 06152.

87353

- R E S U M O -

1
5 "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS HETEROCÍCLICOS POLI-
CÍCLICOS"10 Descreve-se um processo para a preparação de compostos
heterocíclicos policíclicos que correspondem à formula:

15 em que: n é 1 ou 2

R, representa:

- 20
- (i) um radical alquilo inferior,
 - (ii) $-\text{CH}_2\text{OH}$, ou
 - (iii) $\begin{matrix} \text{---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix} \text{---} \text{C---R}_2$

25 R_2 representa:

- (a) um átomo de hidrogénio

- 30
- (b) o radical $\begin{matrix} \text{---} \\ \diagup \\ \text{r}' \\ \diagdown \\ \text{r}'' \end{matrix}$

35 ou (c) o radical $-\text{OR}_3$, representando R_3 um átomo de hidrogé-
nio, um radical alquilo $\text{C}_1\text{---C}_{20}$, um radical mono ou poli-hi-
droxi-alquilo, um radical arilo ou aralquilo eventualmente
substituído(s) ou um resto r de um açucar, ou representa ainda
o radical: $-\text{(CH}_2\text{)}_p\begin{matrix} \text{---} \\ \diagup \\ \text{r} \\ \diagdown \\ \text{r}'' \end{matrix}$

35 sendo p 1, 2 ou 3

BR 77744S/Cde 52024 Série

'336 L'OREAL "Retinoides

Poly-hétérocycliques"

1 representando r' e r'' um átomo de hidrogénio, um radical al-
5 quilo inferior, um radical mono-hidroxi-alquilo ou poli-hidro-
xial-quilo, um radical arilo eventualmente substituído, um
tomados em conjunto, formam em heterociclo,

X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre,

SO, SO₂ ou o radical - NR₄,

e Y representa CR₄ ou um átomo de azoto

R4 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alqui-
10 lo inferior.

Encontram uma aplicação em medicina humana e veteriná-
ria, nomeadamente no tratamento tópico e sistémico das afec-
ções dermatológicas.

15

20

25

30

35

29 ABR. 1988

1

Descrição do objecto do invento
que

5

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHER-
CHES DERMATOLOGIQUES (CIRD),
francesa, industrial, com sede
em Sophia Antipolis, 06560 VAL-
BONNE, França, pretende obter em
Portugal para "PROCESSO PARA A
PREPARAÇÃO DE DERIVADOS HETERO-
CÍCLICOS POLICÍCLICOS"

10

15

O presente invento tem por objecto derivados heterocí-
licos policílicos, o seu processo de preparação e a sua uti-
lização em medicina humana e veterinária e em cosmética.

20

Estes derivados heterocílicos encontram aplicação no
tratamento tópico e sistemático das afecções dermatológicas
ligadas a uma perturbação da queratinização (diferenciação -
proliferação) e a afecções dermatológicas ou outras, de com-
ponente inflamatória e/ou imunoalérgica e no tratamento das
doenças de degenerescência do tecido conjuntivo e apresentam
uma actividade antitumoral. Além disso, estes derivados podem
ser utilizados no tratamento da utopia, quer cutânea quer res-
piratória e da "psoriase reumatóide".

25

Finalmente encontram aplicação no domínio oftalmológico,
nomeadamente no tratamento das corneopatias.

30

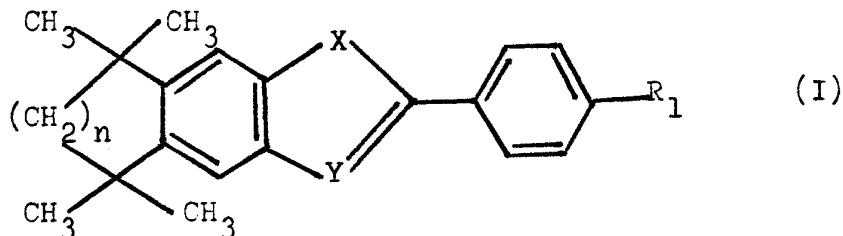
Os derivados heterocílicos policílicos, de acordo
com o presente invento, podem ser representados pela seguinte
fórmula geral:

35

BR 77744S/Cde 52024 Série
336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1

5



10

em que:

n é 1 ou 2

R₁ representa:

(i) um radical alquilo inferior,

(ii) -CH₂OH

(iii) $\begin{array}{c} \text{---C---R}_2 \\ || \\ \text{O} \end{array}$

15

R₂ representa:

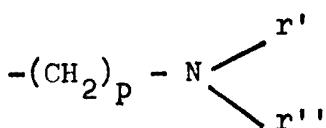
(a) um átomo de hidrogénio,

(b) o radical $\begin{array}{c} \text{---N---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{r'} \quad \text{r''} \end{array}$

20

ou (c) o radical -OR₃, representando R₃ um átomo de hidrogénio, um radical alquilo possuindo de 1 a 20 átomos de carbono, um radical mono ou polihidroxialquilo, um radical arilo ou aralquilo eventualmente substituído(s) ou um resto de um açúcar, ou representa ainda o radical:

25



30

sendo p e, e ou 3,

35

representando r' e r'' um átomos de hidrogénio, um radical alquilo inferior, um radical monohidroxialquilo ou polihidroxialquilo, um radical arilo eventualmente substituído, um resto de aminoácido ou de açúcar aminado ou ainda, quando tomados em conjunto formam um heterociclo,

BR 77744S/Cde 52024 Série
336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, 50,
50₂ ou o radical -NR₄,
e Y representa CR₄ ou um átomo de azoto,
R₄ representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo in-
5 ferior, e os sais dos referidos derivados heterocíclicos poli-
cíclicos de fórmula (I).

Por radical alquilo possuindo de 1 a 20 átomos de car-
bono, deve entender-se nomeadamente os radicais metilo, etilo,
10 propilo, 2-etyl-hexilo, octilo, dodecilo, hexadecilo e octa-
decilo.

Por radical alquilo inferior, deve entender-se um ra-
dical que possui de 1 a 4 átomos de carbono, nomeadamente os
radicais metilo, etilo, isopropilo, butilo e terciobutilo.

Por radical monohidroxialquilo, deve entender-se um
15 radical que possui de 2 a 4 átomos de carbono, nomeadamente
um radical 2-hidroxietilo, 2-hidroxi-propilo e 2'-hidroxi
etilo.

Por radical polihidroxialquilo, deve entender-se um
20 radical que contém de 3 a 6 átomos de carbono e de 2 a 5 gru-
pos hidroxilos tais como os radicais 2,3-dihidroxipropilo,
2,3,4-tri-hidroxibutilo, 2,3,4,5-tetrahidroxipentilo ou o res-
to do pentacítritol.

Por resto de um açucar, deve entender-se um resto que
25 deriva, por exemplo, de glucose, da maseose da eritrose ou da
galactose.

Entre os restos de açucar aminado, podem citar-se os
que derivam de glucosamina, de galactosamina ou de manosamina.

Por radical arilo, deve entender-se um radical feni-
30 lo eventualmente substituído por um átomo de halogéneo, um hi-
droxi, uma função nitro ou um radical alquilo inferior.

Entre os radicais aralquilo preferidos, pode citar-se
nomeadamente o radical benzilo assim como o radical fenetilo.

Desde que os radicais r' e r'' tomados em conjunto
35 formem um heterociclo, este pode ser um radical piperidino,
piperazino, morfolino, pirrolidino ou 4-(2'-hidroxietil) pipe-

1 razino.

5 Sempre que os compostos de acordo com o presente inven-
to se apresentem sob a forma de sais, pode tratar-se quer se-
ja de sais de um metal alcalino ou alcalino-terroso ou ainda
de zinco, ou de uma amino orgânica quando comportem, pelo me-
nos, uma função ácida livre, quer seja de sais de um ácido
mineral ou orgânico, nomeadamente de clorohidratos, de brômi-
dratos ou de citratos quando comportem, pelo menos, uma função
amina.

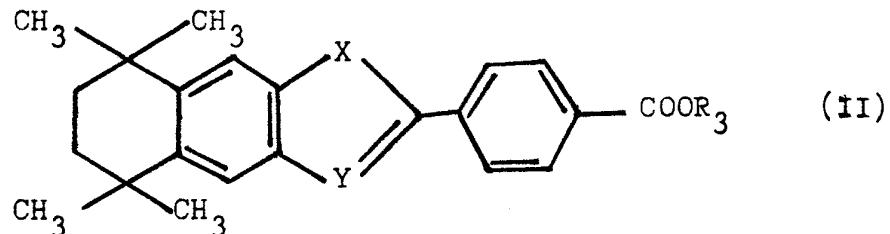
10 Entre os compostos da fórmula (I), podem citar-se no-
meadamente os seguintes:

- o éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-
-tetrametil-2-nafto [2,3-b]furil) benzóico,
- 15 -o ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-nafto
[2,3-b]furil) benzóico
- o éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-
-tetrametil-2-nafto [2,3b]tienil) benzóico,
- 20 -o ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-nafto
[2,3b]tienil) benzóico,
- o ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-1H-benz
[f]indolil) benzóico,
- 25 -o éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-
-tetrametil-2-1H-benz[f]indolil) benzóico,
- o éster metílico do ácido p-(1-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
-5,5,8,8-tetrametil-2-benz[f]indolil) benzóico,
- 30 -o ácido p-(1-metil 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-
-2-benz [f] indolil) benzóico,
- o éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-
tetrametil-2-nafto [2,3-d]oxazolil) benzóico,
- 35 -o ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft
[2,3-d]oxazolil) benzóico,
- o álcool p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft
[2,3-d]oxazolil) benzílico,
- o aldeído p- (5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-
naft [2,3-d]oxazolil) benzóico,

BR 77744S/Cde 52024 Série
336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

- 1 -a etilamida do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrame-
til-2-naft [2,3-d] oxazolil benzólico,
5 -a morfolida do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrame-
til-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzólico,
10 -o éster 2-hidroxietílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,
5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzólico,
-o éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-
tetrametil-2-naft [2,3-d] imidazolil) benzólico,
-o ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft
[2,3-d] imidazolil) benzólico,
-o 2-(4-metil)fenil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-
naft [2,3-d] imidazola.

15 Entre os compostos de fórmula (I) particularmente preferidos de acordo com o presente invento, podem mencionar-se os que correspondem à fórmula geral seguinte:



25 em que:

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo inferior,

X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre ou o radical NR_4 ,

30 e Y representa CR_4 ou um átomo de azoto, representando R_4 um átomo de hidrogénio ou o radical metilo.

Entre os compostos que correspondem à fórmula (II) acima, podem citar-se nomeadamente:

BR 77744S/Cde 52024 Série
"336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

- 1 -o ácido p-(5,6,7, 8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-nafto
[2,3-b] tienil) benzólico e o seu éster metílico,
-o ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-1H-benz
[f] indolil) benzólico e o seu éster metílico,
5 -o ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft
[2,3 - d] oxazolil) benzólico e o seu éster metílico,
-o ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft
[2,3 - d] imidazolil) benzólico e o seu éster metílico, e
-o ácido p-(1-metil 5,6,7, 8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil
10 -2-benz [f] indolil) benzólico e o seu éster metílico.

O presente invento tem igualmente por objecto o processo de preparação dos compostos de fórmula (I).

Estes compostos podem ser obtidos segundo duas vias de síntese:

15 A) Primeiro método (Esquema I).

Este método é particularmente preferido sempre que nos compostos de fórmula (I) o radical Y representa um átomo de azoto.

Este método consiste em fazer reagir um derivado de ácido carboxílico aromático de fórmula (I) com um derivado aromático diamino, hidroxiamino ou tiamino de fórmula (2).

25

30

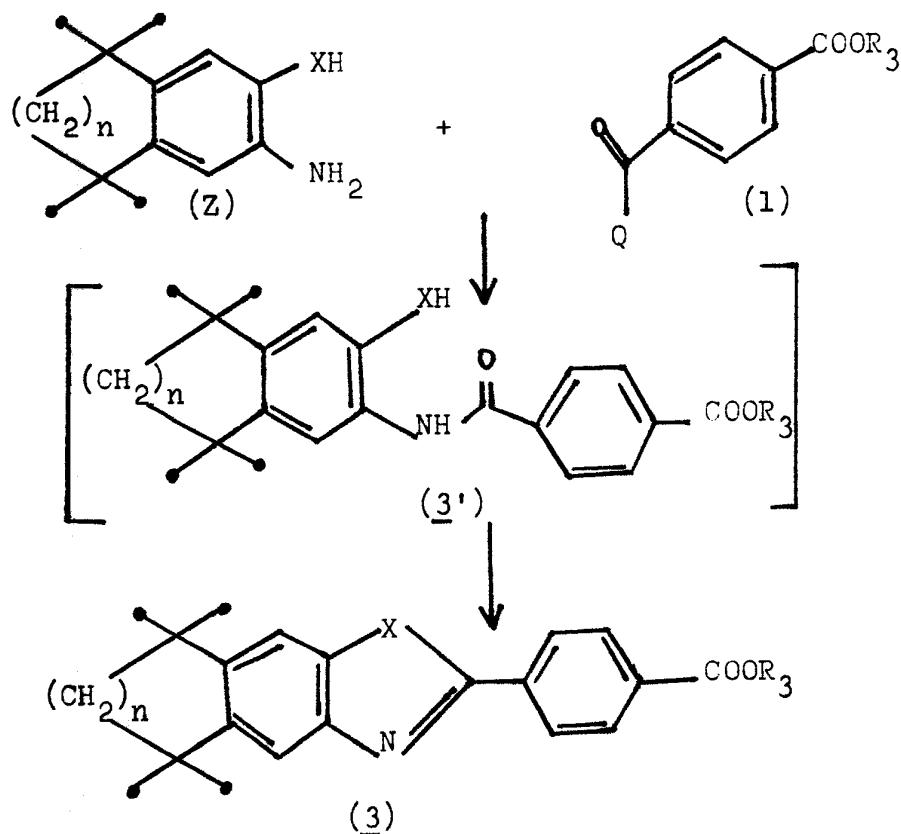
35

BR 77744S/Cde 52024 Série
336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1

ESQUEMA I

5



10

15

20

25

$R_3 \neq H$

$Q = OH$ ou Cl

$X = NH$, O ou S

30

35

A acção do cloreto de ácido (1) ($Q=Cl$) sobre o composto amino aromático (2) conduz ao intermediário (3') que se isola. Do mesmo modo, o acoplamento do ácido (1) ($Q=OH$) com o composto (2), em presença de trifenilfosfina e de diciclohexil carbodiimida, ou de dietilazodicarboxilato e de trifenilfosfina, de maneira conhecida, conduz aos compostos intermediários (3').

BR 77744S/Cde 52024 Série
336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 Este composto intermediário (3') é, em seguida, cicla-
do por tratamento ácido para conduzir aos compostos de fórmu-
la (3). Para esta civilização pode utilizar-se um ácido sulfó-
nico tal como o ácido p-tolueno sulfônico num solvente inerte
5 tal como o tolueno ou o xileno. A temperatura de civilização
é, de preferência, próxima da temperatura de refluxo do sol-
vente utilizado.

10 De acordo com uma variante deste processo, é possível
alcançar directamente os compostos de fórmula (3) através de
aquecimento directo do ácido de fórmula (1) ($Q=OH$) e do com-
posto amino aromático (2) num solvente inerte tal como o xile-
no em presença de um catalisador ácido, por exemplo o ácido
p-tolueno sulfônico e este no refluxo do solvente.

15 B) Segundo método (Esquema II)

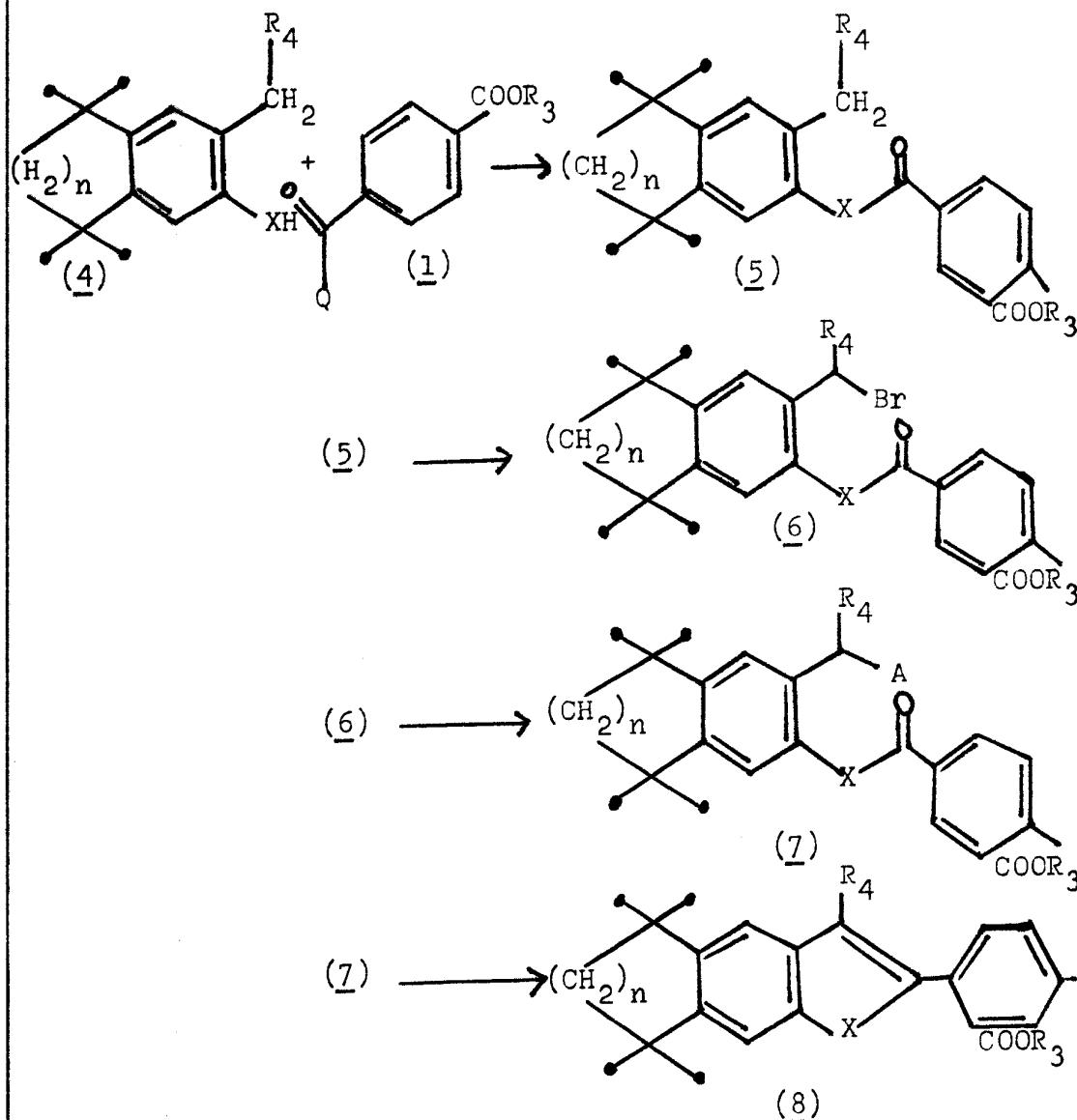
20 Este método é particularmente preferido sempre que
nos compostos de fórmula (I) Y represente o radical CR.

25

30

35

ESQUEMA II



30 $\text{R}_3 = \text{H}$

$\text{Q} = \text{OH ou Cl}$

$\text{X} = \text{NH, O ou S}$

$\text{A} = -\overset{+}{\text{P}}(\text{V})_3\text{Br}^-$, sendo V um alquilo ou um arilo

ou $-\overset{+}{\text{P}}(\text{W})_2$, sendo W um arilo, um alcoxi ou um ariloxi



29 ABR. 1988

1 De acordo com este segundo método, a reacção de civi
 lização, isto é, a passagem do derivado (7) portador de um
 5 grupo fosfônico ou fosfinilo, no composto (8), é efectuada
 segundo as condições da reacção de Wittig ou Wittig-Horner,
 isto é, em presença de uma base que pode ser um hidroxi ou um
 10 carbonato de metal alcalino, por exemplo a litina ou o carbonato
 de potássio, um hidreto de metal alcalino, por exemplo o hidreto de sódio, um alcoolato de metal alcalino, por exemplo um metilato de sódio ou o terc-butóxido de potássio, uma amína terciária, por exemplo, a trietilamina, a di-isopropiletilamina ou o diazabicicloundeceno (DBU) ou ainda um amideto
 15 alcalino, por exemplo, o amideto de sódio ou o di-isopropilamideto de litio. A temperatura de reacção está compreendida entre -78°C a +150°C e pode utilizar-se como solvente, um solvente aprótico dipolar (dimetilsulfóxido ou dimetilformamida), um álcool, um éter (dioxano ou tetrahidrofurano). A reacção é com vantagem, efectuada em tetrahidrofurano (THF) entre 0°C e 80°C, utilizando a trietilamina ou o DBU como base.

20 A reacção de borracha, isto é, a obtenção do composto de fórmula (6) é efectuada na presença de N-bromosuccinimida em benzeno ou em tetracloreto de carbono previamente seco, estando a temperatura compreendida, de preferência, entre 70°C e 90°C, sendo o iniciador radicalar, de preferência, o peróxido de benzal

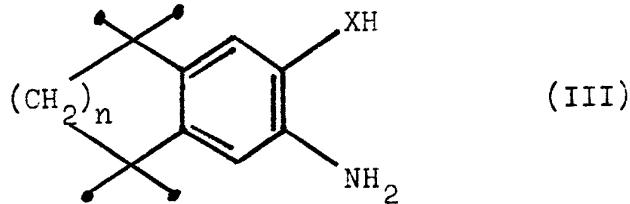
25 A reacção de acilação, isto é, a obtenção do composto de fórmula (5) é efectuada de maneira clássica. Quando X representa um agrupamento NH, a reacção é, com vantagem, efectuada utilizando o composto de fórmula (1) sob a forma de cloreto de ácido (Q=Cl) em presença de uma amína terciária.

30 Os compostos obtidos segundo os dois métodos descritos acima podem ser convertidos de maneira clássica, tendo em vista a obtenção de qualquer uma das outros significados de R₁.

35 Deste modo, a saponificação dos ésteres dá os ácidos

1 correspondentes. Estes podem ser transformados em cloretos de
5 ácidos que são então facilmente convertidos em amidas. Estas
amidas podem igualmente ser obtidas por acção directa de ami-
nas sobre ésteres obtidos anteriormente. A redução dos éste-
res, aldeído ou amida por um agente redutor conveniente (por
exemplo o alumino-hidreto de lítio) permite o acesso aos álco-
ois e aminas correspondentes.

10 O presente invento tem igualmente por objecto, a tí-
tulo de produtos industriais novos os intermediários de sín-
tese correspondentes à fórmula seguinte:



em que:

20 n é 1 ou 2 e

X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre
ou o radical NR₄, representando R₄ um átomo de hidro-
génio ou um radical alquilo inferior.

25 Entre os compostos intermediários de fórmula (III)
acima podem citar-se nomeadamente os seguintes:

- O 2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil naftaleno.
- O 3-amino-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftol.

30 Os compostos de acordo com o presente invento apre-
sentam uma actividade de boa a excelente no ensaio de inibição
da ormitina descarboxilase no rato após indução através de
"tape stripping" (M. Bouclier et coll., DERMATOLOGIA 169 nº.
4 1984). O ensaio é admitido como medida da acção dos retinói-
des nos fenómenos de proliferação celular.

1 Estes compostos são particularmente convenientes para
tratar as afecções dermatológicas ligadas a uma perturbação
da queratinização (diferenciação-proliferação) assim como as
afecções dermatológicas de componentes inflamatório e/ou
5 imunoalérgico, nomeadamente:

- 10 - os acessos vulgares, comedenienos ou polimorfos, os
acnes senis, solares e os acnes medicamentosos ou profissio-
nais,
- 15 - as queratites solares
- 20 - as formas atenuadas e/ou graves de psoriase e os ou-
tros problemas da queratinização e, nomeadamente as ictioses
e estados ictiosiformes,
- 25 - a doença de Darier,
- 30 - as queratodermias palmo-plantares
- 35 - as leucoplasias e estados leucoplasiforenes, o lique-
- 40 - todas as proliferações dermatológicas benignas ou
malignas, graves ou atenuadas.

45 São igualmente activos para determinadas afecções
reumáticas no tratamento de tumores, da psoriase reumatóide
50 das atopias cutâneas ou respiratórias assim como no trata-
mento de determinados problemas oftalmológicos relativos às corn-
copatias,

55 Os compostos podem ser igualmente utilizados para lu-
tar contra o envelhecimento da pele, em particular, sob o efe-
to do sol.

60 O presente invento tem, portanto, igualmente por objecto
65 as composições medicamentosas que contêm, pelo menos, um
70 composto de fórmula (I) tal como se definiu acima, ou um dos
75 seus sais.

80 O presente invento tem, portanto, também por objecto
uma nova composição medicamentosa, destinada nomeadamente ao
tratamento das afecções acima mencionadas, caracterizadas pe-
lo facto de comportar, um suporte farmaceuticamente aceitável
85 pelo menos um composto de fórmula (I) ou um dos seus sais.

BR 77744S/ Cde 52024 Série
356-L'OREAL "Rétinoides
Poly-hétérocycliques"

1 Os composto de acordo com o invento são geralmente administrados numa dose diária de cerca de 0,01 ug/kg a 1mg/kg de peso corporal.

5 Como suporte das composições, pode utilizar-se qualquer suporte convencional, encontrando-se o composto activo quer seja no estado dissolvido quer seja no estado disperso no veículo.

10 A administração pode ser efectuada por via enteral, parenteal, rectal, tópica ou ocular. Por via enteral, os medicamentos podem apresentar-se sob a forma de comprimidos, de gels, de drageias, de xaropes, de suspensões, de soluções, de pós, de granulados, de emulsões. Por via parenteal as composições podem apresentar-se sob a forma de soluções ou suspensões para perfusão ou para infecção. Por via rectal, as composições apresentam-se sob a forma de supositórios.

15 Por via tópica, as composições farmacêuticas à base dos compostos de acordo com o invento, apresentam-se sob a forma de ungamentos, tinturas, cremes, pomadas, pós, carimbos, tampões embebidos, soluções, loções, geles, "sprays" ou ainda de suspensões. As composições por via tópica contém, de preferência, de 0,00001 a cerca de 0,001% em peso de composto(s) de fórmula (I). Estas composições por via tópica podem apresentar-se tanto sob a forma anidra, como sob a forma aquosa, de acordo com a indicação clínica. Por via ocular são principalmente os colérios.

20 Os compostos de fórmula (I), de acordo com o presente invento, encontram igualmente aplicação no domínio cosmético, em particular na higiene corporal e capilar e, nomeadamente para o tratamento de peles com tendência para o acne, para o crescimento dos cabelos, anti-queda, para lutar contra o aspecto gorduroso da pele ou dos cabelos, na protecção contra os efeitos nefastos do sol ou no tratamento das peles fisiologicamente secas.

25 Portanto, o presente invento visa igualmente uma composição cosmética que contém, um suporte cosmeticamente acei-

1 tável, pelo menos, um composto de fórmula (I) ou um dos seus
5 sais, apresentando-se esta composição nomeadamente sob a for-
ma de loção, gel, sabão ou champô.

10 A concentração em composto de fórmula (I), nas com-
15 posições cosméticas, está compreendida entre 0,00001 e 0,01%
em peso.

20 As composições medicamentosas e cosméticas de acor-
do com o invento, podem conter aditivos inertes ou mesmo far-
macodinamicamente ou cosmeticamente activos e nomeadamente
25 agentes hidratantes como a tiamorfolinona e seus derivados ou
a ureia; agentes antiseborreicas ou antiacénicas, tais como a
S-carboximetileistina, a S-benzilcisteamina, seus sais e seus
derivados, a tioxolona ou o peróxido de benzoílo; antibióticos
30 como a eritromicina e seus ésteres, a neomicina, as tetracicli-
nas ou os polimetileno -4-isotiazolina-4 onas-3; agentes que
favorecem o crescimento dos cabelos, como o "Minoxidil" (diami-
no-2,4 piperidino-6 pirimidina oxido-3) e seus derivados, o
35 Diazóxido (cloro-7 metil-3 benzotiadiazina-1,2,4 dióxido-1,1)
e o Fenitoíno (5,5-difenilimidazolidina-2,4 diona); agentes
anti-inflamatórios esteroidienos e não esteroidienos; carote-
noides e nomeadamente o B-caroteno; agentes anti-psoriásicos
tais como a antralina e seus derivados, os ácidos eicosatetra-
40 inoicos 5,8,11,14 e eicosatrinônico - 5,8,11 seus ésteres e
amidas.

45 As composições de acordo com o presente invento po-
dem igualmente conter agentes de melhoramento do sabor, agen-
tes conservantes, agentes estabilizantes, agentes reguladores
de humidade, agentes reguladores de pH, agentes modificadores
de pressão osmótica, agentes emulsionantes, anti-oxidantes
50 tais como o α -tocoferol, o butilhidroxi-amisola ou o butil-
hidroxitolueno.

55 Dão-se a seguir, a título de ilustração e sem qual-
quer carácter limitativo, vários exemplos de preparação dos
compostos activos de fórmula (I) de acordo com o invento, as-
sim como exemplos de composições que as contêm.

BR 77744S/Cde 52024 Série
356-L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 EXEMPLO I

5 Ester metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,
8,8-tetrametil-2-nafto 2,3-b furanil) benzóico.

10 a) 3-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftol.

15 Num balão, introduzem-se 10,8g (100 moles) de orto cresol, 100ml de diclorometano (CH_2Cl_2) e 18,3g (100 moles) de 2,4-dicloro-2,4-dimetilhexano. Arrefece-se a 50°C e acrescenta-se, em pequenas quantidades, 6,6g (50 moles) de cloreto de alumínio. Deixa-se a temperatura subir até 20°C . Agita-se durante 2 horas e, em seguida, despeja-se o meio reaccional em 200 ml de água. Decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio (Mg SO_4) e evapora-se os solventes. O resíduo é recristalizado em 100 ml de hexano. Obtém-se assim 20,3g (93%) de 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftol que funde a 122-123 $^\circ\text{C}$.

20 b) Ester metílico do ácido p-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftiloxicarbonil) benzóico .

25 Em 100 ml de tetrahidrofurano (THF), dissolvem-se 8,7g (40 moles) de naftol obtido em 1 a) e 6,2 ml (44 moles) de trietilamina. Acrescenta-se, gota a gota, uma solução de cloreto de p-(metoxicarbonil) benzoílo (8,8g = 44 moles) em THF (50 ml) e agita-se durante 4 horas à temperatura ambiente. Despeja-se o meio reaccional em 200 ml de água e extrai-se com 300 ml de CH_2Cl_2). Decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre Mg SO_4 e evapora-se os solventes. O resíduo é recristalizado em isooctano. Obtém-se assim 11g (72%) de éster metílico do ácido p-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftiloxi carbonil) benzóico, que funde a 111-112 $^\circ\text{C}$.

30 c) Ester metílico do ácido p-(3-bromometil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftaloxi carbonil) benzóico.

1 Leva-se ao refluxo uma mistura do éster obtido em 1 b) (10,60g; 27,8 moles), de peróxido de benzoilo (50 mg) e de tetracloreto de carbono (CCl₄), (150ml). Acrescenta-se, em pequenas quantidades, 4,96g (27,8 moles) de N-bromo succinimida (NBS).

5 Manten-se o refluxo durante 24 horas e evapora-se o solvente. O resíduo é purificado por passagem numa coluna de sílica (eluente: mistura hexano/CH₂Cl₂: 1/1). Recolhem-se assim 12g de uma mistura que contém 80% do éster que se esperava e 20% do éster de partida.

10 d) Ester metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-nafto [2,3-b] furan-2-il) benzóico.

15 Introduzem-se num balão 11,8g da mistura obtida em 1 c) 100 ml de THF e 65,0g (24,6 moles) de trifenilfosfina. Aquece-se a refluxo durante 4 horas, arrefece-se a 10°C e acrescenta-se, gota a gota, 3,70 ml (24,6 moles) de 1,8-diazabici-
20 clo (5.4.0) undec-7-eno(DBU). Deixa-se voltar à temperatura ambiente e agita-se durante 5 horas. Despeja-se o meio reac-
cional em água, extraí-se o éter, seca-se em Mg SO₄ e evapo-
ram-se os solventes.

25 O resíduo é purificado por passagens sobre coluna de sílica (eluente: hexano/CH₂Cl₂: 1/1). Obtém-se assim 4,20g de éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetra-
2,3-b] furanil) benzóico que funde a 184-185°C.

Exemplo 2

30 Ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-nafto [2,3-b] furanil) benzóico.

35 3,80 g (10,4 moles) do éster obtido em 1 d) são tratados a refluxo durante 4 horas por meio de 200 ml de soda metálica 2N. Evapora-se o metanol, retoma-se por meio de água e acidifica-se com o ácido clorídrico (HCl) concentrado.

BR 77744S/Cde 52024 Série
356-L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 Extrai-se em éter, decanta-se a fase orgânica, seca-se em Mg
SO₄, evaporam-se os solventes. O resíduo é recristalizado nu-
ma mistura de éter diisopropílico e de acetato de etilo 2/1.
Obtém-se assim 3,50g (97%) de ácido p-(5,6,7, 8-tetrahidro-
5,5,8,8-tetrametil-2-nafto [*2,3-b*] furanil) benzólico que funde
5 a 307-312°C.

Exemplo 3

10 Éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetra-
metil-2-nafto [*2,3-b*] tienil) benzólico.

15 a) 2-(N,N-dimetiltiocarbamoiloxi)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno.

Num balão, introduzem-se 1,7g (57 moles) de hidreto
de sódio (80% em óleo) e 50 ml de dimetilformamida .

20 Acrescenta-se, gota a gota, uma solução de 10,3g (47
moles) de 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-
naftol em 100 ml de DMF e agita-se até cessar a libertação ga-
sosa. Acrescentam-se 8,1g (66 moles) de cloreto de dimetil-
25 tio-carbamolito em 100 ml de DMF e agita-se 4 horas à tempera-
tura ambiente. Despeja-se em água, extrai-se em éter etílico,
decanta-se a fase orgânica, lava-se com água, seca-se em Mg
SO₄ e evapora-se. O resíduo é purificado por cromatografia
em coluna de sílica (eluente: CH₂Cl₂/hexano: 20/80). Obtém-se
assim 13,2g (92% de 2-(N,N-dimetiltiocarbamoiloxi)-3-metil-
5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno, que funde a
102-103°C.

30 b) 2-N,N-dimetilcarbamolito)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,
8,8-tetrametil-naftaleno.

Aquecem-se, sob a azoto a 280°C, 13g (42,5 moles) do
composto obtido em 3 a). Após arrefecimento, o resíduo é fei-
to passar sobre uma coluna de sílica (eluente: hexano/CH₂Cl₂
70/30).

35 Obtém-se assim 10,2g (79%) de 2-(N,N-dimetilcarbamoi-

BR 77744S/Cde 52024 Série
356-L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 tio)-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8-tetrametil-naftaleno
que funde a 142-143°C.

5 c) 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8-tetrametil-2-tionaftol.
9,2g (30 moles) do produto obtido em 3 b) são trata-
dos a refluxo por 200 ml de soda metanólica 2N, durante 2 ho-
ras. Evaporam-se os solventes, retoma-se com água, acidifica-
-se a pH (HCP concentrado), extrai-se em éter, decanta-se a
fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se
os solventes. Obtém-se assim 6,9g (98%) de 3-metil-5,6,7,8-
10 tetrahidro-5,5,8-tetrametil-2-tionaftol, que funde a 91-92°C.

d) Ester metílico do ácido p-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
5,5,8,8-tetrametil-2-naftiltio) carbonil benzólico.

15 Num balão introduz-se 5,9g (33 moles) do éster mo-
nometílico do ácido tereftálico e 50 ml de THF. Em pequenas
porções acrescentam-se 5,3g (33 moles) de 1,1' - carbonildi-
imidazola e agita-se até que cesse a liberação gasosa. Acres-
centa-se, em seguida 7g (30 moles) de composto obtido em 3
20 e) em 50 ml de THF e agita-se durante 4 horas à temperatura
ambiente.

25 Despeja-se em água, extrai-se com éter, lava-se com
uma solução saturada de bicarbonato de sódio, decanta-se a
fase orgânica, seca-se em $MgSO_4$ e evapora-se. O resíduo é re-
cristalizado em isooctano para dar 9,5g (81%) de éster metí-
lico do ácido p-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8-tetrame-
til-2-naftiltio) carbonil benzólico que funde a 105-106°C.

30 e) Ester metílico do ácido p-(3-bromometil-5,6,7,8-tetrahidro-
-5,5,8,8-tetrametil-2-naftiltio) carbonil benzólico.

35 9,26g (23 moles) do composto preparado em 3 d) são
aquecidos a refluxo em 150 ml de tetracloreto de carbono con-
tendo 50 mg de peróxido de benzoílo. Acrescenta-se, em peque-
nas quantidades 4,16g (23 moles) de N-bromo-succinimida e,
uma vez terminada a adição, mantém-se o refluxo durante 12
horas. Evapora-se o solvente e purifica-se o resíduo por cro-

29-ABR-1984

1 matografia sobre coluna de sílica (eluente: CH_2Cl_2 /hexano
1/1). Obtêm-se assim 10,8 g de uma mistura do derivado mono-
5 bromado que se esperava (85%) e derivados não bromados e di-
bromados (15%). (Dosagem efectuada comparando as integrações
desiguais em RMN do protão dos grupos metilo, bromometilo e
dibromometilo nos componentes da mistura). Esta mistura é uti-
lizada tal e qual para o prosseguimento da síntese.

10 f) Ester metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-te-
trametil-2-nafto [$2,3-b$] tienil) benzólico.

15 Num balão, introduzem-se 10,5g da mistura precedente, 6g (23 moles) de trifenilfosfina e 100 ml de THF. Aquece-se a refluxo durante 4 horas, arrefe-se até 10°C e acrescentam-se mais 3,5ml (23 moles) de DBU. Agita-se durante 4 horas à temperatura ambiente, despeja-se em água, extrai-se em éter, decanta-se a fase orgânica, seca-se em MgSO_4 e evapora-se. O resíduo é purificado por fromatografia sobre coluna de silica (eluente: hexanol/diclorometano 80/20). Obtêm-se assim 6,6g de éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-te-
trametil-2-nafto [$2,3-b$] tienil) benzólico que funde a $186-187^{\circ}\text{C}$.

20 C.

Exemplo 4

25 Acido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-nafto [$2,3-b$] tienil) benzólico.
5g (13 moles) do éster obtido em 3 f) são tratados por 200 ml de soda metanolica 2N. Aquece-se a refluxo 2h, evapora-se a seco, retoma-se por meio de água, acidifica-se a pH1 com HCl concentrado, extrai-se em éter, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre MgSO_4 e evapora-se. O resíduo é recristalizado numa mistura éter isopropílico-acetato de etilo (2/1). Obtêm-se assim 4,6g (96%) de ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-nafto [$2,3-b$] tienil) benzólico que funde a $291-292^{\circ}\text{C}$.

35

1 Exemplo 5

Ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-1H-benz[f] indolil) benzólico.

5 a) 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno.

Num balão, introduzem-se 64 ml (600 moles) de tolueno e 36,6g (200 moles) de 2,5-dicloro-2,5-dimetil-hexano. Arrefece-se até 0°C e acrescentam-se, em pequenas quantidades 4,1g (30 moles) de cloreto de alumínio, agita-se 1 hora à temperatura ambiente, despeja-se o meio reaccional em água, extrai-se em CH_2CP_2 , decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio e evapora-se. O óleo obtido é purificado por destilação. Obtém-se assim 39,4g (98%) de 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno que funde a 68°C (sob 1 mm de mercúrio).

15 b) 2-metil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno.

20 50 g (250 moles) de 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno são dissolvidos em 200 ml de anidrido acético. Arrefece-se a 0°C e acrescenta-se, gota a gota, uma solução de 10,5 ml (250 moles) de ácido nitrico, 20 ml de ácido acético e 20 ml de anidrido acético, mantendo a temperatura entre 0 e 5°C. Agita-se, em seguida, 1h à temperatura ambiente, despeja-se em água gelada, filtra-se o sólido obtido e lava-se em água. Dissolve-se o sólido em cloreto de metíleno, lava-se com água, em seguida com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, seca-se sobre MgSO_4 e evapora-se. Obtém-se assim 45,8 (74%) de 2-metil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftaleno que funde a 143-144°C.

25 c) 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftilamina.

30 24,7 g (100 moles) do derivado nitrado obtido em 5 b) são dissolvidos em 400 ml de éanol. Acrescentam-se 33,6 g (600 moles) de limalha de ferro, em seguida, gota a gota, 38 ml de ácido clorídrico concentrado. Aquece-se a refluxo

29 ABR. 1988

1 durante 1 hora, evapora-se a seco, retoma-se o resíduo por in
termédio de água, acrescenta-se com precaução um excesso de
bicarbonato de sódio e, em seguida, extrai-se em éter. Filtra
-se, recupera-se o filtrado, seca-se em $MgSO_4$ e evapora-se.

5 Obtém-se assim 21,2g (98%) de 3-metil-5,6,7,8-tetra-
hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftilamina, que funde a 94-95°C.
d) Ester metílico do ácido p-[3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-
-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil) carbamoil] benzóico.

10 8,1g (45 moles) de monotereftalato de metilo são
dissolvidos em 100 ml de THF. Acrescentam-se, em pequenas
quantidades, 8g (45 moles) de 1,1'-carbomildiimidazola. Agi-
ta-se até que tenha cessado a libertação gasosa e, em seguida
acrescenta-se, gota a gota, uma solução de 9,8g (4,5 moles)
15 da amina obtida em 5 c) em 50 ml de THF. Agita-se 2 horas à
temperatura ambiente, despeja-se em água, extrai-se com
 CH_2Cl_2 , decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre $MgSO_4$ e eva-
pora-se.

20 O resíduo é recristalizado em éter isopropílico para
dar 14,6g (86%) do éster metílico do ácido p-[3-metil-5,6,7,8-
-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)carbamoil] benzóico,
que funde a 169-170°C.

25 e) Ester metílico do ácido p-[N-terc-butoxicarbomil-3-metil-
5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftilcarbamoil] ben-
zóico.

30 Num balão, introduzem-se 1,2g (40,5 moles) de hidre-
to de sódio (80% em óleo), 20 ml de DMF e 30 ml de THF. Acres-
centa-se, gota a gota, uma solução de 13,9g (37 moles) do és-
ter obtido em 5 d) em 60 ml de THF e agita-se até que tenha
cessado a libertação gasosa. Acrescentam-se, em seguida, 8,8
35 g (40,5 moles) de di-terc-butil-dicarbonato em 100 ml de THF
e agita-se à temperatura ambiente durante 4 horas. Despeja-se
em água, extrai-se em éter etílico, decanta-se a fase orgâni-
ca, lava-se com água, seca-se sobre $MgSO_4$ e evapora-se. O
resíduo é purificado por cromatografia sobre coluna de sílica
(eluente: mistura diclorometano-hexano 7/3). Obtém-se assim

- 1 14,1g (82%) do éster metílico do ácido p-[*N*-terc-butoxicarbonil]-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftilcarbamoil]/benzóico, que funde a 176-177°C.
- 5 f) Éster metílico do ácido p-(3-bromometil-*N*-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftilcarbamoil)benzóico.
- 10 13,25g (27,6 moles) do éster obtido em 5 e) são colocados num balão. Acrescentam-se 150 ml de tetracloreto de carbono e 50 mg de peróxido de benzoílo. Aquece-se a refluxo e introduz-se, por pequenas quantidades, 4,9g (27,6 moles) de *N*-bromosuccinimida. O refluxo é mantido durante 12 horas.
- 15 Evapora-se o solvente e purifica-se o resíduo por cromatografia sobre sílica, eluindo com uma mistura de diclorometano e de hexano: 1/1. Obtém-se assim 14,2g de uma mistura que contém cerca de 85% do derivado monobromado que se esperava e 15% de uma mistura de produto dibromado e de produtos de partida (estas proporções são estimadas por RMN, de maneira análoga à do Exemplo 3 e). A mistura é utilizada tal e qual para o prosseguimento da síntese.
- 20 g) Éster metílico do ácido p-(*N*-terc-butoxicarbomil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-1H-benz[f]indolil)benzóico.
- 25 Num balão introduz-se 13,9g da mistura obtida em 5 f), 6,7g (25,5 moles) de trifenil fosfina e 100 ml de THF. Aquece-se a refluxo durante 8 horas, arrefece-se a 5°C, e acrescentam-se, gota a gota, 3,8 ml (25,5 moles) de DBU. Agita-se à temperatura ambiente durante 2 horas, despeja-se o meio reacional em água, extraí-se em éter decanta-se a fase orgânica, seca-se em $Mg SO_4$ e evapora-se. O resíduo é purificado por cromatografia sobre coluna de sílica (eluente: mistura CH_2Cl_2 -hexano 20-80). Obtém-se assim 6,7g (69%) de éster metílico do ácido p-(*N*-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-1H-benz[f]indolil)benzóico, que funde a 145-146°C.
- 30 h) Ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-1H-benz

1 $\text{f} \int$ indolil) benzólico.

6,4g (14 moles) do éster obtido em 5 g) são tratados a refluxo durante 4 horas por 100 ml de soda metanólica 2 N. Evapora-se o solvente, retoma-se por intermédio de água, acidifica-se a fase aquosa até pH 5 com ácido clorídrico, extrai-se um éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se em MgSO_4 e evapora-se. O resíduo é triturado em 100 ml de hexano. Obtém-se assim 4,8g (90%) de ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-1H-benz $\text{f} \int$ indolil) benzólico, que funde a 294-296°C.

Exemplo 6

Ester metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-1H-benz $\text{f} \int$ indolil) benzólico.

15 2,3g (6,6 moles) de ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-1H-benz- $\text{f} \int$ indolil) benzólico são colocadas num balão que contém 150 ml de metanol. Acresentam-se, gota a gota, 2 ml de ácido sulfúrico concentrado e aquece-se a refluxo durante 4 horas. Evapora-se a seco, retoma-se por intermédio de água e alcaliniza-se um bicarbonato de sódio. Extrai-se um cloreto de metíleno, decanta-se a fase orgânica, seca-se em MgSO_4 e evapora-se. Obtém-se assim 2,3g (96%) de éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-1H-benz- $\text{f} \int$ indolil) benzólico, que funde a 212-213°C.

Exemplo 7

Ester metílico do ácido p-(1-metil-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-benz $\text{f} \int$ indolil) benzólico.

30 180 mg (5,1 moles) de hidreto de sódio (80% em óleo), são colocados em suspensão em 20 ml de DMF. Acresentam-se, gota a gota, 1,8g (5 moles) do éster preparado no Exemplo 6,

29 ABR. 1986

1 dissolvidos em 5 ml de THF e agita-se até que tenhacessado a
liberação gasosa. Acrescenta-se, em seguida, 0,4 ml (6,4 moles) de iodeto de metilo e agita-se 2 horas à temperatura am-
biente. Despeja-se em água, extrai-se em CH_2Cl_2 , decanta-se
5 a fase orgânica, seca-se em MgSO_4 e evapora-se. O resíduo é
purificado por cromatografia sobre coluna de sílica, eluindo
com uma mistura de diclorometano e de hexano (4/1). Após a
10 evaporação dos solventes, obtém-se 1,4g (78%) de éster metílico do ácido p-(1-metil 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-benz
[f] indolil) benzólico, que funde a 147-148°C.

Exemplo 8

15 Ácido p-(1-metil 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-benz
[f] indolil) benzólico.

15 1,2 g (3,2 moles) do éster obtido no Exemplo 7 são
tratados a refluxo durante 2 horas com 100 ml de soda meta-
nólica 2 N. Aquece-se durante 2 horas a refluxo, evapora-se a
seco, retoma-se em água, acidifica-se a fase aquosa a pH 5 com
20 ácido clorídrico, extrai-se em éter, decanta-se a fase orgânica
seca-se sobre MgSO_4 e evapora-se. O resíduo é triturado em
100 ml de hexano, em seguida é filtrado para dar 1,13g (97%) de
ácido p-(1-metil 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-benz
[f] indolil) benzólico, que funde a 288-289°C.

Exemplo 9

30 Ester metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetra-
metil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzólico.

35 a) 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftol.

54,9 g (300 moles) de 2,5-dicloro-2,5-dimetil hexano
são dissolvidos em diclorometano (500 ml). Acrescenta-se fenol
(28,2g : 300 moles) e, em seguida, cloreto de alumínio (8,0g:
60 moles).

BR 77744S/Cde 52024 Série
-336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 Agita-se energicamente durante 16 horas. Acrescenta-se água
(200 ml) e extraí-se por intermédio de diclorometano (3 x 200
ml). A fase orgânica é, em seguida, lavada com uma solução sa-
turada de bicarbonato de sódio e, em seguida, com uma solução
saturada de cloreto de sódio. Seca-se sobre sulfato de magné-
sio, filtra-se e evaporam-se os solventes.

5 O sólido obtido é lavado com uma mistura composta de
hexano (80%) e de diclorometano (20%) (300 ml). Obtém-se as-
sim 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftoli: 43,5g
(71%), que funde a 142°C.

10 b) 3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftol.

15 O 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftol
(42,86g; 210 moles) é solubilizado no anidrido acético (420
ml).

20 Arrefece-se a -10°C e acrescenta-se ácido acético
(40 ml). Acrescenta-se ácido nítrico fumegante (8,7 ml; 210
moles) em solução numa mistura de anidrido acético (40 ml) e
de ácido acético (40 ml). Agita-se durante uma hora à tempe-
tura ambiente.

25 O meio reaccional é despejado em água (1 litro) +
gelo. O precipitado que se forma é filtrado, lavado com água
retomado por intermédio de declorometano (3 x 200 ml); a
fase orgânica é lavada com uma solução saturada de bicarbona-
to de sódio, e em seguida com água. É seca sobre sulfato de
magnésio, filtrada, e o solvente é evaporado.

30 O sólido obtido é purificado por cromatografia sobre
silica, eluído por uma mistura de diclorometano (50%) e de
hexano (50%).

35 Obtém-se assim 19,6g (37%) de 3-nitro-5,6,7,8-tetra-
hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftol que funde a 139°C.

c) 3-amino-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftol.

O 3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-
naftol: 35,3g; (14 moles) é misturado com metanol (1 litro).

35 Acrescentam-se cerca de duas espátulas de níquel de
Raney lavado em metanol e hidrogénio até ao final da absorção.

1 O precipitado formado é solubilizado por meio da adi-
ção de diclorometano (1 litro).

2 O catalisador é filtrado e os solventes evaporados.

3 Os cristais obtidos são lavados com hexano (2 litros)
4 em seguida filtrados. Obtém-se assim 30,9g (99%) de 3-amino-
5 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftol que funde a
6 225°C.

7 d) Éster metílico do ácido p-/(3-hidroxi-5,6,7,8-te-
8 trahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil) carbamoil/ benzóico.

9 17,5g (80 moles) de 3-amino-5,6,7,8-tetrahidro-
10 5,5,8,8-tetrametil-2-naftol são misturados com o éter etílico
11 (400 ml). Acrescenta-se trietilamina (11,1 ml; 80 moles) e,
12 em seguida, gota a gota, 15,81g; (80 moles) de cloreto de
13 p-metoxi carbomilbenzoílo em solução em éter (200 ml).

14 Agita-se durante 2 horas à temperatura ambiente, em
15 seguida despeja-se o meio reaccional numa mistura de água
16 (500 ml) e de diclorometano (300 ml).

17 Extrai-se a fase aquosa com diclorometano (2 vezes
18 300 ml) e lava-se a fase orgânica com uma solução saturada de
19 cloreto de sódio e, em seguida, seca-se sobre sulfato de ma-
20 gnésio, filtra-se e evapora-se o solvente.

21 O sólido obtido é purificado por cromatografia sobre
22 coluna e eluido por intermédio de diclorometano.

23 Obtém-se assim: 24,38g (80%) do éster metílico do
24 ácido p-/(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-
25 naftil) carbamoil/ benzóico, que funde a 200-210°C.

26 e) Éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-
27 5,5,8,8-tetrametil-2-naftil/2,3-b)oxazolil) benzóico.

28 O éster metílico do ácido p-/(3-hidroxi-5,6,7,8-tetra-
29 hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil-)carbamoil/ benzóico: 23,25g
30 (61 moles), é misturado com xileno (600 ml). Acrescenta-se
31 11,6 g (61 moles) de ácido p. tolueno sulfônico e aquece-se
32 a refluxo, sob agitação, durante 3 horas. O xileno é evapora-
33 do e acrescenta-se água (500 ml) e diclorometano. Acrescen-
34 tam-se à fase aquosa cerca de 300 ml de uma solução saturada

29 ABR. 1988

1 de bicarbonato de sódio e extrai-se por interlédio de dicloro-
metano (3 vezes) 300 ml). A fase orgânica é, em seguida, la-
vada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e, em
seguida e, em seguida, com água.

5 A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio,
filtrada e os solventes evaporados.

Purifica-se o sólido obtido por cromatografia sobre
coluna, eluída por uma mistura de 80% de diclorometano e 20%
de hexano.

10 Obtém-se assim o éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-
-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft[2,3-d]oxazolil)benzóico
12,5g (54%), que funde a 174°C.

Exemplo 10

Ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2- naft[2,3-d]oxazolil) benzóico.

20 O éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-
5,5,8,8,-tetrametil-2-naft[2,3-d]oxazolil) benzóico (7,27g);
20 moles) é misturado com metanol (400 ml). Acrescenta-se a
soda 5N (40 ml) e aquece-se a refluxo durante 1 hora.

25 O metanol é evaporado e acrescenta-se éter etílico
(300 ml) e ácido clorídrico 4N (200 ml). A fase aquosa é ex-
traída com éter (2 x 300 ml) e a fase orgânica é lavada duas
vezes com água e uma vez com uma solução saturada de cloreto
de sódio.

30 A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio,
filtrada, e o solvente é evaporado.

35 A sólido obtido é retomado com hexano (300 ml), fil-
trado e seco. Obtém-se assim: 7,00g (100%) de ácido p-(5,6,7,
8-tetrahidro-5,5,8,8,-tetrametil-2-naftol[2,3-d]oxazolil)
benzóico, que funde a 290°C.

BR 77744S/cde 52024 Série
-336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 Exemplo 11

5 Ácool p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft[2,3-d]oxazolil) benzílico.

10 O éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetra-metil-2-naft[2,3-d]oxazolil) benzóico (2,64g, 7,26 moles) é solubilizado em tetrahidrofurano seco (50 ml), em seguida, adicionado, gota a gota, sobre hidreto de lítio e de alumínio (474 mg; 11,9 moles) em suspensão em tetrahidrofurano seco (50 ml).

15 O meio reaccional é aquecido a refluxo durante 5 horas, arrefecido a 0°C, em seguida hidrolisado por adição, gota a gota, de 30 ml de uma solução de tartrato duplo de sódio e de potássio.

20 O solvente é evaporado e acrescentam-se 300 ml de água e extraído o produto por éter (6 x 200 ml). A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio, em seguida, seca sobre sulfato de magnésio. Após evaporação do solvente, o produto é recristalizado em acetanitrilo. Obtém-se assim: 2,16g (89%) de álcool p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft[2,3-d]oxazolil) benzílico que funde a 200°C.

25 Exemplo 12

30 Aldeído p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft[2,3-d]oxazolil) benzóico.

35 O álcool p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft[2,3-d]oxazolil) benzílico (1,24g; 3,7 moles) é solubilizado em diclorometano (30 ml). Acrescenta-se piridínio clorocromato (1,20g; 5,54 moles) em solução em 8 ml de diclorometano. O meio reaccional é agitado durante duas horas

BR 77744S/Cde 52024 Série
• 336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 à temperatura ambiente, e em seguida, o solvente é evaporado.
O produto é purificado por cromatografia sobre coluna,
eluído por uma mistura composta de éter (80%) e de hexano (20%).
Os solventes são evaporados e o sólido obtido é retomado
5 em hexano, filtrado e seco. Obtém-se assim 920 mg; (75%)
de aldeído p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft
[2,3-d] oxazolil benzólico, que funde a 179°C.

Exemplo 13

10 Etilamina do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetra
metil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzólico.

15 a) cloreto do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-te-
tramatil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzólico.

20 O ácido p-(5,6,7,8,-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-
naft [2,3-d] oxazolil) benzólico (4,57g; 13,1 moles) é coloca-
do em suspensão em diclorometano (200 ml). Acrescenta-se, go-
ta a gota diclohexilamina (2,37g; 13,1 moles) e, em seguida,
evapora-se o diclorometano.

25 O sólido obtido é retomado em éter (500 ml), filtrado
e depois seco. Obtém-se assim o sal de diclohexilamina do
ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d]
oxazolil) benzólico (6,94g; 100%).

30 O sal anterior é solubilizado em diclorometano (100
ml).

35 A solução obtida é arrefecido até 0°C, em seguida,
adiciona-se, gota a gota, cloreto de tionilo (1,55g; 13,1 mo-
les).

30 O meio reaccional é agitado durante 2 horas à temperatu-
ra ambiente. Filtra-se o cloridrato de diclohexilamina for-
mada e evapora-se o diclorometano.

35 O cloreto de ácido bruto assim obtido é utilizado tal
e qual para o prosseguimento da síntese.

BR 77744S/Cde 52024 Série
 336 L'OREAL & retinoides
 Poly-hétérocycliques"

1 b) Etilamida do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzóico.

5 Solubiliza-se etilamina (216 mg; 4,8 moles) em tetrahidrofurano seco (25 ml). Adicionam-se sucessivamente a trietilamina (485mg; 4,8 moles) e, depois, gota a gota, o cloreto de ácido obtido em 13 a) (1,6g; 4,4 moles) em solução em tetrahidrofurano seco (25 ml).

10 O meio reaccional é agitado durante uma hora à temperatura ambiente e depois despejado em ácido clorídrico 2N (200 ml). O produto é extraído por meio de éter (3 X 100 ml) em seguida a fase orgânica é lavada com água (3 vezes) por intermédio de uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio.

15 A solução é filtrada e os solventes evaporados.

20 O sólido obtido é retomado em hexano (300 ml) filtrado e seco.

25 Obtém-se assim a etilamida do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8,-tetrametil-2-naft [2,3 - d] oxazolil) benzóico; 1,07g (65%), que funde a 174°C.

20 Exemplo 14

Morfólico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzóico.

25 Solubiliza-se morfolina (417 mg ; 4,8 moles) é solubilizada em tetrahidrofurano seco (25 ml). Adiciona-se sucessivamente tricetilamina (485 mg; 4,8 moles) e, em seguida, gota a gota, o cloreto do ácido p(5,6,7,8,-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzóico (1,6 g; 4,4 moles) em solução em tetrahidrofurano seco (25 ml).

30 O meio reaccional é agitado durante duas horas à temperatura ambiente e, em seguida, é despejado em ácido clorídrico 4N (200 ml).

35 O produto é extraído com éter (3 X 200 ml), a fase

1 orgânica é lavada com água (3 vezes) e, em seguida, com uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio.

5 A solução é filtrada, os solventes evaporados e o produto purificado por cromatografia sobre sílica, eluído com uma mistura de diclorometano (50%), de éter (20%) e de hexano (30%).

10 Os solventes são evaporados e o sólido obtido é retomado por intermédio de hexano (300 ml).

15 Obtém-se assim o morfolído do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft $\text{f}_2,3 - \text{d}_7$ oxazolil) benzóico:

1,13g (62%), que funde a 193°C.

20 **Exemplo 15**

Ester 2-hidroxietílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft $\text{f}_2,3 - \text{d}_7$ oxazolil) benzóico.

25 Solubiliza-se etileno glicol (298 mg; 4,8 moles) em diclorometano seco (25 ml). Acrescenta-se sucessivamente piridina: 380 mg (4,8 moles) em seguida, gota a gota, o cloreto do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft $\text{f}_2,3 - \text{d}_7$ oxazolil) benzóico (1,6 g; 4,4 moles), em solução em diclorometano seco (25 ml).

30 O meio reaccional é agitado durante 2 horas à temperatura ambiente e, depois, despejado em 200 ml de ácido clorídrico 4N.

35 O produto é extraído por éter (3 X 200 ml). A fase orgânica é lavada com água (3 vezes) e, em seguida, com uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio.

A solução é filtrada e os solventes evaporados.

35 O produto é purificado por cromatografia sobre sílica

BR 77744S/Cde 52024 Série
336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 ca, eluído por uma mistura de diclorometano (70%) e de éter
(30%).

5 Obtêm-se assim 875 mg (51%) de éster 2-hidroxietílico
do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-
- d] oxazolil) benzólico, que funde a 144°C.

Exemplo 16

10 Ester metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] imidazolil) benzólico.

15 a) 2,3-dinitro-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil naftaleno.

19 91,5g (490 moles) de 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil naftaleno são solubilizados em ácido sulfúrico concentrado (365 ml). Arrefece-se o meio a 0°C e adiciona-se sob agitação mecânica, ácido nítrico fumegante (365 ml).

20 Agita-se o meio durante 2 horas à temperatura ambiente e, em seguida, despeja-se sobre gelo.

25 Extrai-se o produto com éter etílico (3 X 1 litro). A fase orgânica é neutralizada por adição de bicarbonato de sódio sólido (+ 300 ml de água) e, em seguida, decantada e seca sobre sulfato de magnésio.

30 A fase orgânica é filtrada, o solvente evaporado, e o sólido obtido é recristalizado em ciclohexano.

35 Obtêm-se assim 80,19g (59%) de 2,3-dinitro-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil naftaleno, que funde a 200°C.

b) 2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil naftaleno.

35 (36,12g ; 130 moles) de 2,3-dinitro-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil naftaleno são solubilizadas em metanol (1 l). Adicionam-se cerca de duas espátulas de Níquel de Raney, lavado em metanol e hidrogénio até ao fim da absorção. O catalisador é filtrado. Os solventes são evaporados e o só-

1 lido obtido, lavado com cerca de 300 ml de hexano.

5 Obtem-se assim: 14,49 g (51%) de 2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil naftaleno, que funde a 185°C.

10 c) Éster metílico do ácido p-[(3-amino-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)carbamoil) benzólico.

15 O 2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil naftaleno (6,55g ; 30 moles) é misturado em éter etílico (170 ml); adiciona-se trietilamina (4,2 ml, 30 moles) e, em seguida, gota a gota, p-cloroformilbenzoato de metilo (5,96g; 30 moles) em solução em éter (70 ml).

20 Agita-se durante 2 horas à temperatura ambiente e, em seguida, despeja-se o meio reaccional numa mistura de água (400 ml) e de diclorometano (400 ml).

25 A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e, em seguida, com uma solução saturada de cloreto de sódio, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e os solventes são evaporados.

30 O sólido obtido é purificado por cromatografia sobre coluna, eluído com um sistema composto por éter etílico (10%) e diclorometano (90%).

35 Obtém-se assim: 3,73g (33%) de éster metílico do ácido p-[(3-amino-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil) carbamoil) benzólico, sob a forma de um sólido branco,

40 d) Éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft- [2,3-d] imidazolil) benzólico.

45 3,65g; (9,6 moles) de éster metílico do ácido p-(-3-amino-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil- carbamoil)benzólico são solubilizados em xileno (200 ml). Adiciona-se ácido p. tolueno sulfônico, monohidrato (1,82g; 9,6 moles) e aquece-se a refluxo, sob agitação, durante uma hora.

50 O xileno é evaporado, acrescenta-se água (300 ml) e 300 ml de uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase aquosa é extraída com diclorometano (3 X 300 ml) e a fase orgânica é lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se evapora-se os sol-

BR 77744S/Cde 52024 Série
336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 ventes e purifica-se o sólido obtido por cromatografia sobre coluna, eluído por uma mistura composta de diclorometano (95%) e éster etílico (5%).

5 Obtêm-se assim: 2,7 g (78%) de éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft \lceil 2,3-d \backslash imidazolil) benzólico, que funde a 270-275°C (decomposição).

Exemplo 17

10 Ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft \lceil 2,3-d \backslash imidazolil) benzólico.

15 1,52g ; (4,2 moles) de éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft \lceil 2,3-d \backslash imidazolil) benzólico são misturados com metanol (300 ml).

Adiciona-se uma solução de soda 5N (8,4 ml) e aquece-se a refluxo durante 24 horas.

20 O metanol é evaporado, em seguida o pH é ajustado a 5 por adição de ácido clorídrico 1N.

Extrai-se o produto com éter (5 X 400 ml), lava-se a fase orgânica com água (2 X 500 ml) e, em seguida, com uma solução saturada de cloreto de sódio (2 X 300 ml).

25 A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e os solventes evaporados.

Retoma-se o sólido obtido em hexano (300 ml), filtra-se e seca-se em estufa.

30 Obtêm-se assim : 920 mg (63%) de ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft \lceil 2,3 - d \backslash imidazolil) benzólico, que funde a 250°C (decomposição).

Exemplo 18

35 2-(4-metil) fenil-5,6,7,8-tetrahidro - 5,5,8,8-tetrametil-naft \lceil 2,3 - d \backslash imidazola.

BR 77744S/Cde 52024 Série
-336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 a) N-(3-amino-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8-tetrametil-2-naftil)-4-metilbenzamida.

5 4g (18 moles) de 2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil naftaleno são colocados em suspensão em éter (100 ml). Adiciona-se trietilamina (2,55 ml), 18,3 moles), em seguida 2,85 g; (18,3 moles) de cloreto de metil-4 benzoi-10 lo em solução em éter (50 ml).

10 Agita-se durante 1 hora, adiciona-se água (300 ml) e diclorometano (300 ml). A fase aquosa é extraída com dicloro-15 metano (2 X 300 ml) e a fase orgânica lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio.

15 Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtra-se e evaporam-se os solventes.

20 O produto é purificado por cromatografia sobre coluna, eluído com uma mistura de éter (10%) e de diclorometano (90%).

Obtém-se assim (2,75g; 45%) de N-(3-amino-5,6,7,8-tetra-25 hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-4-metilbenzamida, que funde a 180°C.

b) 2-(4-metil) fenil-5,6,7,8-tetrahidro - 5,5,8,8-tetra-20 metil-naft /2,3-d/ imidazola.

25 (2,72g ; 8,1 moles) de N-3-amino-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-4-metilbenzamida são misturados com xileno (150 ml). Adiciona-se ácido p. tolueno sulfônico (1,54g; 8,1 moles) e aquece-se a refluxo durante 2 horas. O xileno é evaporado e adiciona-se água (300 ml) e diclorometano (300 ml).

30 A fase aquosa é extraída com diclorometano, a fase orgânica lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca em sulfato de magnésio, filtrada e os solventes, evaporados.

O produto é purificado por cromatografia sobre a coluna, eluído com uma mistura de éter (10%) e hexano (90%).

Obtém-se assim (1,78g ; 69%) de 2-(4-metil) fenil-5,6,7,8-tetrahidro - 5,5,8,8-tetrametil-naft /2,3 - d/ imidazola.

1 Exemplo de Formulações

A - Via Oral

5 1) Comprimido de 0,2g

Acido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8-tetrametil-2-nafto [2,3 - b] tienil) benzólico.....	0,0001g
Fosfato bicálcico.....	0,020g
10 Silica	0,020g
Lactose	0,030g
Talco	0,010g
Estereato de magnésio	0,005g
15 Amido q.b.	0,200g

Neste exemplo, pode substituir-se o composto activo pelo seu éster metílico.

20 2) Cápsula de 0,4 que contém:

Acido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8-tetrametil-nafto [2,3 - b] furan-2-il) benzólico.....	0,0002g
Glicerina	0,200g
25 Sacarose.....	0,050g
Polietileno Glicol 400	0,050g
Agua purificada q.b.	0,400g

30 A cápsula é composta por gelatina, glicerina, dióxido de titânio e água.

29 ABR. 1988

1

3) Gel de 0,5g contendo:

5

Morfólico do ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-	
5,5,8,8-tetrametil-2-naft[2,3-d]oxazolil)benzólico	
.....	0,0005g
Amido de milho	0,150g
Estereato de magnésio	0,250g
Sacarose q.b.	0,500g

10

O pó é acondicionado num gel composto de gelatina e TiO_2 .

Via Tópica

15

1) Unguento

20

a) Ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8,- tetrametil-2-naft[2,3-d]oxazolil) benzólico.	0,0001g
Alcool estearílico	3,000g
Lanolina	5,000g
Vaselina	15,000g
Agua destilada q.b.	100,000g

25

b) Ácido p-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8,- tetrametil-2-1H-benz[f]indolil) benzólico.....	0,0005g
Alcool estearílico.....	3,000g
Lanolina	5,000g
Vaselina	15,000g
Agua destilada q.b.....	100,000g

30

35

29 ABR 1988

1

2) Gel

5

Éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetra-
hidro-5,5,8,8-tetrametil-nafto[2,3-b]furan-2-il) benzóico 0,0005g

10

Hidroxipropil celulose, vendida pela So-
ciedade Hercules sob o nome de "Klucel
HF" 2,000g

15

Água/etanol (50:50) q.b..... 100,000g

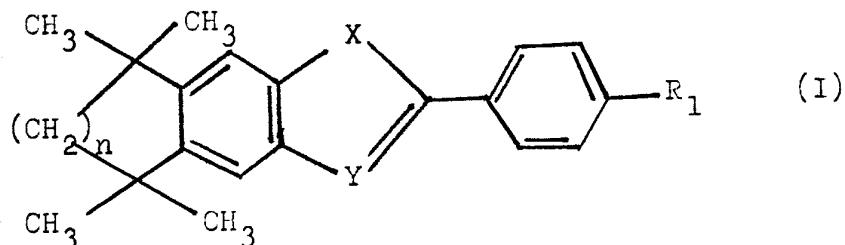
O depósito do primeiro pedido para o invento acima
descrito foi efectuado em França em 30 de Abril de 1987 sob
o nº. 87 06152.

25

20 - REIVINDICAÇÕES -

1a. - Processo para a preparação de compostos hetero-
cíclicos policíclicos, de fórmula geral:

35



1 em que:

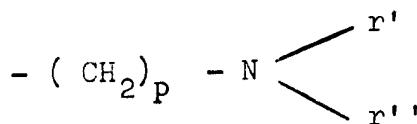
n é 1 ou 2

 R_1 representa:

(i) um radical alquilo inferior

(ii) $-CH_2OH$ ou (iii) $-C\begin{matrix} \parallel \\ O \end{matrix}R_2$ representado R_2 :

(a) um átomo de hidrogénio

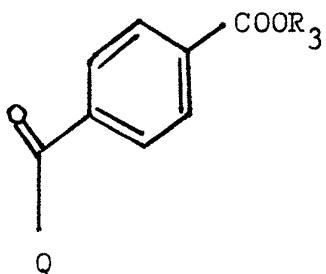
(b) o radical $-N\begin{matrix} r' \\ \diagup \\ r'' \end{matrix}$ ou (c) o radical $-OR_3$, representando R_3 um átomo de hidrogénio, um radical alquilo possuindo de 1 a 20 átomos de carbono, um radical mono ou poli-hidroxi-alquilo, um radical arilo ou oralquilo eventualmente substituído(s) ou um resíduo de açucar ou representa ainda o radical:

sendo p 1, 2 ou 3

representando r' e r'' um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior, um radical mono-hidroxi-alquilo ou polihidroxi-alquilo, um radical arilo eventualmente substituído, um resíduo de amino-ácido ou de açucar aminado ou ainda, quando tomados em conjunto, formam um heterociclo,X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, SO, SO_2 ou o radical $-NR_4$, eY representa CR_4 ou um átomo de azotorepresentando R_4 um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo inferior e dos sais respectivos, caracterizado por se fazer reagir um derivado de ácido carboxílico aromático de fórmula:

BR 77744S/Cde 52024 Série
336 L'OREAL "Reitinoides
Poly-hétérocycliques"

1

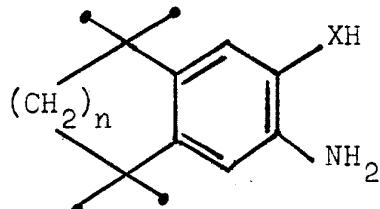


5

em que:

Q representa OH ou CR e R₃ é tal como se definiu atrás, com exceção do átomo de hidrogénio, quer com um derivado aromático diamino, hidroxiamino ou tioamino de fórmula:

15



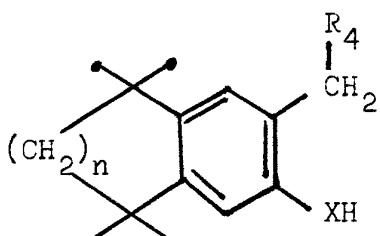
20

em que:

n é 1 ou 2 e X representa NH, O ou S

e se proceder a uma reacção de ciclização desidratante em presença de um catalisador ácido, (b) quer com um derivado de fórmula:

25



30

em que:

n é 1 ou 2, R₄ é tal como se definiu atrás e X representa NH, O ou S,

35

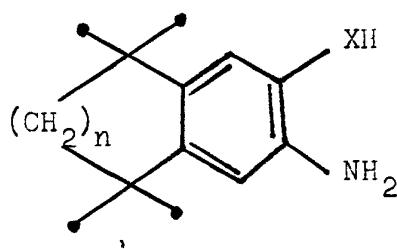
29 ABR. 1988

1 e se proceder a uma bromação do composto obtido e, em seguida
5 se ciclizar, de acordo com as condições da reacção de Wittig
ou Wittig-Horner o derivado intermediário portador de um agru-
pamento fosfônico ou fosfinilo e, eventualmente, um transfor-
5 mar, de acordo com processos convencionais, os referidos com-
postos obtidos, tendo em vista obter qualquer um dos outros
significados do radical R_1 .

10 2^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por a reacção de ciclização desidratante se
efectuar na presença de um ácido sulfônico, tal como o ácido
p-tolueno-sulfônico num solvente inerte tal como o tolueno ou
o xileno.

15 3^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por a reacção de bromação se efectuar na presen-
ça de N-bromo-succinimida em benzeno ou em tetracloreto de
carbono.

20 4^a. - Processo de acordo com as reivindicações an-
teriores, caracterizado por se utilizarem compostos interme-
diários de síntese que correspondem à fórmula geral seguinte:



em que:

30 n é 1 ou 2

e X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre ou
o radical NR_4 , representando R_4 um átomo de hidrogénio ou um
radical alquilo inferior.

35 5^a. - Processo de acordo com a reivindicação 4,
caracterizado por os compostos serem seleccionados do grupo
que consiste em:

29 ABR. 1988

1 -2,3-diamino-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametilnaftaleno,
-3-amino-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftol.

5 6^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por se obter um composto em que o radical alqui-
lo inferior possui 1 a 4 átomos de carbono tal como os radicais
metilo, etilo, isopropilo, butilo e ~~terciobutilo~~.

10 7^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por se obter um composto em que o radical mono-
hidroxialquilo é um radical que possui 2 a 4 átomos de carbo-
no, tal como os radicais 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo
e 2-hidroxi-2-etoxi-etilo.

15 8^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por se obter um composto em que o radical poli-
hidroxialquilo possui 3 a 6 átomos de carbono e 2 a 5 grupos
hidroxilos tal como os radicais 2,3-di-hidroxi-propilo, 2,3-
4-tri-hidroxi-butilo, 2,3,4,5-tetra-hidroxi-pentilo ou o re-
síduo do penta-eritritol.

20 9^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por se obter um composto em que o radical arilo
é um radical fenilo eventualmente substituído por um átomo de
halogéneo, um grupo hidroxi, uma função nitro ou um radical
alquilo inferior.

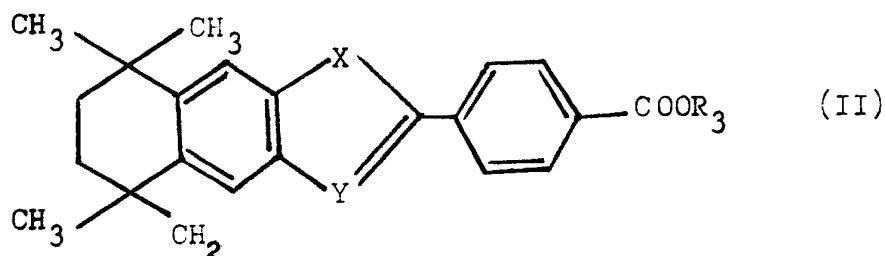
25 10^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por se obter um composto em que os radicais r'
e r'' , tomados em conjunto, formam um radical heterocíclico
tal como os radícias piperidino, piperazino, morfolino, pir-
rolidino ou 4-(2'-hidroxi-etyl) piperazino.

30 11^a. - Processo de acordo com qualquer das reivin-
dicações anteriores, caracterizado por os compostos obtidos
corresponderem à formula geral seguinte:

29 ABR 1988

1

5



em que:

10 R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo inferior,

X representa um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, ou o radical NR_4 ,

15 Y representa CR_4 ou um átomo de azoto, representando R_4 um átomo de hidrogénio ou o radical metilo.

12a. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por os compostos obtidos serem seleccionados de entre o grupo constituido por:

- éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetra-metil-2-nafto [2,3-b] furil) benzóico,
- ácido p-(5,6,7,8)-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-nafto [2,3 - b] furil) benzóico,
- éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-nafto [2,3-b] tienil) benzóico,
- ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-nafto [2,3-b] tienil) benzóico,
- ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-1H-benz [f] indolil) benzóico,
- éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetra-metil-2-1H-benz [f] indolil) benzóico,
- éster metílico do ácido p-(1-metil 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-benz [f] indolil) benzóico,
- ácido p-(1-metil 5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-benz [f] indolil) benzóico,

35

- 1 - éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzóico,
- ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzóico,
- 5 - álcool p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzílico,
- aldeído p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzóico,
- etilamida do ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetra-
- 10 metil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzóico,
- morfolida do ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzóico,
- éster 2-hidroxi-etílico do ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-
- 15 5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] oxazolil) benzóico,
- éster metílico do ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] imidazolil) benzóico,
- ácido p-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naft [2,3-d] imidazolil) benzóico, e
- 2-(4-metil)fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil
- 20 [2,3-d] imidazol.

13^a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se misturar um veículo apropriado para uma administração por via enteral, parenteral rectal, tópica ou ocular com pelo menos um composto de fórmula geral (I) quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 12.

14^a. - Processo de acordo com a reivindicação 3 caracterizado por a composição obtida poder ser administrada numa dose diária de 0,01 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ a 1 mg/Kg de peso corpóreo.

15^a. - Processo de acordo com a reivindicação 14 caracterizada por se incluir o composto activo de fórmula geral (I) numa concentração compreendida entre 0,00001 a 0,01% em peso.

59.787

BR 77744S/Cde 52024 Série
336 L'OREAL "Retinoides
Poly-hétérocycliques"

1 16a. - Processo para a preparação de uma composição
cosmética, caracterizado por se incorporar um composto de for-
mula geral (I) numa concentração compreendida entre 0,00001 e
0,01% em peso.

5

Lisboa, 29 ABR 1988

10

Por CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES
(CIRD)

15

ref' O AGENTE OFICIAL

20

25

30

35