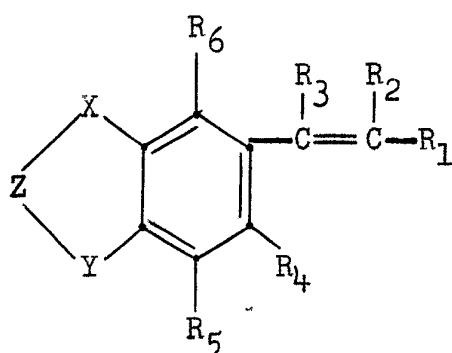


F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. SOCIETE ANONYME

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TETRA-HIDRONAFTALENO E INDANO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM"

MEMÓRIA DESCRIPTIVA:

A presente invenção diz respeito a novos derivados de tetrahidronaftaleno e indano, de fórmula geral,



I

na qual,

os símbolos X e Y representam, cada um, um grupo

$-\text{CH}_2-$ ou $\text{C}(\text{CH}_3)_2$;

o símbolo Z representa um grupo CO ou um grupo de fórmula geral $-\text{CHR}_8$, CR_8OR_7 , $-\text{CHR}_8-\text{CHR}_8-$, $-\text{CHOR}_7-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-\text{CHOR}_7$ ou $-\text{CHOR}_7-\text{CHOR}_7-$

em que o símbolo R_7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou acilo e o símbolo R_8 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, com a condição de quando se encontram presentes vários grupos representados pelos símbolos R_7 e R_8 , estes poderem ser diferentes;

o símbolo R_1 representa um grupo heterocíclico monocíclico penta- ou hexagonal, comportando um átomo de carbono substituído por um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, aciloxi, nitro, hidroxi, aminô, alquil(inferior)-amino ou di-alquil(inferior)-amino e/ou um grupo $-NH-$ do núcleo substituído por um grupo alquilo inferior;

os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo inferior ou trifluorometilo, com a condição de um deles representar um grupo trifluorometilo ou alquilo inferior;

os símbolos R_4 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo ou alcoxi; e o símbolo R_6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou um grupo de fórmula geral $-OR_7$, em que o símbolo R_7 tem o significado definido antes.

A expressão "inferior" diz respeito a grupos com 1 a 6 átomos de carbono. Os grupos alquilo e alcoxi podem ser de cadeia simples ou ramificada, tais como, grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo sec. e grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi e butoxi sec., respectivamente. Os grupos alquilo e alcoxi representados pelos símbolos R_4 e R_5 contêm, de preferência, até 10 átomos de carbono, tais como, grupos octilo, nonilo, decilo e 2,2-dimetiloctilo e grupos octiloxi, noniloxi, deciloxi e 2,2-dimetiloctiloxi, respectivamente. Exemplos de grupos aciloxi são os grupos alcanoíloxi, de preferência, grupos alcanoíloxi inferiores, tais como os grupos acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, pivaloíloxi e caproíloxi; ou grupos

aroíloxi, tais como, benzoíloxi, p-nitrobenzoíloxi e toluoíloxi; ou, grupos aralcanoíloxi, tais como, grupo fenilacetoxi. Os átomos de halogéneo incluem: flúor, cloro, bromo e iodo. O grupo heterocíclico representado pelo símbolo R_1 pode conter átomos de oxigénio, azoto e/ou enxofre, como heteroátomos. Exemplos de tais grupos são: os grupos piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo e tiazolilo.

Exemplos de grupos heterocíclicos representados pelo símbolo R_1 são: grupo piridilo, especialmente 4-piridilo; pirimidinilo, especialmente 2- e 4-pirimidinilo; tienilo; furilo; oxazolilo, especialmente 5-oxazolilo; isoxazolilo, especialmente 5-isoxazolilo; tiazolilo, especialmente 5-tiazolilo; pirrolilo, especialmente 2-pirrolilo; imidazolilo, especialmente 5-imidazolilo; e pirazolilo, especialmente 5-pirazolilo. Como se indicou, o grupo heterocíclico representado pelo símbolo R_1 pode ter um átomo de carbono, substituído por um dos grupos mencionados antes e/ou pode ter um grupo -NH- do núcleo substituído por um grupo alquilo inferior, isto é, os substituintes podem estar presentes em um ou mais átomos de carbono ou em um grupo -NH- do grupo heterocíclico, sendo o substituinte, neste último caso, um grupo alquilo inferior. Exemplos de tais grupos heterocíclicos substituídos representados pelo símbolo R_1 , são: grupo 4-piridilo (3-substituído), grupo 3-piridilo (2,4-di-substituído), grupo 2-pirrolilo (1-substituído) e grupo imidazolilo (1,4-di-substituído).

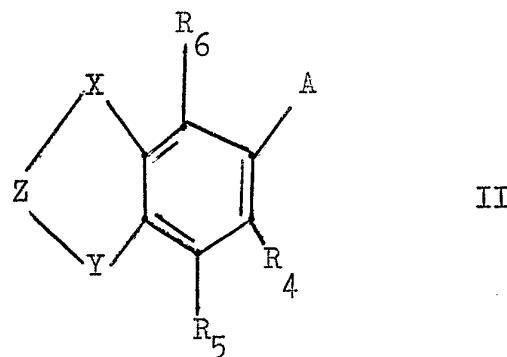
Os compostos de fórmula geral I podem existir como isómeros cis ou trans ou como misturas isoméricas cis ou trans. Em geral, preferem-se os compostos trans dos compostos de fórmula

geral I.

Dos compostos de fórmula geral I, preferem-se além disso, aqueles em que os símbolos X e Y representam, cada um, um grupo $>C(CH_3)_2$ e o símbolo Z representa um grupo $-CH_2-CH_2-$. O símbolo R_1 representa, de preferência, um grupo heterocíclico não-substituído. Com respeito aos substituintes representados pelos símbolos R_2 e R_3 , prefere-se um átomo de hidrogénio para o símbolo R_2 e um grupo alquilo inferior, especialmente, metilo, para o símbolo R_3 . O símbolo R_4 representa, de preferência, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ou alcoxi, com até 10 átomos de carbono. Os símbolos R_5 e R_6 representam, de preferência, cada um, um átomo de hidrogénio.

A presente invenção diz respeito, também a um processo de preparação de compostos de fórmula geral I, a composições farmacêuticas baseadas nos compostos de fórmula geral I, à utilização de compostos de fórmula geral I no tratamento e profilaxia de neoplasmas e dermatoses, assim como, à utilização de compostos de fórmula geral I na preparação de composições farmacêuticas para o tratamento e profilaxia de tais doenças.

Os compostos de fórmula geral I podem preparar-se de acordo com a presente invenção, fazendo reagir um composto de fórmula geral:



com um composto de fórmula geral:



nas quais,

o símbolo A representa um grupo de fórmula geral:

$-\text{CH}(\text{R}_3)\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Y}^-$ ou $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{P}(\text{O})(\text{OAlq})_2$ e o símbolo B representa um grupo de fórmula geral: $\text{R}_{21}-\text{CO}-$; ou

o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $\text{R}_{31}-\text{CO}-$ e

o símbolo B representa um dos grupos de fórmula geral:

$-\text{CH}(\text{R}_2)\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Y}^-$ ou $-\text{CH}(\text{R}_2)\text{P}(\text{O})(\text{OAlq})_2$ ou $-\text{CH}(\text{R}_{21})\text{MgHal}$; ou

o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $-\text{CH}(\text{R}_{31})\text{MgHal}$

e o símbolo B representa um grupo de fórmula geral $\text{R}_2-\text{CO}-$;

em que, nas fórmulas anteriores, o símbolo Q representa um grupo arilo; o símbolo Y⁻ representa o anião de um ácido orgânico ou inorgânico; o símbolo Alq representa um grupo alquilo inferior; o símbolo Hal representa um átomo de halogéneo; os símbolos R₂₁ e R₃₁ representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo trifluorometilo ou alquilo inferior; e os símbolos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, Y e Z têm os significados, definidos antes,

em consequência do que, se se desejar, se reduz um substituinte nitro, presente em um grupo representado pelo símbolo R₁, para se obter um grupo amino, eventualmente, mono- ou dialquilado; se saponifica um grupo aciloxi, representado pelo símbolo R₇ ou um grupo substituinte aciloxi presente em um grupo representado pelo símbolo R₁; se reduz um grupo carbonilo presente em um grupo representado pelo símbolo Z para se obter um grupo hidroxi e, eventualmente, se alquila ou acila um grupo hidroxi representado pelo símbolo R₇ ou um substituinte hidroxi presente em um grupo repre-

sentado pelo símbolo R_1 ou Z.

A reacção dos compostos de fórmula geral: II e do composto de fórmula geral R_1-B pode efectuar-se de acordo com os métodos conhecidos de Wittig, Horner ou da reacção de Grignard.

No caso da reacção de Wittig, isto é, com a utilização de um composto de fórmula geral II com o símbolo A representado pelo grupo de fórmula geral $-CH(R_3)P^+(Q)_3Y^-$ ou de um composto de fórmula geral: R_1-B em que o símbolo B representa um grupo de fórmula geral $-CH(R_2)P^+(Q_3)Y^-$, os componentes reagem um com o outro na presença de um agente de ligação ácido, por exemplo, na presença de uma base forte, tal como butillítio, hidreto de sódio ou o sal sódico de dimetilsulfóxido, mas especialmente na presença de um óxido de etileno substituído, eventualmente, por um grupo alquilo inferior, tal como, óxido de 1,2-butileno, eventualmente no seio de um dissolvente, por exemplo, em um éter, tal como, éter dietílico ou tetrahidrofurano ou no seio de um hidrocarboneto aromático, tal como, benzeno, a uma temperatura situada na escala entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição da mistura reaccional.

Dos vários iões Y^- de ácidos inorgânicos, preferem-se o ião cloreto, o ião brometo ou o ião hidrossulfato e dos iões de ácidos orgânicos prefere-se o ião tosiloxi. O grupo arilo, representado pelo símbolo Q, é de preferência, um grupo fenilo ou um grupo fenilo substituído, tal como, p-tolilo.

No caso da reacção de Horner, isto é, com a utilização de um composto de fórmula geral II em que o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $-CH(R_3)-P(O)(OAlq)_2$ ou de fórmula geral R_1-B em que o símbolo B representa um grupo de fórmula geral

$-\text{CH}(\text{R}_2)-\text{P}(0)(\text{OAlq})_2$, condensam-se os componentes com a ajuda de uma base e, de preferência, na presença de um dissolvente orgânico inerte, por exemplo, com a ajuda de hidreto de sódio em benzeno, tolueno, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano ou 1,2-dimetoxietano, ou também com a ajuda de um alcoolato de sódio em um alanol, por exemplo, metilato de sódio em metanol, a uma temperatura que se situa na escala entre 0°C e o ponto de ebulição da mistura reaccional.

Os grupos alcoxi OAlq são, especialmente, grupos alcoxi inferiores com 1 a 6 átomos de carbono, tal como, os grupos metoxi ou etoxi.

A reacção de um composto de fórmula geral II em que o símbolo A representa um grupo de fórmula geral $-\text{CH}(\text{R}_{31})\text{MgHal}$ ou de fórmula geral R_1-B em que o símbolo B representa um grupo de fórmula geral $-\text{CH}(\text{R}_{21})\text{HgHal}$, pode efectuar-se de maneira conhecida per se, nas condições de uma reacção de Grignard, por exemplo, no seio de um éter, tal como, éter dietílico ou tetrahidrofurano, à temperatura ambiente e subsequente clivagem, em água, com agentes acidificantes, por exemplo, com ácidos orgânicos, tais como, ácido p-toluenossulfónico.

Os compostos de fórmula geral I que contêm um substituinte amino no grupo heterocíclico, preparam-se convenientemente por intermédio dos compostos azotados correspondentes. Um grupo azotado, presente em um composto de fórmula geral I, pode converter-se em um grupo amino, de uma maneira conhecida per se, por meio de redução, por exemplo, com hidrogénio nascente. Um grupo amino, presente em um composto de fórmula geral I, pode ser mono- ou di-alquilado, de uma maneira conhecida per se, por exemplo,

por meio de tratamento com agentes alquilantes, tais como, halogenetos de alquilo ou sulfatos de alquilo ou por meio de alquilação redutora com aldeídos, tais como, formaldeído ou acetaldeído e cianoborohidreto de sódio. A redução de um grupo carbo nilo, presente no grupo representado pelo símbolo Z, tal como, a alquilação e acilação de grupos hidroxi podem efectuar-se, também, de uma maneira conhecida per se. Por exemplo, um grupo carbonilo pode reduzir-se a um grupo hidroxi por meio de tratamento com agentes redutores, tais como, borohidreto de sódio.

Como se indicou, os compostos de fórmula geral I podem existir sob a forma cis ou trans. No processo presente, obtém-se principalmente sob a forma trans. Os componentes cis que se podem obter, podem separar-se, se se desejar, de uma maneira conhecida per se.

Os materiais iniciais de fórmula geral II e de fórmula geral R₁-B, cuja preparação não é conhecida ou não está descrita a seguir, podem preparar-se por analogia com métodos conhecidos ou com métodos descritos a seguir.

Os compostos de fórmula geral I são activos sob o ponto de vista terapêutico. Em particular, possuem actividade anti-se borreica, anti-queratinosa, anti-neoplásica e anti-alérgica/anti-inflamatória, que se pode demonstrar utilizando os ensaios experimentais descritos adiante:

- A) A actividade anti-queratinosa pode determinar-se no focinho do murganho em experiência, de acordo com o processo seguinte. A pele do focinho do murganho caracteriza-se pela presença utrículos, cheios de queratina, da epiderme e quistos subcutâneos, ambos derivados dos folículos pilosos. A administração de

retinóides conduz a uma hiperproliferação da epiderme e da camada epitelial dosutrículos. O espessamento da epiderme e a redução da dimensão dosutrículos conduzem a uma normalização da estrutura alterada da camada epitelial. A aplicação tópica, diária, de 0,1 ml/cm² na pele do focinho do murganho, de uma solução em acetona a 3 % de um composto activo da presente experiência, durante um período de 3 semanas ou a administração oral, três vezes por semana, em óleo de amendoim, durante um período de 3 semanas, conduzem a uma proliferação significativa da epiderme e a uma notável redução dosutrículos, cheios de queratina.

B) A actividade na prevenção de tumores da mama, induzidos quimicamente, pode determinar-se de acordo com o processo seguinte. Conservam-se ratos fêmeas Sprague-Dawley, em condições de temperatura e luz controladas, com livre acesso à água para beber e a alimentos. A cada rato, com a idade de 50 dias, administra-se, por meio de uma sonda, 15 mg de dimetilbenzoantraceno, dissolvidos em óleo de amendoim. O tratamento com os compostos da experiência começa 1 dia após a administração do carcinogéneo. Registam-se os pesos dos corpos dos animais de experiência e palpam-se os tumores, semanalmente e medem-se com um nónio calibrador. Calculam-se os volumes de acordo com a fórmula $\frac{D}{2} \cdot d^2$, na qual, o símbolo D representa o diâmetro maior do elipsóide tumoral e o símbolo d representa o diâmetro menor do elipsóide tumoral. Após 11 semanas, termina a experiência e faz-se a avaliação. Em esta experiência, utilizam-se, como aditamento aos 30 animais de controlo, que recebem, exclusivamente alimentação normal, os seguintes dois grupos de animais de experiência:

1. 33 ratos aos quais se administram, diariamente, 30 mg/kg do composto a ensaiar, misturado com a alimentação.
 2. 36 ratos aos quais se administra, diariamente, 90 mg/kg do composto a ensaiar, misturado com a alimentação.
- C) Além disso a actividade nos tumores pode determinar-se no condrosarcoma transplantável do rato, de acordo com o método seguinte. O tumor sólido de um animal dador é cortado em camadas delgadas com que se faz uma suspensão em tampão de fosfato / solução de cloreto de sódio. 0,5 ml de 30 % da suspensão tumoral são implantados, subcutaneamente, em ratos albinos.

Dividem-se os ratos transplantados em grupos experimentais de 8 animais. Os compostos da experiência são suspensos em óleo de amendoim e administrados, oralmente, cinco vezes por semana, durante 24 dias. Excisam-se os tumores e pesam-se no 24º dia. Os resultados são expressos pelo cociente C/T que se calcula, como se segue:

$$C/T = \frac{\text{peso médio do tumor de controlo}}{\text{Peso médio do tumor tratado}}$$

D) A actividade anti-metaplásica pode determinar-se também, em ratos, de acordo com o método seguinte. Ratos fêmeas Holtzman, pesando aproximadamente 100 g cada um são ovariectomizados, usando Thiogenal como anestésico, após um período de adaptação de 8 dias e utilizam-se, na experiência, após mais 14 dias. Em cada caso, colocam-se dois animais em uma gaiola com livre acesso a alimentos que contêm, aproximadamente, 2000 UI de vitamina A, determinada analiticamente. Antes da administração oral do composto da experiência, tratam-se os animais, subcutaneamente,

todos os dias, durante 6 dias sucessivos, com 1 µg de benzoato de estradiol e 250 µg de propionato de testosterona, dissolvidos em 0,1 ml de óleo de sésamo. A administração parentérica da hormona conduz à formação de uma nítida camada granulosa na zona vaginal, isto é, conduz a uma metaplasia escamosa. Dois dias após a administração oral do composto a ensaiar, verifica-se novamente o resultado da reacção no epitélio vaginal. Utiliza-se o método da área, de acordo com Behrens e Karber, para calcular as doses médias eficazes.

E) Determinou-se a actividade dos compostos de fórmula geral I sobre a secreção sebácea, nos ratos, de acordo com o processo seguinte. Castraram-se ratos machos, com aproximadamente 50-60 g de peso corporal e com a idade 21-22 dias. Uma semana após esta operação, lavaram-se os ratos em uma solução purificadora com a finalidade de eliminar o sebo que foi excretado antes do período experimental. A um grupo de ratos, apenas se administraram os ingredientes utilizados como veículos. Um outro grupo de ratos também recebeu, simultaneamente, 100 µg de propionato de testosterona em 0,2 ml de óleo de sésamo, por rato e por dia. A um outro grupo de ratos administraram-se subcutaneamente, diariamente e por rato, 100 µg de propionato de testosterona em 0,2 ml de óleo de sésamo e os compostos da experiência administraram-se oralmente, em várias doses, em 0,2 ml de glicolpropileno. Trataram-se os ratos, assim, durante 14 dias. No 15º dia, removeu-se o sebo da superfície da pele e a pele, por meio de imersão de todo o corpo dos animais da experiência em um determinado volume de acetona e banhando-os, durante 2 minutos. Evaporou-se uma parte alíquota do banho dissolvente e determinou-se gravimetrica

mente o resíduo sólido. A inibição do aumento, estimulado pela testosterona, da secreção serosa, em comparação com os valores correspondentes dos ratos tratados apenas com propionato de testosterona foi utilizada como medida para a actividade.

Os compostos de fórmula geral I podem utilizar-se na terapêutica tópica e sistémica de neoplasmas benignos e malignos, nas lesões pré-malignas e também na profilaxia tópica e sistémica das citadas situações.

Além disso, são úteis para a terapêutica tópica e sistémica do acne, psoríase e outras dermatoses que se acompanham de uma cornificação intensificada ou, patologicamente, alterada, assim como para situações inflamatórias e, dermatologicamente alérgicas. Ainda, os compostos de fórmula geral I podem utilizar-se também no controlo das alterações da membrana mucosa com alterações metaplásicas, inflamatórias ou degenerativas.

As composições farmacêuticas podem administrar-se por via entérica, parentérica ou tópica. Para a administração entérica, são apropriadas por exemplo, composições sob a forma de comprimidos, cápsulas, drageias, xaropes, suspensões, soluções e supositórios. As preparações sob a forma de infusão ou soluções injetáveis são apropriadas para administração parentérica.

As doses em que se administram as composições podem variar de acordo com o modo de utilização e a via de administração, assim como, de acordo com as necessidades dos doentes. Em geral, as doses diárias de cerca de 0,1-50 mg/kg de preferência 1-15 mg/kg, são tomadas em consideração para os adultos.

As preparações podem administrar-se em dose única ou em várias doses. As cápsulas que contêm cerca de 5-200 mg de ingredi-

ente activo, são uma forma preferida de administração.

As preparações podem conter aditivos inertes ou activos sob o ponto de vista farmacodinâmico. Os comprimidos ou granulados, por exemplo, podem conter uma série de agentes de ligação, materiais de enchimento, substâncias veículares ou dissolventes. As preparações líquidas podem apresentar-se, por exemplo, sob a forma de uma solução esterilizada que seja miscível com a água. As cápsulas podem conter material de enchimento ou um agente de ~~endurecimento~~, em conjunto com o ingrediente activo. Além disso, correctivos do sabor, assim como as substâncias utilizadas habitualmente como agentes preservantes, estabilizantes, retentores de humidade e emulsionantes, sais para variação da pressão osmótica, tampões e outros aditivos, podem estar também presentes.

As substâncias veículares e os dissolventes previamente mencionados, podem ser substâncias orgânicas ou inorgânicas, por exemplo, água, gelatina, lactose, amido, esteearato de magnésio, talco, goma arábica, polialquilenoglicóis e produtos similares. É um pré-requisito que todos os adjuvantes utilizados na preparação das composições não sejam tóxicos.

Para aplicação tópica, os ingredientes activos utilizam-se, convenientemente, sob a forma de pomadas, tinturas, cremes, soluções, loções, aerossois, suspensões e produtos similares. Preferem-se as pomadas e os cremes, assim como as soluções. Estas preparações, indicadas para uso tópico, podem preparar-se por meio de mistura dos compostos de fórmula geral I, como ingredientes activos, com substâncias veículares sólidas ou líquidas inertes, não tóxicas, que são habituais em tais preparações e

que são apropriados para o tratamento tópico.

Para a aplicação tópica, deve utilizar-se cerca de 0,1-5 %, de preferência, 0,3-2 % de soluções, assim como cerca de 0,1-5 %, de preferência, cerca de 0,3-2 % de pomadas ou cremes.

Se se desejar, as composições farmacêuticas podem conter um agente anti-oxidante, por exemplo, tocifenol, N-metil- γ -tocoferamina, hidroxianisol butilado ou hidroxitolueno butilado.

O exemplo seguinte ilustra a presente invenção. As temperaturas são dadas em graus Celsius.

Exemplo

Faz-se uma suspensão de 378 g de brometo de γ -(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)etil γ -trifenilfosfônio em 4 litros de óxido de butileno. Após a adição de 51 ml de 4-piridinocarbaldeído, ferve-se a mistura, à temperatura de refluxo, durante 1,5 hora. Após arrefecimento, evapora-se a maioria do dissolvente em um vácuo com jacto de água, verte-se o resíduo em 1,5 litro de uma mistura metanol/água (proporção 6:4) e extraí-se, repetidamente, com hexano. Lava-se a fase orgânica, três vezes, com água e depois da secagem sobre sulfato de sódio, evapora-se. Após cromatografia rápida (agente de eluição: hexano/éter = 2:1) e recristalização no seio de hexano, obtiveram-se 216 g de 4- γ -(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil γ -piridina, sob a forma de cristais incolores, com ponto de fusão entre 84-85°.

Por processo análogo, obteve-se:

3- \angle (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil β piridina, ponto de fusão 93-95°,

2- \angle (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil β piridina, ponto de fusão 77-79°,

2- \angle (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil β tiofeno, ponto de fusão 52-54°,

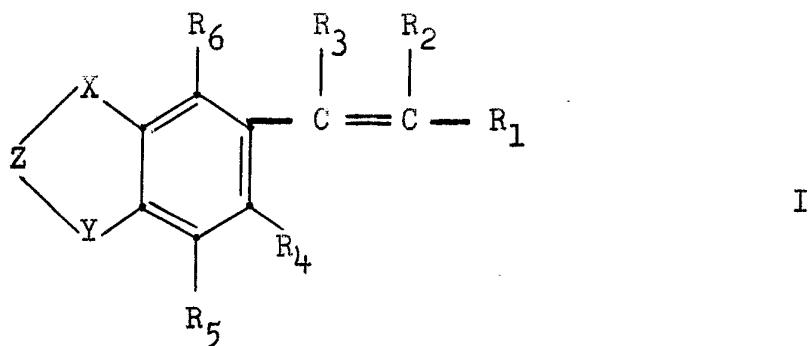
3- \angle (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil β tiofeno, ponto de fusão 80-82°,

2- \angle (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil β furano, ponto de fusão 52-54°,

4- \angle (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)propenil β pirimidina, ponto de fusão 114°.

Reivindicações

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

X e *Y* representam, cada um, um grupo $-\text{CH}_2-$ ou

$\text{>C}(\text{CH}_3)_2$;

Z representa um grupo >CO ou um grupo de fórmula geral $-\text{CHR}_8$, $\text{>CR}_8\text{OR}_7$, $-\text{CHR}_8-\text{CHR}_8-$, $-\text{CHOR}_7-\text{CH}_2-$, $-\text{CO-CHOR}_7$ ou $-\text{CHOR}_7-\text{CHOR}_7-$ em que *R*₇ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou acilo e *R*₈ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior com a condição de quando se encontram presentes vários grupos representados pelos símbolos *R*₇ e *R*₈ estes poderem ser diferentes;

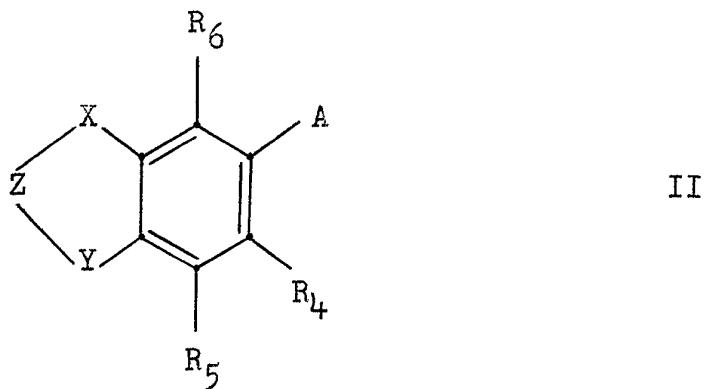
*R*₁ representa um grupo heterocíclico monocíclico pentagonal ou hexagonal comportando um átomo de carbono substituído por um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, aciloxi, nitro, hidroxi, amino, alquil(inferior)-amino ou di-alquil(inferior)-amino, e/ou um grupo $-\text{NH}$ do núcleo substituído por um grupo alquilo inferior;

R_2 e R_3 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo inferior ou trifluorometilo com a condição de um deles representar um grupo trifluorometilo ou alquilo inferior;

R_4 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo ou alcoxi;

R_6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou um grupo de fórmula geral $-OR_7$, em que R_7 tem o significado definido antes;

caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

X , Y , Z , R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes, e

A representa (a) um grupo de fórmula geral $-\text{CH}(R_3)\text{P}^+(Q)_3\text{Y}^-$ ou $-\text{CH}(R_3)-\text{P}(O)(\text{OAlq})_2$ em que Q representa um grupo arilo, Y^- representa um anião de um ácido orgânico ou inorgânico,

Alq representa um grupo alquilo inferior e R_3 tem o significado definido antes ou (b) um grupo de fórmula geral $R_{31}-\text{CO}-$ em que R_{31} representa um

átnomo de hidrogénio ou um grupo trifluorometilo ou alquilo inferior ou (c) um grupo de fórmula geral $-\text{CH}(\text{R}_{31})\text{MgHal}$ em que R_{31} tem o significado definido antes e Hal representa um átnomo de halogéneo; com um composto de fórmula geral



na qual

R_1 tem o significado definido antes, e

B representa respectivamente um grupo de fórmula geral $\text{R}_{21}-\text{CO}-$ em que R_{21} representa um átnomo de hidrogénio ou um grupo trifluorometilo ou alquilo inferior; ou um grupo de fórmula geral $-\text{CH}(\text{R}_2)\text{P}^+(\text{Q})_3\text{Y}^-$ ou $-\text{CH}(\text{R}_2)\text{P}(\text{O})_2\text{Alq}$ ou $-\text{CH}(\text{R}_{21})\text{MgHal}$ em que R_2 , Q, Y^- , Alq, R_{21} e Hal têm os significados definidos antes; ou um grupo de fórmula geral $\text{R}_2-\text{CO}-$ em que R_2 tem o significado definido antes, quando A tem o significado citado antes em (a), (b) ou (c),

e, eventualmente, de se reduzir depois um substituinte nitro presente em um grupo representado pelo símbolo R_1 para se obter um grupo amino, eventualmente, mono- ou dialquilado, de se saponificar, eventualmente, um grupo aciloxi representado pelo símbolo R_7 ou um grupo substituinte aciloxi presente em um grupo representado pelo símbolo R_1 , de se reduzir um grupo carbonilo presente em um grupo representado pelo símbolo Z para se obter um grupo hidroxi e, eventualmente, de se alquilar ou acilar um grupo hidroxi representado pelo símbolo R_7 ou um substituinte hidroxi presente em um grupo representado pelo símbolo R_1 ou Z.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X e Y representam, cada um, um grupo $>C(CH_3)_2$; Z representa um grupo $-CH_2-CH_2-$; R_1 representa um grupo heterocíclico monocíclico insubstituído; R_2 , R_5 e R_6 representam, cada um, um átomo de hidrogénio e R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ou alcoxi com até 10 átomos de carbono, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação dos compostos seguintes: 4- \diagdown (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil β -piridina; 3- \diagdown (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil β -piridina; 2- \diagdown (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil β -piridina; 2- \diagdown (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil β -tiofeno; 3- \diagdown (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil β -tiofeno e 2- \diagdown (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil β -furano, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

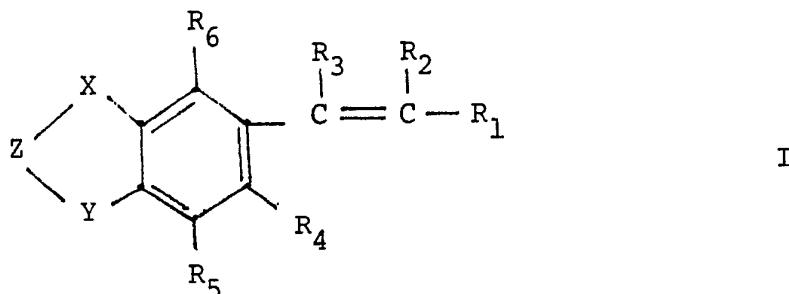
4.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento de neoplasmas ou dermatoses, caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral I preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Lisboa, 15 de Julho de 1987
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

R E S U M O

"Processo para a preparação de derivados de tetra-hidronaftaleno e indano e de composições farmacêuticas que os contêm"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



que consiste em submeter um composto bicíclico correspondente e um composto heterocíclico comportando um grupo representado pelo símbolo R_1 a uma reacção de Wittig, Horner ou Grignard e, eventualmente, em transformar depois grupos reactivos.

A presente invenção também descreve um processo para a preparação de composições farmacêuticas mediante mistura de um composto de fórmula geral I, como ingrediente activo, com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Estas composições são úteis no tratamento de neoplasmas ou dermatoses.

Lisboa, 15 de Julho de 1987
O Agente Oficial da Propriedade Industrial