

(11) *Número de Publicação:* **PT 776881 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07C065/17 A A61K031/19 B
C07C065/26 B C07C065/28 B
C07C271/00 B C07D211/00 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1996.11.13	(73) Titular(es): CENTRE INTER. DE REC. DERMATOLOGIQUES GALDERMA 635, ROUTE DES LUCIOLES; SOPHIA-ANTIPOLIS; F-06560 VALBONNE FR
(30) Prioridade: 1995.12.01 FR 9514261	
(43) Data de publicação do pedido: 1997.06.04	(72) Inventor(es): JEAN-MICHEL BERNARDON FR BRUNO CHARPENTIER FR
(45) Data e BPI da concessão: 1999.12.09	(74) Mandatário(s): MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA RUA DO ARCO DA CONCEIÇÃO 3, 1ª AND. 1100 LISBOA PT

(54) Epígrafe: COMPOSTOS BIAROMÁTICOS TENDO UM GRUPO ADAMANTILO EM PARA COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E COSMÉTICAS QUE OS CONTÊM E UTILIZAÇÕES

(57) Resumo:

RESUMO

DESCRIÇÃO

**COMPOSTOS BIAROMÁTICOS TENDO UM GRUPO ADAMANTILO EM PARA,
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E COSMÉTICAS QUE OS CONTÊM E
UTILIZAÇÕES**

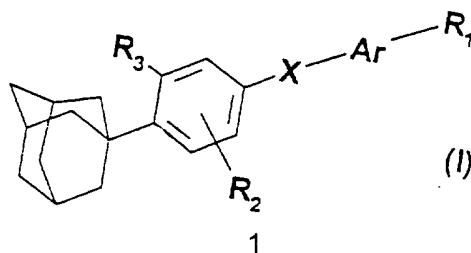
A invenção refere-se, a título de produtos industriais novos e úteis, a compostos biaromáticos. Ela refere-se igualmente à utilização destes novos compostos em composições farmacêuticas destinadas a um uso em medicina humana ou veterinária ou ainda em composições cosméticas.

No pedido de patente EP-A-552282 foram descritos compostos biaromáticos apresentando actividades nos domínios da diferenciação e da proliferação celular. Estes compostos podem apresentar uma ligação  entre os ciclos mas não apresentam um grupo alcóxido tendo um número de átomos de carbono superior a 6 sobre o ciclo que, eventualmente, contem o grupo adamantilo.

Os compostos de acordo com a invenção têm uma marcada actividade nos domínios da diferenciação e da proliferação celular e encontram aplicações mais particularmente no tratamento tópico e sistémico das afecções dermatológicas ligadas a uma desordem da queratinização, das afecções dermatológicas (ou outras) de componente inflamatória e/ou imunoalérgica e das proliferações dérmicas ou epidérmicas quer sejam benignas ou malignas. Estes compostos podem além disso ser utilizados no tratamento das doenças de degenerescência do tecido conjuntivo, para lutar contra o envelhecimento da pele, quer seja foto-induzido ou cronológico, e tratar as perturbações da cicatrização. Eles encontram além disso uma aplicação no domínio oftalmológico, especialmente no tratamento das corneopatias.

Podem igualmente utilizar-se os compostos de acordo com a invenção em composições cosméticas para a higiene corporal ou capilar.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser representados pela fórmula geral (I) seguinte:



na qual:

- R_1 representa
 - (i) o radical $-\text{CH}_3$
 - (ii) o radical $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-R_4$
 - (iii) o radical $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-(\text{CO})n-R_5$
 - (iv) o radical $-\text{CO}-R_6$
 - (v) o radical $-\text{CO}-\text{O}-R_7$

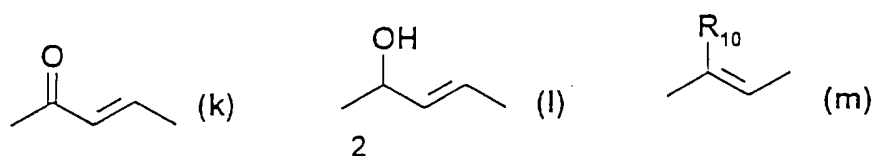
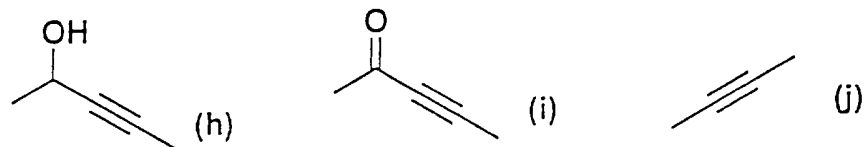
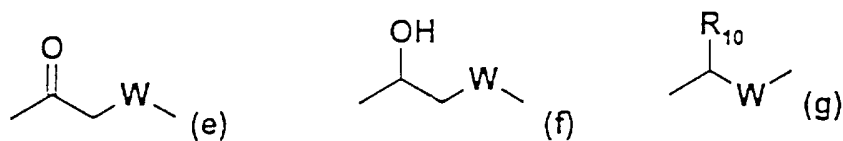
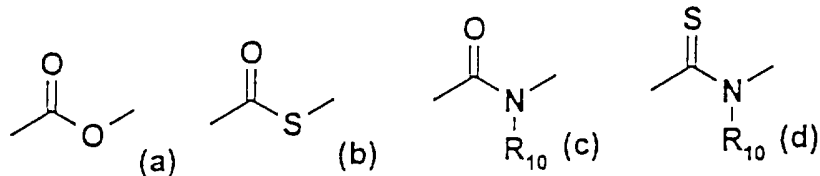
tendo os valores m e n , bem como os diferentes radicais R_4 a R_7 , o significado dado aqui a seguir,

- R_2 representa um átomo de hidrogénio, de halogéneo, um radical alquilo linear ou ramificado tendo de 1 a 20 átomos de carbono, um radical $-\text{OR}_4$, um radical $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$.

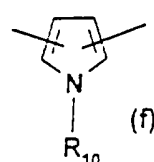
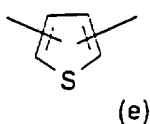
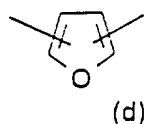
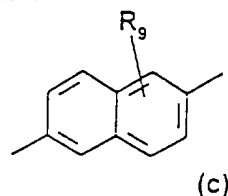
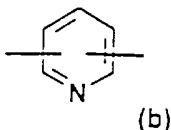
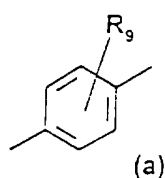
- R_3 representa:
 - (i) um radical $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_p-\text{Y}-(\text{CH}_2)_q-R_8$
 - (ii) um radical $-(\text{CH}_2)_p-(\text{Y})_s-(\text{CH}_2)_q-R_8$
 - (iii) um radical $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_q-R_8$
 - (iv) um radical $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r-R_8$

tendo os valores p , q , r , s e os radicais Y e R_8 o significado dado aqui a seguir,

X - representa as ligações de fórmulas (a)-(m) seguintes podendo ser lidas nos dois sentidos:



- Ar representa um radical escolhido entre os radicais de fórmulas (a)-(f) seguintes:

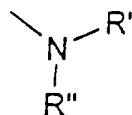


entendendo-se que em tudo o que precede:

- m é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3
- n é um número inteiro igual a 0 ou 1
- p é um número inteiro compreendido inclusivamente entre 1 e 12
- q é um número inteiro compreendido inclusivamente entre 0 e 12
- r é um número inteiro compreendido inclusivamente entre 0 e 10
- s é um número inteiro igual a 0 ou 1
- t é um número inteiro igual a 0, 1 ou 2
- Y representa o átomo de oxigénio ou o radical S(O)t
- W representa o átomo de oxigénio, o radical S(O)t ou o radical N-R₁₀
- R₄ representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior ou um radical -

CO-R₁₁,

- R₅ representa um alquilo inferior ou um heterociclo,
- R₆ representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior ou um radical



na qual R' e R'' representam um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior, um radical mono ou poli-hidroxialquilo, um radical arilo eventualmente substituído ou um resíduo de aminoácido ou de péptido ou de açúcar ou ainda, tomados em conjunto, formam um heterociclo,

- R₇ representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo linear ou ramificado tendo de 1 a 20 átomos de carbono, um radical alcenilo, um radical mono ou poli-hidroxiálquilo, um radical arilo ou arálquilo eventualmente substituído ou um resíduo de açúcar ou um resíduo de aminoácido ou de péptido,

- R₈ representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo ramificado tendo de 1 a 20 átomos de carbono, um radical cicloalifático em C3-C6, um radical mono-hidroxiálquilo ou um radical poli-hidroxiálquilo cujos hidroxilos estão eventualmente protegidos sob forma de metoxilo, acetoxilo ou acetonido, um radical arilo, um radical alcenilo, um radical alcinilo, um radical -CO-R₆, um radical -CO-O-R₇, um radical aminoalquilo cuja função amina está eventualmente substituída por um ou dois grupos alquilos inferiores, um heterociclo,

- R₉ representa um átomo de hidrogénio, de halogéneo, um radical alquilo linear ou ramificado tendo de 1 a 20 átomos de carbono, um radical -OR₄, um radical -O-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃,

- R₁₀, idêntico ou diferente, representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior,

- R₁₁ representa um radical alquilo inferior,
sendo dado que quando X representa a ligação de fórmula (e) e R₃ representa o radical (iii) no qual Y representa um átomo de oxigénio e R₈ representa um átomo de hidrogénio, então q deverá ser superior a 6.

A invenção visa igualmente os sais dos compostos de fórmula (I) quando R₁ ou R₈ representam uma função ácido carboxílico e quando R₈ representa uma função amina, os análogos quirais e os isómeros geométricos dos referidos compostos de fórmula (I). Quando os compostos de acordo com a invenção se apresentam na forma de sais, por adição de um ácido, trata-se de sais farmacêutica ou cosmeticamente aceitáveis obtidos por adição de um ácido mineral ou orgânico, em particular o ácido clorídrico, sulfúrico, acético, cítrico, fumárico, hemisuccínico, maleico ou mandélico. Quando os compostos de acordo com a invenção se apresentam na forma de sais por adição de uma base, trata-se de sais de um metal alcalino ou alcalino-terroso ou ainda de zinco ou de uma amina orgânica.

De acordo com a presente invenção, entende-se por radical alquilo inferior, um radical tendo de 1 a 12, de preferência de 1 a 9, átomos de carbono, com vantagem os radicais metilo, etilo, isopropilo, butilo, terc-tiobutilo, hexilo, nonilo e dodecilo.

Por radical alquilo linear tendo de 1 a 20 átomos de carbono, entende-se especialmente os radicais metilo, etilo, propilo, 2-etil-hexilo, octilo, dodecilo, hexadecilo e octadecilo.

Por radical alquilo ramificado tendo de 1 a 20 átomos de carbono, entende-se especialmente os radicais 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 1-metil-hexilo, 3-metil-heptilo.

Entre os radicais mono-hidroxialquilo, prefere-se um radical apresentando 2 ou 3 átomos de carbono, especialmente um radical 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo ou 3-hidroxipropilo.

Entre os radicais poli-hidroxialquilo, prefere-se um radical apresentando de 3 a 6 átomos de carbono e de 2 a 5 grupos hidroxilo, tais como os radicais 2,3-di-hidroxipropilo, 2,3,4-tri-hidroxibutilo, 2,3,4,5-tetra-hidroxipentilo ou o resíduo do pentaeritritol.

Entre os radicais arilo, prefere-se um radical fenilo eventualmente substituído por pelo menos um átomo de halogéneo, um hidroxilo ou uma função nitro.

Entre os radicais aralquilo, prefere-se o radical benzilo ou fenetilo eventualmente substituído por pelo menos um átomo de halogéneo, um hidroxilo ou uma função nitro.

Entre os radicais alcenilo, prefere-se um radical contendo de 1 a 5 átomos de carbono e que apresenta uma ou mais insaturações etilénicas, tal como mais particularmente o radical alilo.

Por resíduo de açúcar, entende-se um resíduo derivando especialmente de glucose, de galactose ou de manose ou ainda do ácido glucurónico.

Por resíduo de aminoácido, entende-se especialmente um resíduo derivando da lisina, da glicina ou do ácido aspártico, e por resíduo de péptido entende-se mais particularmente um resíduo de dipéptido ou de tripéptido resultando da combinação de ácidos aminados.

Por heterociclo por fim, entende-se de preferência um radical piperidino, morfolino, pirrolidino ou piperazino, eventualmente substituído na posição 4 por um radical alquilo em C₁-C₆ ou mono ou poli-hidroxialquilo tais como definidos acima.

Por radical aminoalquilo, entende-se um radical contendo de preferência de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente os radicais aminometilo, 3-aminopropilo, 6-amino-hexilo.

Entre os radicais alcínio, prefere-se um radical tendo de 2 a 6 átomos de carbono, especialmente um radical propargilo.

Entre os radicais cicloalifáticos de 3 a 6 átomos de carbono, pode citar-se mais particularmente o radical ciclopropilo e ciclo-hexilo.

Quando os radicais R_2 e R_9 representam um átomo de halogéneo, este é de preferência um átomo de flúor, de cloro ou de bromo.

Entre os compostos de fórmula (I) acima, incluídos no quadro da presente invenção, podem citar-se especialmente os seguintes:

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxibenzoiloxi]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-propiloxifenil]etenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-heptiloxifenil]etenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]etenil]]benzóico

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifeniletinil]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(5-carbamoilpentiloxi)fenil]etenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(3-hidroxipropiloxi)fenil]etenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(6-hidroxi-hexiloxifenil]etenil]]benzóico

Ácido 4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propenil]]benzóico

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoiltio]benzóico

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoiloxi]benzóico

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzamido]benzóico

Ácido (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]etenil]benzóico

Ácido (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzóico

Ácido (Z)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzóico

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoilmetiloxi]benzóico

Ácido 4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzóico

Ácido 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzóico
 Ácido (E)-4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propenil]]benzóico
 Ácido 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propenil]]benzóico
 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxitiobenzamido]benzoato de alilo
 Ácido 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propinil]]benzóico
 Ácido 2-hidroxi-4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propinil]]benzóico
 Ácido 2-hidroxi-4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]ben-
 zóico
 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzaldeído
 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzenometanol
 N-metil-4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifeniletinil]benzamida
 N-(4-hidroxifenil)-4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifeniletinil]benzamida
 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifeniletinil]fenol

De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula (I) mais particularmente preferidos são os para os quais é cumprida pelo menos uma, e de preferência todas, as seguintes condições:

- R₁ é o radical -COO-R₇ e -CO-R₆.
- R₃ é o radical -Y-(CH₂)_p-Y-(CH₂)_q-R₈.
 -(CH₂)_p-(Y)_n-(CH₂)_q-R₈.
 -Y-(CH₂)_q-R₈.
- X representa a ligação de fórmula (a), (h), (i), (j), (k) ou (m).
- Ar representa o radical de fórmula (a) ou (b)

A presente invenção tem igualmente por objecto os processos de preparação dos compostos de fórmula (I), em particular segundo os esquemas reaccionais dados nas figuras 1, 2, 3 e 4.

Assim, os compostos de fórmula I(a) podem ser obtidos (figura 1) fazendo reagir em meio anidro, num solvente orgânico de preferência o THF e na presença de uma amina terciária (por exemplo trietilamina ou piridina) uma forma activada de um ácido benzóico (2), por exemplo um cloreto de ácido (3), sobre um composto fenólico de fórmula (7).

Assim os compostos de fórmula I(b) podem ser obtidos (figura 1) fazendo reagir em meio anidro, num solvente orgânico de preferência o THF e na presença de uma amina terciária

(por exemplo trietilamina ou piridina) uma forma activada de um ácido benzóico (2), por exemplo um cloreto de ácido (3), sobre um composto trifenólico de fórmula (8).

Assim os compostos de fórmula I(c) podem ser obtidos (figura 1) fazendo reagir em meio anidro, num solvente orgânico de preferência o THF e na presença de uma amina terciária (por exemplo trietilamina ou piridina) uma forma activada de um ácido carboxílico aromático (2), por exemplo um cloreto de ácido (3) sobre um composto aminado de fórmula (9).

Assim os compostos de fórmula I(d) podem ser obtidos (figura 1) a partir dos compostos de fórmula 1(c) por reacção com o reagente de Lawesson.

Assim os compostos de fórmula I(e) podem ser preparados (figura 1) a partir dos álcoois benzílicos (5) por transformação em derivados bromados (6) com tribrometo de fósforo, depois reacção na presença de carbonato de potássio ou de um hidreto alcalino (hidreto de sódio), ou por transferência de fase utilizando por exemplo o brometo de tetrabutilamónio como sal quaternário com um composto (10) portador de uma função hidroxil ou tiol ou amino.

Assim os compostos de fórmula I(f) podem ser obtidos (figura 2) a partir dos derivados acetofenona (11) por transformação em derivado bromado (12) com o auxílio de bromo, depois reacção na presença de carbonato de potássio ou de um hidreto alcalino (hidreto de sódio), ou por transferência de fase utilizando por exemplo o brometo de tetrabutilamónio como sal quaternário com um composto (10) portador de uma função hidroxil ou tiol ou amino. Os compostos de fórmula I(g) podem ser obtidos a partir do derivado I(f) por reacção com boro-hidreto de sódio num solvente alcoólico.

Assim os compostos de fórmula I(h) podem ser obtidos (figura 2) a partir dos derivados acetofenona (11) por reacção com os derivados aldeído aromáticos (13), na presença de metilato de sódio ou de soda num solvente alcoólico tal como o metanol. A partir destes compostos por reacção com boro-hidreto de sódio na presença de tricloreto de Cério, obtém-se os compostos de fórmula (I).

Assim os compostos de fórmula I(j) podem ser preparados (figura 2) a partir dos derivados aldeído aromáticos (4) por reacção com trimetilsililacetileno de lítio, depois desprotecção

com o fluoreto de tetrabutylamónio para obter os derivados α -hidroxiacetilénicos (14). Depois acoplamento com os derivados halogenados (15) de preferência iodados na presença de um catalisador de Paládio (por exemplo o cloreto de bis-(trifenilfosfina)paládio(II)) num solvente tal como a trietilamina. A oxidação destes compostos com quer o dicromato de piridínio quer o óxido de manganésio ou o reagente de Swern conduz aos derivados de fórmula I(k).

Assim os compostos de fórmula I(m) podem ser preparados (figura 3) a partir dos derivados aldeído aromáticos (4) por reacção com o tetrabrometo de carbono e a trifenilfosfina para dar os derivados 2',2'-dibromoestirenos (16) que são em seguida transformados em derivados acetilénicos (17) por acção do n-butilítio num solvente tal como o THF. Depois acoplamento com os derivados halogenados (15) de preferência iodados na presença de um catalisador de Paládio (por exemplo o cloreto de bis-(trifenilfosfina)paládio(II)) num solvente tal como a trietilamina.

Assim os compostos de fórmula I(p) e I(n) podem ser preparados (figura 3) a partir respectivamente dos derivados aldeído aromáticos (4) e dos derivados acetofenona (11), seguindo uma reacção de tipo Hoener-Emmons ou Wittig, com os derivados fosfonatos aromáticos (18) ou derivados fosfinas aromáticas.

Quando R_3 representa os radicais $-(CH_2)_p-(Y)_n-(CH_2)_q-R_8$ ou $-CH=CH-(CH_2)_r-R_8$, os compostos podem ser obtidos (figura 4 na qual se iguala p a 2) a partir dos derivados fenólicos (19) que se transformam em derivados triflatos (20), depois substituição nucleófila na presença de um catalisador de paládio de acordo com as condições gerais descritas por:

- S. Cacchi et al. Tetrahedron Letter, 1986, 27, 3931-3934.
- W. J. Scott et al. J. Org. Chem. 1985, 50, 2302-2308.
- J. K. Stille et al. J. Am. Soc; 1987, 109, 5478-5486.

Quando R_1 representa o radical $-COOH$, os compostos são preparados protegendo R_1 com um grupo protector de tipo alquilo, alílico, benzílico ou terc-butilico.

A passagem à forma livre pode efectuar-se:

- no caso de um grupo protector alquilo, em meio de soda ou de hidróxido de lítio num solvente alcoólico tal como o metanol ou em THF.

- no caso de um grupo protector alílico, em meio de um catalisador tal como certos complexos de metais de transição na presença de uma amina secundária tal como a morfolina.

- no caso de um grupo protector benzílico, por desbenzilação na presença de hidrogénio em meio de um catalisador tal como paládio sobre carbono.

- no caso de um grupo protector de tipo terc-butílico em meio de iodeto de trimetilsililo.

A presente invenção tem igualmente por objecto a título de medicamento os compostos de fórmula (I) tal como definida acima.

Estes compostos apresentam uma actividade em relação ao teste de diferenciação das células (F9) de teratocarcinoma embrionário de rato (Cancer Research 43, p. 5268, 1983) e/ou no teste de inibição da ornitina descarboxilase após indução pelo TPA no rato (Cancer Research 38, p. 793-801, 1978). Estes testes mostram as actividades destes compostos respectivamente nos domínios da diferenciação e da proliferação celular. No teste de diferenciação das células (F9), é possível avaliar uma actividade agonista, como uma actividade antagonista aos receptores do ácido retinóico. Com efeito, um antagonista é inactivo quando ele está só no teste, mas inibe parcial ou totalmente o efeito produzido por um retinóide agonista sobre a morfologia e sobre a secreção do activador plasminogene. Alguns destes compostos apresentam portanto igualmente uma actividade num teste que consiste em identificar as moléculas antagonistas dos RARs, tal como descrito no pedido de patente francesa nº 95-07302 depositada em 19 de Junho de 1995 pela Requerente. Este teste compreende as seguintes etapas: (i) aplica-se topicamente sobre uma parte da pele de um mamífero uma quantidade suficiente de uma molécula agonista dos RARs, (ii) administra-se por via sistémica ou tópica sobre esses mesmo mamífero ou sobre esta mesma parte da pele do mamífero, antes, durante ou após a etapa (i) uma molécula susceptível de apresentar uma actividade antagonista dos RARs e (iii) avalia-se a resposta sobre a parte da pele do mamífero tratada desse modo. Assim, a resposta à aplicação tópica sobre a orelha de um mamífero de uma molécula agonista dos RARs que corresponde a um aumento da espessura desta orelha pode ser inibida pela administração por via sistémica ou tópica de uma molécula antagonista dos RARs.

Os compostos de acordo com a invenção são particularmente adequados nos domínios de tratamento seguintes:

1) para tratar afecções dermatológicas ligadas à desordem da queratinização sustentada sobre a diferenciação e sobre a proliferação, especialmente para tratar os acnes vulgares, comedões, polimorfos, rosáceos, os acnes noduloquísticos, conglobata, os acnes senis, os acnes secundários tais como o acne solar, medicamentoso ou profissional,

2) para tratar outros tipos de perturbações da queratinização, especialmente as ictioses, os estados ictiosiformes, a doença de Darier, as queratodermias palmoplantares, as leucoplasias e os estados leucoplasiformes, o líquen cutâneo ou mucoso (bucal),

3) para tratar outras afecções dermatológicas ligadas a uma perturbação da queratinização com uma componente inflamatória e/ou imuno-alérgica e, especialmente, todas as formas de psoríase quer seja cutânea, mucosa ou ungueal, e mesmo o reumatismo psoriático, ou ainda a atopia cutânea, tal como o equizema, ou a atopia respiratória ou ainda a hipertrofia gengival; os compostos podem igualmente ser utilizados em certas afecções inflamatórias que não apresentam perturbações da queratinização,

4) para tratar todas as proliferações dérmicas ou epidérmicas quer sejam benignas ou malignas, quer sejam de origem viral tais como as verrugas vulgares, as verrugas planas e a epidermodisplasia verruciforme, as papilomatoses orais ou floridas e as proliferações podendo igualmente ser induzidas pelos ultravioleta especialmente no caso dos epitelioma baso e espinocelulares,

5) para tratar outras desordens dermatológicas tais como as dermatoses bolhosas e as doenças do colagénio,

6) para tratar certas perturbações oftalmológicas, especialmente as corneopatias,

7) Para reparar ou lutar contra o envelhecimento da pele, quer seja foto-induzido ou cronológico, ou para reduzir as pigmentações e as queratoses actínicas ou quaisquer outras patologias associadas ao envelhecimento cronológico ou actínico,

8) para prevenir ou curar os estigmas da atrofia epidérmica e/ou dérmica induzida pelos corticosteróides locais ou sistémicos, ou qualquer outra forma de atrofia cutânea,

9) para prevenir ou tratar as perturbações da cicatrização ou para prevenir ou reparar os vergões,

10) para lutar contra as perturbações da função sebácea tais como a hiper-seborreia do acne ou a seborreia simples,

11) no tratamento ou na prevenção de estados cancerosos ou pré-cancerosos,

12) no tratamento de afecções inflamatórias tais como a artrite,

13) no tratamento de qualquer afecção de origem viral ao nível cutâneo ou geral,

14) na prevenção ou no tratamento da alopecia,

15) no tratamento de afecções dermatológicas ou gerais com componente imunológica,

16) no tratamento de afecções do sistema cardiovascular tais como a arterioesclorose.

Nos domínios terapêuticos acima mencionados, os compostos de acordo com a invenção podem ser com vantagem utilizados em combinação com outros compostos com actividade de tipo retinóide, com as vitaminas D ou seus derivados, com corticosteróides, com anti-radicais livres, α -hidroxi ou α -ceto-ácidos ou seus derivados, ou ainda com bloqueadores de canais iónicos. Por vitaminas D ou seus derivados, entende-se por exemplo os derivados da vitamina D₂ ou D₃ e em particular a 1,25-di-hidroxitamina D₃. Por anti-radicais livres entende-se por exemplo o α -tocoferol, a Super Óxido Dismutase, o Ubiquinol ou certos quelantes de metais. Por α -hidroxi ou α -ceto-ácidos ou seus derivados, entende-se por exemplo os ácidos láctico, málico, cítrico, glicólico, mandélico, tártrico, glicérico ou ascórbico ou seus sais, amidas ou ésteres. Enfim por bloqueadores de canais iónicos entende-se por exemplo o Minoxidil (2,4-diamino-6-piperidino-pirimidina-3-óxido) e seus derivados.

A presente invenção tem igualmente por objecto composições medicamentosas contendo pelo menos um composto de fórmula (I) tal como definida acima, um dos seus análogos quirais ou um dos seus sais.

A presente invenção tem portanto por objecto uma nova composição medicamentosa destinada especialmente ao tratamento das afecções acima mencionadas e que é caracterizada pelo facto de compreender, num suporte farmacêuticamente aceitável e compatível com o modo de administração retido para esta última, pelo menos um composto de fórmula (I), um dos isómeros ópticos ou geométricos ou um dos seus sais.

A administração dos compostos de acordo com a invenção pode efectuar-se por via entérica, parentérica, tópica ou ocular.

Por via entérica, os medicamentos podem apresentar-se sob forma de comprimidos, de gélulas, de drageias, de xaropes, de suspensões, de soluções, de pós, de granulados, de emulsões, de micro-esferas ou de nano-esferas ou de vesículas lipídicas ou poliméricas permitindo uma libertação controlada. Por via parentérica, as composições podem apresentar-se sob forma de soluções ou de suspensões para perfusão ou para injeção.

Os compostos de acordo com a invenção são geralmente administrados numa dose diária de cerca de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg em peso corporal e isto na razão de 1 a 3 tomas.

Por via tópica, as composições farmacêuticas à base de compostos de acordo com a invenção destinam-se mais particularmente ao tratamento da pele e das mucosas e podem então apresentar-se sob forma de unguentos, de cremes, de leites, de pomadas, de pós, de tampões embebidos, de soluções, de géis, de pulverizadores, de loções ou de suspensões. Elas podem igualmente apresentar-se sob forma de micro-esferas ou nano-esferas ou vesículas lipídicas ou poliméricas ou de pachos poliméricos ou hidrogéis permitindo uma libertação controlada. Estas composições por via tópica podem além disso apresentar-se quer sobre a forma anidra, quer sobre a forma aquosa de acordo com a indicação clínica.

Por via ocular, são principalmente colírios.

Estas composições de uso tópico ou ocular contêm pelo menos um composto de fórmula (I), tal como definida acima, ou um dos seus isómeros ópticos ou geométricos ou ainda um dos seus sais, numa concentração de preferência compreendida entre 0,001% e 5% em peso, em relação ao peso total da composição.

Os compostos de fórmula (I) de acordo com a invenção encontram igualmente uma aplicação no domínio da cosmética, em particular na higiene corporal e capilar e especialmente para o tratamento das peles com tendência para o acne, para o crescimento do cabelo, a anti-queda, para lutar contra o aspecto gorduroso da pele ou dos cabelos, na protecção contra os aspectos nefastos do sol ou no tratamento das peles fisiologicamente secas, para prevenir e/ou para lutar contra o envelhecimento foto-induzido ou cronológico.

No domínio cosmético, os compostos de acordo a invenção podem além disso ser utilizados com vantagem em combinação com outros compostos com actividade de tipo retinóide, com as vitaminas D ou seus derivados, com corticosteróides, com anti-radicaes livres, α -hidroxi ou α -ceto-ácidos ou seus derivados, ou ainda com bloqueadores de canais iónicos, sendo todos estes diferentes produtos tais como definidos anteriormente.

A presente invenção visa portanto igualmente uma composição cosmética que é caracterizada por compreender, num suporte cosmeticamente aceitável e adequado a uma aplicação tópica, pelo menos um composto de fórmula (I) tal como definida acima ou um dos seus isómeros ópticos ou geométricos ou um dos seus sais, podendo esta composição especialmente apresentar-se sob forma de um creme, de um leite, de uma loção, de um gel, de micro-esferas ou nano-esferas ou vesículas lipídicas ou poliméricas, de um sabão ou de um champô.

A concentração em composto de fórmula (I) nas composições cosméticas está com vantagem compreendida entre 0,001% e 3% em peso, em relação ao conjunto da composição.

As composições medicamentosas e cosméticas de acordo com a invenção podem conter aditivos inertes ou mesmo farmacodinâmica ou cosmeticamente activos ou combinações destes aditivos e especialmente: agentes molhantes; agentes despigmentantes tais como a hidroquinona, o ácido azelaico, o ácido caféico ou o ácido cójico; emolientes; agentes

hidratantes como o glicerol, o PEG 400, a tiamorfolinona e seus derivados ou ainda a ureia; agentes anti-seborréicos ou anti-acnéicos, tais como a S-carboximetilcisteína, a S-benzil-cisteamina, seus sais ou seus derivados ou o peróxido de benzoílo; antibióticos como a eritromicina e seus ésteres, a neomicina, a clindamicina e seus ésteres, as tetraciclina; agentes antifúngicos tais como o cetoconazol ou as polimetileno-4,5-isotiazolinonas-3; agentes favorecendo o crescimento do cabelo, como o Minoxidil (2,4-diamino-6-piperidino-pirimidina-3-óxido) e seus derivados, o Diazóxido (7-cloro-3-metil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido) e a Fenitoína (5,4-difenil-imidazolidina-2,4-diona); agentes anti-inflamatórios não esteroidienos; carotenóides e, especialmente, o β -caroteno; agentes anti-psoriáticos tais como a antralina e seus derivados; e por fim os ácidos eicosa-5,8,11,14-tetra-inóico e eicosa-5,8,11-tri-inóico, seus ésteres e amidas.

As composições de acordo com a invenção podem igualmente conter agentes de melhoramento do sabor, agentes conservantes tais como os ésteres do ácido para-hidroxibenzóico, os agentes estabilizantes, agentes reguladores da humidade, agentes reguladores de pH, agentes modificadores de pressão osmótica, agentes emulsionantes, filtros de UV-A e UV-B, anti-oxidantes tais como o α -tocoferol, o butil-hidroxianisol ou o butil-hidroxitolueno.

Vai-se agora dar, a título de ilustração e sem nenhum carácter limitativo, vários exemplos de obtenção dos compostos activos de fórmula (I) de acordo com a invenção, bem como diversas formulações concretas às base desses compostos.

EXEMPLO 1

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxibenzoiloxi]benzóico.

(a) 2-(1-adamantil)-5-bromofenol.

Num balão, introduz-se 17 g (0,1 moles) de 3-bromofenol, 15,2 g (0,1 moles) de 1-adamantanol e 50 ml de diclorometano. Adiciona-se gota a gota 5 ml de ácido sulfúrico concentrado e agita-se à temperatura ambiente durante 24 horas. Verte-se o meio reaccional em água gelada, neutraliza-se com bicarbonato de sódio, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se.

Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de diclorometano e de hexano (50-50). Recolhe-se 15,2 g (50%) do fenol esperado de ponto de fusão 112-4°C.

(b) 4-(1-adamantil)-1-bromo-3-metoxibenzeno.

Num balão de três tubuladuras, introduz-se 1,6 g (53 mmoles) de hidreto de sódio (80% em óleo) e 50 ml de DMF. Adiciona-se gota a gota uma solução de 15 g (49 mmoles) de 2-(1-adamantil)-5-bromofenol em 100 ml de DMF e agita-se até cessar a libertação de gás. Adiciona-se em seguida, enquanto se arrefece com um banho de gelo, 3 ml (49 mmoles) de iodeto de metilo e agita-se à temperatura ambiente durante 6 horas. Verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Tritura-se o resíduo obtido em hexano, filtra-se, seca-se, recolhe-se 12,6 g (80%) do produto esperado de ponto de fusão 155-60°C.

(c) ácido 4-(1-adamantil)-3-metoxibenzóico.

Dissolve-se o composto precedente (11,3 g, 35 mmoles) em 200 ml de THF. Adiciona-se gota a gota a solução obtida sobre magnésio (1,3 g, 52,5 mmoles) e um cristal de iodo. Após introdução, aquece-se ao refluxo durante duas horas, arrefece-se a -78°C e faz-se passar uma corrente de CO₂ durante uma hora. Deixa-se subir para a temperatura ambiente, verte-se o meio reaccional numa solução aquosa saturada de cloreto de amónio, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de diclorometano e de éter etílico (90-10). Recolhe-se 5,1 g (51%) do ácido esperado de ponto de fusão 259-60°C.

(d) cloreto de 4-(1-adamantil)-3-metoxibenzoílo.

Num balão, introduz-se 2,1 g (7,34 mmoles) de ácido 4-(1-adamantil)-3-metoxibenzóico e 20 ml de cloreto de tionilo e aquece-se ao refluxo até cessar a libertação de gás. Evapora-se o meio reaccional até à secura e recolhe-se 2,2 g (100%) de cloreto de ácido que será utilizado tal e qual no seguimento da síntese.

(e) 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxibenzoiloxi]benzoato de benzilo.

Num balão, introduz-se 1,67 g (7,34 mmoles) de 4-hidroxibenzoato de benzilo, 1 ml (7,34 mmoles) de trietilamina e 40 ml de THF. Adiciona-se gota a gota uma solução de 2,2 g (7,34 mmoles) de cloreto de 4-(1-adamantil)-3-metoxibenzoílo e agita-se à temperatura ambiente durante 8 horas. Verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de diclorometano e de hexano (60-40). Após evaporação dos solventes, recolhe-se 3,1 g (85%) do éster benzílico esperado de ponto de fusão 128-9°C.

(f) ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxibenzoiloxi]benzóico.

Num reactor, introduz-se 1,8 g (3,6 mmoles) de 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxibenzoiloxi]benzoato de benzilo e 50 ml de dioxano. Introduz-se depois de ter purgado o azoto, 1g de Pd sobre carvão (10%), depois hidrogénio sob uma pressão de $7,5 \times 10^5$ Pa (7,5 bars). Agita-se à temperatura ambiente durante 3 horas, filtra-se o catalisador, evapora-se o filtrado. Tritura-se o resíduo obtido em 40 ml de éter etílico, filtra-se. Recolhe-se 1,1 g (71%) do ácido esperado de ponto de fusão 273-4°C.

EXEMPLO 2

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzóico.

(a) 4-(1-adamantil)-1-bromo-3-terc-butildimetilsililbenzeno.

Num balão, introduz-se sucessivamente 15,36 g (50 mmoles) de 2-(1-adamantil)-5-bromofenol, 150 ml de DMF, 7,7 ml (55 mmoles) de trietilamina, 305 mg de 4-dimetilaminopiridina e adiciona-se uma solução de 8,3 g (55 mmoles) de cloreto de terc-butildimetilsilano e agita-se à temperatura ambiente durante 12 horas. Verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Recristaliza-se o sólido obtido em acetona, recolhe-se 19,9 g (94%) de produto esperado de ponto de fusão 86-8°C.

(b) 4-(1-adamantil)-1-bromo-3-terc-butildimetilsililoxibenzenocarboxaldeído.

De modo análogo ao exemplo 6(a), a partir de 19,8 g (47 mmoles) de 4-(1-adamantil)-1-bromo-3-terc-butildimetilsililbenzeno, obtém-se 14,8 g (85 %) do aldeído esperado de ponto de fusão 114-6°C.

(c) (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzoato de etilo.

Num balão de três tubuladuras e sob corrente de azoto, introduz-se 724 mg (24 mmoles) de hidreto de sódio (80% em óleo) e 50 ml de THF. Adiciona-se gota a gota uma solução composta de 7,4 g (20 mmoles) de 4-(1-adamantil)-3-terc-dimetilsililoxibenzenocarboxaldeído, 7,2 g (24 mmoles) de 4-etoxycarbonilbenzilfosfonato de dietilo e 885 mg de 12-crown-6 em 150 ml de THF e agita-se à temperatura ambiente durante 8 horas. Verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de acetato de etilo e de heptano (5-95). Após evaporação dos solventes, recolhe-se 4,8 g (46%) de (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-terc-butildimetilsililoxifenil]etenil]]benzoato de etilo de ponto de fusão 140-1°C e 2,22 g (28%) de (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzoato de etilo de ponto de fusão 228-9°C.

(d) ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzóico.

Num balão, introduz-se 2,58 mg (0,5 mmoles) de (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzoato de etilo, 105 mg (2,5 mmoles) de hidróxido de lítio e 10 ml de THF. Agita-se à temperatura ambiente durante 12 horas, verte-se o meio reaccional em água, neutraliza-se com ácido clorídrico, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Tritura-se o resíduo obtido numa mistura de diclorometano e de hexano, filtra-se e seca-se. Recolhe-se 95 mg (51%) do ácido esperado de ponto de fusão 334-5°C.

EXEMPLO 3:

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-propiloxifenil]etenil]]benzóico.

(a) (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-propiloxifenil]etenil]]benzoato de etilo.

Num balão, introduz-se 66 mg (2,2 mmoles) de hidreto de sódio (80% em óleo) e 10 ml de DMF. Adiciona-se gota a gota uma solução de 805 mg (2 mmoles) de (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzoato de etilo em 20 ml de DMF e agita-se até cessar a libertação de gás. Adiciona-se em seguida 200 µl (2,2 mmoles) de 1-bromopropano e agita-se à temperatura ambiente durante 8 horas, verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Tritura-se o resíduo em heptano, filtra-se, seca-se. Recolhe-se 826 mg (93%) do éster etílico esperado de ponto de fusão 143-4°C.

(b) Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-propiloxifenil]etenil]]benzóico.

De modo análogo ao exemplo 2(d), a partir de 818 mg (1,84 mmoles) do éster etílico precedente, obtém-se 390 mg (51%) do ácido esperado de ponto de fusão 291-3°C.

EXEMPLO 4:

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-heptiloxifenil]etenil]]benzóico.

(a) (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-heptiloxifenil]etenil]]benzoato de etilo.

De modo análogo ao exemplo 3(a), por reacção de 805 mg (2 mmoles) de (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzoato de etilo com 346 µl (2,2 mmoles) de 1-bromo-heptano, obtém-se 872 mg (87%) do éster etílico esperado de ponto de fusão 123-4°C.

(b) ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-heptiloxifenil]etenil]]benzóico.

De modo análogo ao exemplo 2(d), a partir de 865 mg (1,73 mmoles) do éster etílico precedente, obtém-se 620 mg (76%) do ácido esperado de ponto de fusão 262-3°C.

EXEMPLO 5:

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]etenil]]benzóico.

(a) (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]etenil]]benzoato de etilo.

De modo análogo ao exemplo 3(a), por reacção de 805 mg (2 mmoles) de (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzoato de etilo com 137 µl (2,2 mmoles) de iodeto de metilo, obtém-se 768 mg (92%) do éster etílico esperado de ponto de fusão 152-3°C.

(b) ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]etenil]]benzóico.

De modo análogo ao exemplo 2(d), a partir de 763 mg (1,83 mmoles) do éster etílico precedente, obtém-se 615 mg (87%) do ácido esperado de ponto de fusão 284-6°C.

EXEMPLO 6:

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]etenil]]benzóico.

(a) 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenilcarboxialdeído.

Num balão de três tubuladuras e sob corrente de azoto, introduz-se 18 g (45,5 mmoles) de 4-(1-adamantil)-1-bromo-3-metoxietoximetoxibenzeno e 100 ml de THF. A -78°C, adiciona-se gota a gota 20 ml de uma solução de n-butilítio (2,5 M em hexano) e agita-se 30 minutos. Adiciona-se em seguida gota a gota 3,5 ml de DMF e deixa-se subir para a temperatura ambiente. Verte-se o meio reaccional numa solução aquosa de cloreto de amónio, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de diclorometano e de heptano (30-70). Após evaporação dos solventes, recolhe-se 12,7 g (81%) de aldeído esperado de ponto de fusão 87-9°C.

(b) 2',2'-dibromo-4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxiestireno.

Num balão, introduz-se 5 g (14,5 mmoles) de 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenilcarboxialdeído e 30 ml de diclorometano. Adiciona-se sucessivamente 9,6 g (29 mmoles) de tetrabrometo de carbono, 7,6 g (29 mmoles) de trifenilfosfina e 1,9 g (29 mmoles) de pó de zinco e agita-se à temperatura ambiente durante duas horas. Evapora-se o meio reaccional e purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de diclorometano e de heptano (40-60). Recolhe-se 3 g (40%) de produto esperado.

(c) 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenilacetileno.

Num balão de três tubuladuras e sob corrente de azoto, introduz-se 3 g (6 mmoles) de 2',2'-dibromo-4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxiestireno e 50 ml de THF. A -78°C,

adiciona-se gota a gota 4,8 ml (12 mmoles) de uma solução de n-butilítio (2,5 M em hexano) e deixa-se voltar à temperatura ambiente uma hora. Verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Tritura-se o resíduo em heptano, filtra-se, seca-se. Recolhe-se 1,5 g (73%) do derivado acetilénico esperado de ponto de fusão 86-8°C.

(d) 4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]etenil]]benzoato de metilo.

Num balão de três tubuladuras, introduz-se 1,3 g (3,8 mmoles) de 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenilacetileno, 1 g (3,8 mmoles) de 4-iodobenzoato de metilo e 15 ml de trietilamina. Gaseia-se o meio reaccional com azoto durante 15 minutos e adiciona-se 100 mg de iodeto de cobre e 260 mg (0,37 mmoles) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(III) e agita-se à temperatura ambiente durante doze horas. Evapora-se o meio reaccional até à secura, retoma-se em água e éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de diclorometano e de heptano (20-80). Após evaporação dos solventes, recolhe-se 1,3 g (72%) do éster metílico esperado.

(e) ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]etenil]]benzóico.

De modo análogo ao exemplo 2(d), a partir de 400 mg (0,8 mmoles) do éster metílico precedente, obtém-se 250 mg (64%) do ácido esperado de ponto de fusão 215-7°C.

EXEMPLO 7:

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(5-carbamoilpentiloxi)fenil]etenil]]benzóico

(a) (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(5-carbamoilpentiloxi)fenil]etenil]]benzoato de etilo.

Num balão, introduz-se 805 mg (2 mmoles) de (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzoato de etilo, 388 mg (2 mmoles) de 6-bromo-hexilamida, 331 mg de carbonato de potássio e 30 ml de DMF. Aquece-se a 70°C durante 3 dias, verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de acetado de etilo e de heptano (80-20).

Após evaporação dos solventes, recolhe-se 586 mg (57%) do éster etílico esperado de ponto de fusão 160-1°C.

(b) ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(5-carbamoilpentiloxi)fenil]etenil]]benzóico

Num balão, introduz-se 575 mg (1,1 mmoles) do éster etílico precedente e 20 ml de etanol. Adiciona-se 483 mg (12 mmoles) de soda e aquece-se a 40°C durante 2 horas. Verte-se o meio reaccional em água acidificada a pH 1 com ácido clorídrico, extrai-se com acetato de etilo, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Tritura-se o sólido obtido num mínimo de éter etílico, filtra-se, seca-se. Recolhe-se 465 mg (88%) do ácido esperado de ponto de fusão 261-2°C.

EXEMPLO 8:

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propenil]]benzóico.

(a) 4-(1-adamantil)-3-metoxiacetofenona

Num balão de três tubuladuras e sob corrente de azoto, introduz-se 7,3 g (25,5 mmoles) de ácido 4-(1-adamantil)-3-metoxibenzóico e 300 ml de éter etílico anidro. A -20°C, adiciona-se gota a gota 32 ml (51 mmoles) de metilítio (1,6 M em éter), depois agita-se durante três horas à temperatura ambiente. Verte-se o meio reaccional numa solução aquosa saturada em cloreto de amónio, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Tritura-se o sólido obtido em hexano, filtra-se, seca-se. Recolhe-se 5,05 g (70%) da acetofenona esperada de ponto de fusão 101-2°C.

(b) ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propenil]]benzóico.

De modo análogo ao exemplo 2(c), por reacção de 1,9 g (6,6 mmoles) de 4-(1-adamantil)-3-metoxiacetofenona com 2,2 g (7,33 mmoles) de 4-etoxycarbonilbenzilfosfonato de dietilo, obtém-se 112 mg do ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propenil]]benzóico de ponto de fusão 243-5°C.

EXEMPLO 9:

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(3-hidroxipropiloxi)fenil]etenil]]benzóico.

(a) (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(3-hidroxipropiloxi)fenil]etenil]]benzoato de metilo.

De modo análogo ao exemplo 7(a), por reacção de 1 g (2,6 moles) de (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzoato de metilo com 537 mg (3,8 mmoles) de 3-bromopropanol, obtém-se 472 mg (41%) do éster metílico esperado de ponto de fusão 163-5°C.

(b) ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(3-hidroxipropiloxifenil]etenil]]benzóico.

De modo análogo ao exemplo 7(b) a partir de 464 mg (1,04 mmoles) do éster metílico precedente, obtém-se 364 mg (84%) do ácido esperado de ponto de fusão 268-70°C.

EXEMPLO 10:

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(6-hidroxi-hexiloxi)fenil]etenil]]benzóico.

(a) (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(6-hidroxi-hexiloxi)fenil]etenil]]benzoato de etilo

De modo análogo ao exemplo 7(a), por reacção de 1 g (2,5 moles) de (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzoato de metilo com 710 mg (3,8 moles) de 6-bromo-hexanol, obtém-se 1,12 g (89%) do éster metílico esperado de ponto de fusão 105-7°C.

(b) ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(6-hidroxi-hexiloxi)fenil]etenil]]benzóico.

De modo análogo ao exemplo 7(b), a partir de 1,09 g (2,23 mmoles) do éster metílico precedente, obtém-se 943 mg (89%) do ácido esperado de ponto de fusão 238-40°C.

EXEMPLO 11:

Ácido 4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propenil]]benzóico

(a) 2-(1-adamantil)-5-bromofenol.

Num balão, introduz-se 41 g (0,237 moles) de 3-bromofenol, 38 g (0,25 moles) de 1-adamantol e 500 ml de diclorometano. Adiciona-se 12,5 ml de ácido sulfúrico concentrado e agita-se à temperatura ambiente durante oito horas. Verte-se o meio reaccional em

água, decanta-se a fase orgânica, lava-se com água, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com diclorometano. Após evaporação dos solventes, recolhe-se 45 g (62%) do fenol esperado de ponto de fusão 112-4°C.

(b) 2-(1-adamantil)-5-bromoanisol.

Num balão de três tubuladuras e sob corrente de azoto, introduz-se 20 g (65 mmoles) de 2-(1-adamantil)-5-bromofenol e 200 ml de DMF. Adiciona-se em pequenas quantidades 1,9 g (65 mmoles) de hidreto de sódio (80% em óleo) e agita-se até cessar a libertação de gás. Adiciona-se em seguida 5,3 ml (84,5 mmoles) de iodometano e agita-se durante três horas à temperatura ambiente. Verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, lava-se com água, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Recolhe-se 20,8 g (100%) do produto esperado.

(c) ácido 4-(1-adamantil)-3-metoxibenzóico.

Dissolve-se o composto precedente (11,3 g, 35 mmoles) em 200 ml de THF. Adiciona-se gota a gota a solução obtida sobre magnésio (1,3 g, 52,5 mmoles) e um cristal de iodo. Após introdução, aquece-se ao refluxo durante duas horas, arrefece-se a -78°C e faz-se passar uma corrente de CO₂ durante uma hora. Deixa-se subir para a temperatura ambiente, verte-se o meio reaccional numa solução aquosa saturada de cloreto de amónio, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de diclorometano e de éter etílico (90-10). Recolhe-se 5,1 g (51%) do ácido esperado de ponto de fusão 259-60°C.

(d) 4-(1-adamantil)- 3-metoxiacetofenona.

Num balão de três tubuladuras e sob corrente de azoto, introduz-se 2,8 g (10 mmoles) de ácido 4-(1-adamantil)-3-metoxibenzóico e 100 ml de éter etílico anidro. A -20°C, adiciona-se gota a gota 15,3 ml (25 mmoles) de metillítio (1,6 M em éter) depois agita-se durante três horas à temperatura ambiente. Verte-se o meio reaccional numa solução aquosa saturada em cloreto de amónio, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de

magnésio, evapora-se. Recolhe-se 2,5 g (90%) da acetofenona esperada de ponto de fusão 89-90°C.

(e) ácido 4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propenil]]benzóico

Num balão, introduz-se 1,4 g (4,9 mmoles) de 4-(1-adamantil)-3-metoxiacetofenona, 810 mg (4,9 mmoles) de ácido 4-formilbenzóico e 100 ml de metanol. Adiciona-se 20 ml (20 mmoles) de uma solução de soda (1N) e agita-se à temperatura ambiente durante doze horas. Evapora-se até à secura, retoma-se o meio reaccional em água, acidifica-se a pH 1, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Tritura-se o sólido em éter di-isopropílico, filtra-se, seca-se. Recolhe-se 480 mg do ácido 4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propenil]]benzóico de ponto de fusão 277-9°C.

EXEMPLO 12:

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoil]benzóico.

(a) 4-(1-adamantil)-1-bromo-3-metoxietoximetoxibenzeno.

De modo análogo ao exemplo 11(b), por reacção de 72,94 g (0,237 moles) de 2-(1-adamantil)-5-bromofenol com 32,5 ml (0,284 moles) de cloreto de metoxietoximetilo, obtém-se 86,9 g (93%) de 4-(1-adamantil)-1-bromo-3-metoxietoximetoxibenzeno de ponto de fusão 72-3°C.

(b) ácido 4-(1-adamantil)-1-bromo-3-metoxietoximetoxibenzóico.

Num balão de três tubuladuras e sob corrente de azoto, introduz-se 43,5 g (0,11 moles) de 4-(1-adamantil)-1-bromo-3-metoxietoximetoxibenzeno e 450 ml de THF. A -78°C, adiciona-se gota a gota 48 ml (0,12 moles) de uma solução de n-butilítio (2,5 M em hexano) e agita-se durante uma hora à temperatura ambiente. A -70°C, introduz-se uma corrente de CO₂ durante 30 minutos e deixa-se voltar à temperatura ambiente. Verte-se o meio reaccional numa solução saturada de cloreto de amónio, extrai-se com acetato de etilo, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Tritura-se o sólido obtido em hexano, filtra-se, seca-se. Recolhe-se 27,8 g (82%) do ácido esperado de ponto de fusão 145-7°C.

(c) cloreto de 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoílo.

Num balão, introduz-se uma solução de 8 g (22 mmoles) de ácido 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzóico em 80 ml de diclorometano anidro e adiciona-se 4,45 ml (22 mmoles) de diciclo-hexilamina e agita-se durante uma hora. Adiciona-se em seguida 1,6 ml (22 mmoles) de cloreto de tionilo e agita-se uma hora. Evapora-se até à secura, retoma-se em éter etílico anidro, filtra-se o sal de diciclo-hexilamina e evapora-se o filtrado. Recolhe-se 8,5 g (100%) do cloreto de ácido bruto que será utilizado tal e qual no seguimento da síntese.

(d) ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoiltio]benzóico.

Num balão, introduz-se 850 mg (5,5 mmoles) de ácido 4-mercaptopbenzóico e 20 ml de piridina. Adiciona-se gota a gota uma solução de 2,08 g (5,5 mmoles) de cloreto de 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoílo preparada anteriormente e agita-se à temperatura ambiente durante seis horas. Evapora-se até à secura, retoma-se em água e acetato de etilo, acidifica-se a pH 5, decanta-se a fase orgânica, lava-se com água, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o sólido obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de diclorometano e de metanol (98-2). Recolhe-se 1,5 g (57%) de ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoiltio]benzóico de ponto de fusão 219-21°C.

EXEMPLO 13:

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoiloxi]benzóico.

(a) 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoiloxi]benzoato de alilo.

Num balão de três tubuladuras e sob corrente de azoto, introduz-se 1,26 g (5,5 mmoles) de 4-hidroxibenzoato de benzilo e 20 ml de THF. Adiciona-se em pequenas quantidades 181 mg (6,1 mmoles) de hidreto de sódio (80% em óleo) e agita-se até cessar a libertação de gás. Adiciona-se em seguida gota a gota uma solução de 2,08 g (5,5 mmoles) de 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoílo preparada no exemplo 12(c) e agita-se à temperatura ambiente durante seis horas. Verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-

se. Tritura-se o sólido obtido numa mistura de hexano e de éter etílico, filtra-se, seca-se. Recolhe-se 2,47 g (79%) do éster benzílico esperado de ponto de fusão 107-8°C.

(b) ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoiloxi]benzóico.

Num reactor, introduz-se 2,46 g (4,3 mmoles) de 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoiloxi]benzoato de alilo, 40 ml de dioxano e 492 mg de paládio sobre carvão (10%). Hidrogena-se a 40°C e sob pressão de 7×10^5 Pa (7 bars) durante três horas. Filtra-se o catalisador, evapora-se até à secura. Recristaliza-se o sólido obtido em metanol, filtra-se, seca-se. Recolhe-se 1,57 g (76%) do ácido esperado de ponto de fusão 212-4°C.

EXEMPLO 14:

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzamido]benzóico.

(a) 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzamido]benzoato de alilo.

Num balão, introduz-se 1,95 g (11 mmoles) de 4-aminobenzoato de alilo, 1,7 ml (12 mmoles) de trietilamina e 50 ml de THF. Adiciona-se gota a gota uma solução de 4,16 g (11 mmoles) de cloreto de 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoilo e agita-se à temperatura ambiente durante 4 horas. Verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com diclorometano. Recolhe-se 4,45 g (78%) do éster alílico esperado sob forma de um óleo.

(b) ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzamido]benzóico.

Num balão e sob corrente de azoto, introduz-se 107 mg (3,5 mmoles) de hidreto de sódio (80% em óleo) e 5 ml de THF. Adiciona-se em seguida gota a gota 535 μ l (3,5 mmoles) de malonato de dietilo e agita-se até cessar a libertação de gás. Introduz-se esta solução gota a gota numa mistura de 1,67 g (3,2 mmoles) de 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzamido]benzoato de alilo, 40 ml de THF e 184 mg (0,18 mmoles) de tetrakis (trifenilfosfina)paládio(0) e agita-se à temperatura ambiente durante três horas. Verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por

cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de diclorometano e de acetato de etilo (80-20). Após evaporação dos solventes, recolhe-se 630 mg (41%) de ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzamido]benzóico de ponto de fusão 189-91°C.

EXEMPLO 15:

Ácido (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)etenil]benzóico.

(a) 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzaldeído

Num balão e sob corrente de azoto, introduz-se 43,1 g (0,109 moles) de 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzeno e 450 ml de THF. A -78°C, adiciona-se gota a gota 48 ml (0,12 moles) de uma solução de n-butilítio (2,5M em hexano) e agita-se a esta temperatura durante uma hora. A -70°C, introduz-se em seguida 9,25 ml (0,12 moles) de DMF e deixa-se voltar à temperatura ambiente. Verte-se o meio reaccional numa solução saturada de cloreto de amónio, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com diclorometano. Recolhe-se 27,8 g (74%) do aldeído esperado de ponto de fusão 87-9°C.

(b) (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)etenil]benzoato de metilo.

Num balão de três tubuladuras e sob corrente de azoto, introduz-se 1,72 g (5 mmoles) de 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzaldeído, 1,55 g (6 mmoles) 4-metoxicarbonilbenzilfosfonato de dimetilo, 40 ml de THF e 224 mg de éter coroa (15-crown-5). Adiciona-se em seguida em pequenas quantidades 181 mg (6 mmoles) de hidreto de sódio (80% em óleo) e agita-se à temperatura ambiente durante doze horas. Verte-se o meio reaccional em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com diclorometano. Recolhe-se 1,82 g (76%) do éster metílico esperado de ponto de fusão 113-4°C.

(c) ácido (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)etenil]benzóico.

Num balão, introduz-se 1,8 g (3,8 mmoles) do éster metílico precedente, 1,5 g (38 mmoles) de hidróxido de sódio e 50 ml de metanol. Aquece-se ao refluxo durante três horas, evapora-se até à secura o meio reaccional. Retoma-se o resíduo obtido em água, acidifica-se a pH 1, extrai-se com acetato de etilo, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Tritura-se o sólido num mínimo de éter etílico, filtra-se, seca-se. Recolhe-se 1,63 g (93%) de ácido (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)etenil]benzóico de ponto de fusão 219-21°C.

EXEMPLO 16:

Ácido (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzóico.

(a) 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxiacetofenona.

Num balão de três tubuladuras e sob corrente de azoto, introduz-se 19,8 g (55 mmoles) de ácido 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzóico e 200 ml de éter etílico anidro. A -20°C, adiciona-se gota a gota 70 ml (0,13 moles) de metilítio (1,6 M em éter), depois agita-se à temperatura ambiente durante três horas. Verte-se o meio reaccional numa solução aquosa saturada em cloreto de amónio, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Recolhe-se 19,7 g (100%) da acetofenona esperada sob forma de um óleo ligeiramente amarelo..

(b) (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzoato de metilo.

De modo análogo ao exemplo 15(b), por reacção de 3,58 g (10 mmoles) de 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxiacetofenona com 3,13 g (12 mmoles) de 4-metoxicarbonilbenzilfosfonato de dimetilo, obtém-se após cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de heptano e de acetato de etilo (80-20) 380 mg (15%) de (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzoato de metilo de ponto de fusão 84-6°C e 550 mg (22%) de (Z)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzoato de metilo de ponto de fusão 77-8°C.

(c) ácido (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzóico

De modo análogo ao exemplo 15(c), a partir de 330 mg (0,67 mmoles) de (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzoato de metilo, obtém-se 243 mg

(76%) do ácido (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzóico de ponto de fusão 193-4°C.

EXEMPLO 17:

Ácido (Z)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzóico.

De modo análogo ao exemplo 15(c), a partir de 540 mg (1,1 mmoles) de (Z)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzoato de metilo, obtém-se 437 mg (83%) do ácido (Z)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzóico de ponto de fusão 191-2°C.

EXEMPLO 18:

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoilmetiloxi]benzóico.

(a) 2'-bromo-4-(1-adamantil)-3-hidroxiacetofenona.

Num balão, introduz-se 4,47 g (20 mmoles) de CuBr₂ e 45 ml de clorofórmio. Aquece-se ao refluxo e adiciona-se gota a gota uma solução de 3,57 g (10 mmoles) de 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxiacetofenona em 50 ml acetato de etilo. Deixa-se refluxar durante quatro horas, filtra-se o meio reaccional, evapora-se até à secura. Purifica-se o resíduo por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com diclorometano. Recolhe-se 2,51 g (72%) de 2'-bromo-4-(1-adamantil)-3-hidroxiacetofenona de ponto de fusão 200-2°C.

(b) 4-[4-(1-adamantil)-3-hidroxibenzoilmetiloxi]benzoato de metilo.

Num balão, introduz-se 2,15 g (6,1 mmoles) de 2'-bromo-4-(1-adamantil)-3-hidroxiacetofenona, 934 g de 4-hidroxibenzoato de metilo, 1 g (7,37 mmoles) de carbonato de potássio e 60 ml de metiletilcetona. Aquece-se ao refluxo durante quatro horas, verte-se o meio reaccional em ácido clorídrico (1 N), extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de heptano e de acetato de etilo (70-30). Recolhe-se 1,55 g (69%) do produto esperado de ponto de fusão 209-10°C.

(c) 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoilmetiloxi]benzoato de metilo.

De modo análogo ao exemplo 11(b), por reacção de 472 mg (1,12 mmoles) de 4-[4-(1-adamantil)-3-hidroxibenzoilmetiloxi]benzoato de metilo com 154 µl (1,35 mmoles) de cloreto de metoxietoximetilo, obtém-se 217 mg (38%) do éster metílico esperado sob forma de um óleo amarelo.

(d) ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoilmetiloxi]benzóico.

De modo análogo ao exemplo 15(c), a partir de 551 mg (1,08 mmoles) do éster metílico precedente, obtém-se 230 mg (46%) do ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoilmetiloxi]benzóico de ponto de fusão 235-6°C.

EXEMPLO 19:

Ácido (E)-4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propenil]]benzóico.

Num balão, introduz-se 1,8 g (5 mmoles) de 4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxiacetofenona preparada no exemplo 16(a), 820 mg (5 mmoles) de 4-formilbenzoato de metilo e 20 ml de metanol. Adiciona-se 10 mg 18-crown-6 e 200 mg de soda em pastilhas e agita-se à temperatura ambiente durante 4 horas. Evapora-se até à secura, retoma-se em água, acidifica-se a pH 3 com ácido clorídrico (1 N), extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com diclorometano. Recolhe-se 432 mg (17%) de 4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propenil]]benzoato de metilo de ponto de fusão 95-6°C e 636 mg (26%) de ácido 4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propenil]]benzóico de ponto de fusão 183-5°C.

EXEMPLO 20:

Ácido 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzóico.

(a) 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzoato de metilo

Num balão, introduz-se 425 mg (0,84 mmoles) de 4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propenil]]benzoato de metilo obtido no exemplo 19, 24 mg de cloreto de cério e 10 ml de metanol. Agita-se à temperatura ambiente durante uma hora, depois adiciona-se 16 mg (0,46 mmoles) de boro-hidreto de sódio e agita-se durante quatro horas. Evapora-se até à secura, retoma-se em água, extrai-se com éter etílico, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com diclorometano. Recolhe-se 344 mg (81%) do éster metílico esperado sob forma de um óleo.

(b) ácido 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propenil]]benzóico

De modo análogo ao exemplo 15(c), a partir de 308 mg (0,61 mmoles) do éster metílico precedente, obtém-se 91 mg (30%) do ácido 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propenil]]benzóico de ponto de fusão 127-9°C.

EXEMPLO 21:

4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzamido]benzoato de alilo.

Num balão, introduz-se 2,9 g (5,6 mmoles) de 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzamido]benzoato de alilo, 30 ml de tolueno e adiciona-se 1,14 g (2,8 mmoles) do reagente de Lawesson. Aquece-se ao refluxo durante três horas, evapora-se o meio reaccional até à secura. Retoma-se em água e diclorometano, decanta-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia sobre coluna de sílica eluída com uma mistura de heptano e de acetato de etilo (80-20). Após evaporação dos solventes, recolhe-se 1 g (33%) do éster alílico esperado sob forma de um óleo alaranjado.

EXEMPLO 22:

Neste exemplo, ilustraram-se diversas formulações concretas à base dos compostos do invento.

A - VIA ORAL

(a) Comprimido de 0,2 g

- Composto preparado no exemplo 1	0,001 g
- Amido	0,114 g
- Fosfato bicálcico	0,020 g
- Sílica	0,020 g
- Lactose	0,030 g
- Talco	0,010 g
- Estearato de magnésio	0,005 g

(b) Suspensão bebível em ampolas de 5 ml

- Composto do exemplo 2	0,001 g
- Glicerina	0,500 g
- Sorbitol a 70%	0,500 g
- Sacarinato de sódio	0,010 g
- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,040 g
- Aroma q.s.	
- Água purificada q.s.p.	5 ml

(c) Comprimido de 0,8 g

- Composto do exemplo 6	0,500 g	-
- Amido pregelatinizado	0,100 g	
- Celulose microcristalina	0,115 g	
- Lactose	0,075 g	
- Estearato de magnésio	0,010 g	

(d) Suspensão bebível em ampolas de 10 ml

- Composto do exemplo 4	0,05 g
- Glicerina	1,000 g

- Sorbitol a 70%	1,000 g
- Sacarinato de sódio	0,010 g
- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,080 g
- Aroma q.s.	
- Água purificada q.s.p.	10 ml

B - VIA TÓPICA

(a) Unguento

- Composto do exemplo 1	0,020 g
- Miristato de isopropilo	81,700 g
- Óleo de vaselina fluída	9,100 g
- Sílica ("Aerosil 200" vendida por DEGUSSA)	9,180 g

(b) Unguento

- Composto do exemplo 6	0,300 g
- Vaselina branca codex	100 g

(c) Creme Água-em-Óleo não iónico

- Composto do exemplo 1	0,100 g
- Mistura de alcoóis de lanolina emulsivos, de ceras e de óleos ("Eucerine anhydre" vendida por BDF)	39,900 g
- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,075 g
- Para-hidroxibenzoato de propilo	0,075 g
- Água desmineralizada estéril qsp	100 g

(d) Loção

- Composto do exemplo 1	0,100 g
- Polietilenoglicol (PEG 400)	69,900 g
- Etanol a 95%	30,000 g

(e) Unguento hidrófobo

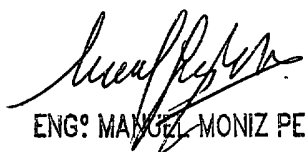
- Composto do exemplo 2	0,300 g
- Miristato de isopropilo	36,400 g
- Óleo de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendido por RHÔNE POULENC)	36,400 g
- Cera de abelha	13,600 g
- Óleo de silicone ("Abil 300.000 cst" vendido por GOLDSMIDT)	100 g

(f) Creme Óleo-em-Água não iónico

- Composto do exemplo 4	0,500 g
- Álcool cetílico	4,000 g
- Monoestearato de glicol	2,500 g
- Estearato de PEG 50	2,500 g
- Manteiga de <i>karité</i>	9,200 g
- Propilenoglicol	2,000 g
- Para-hidroxibenzoato de metilo	0,075 g
- Para-hidroxibenzoato de propilo	0,075 g
- Água desmineralizada estéril	100 g

Lisboa, 3 MAR. 2000

Por CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES
GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA)

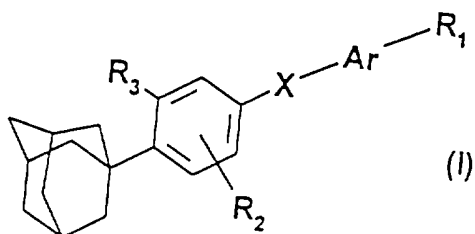

ENG. MANUEL MONIZ PEREIRA

Agente Oficial da Propriedade Industrial

Arco da Conceição, 3, 1º - 1100 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos bicíclicos aromáticos, caracterizados por corresponderem à fórmula geral (I) seguinte:



na qual:

- R_1 representa
 - (i) o radical $-\text{CH}_3$
 - (ii) o radical $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}_4$
 - (iii) o radical $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-(\text{CO})_n-\text{R}_5$
 - (iv) o radical $-\text{CO}-\text{R}_6$
 - (v) o radical $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_7$

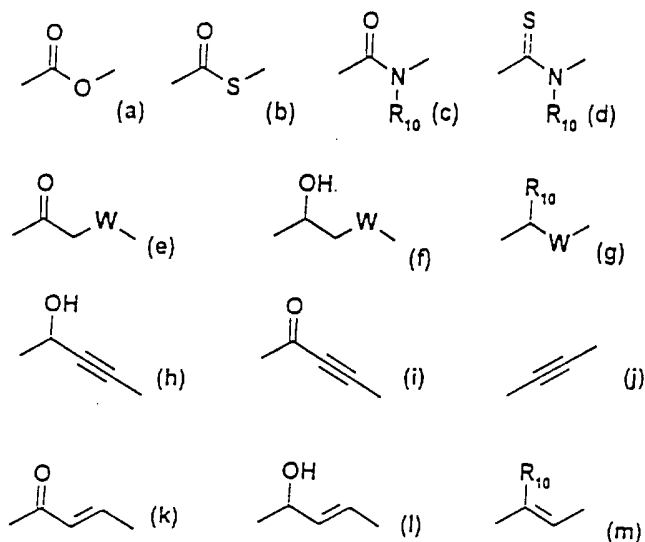
tendo os valores m e n , bem como os diferentes radicais R_4 a R_7 , o significado dado aqui a seguir,

- R_2 representa um átomo de hidrogénio, de halogéneo, um radical alquilo linear ou ramificado tendo de 1 a 20 átomos de carbono, um radical $-\text{OR}_4$, um radical $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$.

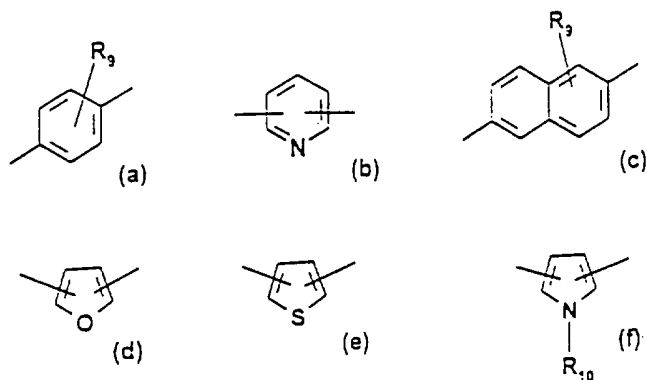
- R_3 representa:
 - (i) um radical $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_p-\text{Y}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}_8$
 - (ii) um radical $-(\text{CH}_2)_p-(\text{Y})_s-(\text{CH}_2)_q-\text{R}_8$
 - (iii) um radical $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}_8$
 - (iv) um radical $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r-\text{R}_8$

tendo os valores p , q , r , s e os radicais Y e R_8 o significado dado aqui a seguir,

- X representa as ligações de fórmulas (a)-(m) seguintes podendo ser ligas nos dois sentidos:



- Ar representa um radical escolhido entre os radicais de fórmulas (a)-(f) seguintes:

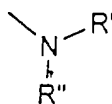


entendendo-se que em tudo o que precede:

- m é um número inteiro igual a 1, 2 ou 3
- n é um número inteiro igual a 0 ou 1
- p é um número inteiro compreendido inclusivamente entre 1 e 12
- q é um número inteiro compreendido inclusivamente entre 0 e 12
- r é um número inteiro compreendido inclusivamente entre 0 e 10
- s é um número inteiro igual a 0 ou 1
- t é um número inteiro igual a 0, 1 ou 2
- Y representa o átomo de oxigénio ou o radical $\text{S}(\text{O})\text{t}$
- W representa o átomo de oxigénio, o radical $\text{S}(\text{O})\text{t}$ ou o radical N-R_{10}
- R_4 representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior ou um radical -

CO-R_{11} ,

- R_5 representa um alquilo inferior ou um heterociclo,
- R_6 representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior ou um radical



no qual R' e R'' representam um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior, um radical mono ou poli-hidroxiálquilo, um radical arilo eventualmente substituído ou um resíduo de aminoácido ou de péptido ou de açúcar ou ainda, tomados em conjunto, formam um heterociclo,

- R₇ representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo linear ou ramificado tendo de 1 a 20 átomos de carbono, um radical alcenilo, um radical mono ou poli-hidroxiálquilo, um radical arilo ou arálquilo eventualmente substituído ou um resíduo de açúcar ou um resíduo de aminoácido ou de péptido,

- R₈ representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo ramificado tendo de 1 a 20 átomos de carbono, um radical cicloalifático em C3-C6, um radical mono-hidroxiálquilo ou um radical poli-hidroxiálquilo cujos hidroxilos estão eventualmente protegidos sob forma de metoxilo, acetoxilo ou acetonido, um radical arilo, um radical alcenilo, um radical alcinilo, um radical -CO-R₆, um radical -CO-O-R₇, um radical aminoalquilo cuja função amina está eventualmente substituída por um ou dois grupos alquilos inferiores, um heterociclo,

- R₉ representa um átomo de hidrogénio, de halogéneo, um radical alquilo linear ou ramificado tendo de 1 a 20 átomos de carbono, um radical -OR₄, um radical -O-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃,

- R₁₀, idêntico ou diferente, representa um átomo de hidrogénio, um radical alquilo inferior,

- R₁₁ representa um radical alquilo inferior,
sendo dado que quando X representa a ligação de fórmula (e) e R₃ representa o radical (iii) no qual Y representa um átomo de oxigénio e R₈ representa um átomo de hidrogénio, então q deverá ser superior a 6,
bem como os seus sais e seus isómeros ópticos e geométricos,

bem como os seus sais e isómeros ópticos e geométricos.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por se apresentarem sob forma de sais de um metal alcalino ou alcalino-terroso ou ainda de zinco ou de uma amina orgânica.
3. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizados por os radicais alquilo inferior serem escolhidos no grupo constituído pelos radicais metilo, etilo, isopropilo, butilo, terc-tiobutilo, hexilo, nonilo e dodecilo.
4. Compostos de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizados por os radicais alquilo lineares ou ramificados tendo de 1 a 20 átomos de carbono serem escolhidos no grupo constituído pelos radicais metilo, etilo, propilo, 2-etil-hexilo, octilo, dodecilo, hexadecilo e octadecilo.
5. Compostos de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizados por os radicais mono-hidroxialquilo serem escolhidos no grupo constituído pelos radicais 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo ou 3-hidroxipropilo.
6. Compostos de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizados por os radicais poli-hidroxialquilo serem escolhidos no grupo constituído pelos radicais 2,3-di-hidroxipropilo, 2,3,4-tri-hidroxibutilo, 2,3,4,5-tetra-hidroxipentilo ou o resíduo do pentaeritritol.
7. Compostos de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizados por o radical arilo ser um radical fenilo eventualmente substituído por pelo menos um átomo de halogéneo, um hidroxilo ou uma função nitro.
8. Compostos de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizados por os radicais aralquilo serem escolhidos no grupo constituído pelos radicais benzilo ou fenetilo, eventualmente substituídos por pelo menos um átomo de halogéneo, um hidroxilo ou uma função nitro.
9. Compostos de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizados por os radicais alcenilo serem escolhidos no grupo constituído pelos radicais contendo de 1 a 5 átomos de carbono e apresentando uma ou mais insaturações etilénicas, em particular o radical alilo.

10. Compostos de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizados por os resíduos de açúcar serem escolhidos no grupo constituído pelos resíduos de glucose, de galactose, de manose ou de ácido glucurónico.

11. Compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizados por os resíduos de aminoácido serem escolhidos no grupo constituído pelos resíduos que derivam da lisina, da glicina ou do ácido aspártico.

12. Compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizados por os resíduos de péptidos serem escolhidos no grupo constituído pelos resíduos de dipéptidos ou de tripéptidos.

13. Compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizados por os radicais heterocíclicos serem escolhidos no grupo constituído pelos radicais piperidino, morfolino, pirrolidino ou piperazino, eventualmente substituídos na posição 4 por um radical alquilo em C₁-C₆ ou mono ou poli-hidroalquilo.

14. Compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizados por os átomos de halogéneo serem escolhidos no grupo constituído pelo flúor, o cloro e o bromo.

15. Compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizados por o radical alquilo ramificado tendo de 1 a 20 átomos de carbono ser escolhido entre os radicais 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 1-metil-hexilo, 3-metil-heptilo.

16. Compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizados por o radical aminoalquilo ser escolhido entre os radicais aminometilo, 3-aminopropilo, 6-amino-hexilo.

17. Compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizados por o radical alcinilo apresentar de 2 a 6 átomos de carbono.

18. Compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizados por os radicais cicloalifáticos de 3 a 6 átomos de carbono serem escolhidos entre o radical ciclopropilo e o radical ciclo-hexilo.

19. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por serem tomados, sozinhos ou em misturas, no grupo constituído por:

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxibenzoiloxi]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-hidroxifenil]etenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-propiloxifenil]etenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-heptiloxifenil]etenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]etenil]]benzóico

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifeniletinil]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(5-carbamoilpentiloxi)fenil]etenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(3-hidroxipropiloxi)fenil]etenil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[2-[4-(1-adamantil)-3-(6-hidroxi-hexiloxifenil]etenil]]benzóico

Ácido 4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propenil]]benzóico

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoiltio]benzóico

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoiloxi]benzóico

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzamido]benzóico

Ácido (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]etenil]benzóico

Ácido (E)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzóico

Ácido (Z)-4-[2-(4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil)-1-propenil]benzóico

Ácido 4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxibenzoilmetiloxi]benzóico

Ácido 4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzóico

Ácido 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzóico

Ácido (E)-4-[[3-oxo-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propenil]]benzóico

Ácido 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzóico

4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxitiobenzamido]benzoato de alilo

Ácido 4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propinil]]benzóico

Ácido 2-hidroxi-4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxifenil]-1-propinil]]benzóico

Ácido 2-hidroxi-4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzóico

4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzaldeído

4-[[3-hidroxi-3-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifenil]-1-propinil]]benzenometanol
N-metil-4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifeniletinil]benzamida
N-(4-hidroxifenil)-4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifeniletinil]benzamida
4-[4-(1-adamantil)-3-metoxietoximetoxifeniletinil]fenol

20. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por apresentarem pelo menos uma das características seguintes:

- R₁ é o radical -COO-R₇ e -CO-R₆.
- R₃ é o radical -Y-(CH₂)_p-Y-(CH₂)_q-R₈.
-(CH₂)_p-(Y)_n-(CH₂)_q-R₈.
-Y-(CH₂)_q-R₈.
- X representa a ligação de fórmula (a), (h), (i), (j), (k) ou (m).
- Ar representa o radical de fórmula (a) ou (b)

21. Compostos de acordo com uma qualquer das reivindicações precedentes, caracterizados por uma utilização como medicamento.

22. Compostos de acordo com a reivindicação 21, caracterizados por uma utilização como medicamento destinado ao tratamento das afecções dermatológicas, reumáticas, respiratórias, cardiovasculares e oftalmológicas.

23. Utilização de pelo menos um dos compostos definidos nas reivindicações 1 a 20 para o fabrico de um medicamento destinado ao tratamento das afecções dermatológicas, reumáticas, respiratórias, cardiovasculares e oftalmológicas.

24. Composição farmacêutica caracterizada por compreender, num suporte farmacêuticamente aceitável, pelo menos um dos composto tais como definidos numa das reivindicações 1 a 20.

25. Composição de acordo com a reivindicação 24, caracterizada por a concentração em composto(s) de acordo com uma das reivindicações 1 a 16 estar compreendida entre 0,001% e 5% em peso, em relação ao conjunto da composição.

26. Composição cosmética caracterizada por compreender, num suporte cosmeticamente aceitável, pelo menos um dos composto tais como definidos numa das reivindicações 1 a 20.

27. Composição de acordo com a reivindicação 26, caracterizada por a concentração em composto(s) de acordo com uma das reivindicações 1 a 20 estar compreendida entre 0,001% e 3% em peso, em relação ao conjunto da composição.

28. Utilização de uma composição cosmética tal como definida numa das reivindicações 26 ou 27 para a higiene corporal ou capilar.

Lisboa, - 3 MAR. 2000

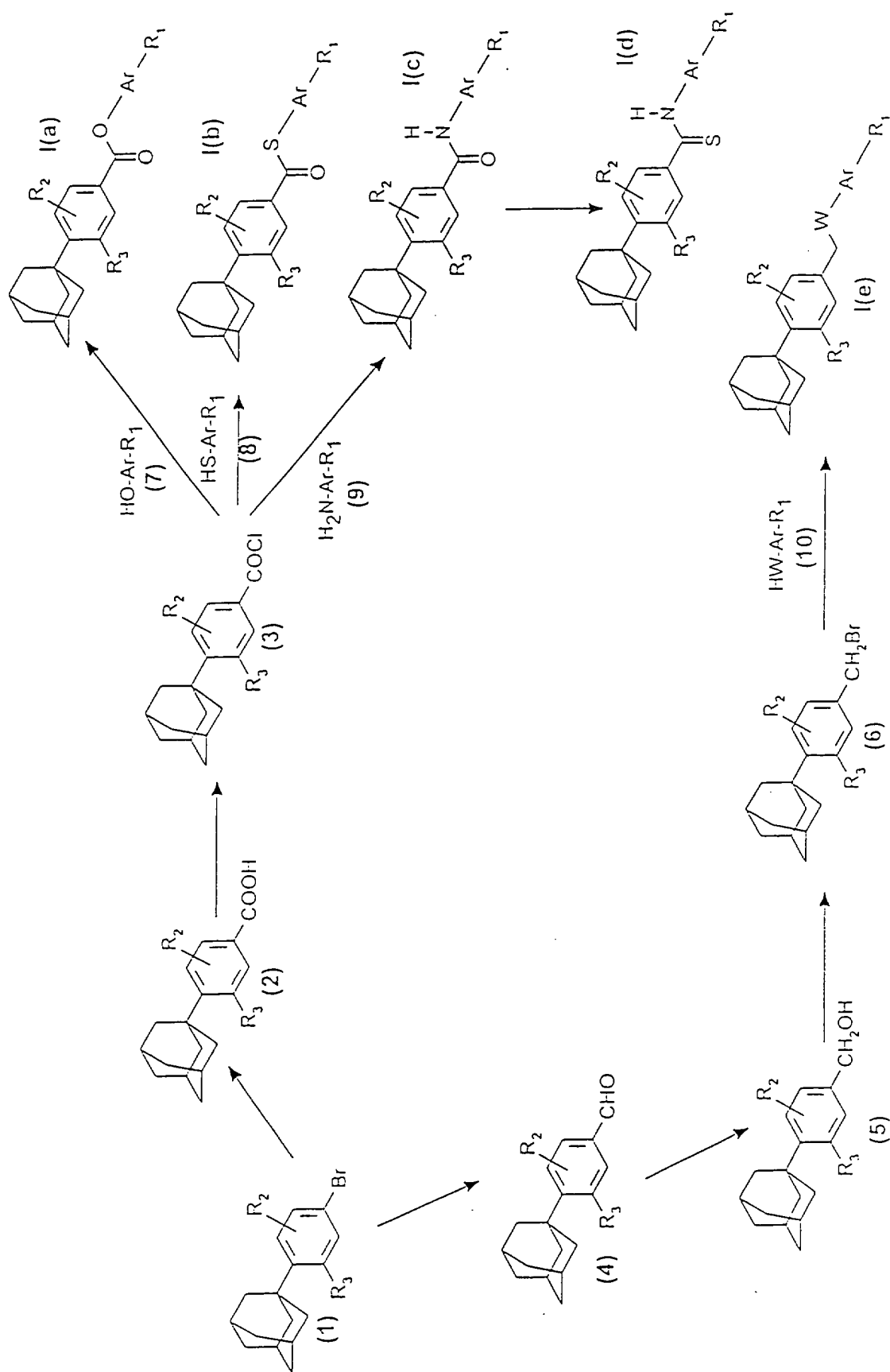
**Por CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA
(C.I.R.D. GALDERMA)**

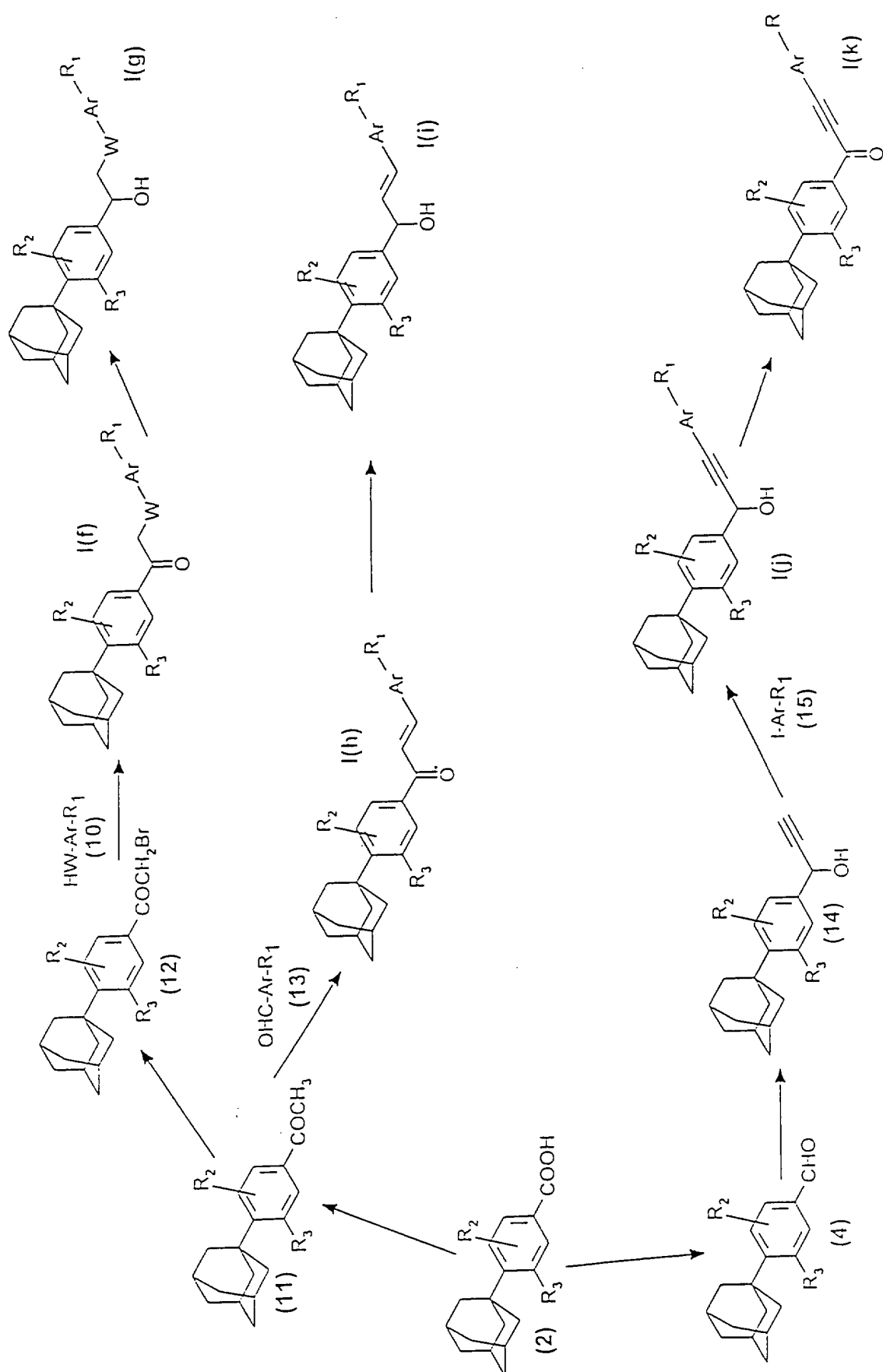


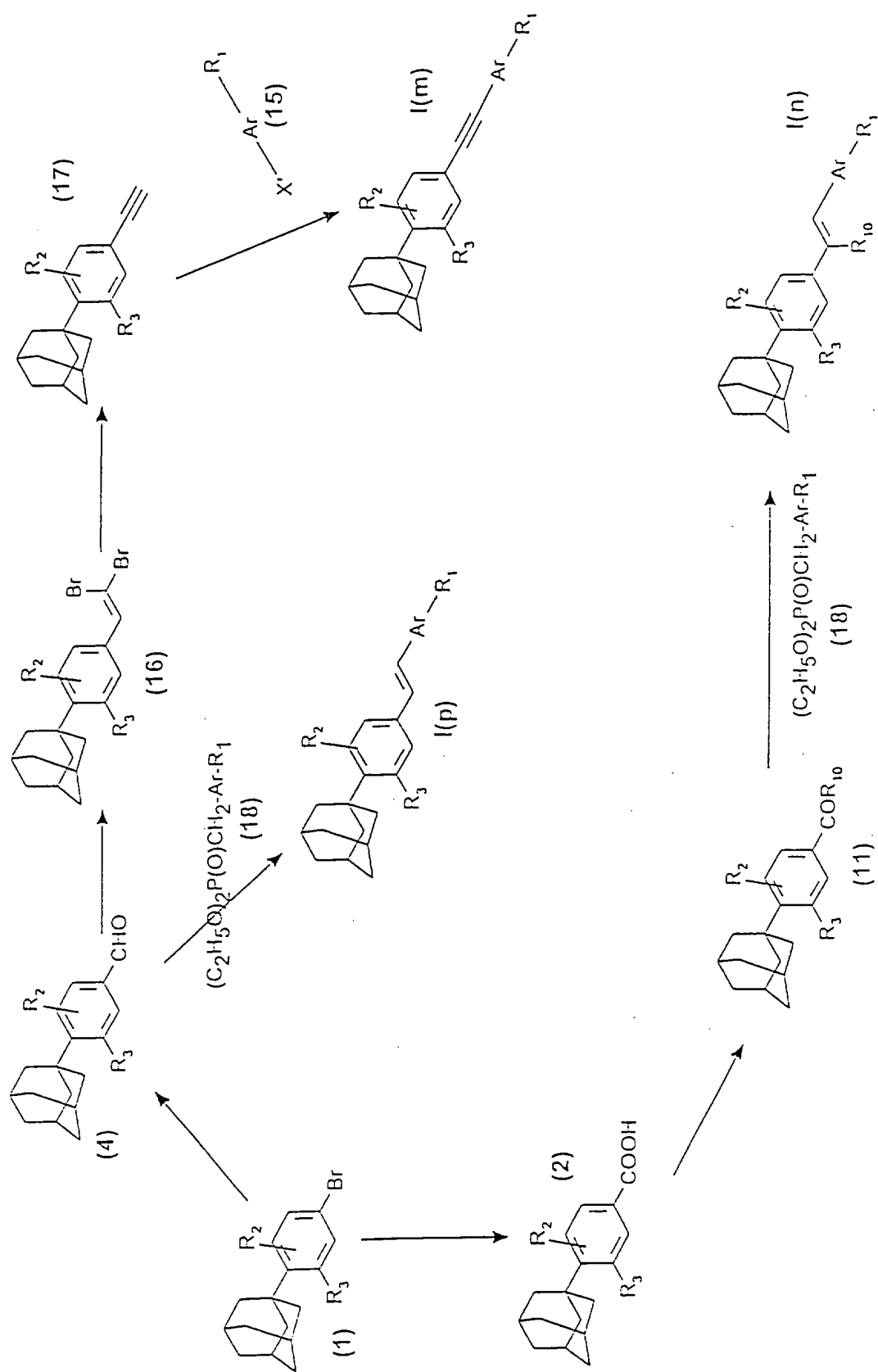
ENG.º MANUEL MONIZ PEREIRA

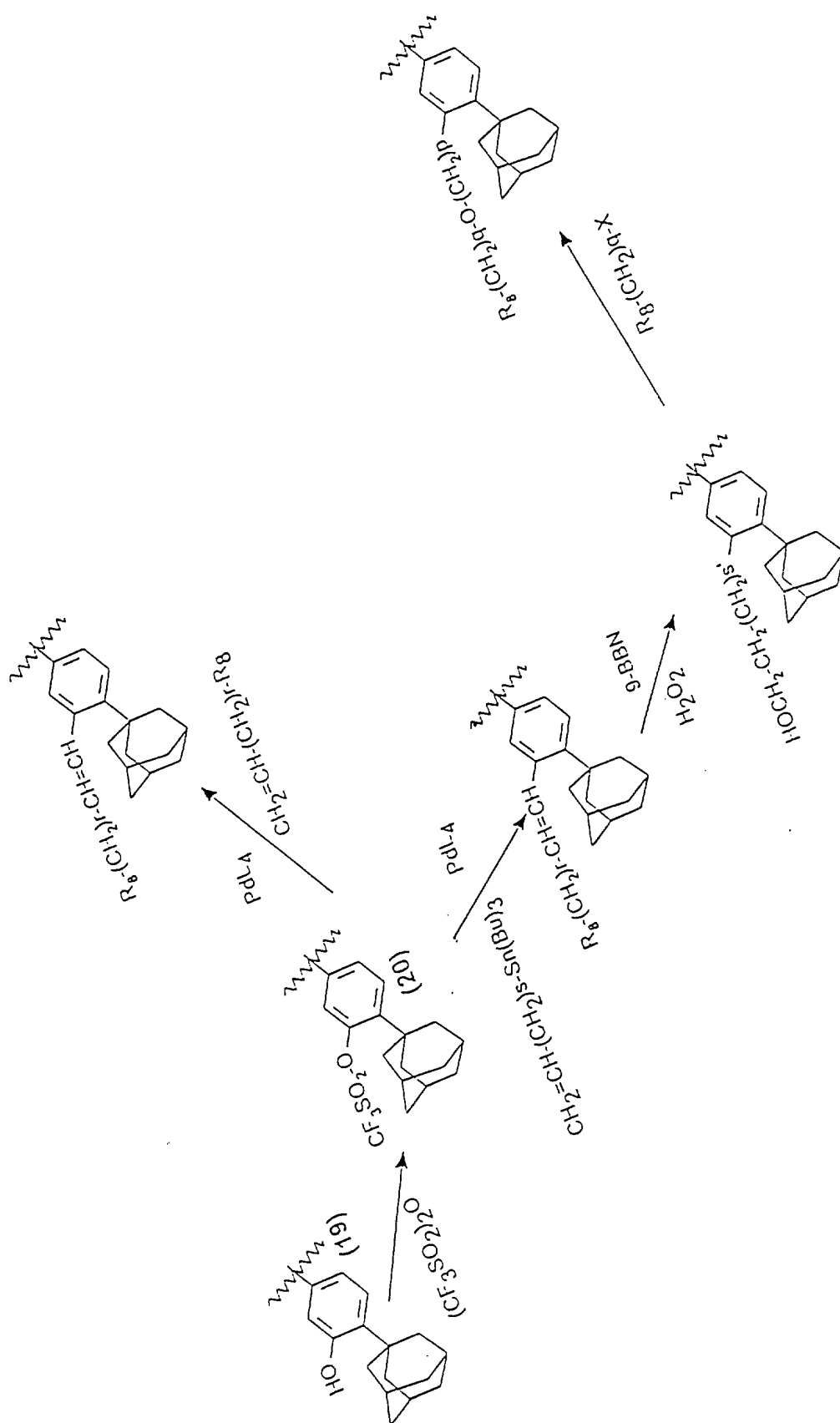
Agente Oficial da Propriedade Industrial

Arco da Conceição, 3, 1º - 1100 LISBOA





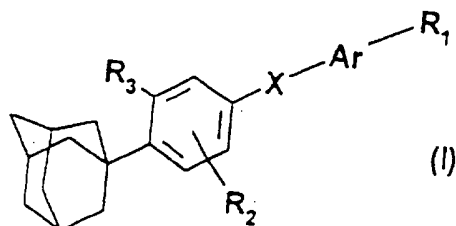




RESUMO

COMPOSTOS BIAROMÁTICOS TENDO UM GRUPO ADAMANTILO EM PARA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E COSMÉTICAS QUE OS CONTÊM E UTILIZAÇÕES

A invenção refere-se a novos compostos biaromáticos que apresentam como fórmula geral (I):



bem como à utilização destes últimos em composições farmacêuticas destinadas a um uso em medicina humana ou veterinária (afecções dermatológicas, reumáticas, respiratórias, cardiovasculares e oftalmológicas, especialmente) ou ainda em composições cosméticas.