



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 89814 B

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

C07D295/084 A	C07C323/00 B
C07C315/00 B	C07C211/00 B
C07D295/195 B	A61K031/33 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.02.23	(73) <i>Titular(es):</i> F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., (SA. OU AG.) 124 GRENZACHERSTRASSE CH-4002 BASILEIA CH
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.02.24 CH 689/88 1988.12.14 CH 4622/88	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.10.04	(72) <i>Inventor(es):</i> MICHAEL KLAUS DE PETER MOHR CH EKKEHARD WEISS DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 01/94 1994.01.05	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DO ESTILBENO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÉUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

P. Y. 4089.81H

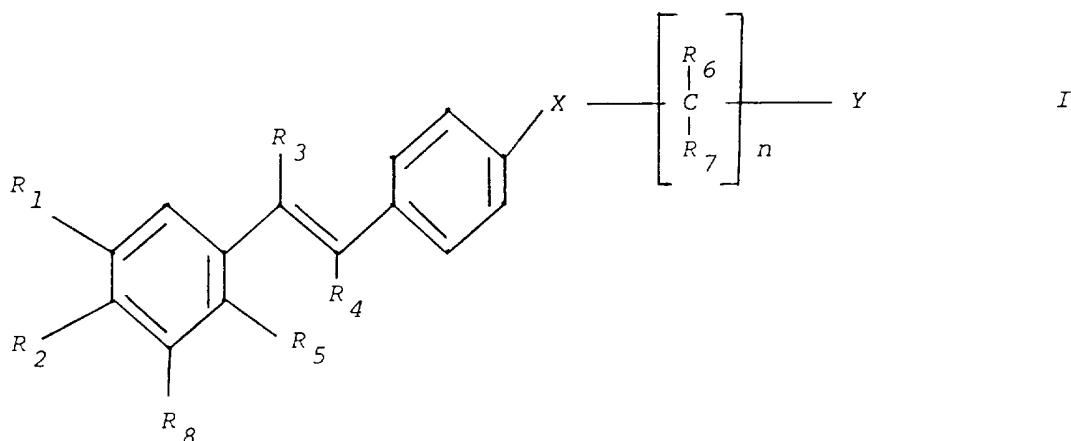
4.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. SOCIÉTÉ ANONYME

"Processo para a preparação de novos derivados do estilbeno e de composições farmacêuticas que os contêm"

MEMÓRIA DESCRITIVA

A presente invenção diz respeito a novos derivados do estilbeno de fórmula geral



Na qual

R_1 e R_2 representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo inferior ou, considerados conjuntamente, representam um grupo alquileno de cadeia linear com 3 a 5 átomos de carbono; um dos símbolos R_3 e R_4 representa um átomo de hidrogénio e o outro representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; R_6 e R_7 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior;

R_5 e R_8 representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo inferior ou alcoxi inferior;

X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre, um grupo $-SO-$ ou $-SO_2-$ ou um grupo de fórmula geral $-NR_9$, na qual R_9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou acilo;

Y representa um grupo de fórmula geral $-S(O)_m R_{10} -$ ou $-NHet$, em que m representa \emptyset ou o número inteiro 1 ou 2, R_{10} representa um grupo alquilo inferior e $-NHet$ representa um heterocido monocíclico eventualmente saturado com 5 a 8 membros ligado por via de um átomo de azoto e também um grupo de fórmula geral $-N(R_{11})_2$ ou $-OR_{12}$, em que R_{11} e R_{12} representam cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou acilo quando X representa um átomo de enxofre, um grupo $-SO-$ ou $-SO_2-$ ou um grupo de fórmula geral $-NR_9-$ na qual R_9 tem o significado definido antes; e N representa o número inteiro 2, 3 ou 4.

A presente invenção ainda diz respeito a um processo para a preparação dos compostos de fórmula geral I, às composições farmacêuticas que os contêm, à utilização dos compostos de fórmula geral I no tratamento e profilaxia de neoplasias, dermatoses e envelhecimento da pele bem como à utilização dos compostos de fórmula geral I para a preparação de composições farmacêuticas utilizadas no tratamento e profilaxia das perturbações citadas antes.

O termo "inferior" diz respeito a grupos com 1 a 6 átomos de carbono. Os grupos alquilo e alcoxi podem ser de cadeia

linear ou ramificada tal como os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundário ou butilo terciário e metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, butoxi secundário e butoxi terciário, respectivamente. Exemplos de grupos aciloxi são grupos alcanoiloxi, de preferência os grupos alcanoiloxi inferiores tais como os grupos acetoxi, propioviloxi, butiriloxi, pivaloiloxi e caproiloxi; ou grupos aroiloxi tais como os grupos benzoiloxi, *p*-vitrobenzoiloxi e toluoiloxi, ou grupos aralcanoiloxi tal como um grupo fevilacetoxi. O termo "halogéneo" inclui átomos de fluor, cloro, bromo ou iodo. Os resíduos heterocíclicos preferidos de fórmula geral -NHet são os de fórmula geral $-N\overset{\curvearrowright}{Y}'$ na qual Y' representa um átomo de oxigénio ou de enxofre, um grupo $-CH_2-$, $-CH=$, $-SO-$, $-SO_2-$, ou um grupo de fórmula geral $-NR_{13}$ na qual R_{13} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou acilo e dispõem de um total de 3 a 6 átomos de carbono entre o átomo de azoto e o grupo representado pelo símbolo Y' . Exemplos destes resíduos são os grupos piperidino, pirrolidino, morfolino, piperazino *N*-metilpiperazino, tiomorfolino, 4-óxido de tiomorfolino 4,4-dióxido de tiomorfolino, bem como imidazolino e pirrolo.

Numa cadeia linear, o resíduo alquílico com 3 a 5 átomos de carbono representados pelos símbolos R_1 e R_2 em conjunto, pode ser ramificado. Exemplos destes resíduos alquilénicos são os grupos 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno e os derivados alquílicos inferiores substituídos tais como os resíduos de fórmula $-C(CH_3)_2-CH_2-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-CH_2CH_2-C(CH_3)_2-$ e $CH_2CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$.

Os compostos de fórmula geral I podem apresentar-se sob a forma de isómeros *trans* ou *cis* ou sob a forma de uma mistura de

isômeros cis/trans. Na generalidade preferem-se os compostos de fórmula geral I sob a forma trans.

Os grupos de compostos de fórmula geral I são preferidos aqueles em que os símbolos R_1 e R_2 representam, considerados conjuntamente, um resíduo de fórmula $-C(CH_3)_2-CH_2-C(CH_3)_2$ ou $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2$; os símbolos R_4 , R_5 e R_8 representam, cada um, um átomo de hidrogénio; e o símbolo R_3 representa um grupo metilo. Além do mais, os compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_8 representam um grupo alquilo inferior, especialmente um grupo butilo terciário são de interesse muito especial. Preferem-se também os compostos de fórmula geral I na qual X representa um átomo de oxigénio e Y representa um grupo de fórmula geral -NHet tal como a 4-[2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil]-morfolina.

Também os compostos de fórmula geral I na qual X representa um átomo de enxofre ou um grupo -SO- ou SO_2 ou um grupo de fórmula geral $-NR_9$ e Y representa um grupo de fórmula geral $-S(O)_m R_{10}$ ou NHet, têm uma importância particular.

Representantes característicos dos compostos de acordo com a presente invenção, são os descritos nos exemplos bem como os que se apresentam na lista seguinte:

4-[2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-anilino]-etil]-morfolina;

4-[2-[[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenil]-tio]-etil]-morfolina;

1-metil-4-[2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil]-piperazina;

cis-2,6-dimetil-4-[2-[p-[2-(E)-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil]-propenil]-fenoxi]-etil]-morfolina;

tetrahidro-4-[2-[p-(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil]-2H-1,4-tiazinina;

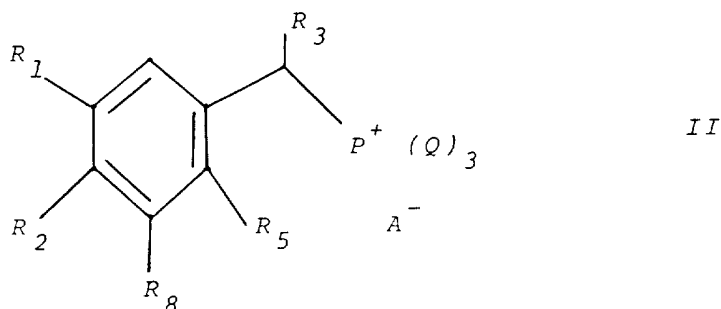
tetrahidro-4-[2-[p-(E)-2-(6,7,8,9-tetrahidro-7,7-dimetil-5H-benzociclohepten-2-il)-propenil]-anilino]-etil]-2H-1,4-tiazina;

1-[2-[p-(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-pirrol;

1-[2-[p-(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil]-imidazol.

De acordo com a presente invenção os compostos de fórmula geral I podem obter-se:

a) fazendo reagir um composto de fórmula geral



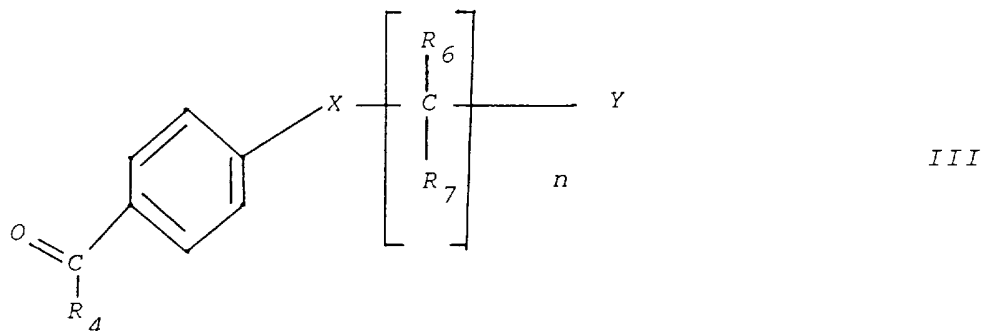
Na qual

R_1 , R_2 , R_3 , R_5 e R_8 têm o significado definido antes

Q representa um grupo arilo, e

A^- representa um anião de um ácido orgânico ou inorgânico.

com um composto de fórmula geral

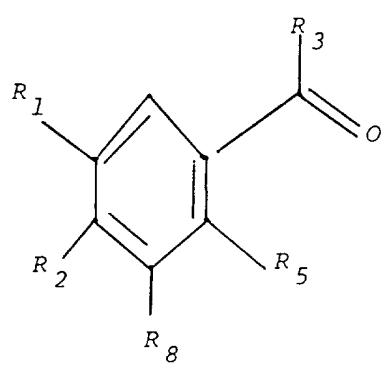


na qual

R_4, R_6, R_7, X e Y têm os significados definidos antes;

ou

b) fazendo reagir um composto de fórmula geral

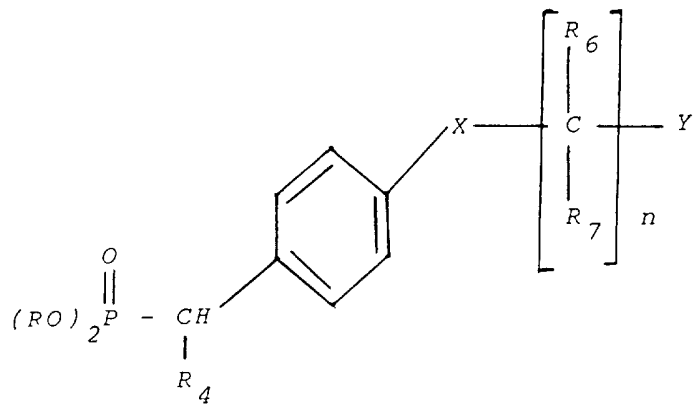


IV

na qual

R_1, R_2, R_3, R_5 e R_8 têm o significado definido antes,

com um composto de fórmula geral



V

na qual

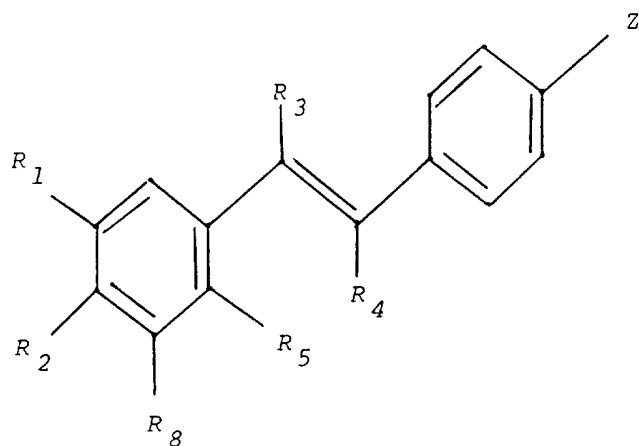
R_4, R_6, R_7, X, Y e n têm o significado definido antes, e

R representa um grupo alquilo inferior;

ou

c) fazendo reagir um composto de fórmula geral

4.

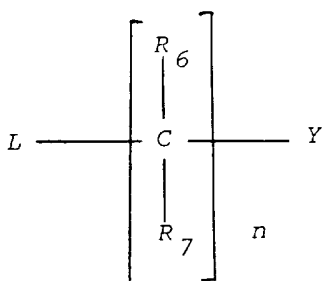


VI

na qual

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 e R_8 têm o significado definido antes, e Z representa um grupo hidroxí ou mercapto ou um grupo de fórmula geral $-SO_2^- M^+$ ou NHR_9 , em que R_9 tem o significado definido antes e M^+ representa um catião,

com um composto de fórmula geral



VII

na qual

R_6, R_7, Y e n têm o significado definido antes, e L representa um grupo eliminável;

e oxidando, eventualmente, um grupo sulfureto representado pelos símbolos X e/ou Y em um composto resultante de fórmula geral I, para se obter um grupo sulfoxido ou sulfona.

A reacção da variante a) do processo de acordo com a presente invenção, pode realizar-se nas condições convencionais de uma reacção de Wittig. Deste modo, faz-se reagir os componentes um

la geral RO são de preferência resíduos alcoxi inferior com 1 a 6 átomos de carbono tal como os grupos metoxi e etoxi.

A reacção da variante c) do processo de acordo com a presente invenção pode realizar-se convenientemente no seio de um dissolvente orgânico tal como a dimetilformamida, com aquecimento até à temperatura de refluxo da mistura reaccional. Exemplos de grupos elimináveis representados pelo símbolo L são átomos de halogéneo tal como o átomo de cloro: grupos mesiloxi e tosiloxi. É conveniente que o catião representado pelo símbolo M^+ , num composto de fórmula geral VI, seja um catião metálico alcalino tal como o ião sódico.

A oxidação de um grupo sulfureto representado pelos símbolos X ou Y até à obtenção de um grupo sulfóxido e a oxidação de um grupo sulfóxido representado pelos símbolos X ou Y até à obtenção de um grupo sulfonilo, pode realizar-se utilizando agentes de oxidação tais como os perácidos, como, por exemplo, o ácido peracético ou o ácido m-cloroperbenzóico. A oxidação de um grupo sulfureto até à obtenção de um grupo sulfóxido pode também realizar-se utilizando periodatos tal como o periodato de sódio.

Uma vez que os compostos iniciais de fórmulas gerais de II a VII não são conhecidos nem estão descritos na presente invenção, estes podem preparar-se de um modo similar aos conhecidos ou descritos na presente invenção.

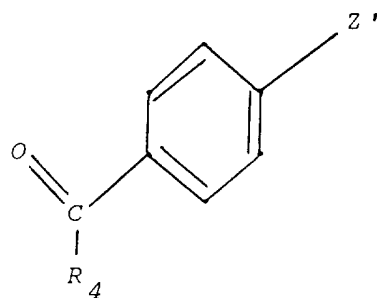
Os compostos de fórmulas gerais II e IV e a sua preparação encontram-se descritos nas patentes de invenção alemãs Nº 2.414.619 e 2.819.213 e na memória da patente de invenção europeia Nº 2.742.

Os compostos de fórmula geral III podem preparar-se a partir de benzaldeídos p-hidroxi, p-mercapto-, p-amino-, p-alqui-

lamino ou *p*-acilamino substituídos ou de acetofenonas, ou de *pro*piofenonas ou dos seus homologos, mediante reacção com um composto de fórmula geral $Y(CR_6, R_7)_n Cl$, na presença de uma base tal como o hidreto de sódio ou mediante reacção de um benzaldeído *p*-halogenado com uma amina de fórmula geral $NHR_9-(CR_6, R_7)_n Y$ ou com um mercaptano de fórmula geral $HS-(CR_6, R_7)_n Y$ na presença de uma base tal como o carbonato de potássio.

Os compostos de fórmula geral V podem preparar-se a partir de ésteres de ácido benzoico *p*-hidroxi, *p*-mercapto ou *p*-amino, alquilamino ou alcilamino-substituídos mediante reacção com um composto de fórmula geral $Y(CR_6, R_7)_n Cl$, redução da função éster com Dibal ou hidreto de alumínio e lítio até à obtenção do álcool correspondente, substituição do grupo hidroxí pelo átomo de bromo, por exemplo, mediante reacção com brometo de fósforo e reacção do brometo com tri-alkil-fosfito para se obter um fosfonato de fórmula geral V.

Os compostos de fórmula geral VI na qual Z representa um grupo hidroxí podem preparar-se a partir de compostos de fórmula geral II e compostos de fórmula geral



VIII

na qual

Z' representa um grupo hidroxí protegido como, por exemplo um grupo acetoxi,

mediante uma reacção de Wittig e subsequente cisão do grupo *pro*-

tector. Os compostos de fórmula geral VI na qual Z representa um grupo SH podem ser preparados a partir de compostos de fórmula geral II mediante reacção com S-(4-formifenil)-dimetil-tiocarbamato (consultar a patente de invenção europeia Nº 58.370 B1) e cisão subsequente do grupo tiocarbamato mediante tratamento com hidreto de alumínio e lítio.

Os compostos de fórmula geral VI na qual Z representa um grupo de fórmula geral $-NHR_9$ podem obter-se preparando um composto correspondente ao composto de fórmula geral VI na qual Z representa um grupo NO_2 , a partir de um composto de fórmula geral II e p-nitrobenzaldeído mediante uma reacção de Wittig depois do que se reduz o grupo nitro, por exemplo com hidrossulfito de sódio ou hidrogénio nascente, até à obtenção do grupo amino que finalmente se alquila ou acila até à obtenção do grupo de fórmula geral $-NHR_9$.

Os compostos de fórmula geral VI na qual Z representa um resíduo de fórmula geral $-SO_2^-M^+$ podem preparar-se de acordo com a técnica descrita na memória descritiva da patente de invenção europeia Nº 58.370.

A acção biológica dos compostos de acordo com a presente invenção pode avaliar-se utilizando os ensaios descritos na patente de invenção alemã Nº 3.715.955. Seguidamente apresentam-se os resultados obtidos com a 4-[2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8,-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil]-morfolina, um composto de fórmula geral I, respeitantes à determinação da acção contra tumores mamários induzidos quimicamente em ratos mediante administração oral de dimetilbenzantraceno:

	Dose [mg/Kg / dia] p.o.	Ratos com tumores [% de con- troles]	Aumento ou dimi- nuição no núme- ro médio de tu- mores por rato	Aumento ou diminuição do volume tumoral mé- dio por rato em mm ³
	50	100	+91	+550
	100	50	-73	- 77
	200	10	-96	- 99
Grupo de controlo	-	100	+242	-714

Os compostos de fórmula geral I podem ser utilizados numa terapêutica sistémica e tópica de neoplasmas malignos e benignos, de lesões pré-malignas bem como ainda na profilaxia tópica e sistémica destas situações.

Estes compostos são ainda apropriados para utilizar numa terapêutica sistémica e tópica de acne, psoríase e outras dermatoses que se fazem acompanhar de uma corvificação intensa ou alterada sob o ponto de vista patológico bem como em situações dermatológicas e inflamatórias alérgicas. Os compostos de fórmula geral I podem ainda utilizar-se no controlo de perturbações da membrana mucosa com inflamação ou alterações metaplásicas ou degene-

rativas. Os compostos de fórmula geral I ainda podem utilizar-se, de preferência em composições tópicas para o tratamento e profilaxia de alterações da pele provocadas pela luz (envelhecimento da pele).

Estas composições podem administrar-se por via entérica parentérica ou tópica. As composições apropriadas para administrar por via entérica são por exemplo os comprimidos, as cápsulas, as drageias, os xaropes, as suspensões, as soluções e os supositórios. As soluções para perfundir ou injectar são as composições apropriadas para administrar por via parentérica.

Estas composições administram-se em doses que podem variar de acordo com a via utilizada bem como com as necessidades dos doentes. De um modo geral as doses diárias administradas aos adultos estão compreendidas entre 0,1 e 100 mg/Kg, de preferência entre 1 e 50 mg/Kg.

Estas preparações podem conter outros agentes inertes ou aditivos activos sob o ponto de vista farmacológico. Os comprimidos ou os granulados, por exemplo, podem conter uma série de agentes de aglutinação, excipientes, substâncias veiculares ou diluentes. As composições líquidas podem-se apresentar, por exemplo, sob a forma de uma solução estéril miscível com a água. As cápsulas podem conter um excipiente ou um agente espessante para além da substância activa. Podem ainda utilizar-se agentes aromatizantes bem como agentes conservantes, agentes estabilizantes, agentes desumidificadores e agentes emulsionantes, sais que permitam variar a pressão osmótica, tampões e outros aditivos.

Exemplos de substâncias veiculares citadas antes, assim como dos diluentes também já referidos, são substâncias inorgânicas ou orgânicas, como por exemplo a água, a gelatina, a lactose,

o amido, o estearato de magnésio, o talco, a goma arábica, os polialquilenoglicóis e outros similares. É condição essencial que nenhum dos adjuvantes utilizados na preparação destas composições seja tóxico.

Para aplicar tópicamente as substâncias activas é conveniente que se incorporem em pomadas, tinturas, cremes, soluções, loções, aerossóis, suspensões e outros similares. Pomadas e cremes, bem como as soluções são as formas galénicas preferidas. Estas composições, que se destinam a aplicar sobre a pele, podem preparar-se misturando os produtos de acordo com a presente invenção, como ingredientes activos, com substâncias veiculares líquidas ou sólidas inertes e não tóxicas convencionais e que são apropriadas para utilizar nestes tratamentos tópicos.

É conveniente que as soluções apropriadas para aplicar sobre a pele apresentem uma concentração compreendida entre 0,1% e 5%, de preferência entre 0,3% e 2% e os cremes ou pomadas apresentem uma concentração entre 0,1% e 5%, de preferência entre 0,3% e 2%.

Eventualmente pode misturar-se com estas composições um agente anti-oxidante, como por exemplo o tocoferol, a N-metil- γ -tocoferamina, assim como o hidroxianisol butilado ou o hidroxitolueno butilado.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção. As temperaturas referem-se a graus Celsius.

Exemplo 1

Em 1,2 l de tetrahidrofurano fez-se uma suspensão de 332 g de brometo de 2-[(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etil]-trifenilfosfônio. À temperatura de 0°C e com agitação adicionou-se, gota a gota, 406 ml de uma solução 1,6 molar de butil-lítio em hexano. Agitou-se durante 1 hora à temperatura de 0°C depois do que se adicionou, gota a gota, à solução vermelha escura, uma solução de 120 g de 4-(2-morfolinoetoxi)-benzaldeído em 400 ml de tetrahidrofurano. Agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente depois do que se verteu a mistura reaccional sobre 3 l de uma mistura de metanol/água (6:4) e se extraíu com hexano. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se. Recristalizou-se o residuo cristalino amarelado no seio de uma mistura de acetato de etilo/hexano, obtendo-se 123 g de 4-[2-[p-(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil]-morfolina, sob a forma de cristais brancos. P.F. 107°-109°C .

O 4-(2-morfolinoetoxi)-benzaldeído utilizado como material inicial pode preparar-se do seguinte modo:

Dissolvem-se 92,8 g de 4-hidroxibenzaldeído em 820 ml de dimetilformamida. Adicionam-se 228 g de 4-(2-cloroetil)-morfolina e 415 g de carbonato de potássio em pó finamente pulverizado depois do que se aquece a mistura reaccional até à temperatura de 100°C durante toda a noite em uma atmosfera de argon e com agitação energética. Verte-se a solução arrefecida sobre 3 l de água gelada, extrai-se com acetato de etilo, lava-se com água, seca-se e evapora-se. Destila-se o óleo escuro residual num vácuo intenso obtendo-se 132 g de 4-(2-morfolinoetoxi)-benzaldeído sob a forma de um

óleo amarelado. P.E. 145° - 150° C/33 Pa.

Exemplo 2

Utilizando uma técnica similar à descrita no exemplo 1, obteve-se a partir de 26 g de brometo de trifenil- \lceil 1-(1,1,3,3-tetrametil-5-indenil)-etil \rceil -fosfônio e 10 g de 4-(2-morfolinoetoxi)-benzaldeído, após recristalização no seio de hexano, 13,6 g de 4- \lceil 2- \lceil p-(E)-2-(1,1,3,3-tetrametil-5-indenil)-propenil \rceil -fenoxi-etil \rceil -morfolina sob a forma de cristais brancos. P.F. 85° - 86° C.

Exemplo 3

Em 10 ml de dimetilformamida faz-se uma suspensão de 0,75 g de uma suspensão a 50% de hidreto de sódio em óleo mineral. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 5 g de p- \lceil (E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil \rceil -fenol em 30 ml de dimetilformamida com agitação e à temperatura de 0° C. Agita-se durante 1 hora à temperatura de 0° C depois do que se adiciona, gota a gota, uma solução de 3,6 g de N-(2-cloroetil)-pirrolidina em 30 ml de dimetilformamida. Aquece-se depois a mistura reaccional até à temperatura de 70° C durante 2 horas depois do que se arrefece, se verte sobre água gelada e se extrai com acetato de etilo. Lava-se a solução orgânica diversas vezes com água, seca-se e evapora-se. Obtem-se um óleo amarelo acastanhado que se purifica por filtração sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo e etanol a 10% e se recristaliza no seio de hexano. Obtem-se 4,5 g de 1- \lceil p- \lceil 2- \lceil 2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil \rceil -fenoxi \rceil -etil \rceil -pirrolidina sob a

forma de cristais brancos. P.F. 80°-82°C.

Exemplo 4

Utilizando uma técnica similar à descrita no exemplo 3, obtiveram-se a partir de 5 g de p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenol e de 4,7 g de 1-(2-cloroetil)-piperidina, 5,2 g de 1-[2-[p (E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil]-piperidina sob a forma de cristais brancos. P.F. 91°-93°C.

Exemplo 5

Durante 20 horas aqueceu-se até à temperatura de 100°C uma mistura de 6 g de p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenol e de 4,8 g de 2-cloroetil-metil-sulfuneto e 10,5 g de carbonato de potássio em pó fino em 100 ml de dimetilformamida. Diluiu-se a mistura reaccional arrefecida com água e extraíu-se diversas vezes com acetato de etilo. Secou-se e evaporou-se a fase orgânica obtendo-se um resíduo cristalino que se recristalizou no seio de hexano. Obtiveram-se 5,5 g de 2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil]-sulfureto de metilo sob a forma de cristais incolores. P.F. 94°-96°C.

Exemplo 6

Dissolveram-se 2,1 g do composto obtido no exemplo 5 em 50 ml de clorofórmio e trataram-se lentamente e à temperatura de

0°C com uma solução de 1,2 g de ácido m-cloroperbenzoico a 90% em 10 ml de clorofórmio. Agitou-se durante 20 horas à temperatura de 0°C depois do que se lavou a mistura com uma solução diluída de hidróxido de sódio e água, se secou e se evaporou. Filtrou-se o óleo amarelo resultante sobre uma pequena coluna contendo gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo (1:2) e recristalizou-se no seio de acetato de etilo. Obtiveram-se 1,7 g de 2-[p-(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil-sulfóxido de metilo. P.F. 134°-136°C.

Exemplo 7

Utilizando uma técnica similar à descrita no exemplo 6 obtiveram-se, a partir de 2,8 g de 2-[p-(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil-sulfureto de metilo e de 3,1 g de ácido m-cloroperbenzóico a 90%, 1,7 g de metil-2-[p-(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil-sulfona após a filtração do produto impuro sobre uma coluna contendo gel de sílica e utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo (1:1) e recristalização no seio de acetato de etilo. P.F 169°-171°C.

Exemplo 8

Utilizando uma técnica similar à descrita no exemplo 5, obtiveram-se, a partir de 8,2 g de p-(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-tiofenol, 12 g de 1-cloro-2-dimetilamino-etano e 6,9 g de carbonato de potássio, mediante

aquecimento até à temperatura de 60°C em dimetilformamida, 3,5 g de *N,N*-dimetil-2-[[*p*-[(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenil]-tio]-etilamina, após recristalização no seio de hexano. P.F. 57°-59°C.

Exemplo 9

Utilizando uma técnica similar à descrita no exemplo 8, obtiveram-se, a partir de 8,2 g de *p*-[(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-naftil)-propenil]-tiofenol, de 10,6 de éter 2-cloroetil-metílico e de 6,9 g de carbonato de potássio, 5 g de *p*-[(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenil-sulfureto de 2-metoxietilo, após recristalização no seio de hexano. P.F. 48°-50°C.

Exemplo 10

Utilizando uma técnica similar à descrita no exemplo 8, obtiveram-se, a partir de 8,2 g de *p*-[(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-tiofenol 12,4 g de sulfureto de 2-cloroetil-metilo e de 6,9 g de carbonato de potássio, após recristalização no seio de hexano, 3,5 g de *p*-[(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenil-sulfureto de 2-tiometoxietilo. P.F. 65°-67°C.

Exemplo 11

Faz-se uma suspensão de 3 g de *p*-[2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenil-sulfinato de só

dio em 30 ml de dimetilformamida e trata-se com 1,5 g de éter 2-
 -cloroetil-metílico. Aquece-se a mistura até à temperatura de 90°C
 durante 20 horas depois do que se dilui com água, se extrai com ace-
 tato de etilo, se seca e se evapora. Separa-se o produto impuro nu-
 ma coluna de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma
 mistura de hexano/acetato de etilo (4:1), obtendo-se, após recrís-
 talização no seio de uma mistura de hexano/éter, 1,8 g de 2-metoxi-
 etil-p-[(E)-2-[5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil]-
 -propenil]-fenil-sulfona. P.F. 104°-106°C.

Exemplo 12

Utilizando uma técnica similar à descrita no exemplo 1,
 obtiveram-se 9,2 g de N,N,N'-trimetil-N-[p-[(E)-2-5,6,7,8-tetra-
 -hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil-propenil]-fenil]-etilenodiami-
 na a partir de 38,5 g de brometo de [1-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-
 -tetrametil-2-naftil]-etil]-trifenilfosfónio, 45 ml de butil-lítio
 e 13,7 g de p-[[2-(dimetilamino)-etil]metilamino]-benzaldeído.
 Após filtração sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição
 primeiro acetato de etilo e depois uma mistura de acetato de etilo/
 /etanol (1:1) com a adição de trietilamina a 1% e recristalização no
 seio de hexano. P.F. 46°-48°C.

O p-[[2-dimetilamino)-etil]-metilamino]-benzaldeído
 utilizado como composto inicial preparou-se do seguinte modo:

Aqueceu-se durante 16 horas uma mistura de 10 g de 4-fluoro
 benzaldeído, 9,7 g de trimetiletilenodiamida e 13,1 g de carbonato de po-
 tássio em 20 ml de dimetilformamida, até à temperatura de 150°C. Arre-
 feceu-se a mistura depois do que se diluiu com água e se extraiu com
 acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica diversas vezes com água,
 secou-se e evaporou-se. Obtiveram-se 13,7 g de um óleo acastanhado

que se secou num vazio intenso e se utilizou tal qual.

Exemplo 13

Utilizando uma técnica similar à utilizada no exemplo 12, obtem-se 2 g de *N,N*-dimetil-*N'*-[*p*-[(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenil]-etilenodiamina a partir de 10,4 g de brometo de [1-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etil]-trifenilfosfônio, 12,2 ml de butil-lítio e de 3,4 g de *p*-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-benzaldeído, após re cristalização no seio de uma mistura de hexano/acetato de etilo. P.F. 102°-104°C.

O *p*-[[2-(dimetilamino)-etil]-amino]-benzaldeído utilizado como composto inicial preparou-se de acordo com a técnica descrita no exemplo 12, sob a forma de um óleo acastanhado, a partir de 4-fluorobenzaldeído e de 2-dimetilaminoetilamina.

Exemplo 14

Em 10 ml de tolueno fez-se uma suspensão de 2,1 g de brometo de [1-(6,7,8,9-tetra-hidro-7,7-dimetil-5H-benzociclohepten-2-il)-etil]-trifenilfosfônio e tratou-se, à temperatura de 0°C, com 0,5 g de ter-butilato de potássio. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 2 horas depois do que se adicionou, gota a gota, uma solução de 0,94 g de 4-(2-morfolinoetoxi)-benzaldeído em 5 ml de tolueno e se agitou a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas. Evaporou-se a maior parte do dissolvente depois do que se verteu o resíduo sobre uma mistura de metanol/água (6:4) e se extraíu diversas

4.

vezes com hexano. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se e evaporou-se. Uma recristalização do resíduo no seio de hexano, originou 0,4 g de 4-[2-[p-(E)-2-(6,7,8,9-tetra-hidro-7,7-dimetil-5H-benzociclohepten-2-il)-propenil]-fenoxi]-etil]-morfolina. P.F. 78°-79°C.

Exemplo 15

Utilizando uma técnica similar à descrita no exemplo 1, obtiveram-se 7 g de 4-[2-[N-metil-p-(E)-2-(5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-anilino]-etil]-morfolina a partir de 22 g de brometo de 2-[5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etil]-trifenilfosfônio e 9,5 g de p-[2-morfolino)-etil]-metilamino]-benzaldeído, após recristalização no seio de hexano e sob a forma de cristais brancos. P.F. 86°-88°C.

O p-[2-morfolino]-etil]-metilamino]-benzaldeído utilizado como composto inicial, preparou-se de acordo com a técnica descrita no exemplo 12, sob a forma de um óleo acastanhado que cristaliza mediante arrefecimento, a partir do 4-fluorobenzaldeído e de 4-[2-(N-metilamino)-etil]-morfolina.

Exemplo 16

Seguindo a técnica descrita no exemplo 1, e partindo de brometo de 2-[5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-etil]-trifenil-fosfônio e de 1',1'-dióxido de 4-[2-(tetra-hidro-4'H-1,4-tiazin-4'-il)-etoxi]-benzaldeído, obteve-se o 1,1-dióxido de tetra-hidro-4-[2-[p-(E)-2-5,6,7,8-tetra-hidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil]-2H-1,4-tiazina após agi-

tação à temperatura ambiente durante 16 horas, prosseguimento da reacção, cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo (1:2) e cristalização no seio de uma mistura de acetato de etilo/hexano P.F. 144^o-145^oC.

O 1',1' dióxido de 4[2-(tetra-hidro-4'H-1,4-tiazina-4'-il)-etoxi]-benzaldeído pode ser preparado do seguinte modo:

em uma atmosfera de argon aquece-se durante 2 horas até à temperatura de 100^oC, 11,6 g de 4-hidroxibenzaldeído em 160 ml de dimetilformamida com 15,6 g de 1,1-dióxido de 4-(2-cloroetil)-tetra-hidro-2H-1,4-tiazina e 21,6 g de carbonato de potássio em pó. Arrefece-se a mistura depois do que se verte sobre 150 g de gelo, e se extrai com 3x300 ml de acetato de etilo e se lavam as fases orgânicas com 2x150 ml de água. Seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se no vazio. Obtem-se 22,1 g de um resíduo cristalino de cor bege que se utiliza directamente na reacção de Wittig citada antes. Fez-se uma cromatografia de uma amostra sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (4:1). Obtiveram-se cristais incolores que se recristalizaram no seio de acetato de etilo/hexano. P.F. 101^o-102^oC.

A preparação de formas galénicas contendo os compostos de fórmula geral I pode realizar-se com base nas técnicas convencionais, de acordo com os exemplos que se seguem.

Exemplo A

As cápsulas de gelatina dura podem preparar-se do seguinte modo:

<u>INGREDIENTES</u>	<u>mg/cápsula</u>
1 - Pó liofilizado contendo 75% de um composto de fórmula geral I	200
2 - Dioctilsulfossuccinato de sódio	0,2
3 - Carboximetilcelulose sódica	4,8
4 - Celulose microcristalina	86,0
5 - Talco	8,0
6 - Estearato de magnésio	<u>1,0</u>
Total	300

Humedece-se o pó liofilizado constituído por substância activa, gelatina e celulose microcristalina e no qual a dimensão média da partícula da substância activa é inferior a 1 μ (micron) (medida por meio de espectroscopia de auto-correlação), com uma solução aquosa de carboximetilcelulose sódica e dioctilsulfossuccinato sódico e amassa-se. Granula-se a massa resultante, seca-se e calibra-se e mistura-se o granulado obtido com celulose microcristalina, talco e estearato de magnésio. Acondiciona-se o pó em cápsulas nº 0.

Exemplo B

Os comprimidos podem preparar-se do seguinte modo:

.../...

<u>INGREDIENTES</u>	<u>mg/comprimido</u>
1 - Composto de fórmula geral I sob a forma de pó finamente moído	500
2 - lactose em pó	100
3 - Amido de milho branco	60
4 - Povidona K30	8
5 - Amido de milho branco	112
6 - Talco	16
7 - Estearato de magnésio	<u>4</u>
Total	800

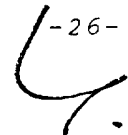
Mistura-se a substância finamente moída com lactose e uma porção do amido de milho. Humedece-se a mistura com uma solução aquosa de Povidona K30 e amassa-se. Granula-se a massa resultante, seca-se e calibra-se. Mistura-se o granulado com o restante amido de milho, talco e estearato de magnésio e comprime-se para se obter comprimidos de diâmetro apropriado.

Exemplo C

As cápsulas de gelatina mole podem ser preparadas do seguinte modo:

<u>INGREDIENTES</u>	<u>mg/cápsula</u>
1 - Composto de fórmula geral I	50
2 - Triglicéridos	<u>450</u>
Total	500

Dissolvem-se 10 g de um composto de fórmula geral I em 90 g de triglicéridos de cadeia média com agitação, em uma atmosfera inerte e na ausência de luz. Acondiciona-se esta solução em



cápsulas de gelatina mole que deverão conter 50 mg de substância activa.

Exemplo D

Uma loção pode preparar-se do seguinte modo:

INGREDIENTES

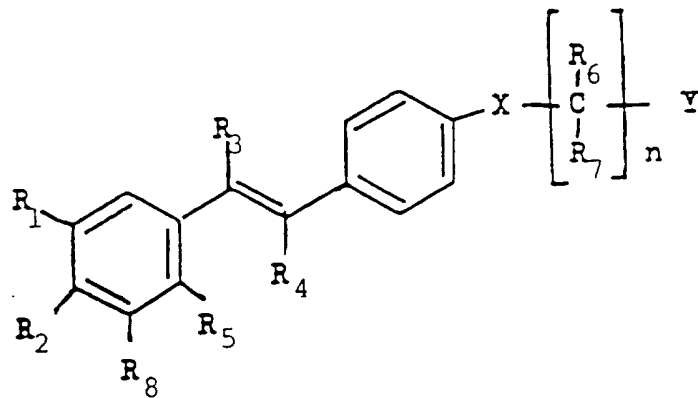
1 - Composto de fórmula geral I finamente moído	3,0 g
2 - Carbopol 934	9,6 g
3 - Hidróxido de sódio	q.b.p. pH 6
4 - Etanol a 94%	50,0 g
5 - Água desmineralizada	q.b.p. 100,0 g

Incorpora-se a substância activa na mistura etanol a 94%/água protegendo-a da luz.

Agita-se o carbopol 934 até à formação de um gel e ajusta-se o pH com hidróxido de sódio.

REIVINDICAÇÕES

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



na qual

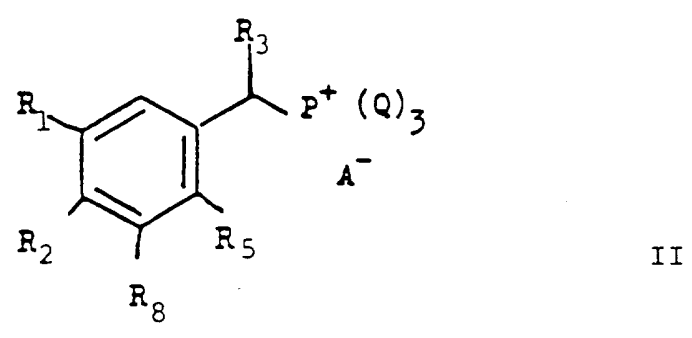
R₁ e R₂ representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo inferior ou, considerados conjuntamente, representam um grupo alquilenos de cadeia linear com 3 a 5 átomos de carbono;

um dos símbolos R₃ e R₄ representa um átomo de hidrogênio e o outro representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior;

- R_6 e R_7 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior;
- R_5 e R_8 representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogéneo ou um grupo alquilo inferior ou alcoxi inferior;
- X representa um átomo de oxigênio ou de enxofre, um grupo $-SO-$ ou $-SO_2-$ ou um grupo de fórmula geral $-NR_9$, na qual R_9 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior ou acilo;
- Y representa um grupo de fórmula geral $-S(O)_m R_{10}$ ou $-NHet$, em que m representa zero ou o número inteiro 1 ou 2, R_{10} representa um grupo alquilo inferior e $-NHet$ representa um heterociclo monocíclico eventualmente saturado com 5 a 8 membros ligado via um átomo de azoto e também um grupo de fórmula geral $-N(R_{11})_2$ ou $-OR_{12}$, em que R_{11} e R_{12} representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior ou acilo quando X representar um átomo de enxofre, um grupo $-SO-$ ou $-SO_2-$ ou grupo de fórmula geral $-NR_9$ na qual R_9 tem o significado definido antes; e
- n representa o número inteiro 2, 3 ou 4;

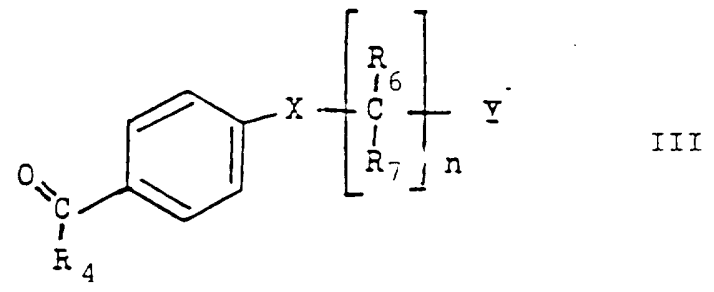
caracterizado pelo facto

(a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual
 R_1, R_2, R_3, R_5 e R_8 têm o significado definido antes,
 Q representa um grupo arilo, e A^- representa um anião
 de um ácido orgânico ou inorgânico,

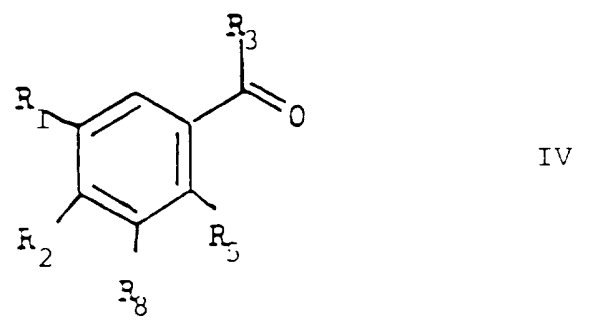
com um composto de fórmula geral



na qual
 R_4, R_6, R_7, X, Y e n têm o significado definido antes;

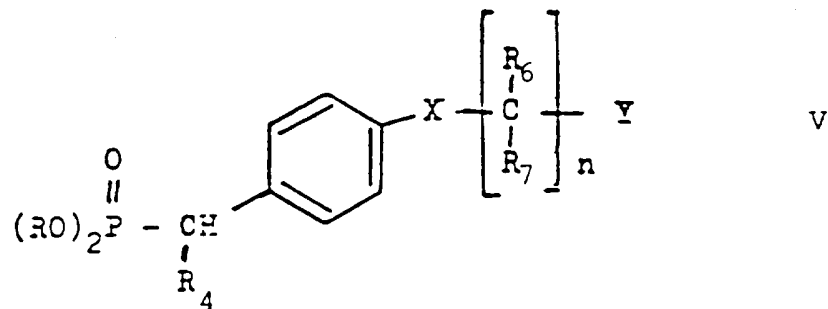
ou

(b) de se fazer reagir um composto de fórmula



na qual

R_1, R_2, R_3, R_5 e R_8 têm o significado definido antes, com um composto de fórmula geral

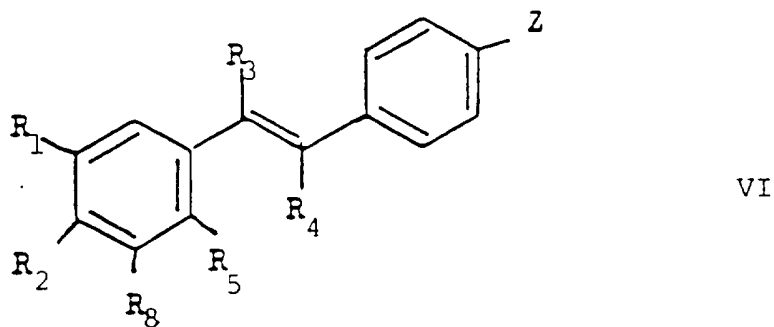


na qual

R_4, R_6, R_7, X, Y e n têm o significado definido antes, e R representa um grupo alquilo inferior;

ou

(c) de se fazer reagir um composto de fórmula geral

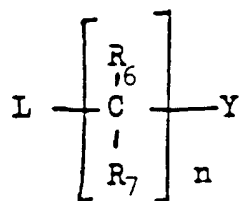


na qual

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 e R_8 têm o significado definido antes, e

Z representa um grupo hidroxí ou mercapto ou um grupo de fórmula geral $-SO_2^-M^+$ ou $-NHR_9$ em que R_9 tem o significado definido antes e M^+ representa um catião,

com um composto de fórmula geral



VII

na qual

R_6 , R_7 , Y e n têm o significado definido antes, e

L representa um grupo eliminável;

e de se oxidar, eventualmente, um grupo sulfureto representado pelos símbolos X e/ou Y em um composto resultante de fórmula geral I para se obter um grupo sulfóxido ou sulfona.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 representam, considerados conjuntamente, um grupo $-(CH_3)_2C-CH_2CH_2-C(CH_3)_2-$ ou $-(CH_3)_2C-CH_2-C(CH_3)_2-$, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X representa um átomo de oxigênio e Y representa um grupo de fórmula geral $-NHet$ com o significado definido antes, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual -NHet representa um heterociclo definido na reivindicação 1 de fórmula geral -N Y' na qual Y' representa um átomo de enxofre ou de oxigênio, um grupo -CH₂-, -CH=, -SO- ou -SO₂- ou um grupo de fórmula geral -NR₁₃ na qual R₁₃ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior ou acilo e se dispõem um total de 3 a 6 átomos de carbono entre N e Y', caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual X representa um átomo de enxofre, um grupo -SO- ou -SO₂- ou um grupo de fórmula geral -NR₉ na qual R₉ tem o significado definido antes e Y representa um grupo de fórmula geral -S(O)_mR₁₀ ou -NHet em que m, R₁₀ e Het têm o significado definido antes, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R₁ e R₈ representam, cada um, um grupo alquilo inferior, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 4- \int 2- \int p- \int (E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrame-

til-2-naftil)-propenil }-fenoxi }-etil }-morfolina, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 4-[2-[p-[(E)-2-(1,1,3,3-tetrametil-5-indenil)-propenil }-fenoxi }-etil }-morfolina,

1-[p-[2-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil }-fenoxi }-etil }-pirrolidina,

1-[2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil }-fenoxi }-etil }-piperidina,

4-[2-[p-[(E)-2-(6,7,8,9-tetrahidro-7,7-dimetil-5H-benzociclohepten-2-il)-propenil }-fenoxi }-etil }-morfolina,

1,1-dióxido de 4-[2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil }-fenoxi }-etil }-2H-1,4-tiazina,

4-[2-[N-metil-p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil }-anilino }-etil }-morfolina,

caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propil }-fenoxi }-etil-sulfureto de metilo,

2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-propenil }-fenoxi }-etil-sulfóxido de metilo,

metil-2-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetra-
metil-2-naftil)-propenil]-fenoxi]-etil-sulfona,

N,N-dimetil-2-[[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-
-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenil]-tio]-etilamina,
p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-
-propenil]-fenil-sulfureto de 2-metoxietilo,

p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-
-propenil)-fenil-sulfureto de 2-tiometoxietilo,

2-metoxietil-p-[(E)-2-[5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetra-
metil-2-naftil]-propenil]-fenil-sulfona,

N,N,N'-trimetil-N-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-
-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenil]-etilenodiamina,

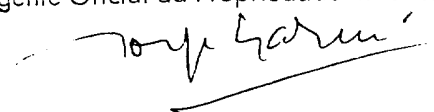
N,N-dimetil-N'-[p-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-
-tetrametil-2-naftil)-propenil]-fenil]-etilenodiamina,

caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais corres-
pondentemente substituídos.

10.- Processo para a preparação de composições farmacêu-
ticas utilizadas no tratamento de neoplasmas, dermatoses ou en-
velhecimento da pele, caracterizado pelo facto de se misturar uma
quantidade efectiva de um composto de fórmula geral I, preparado
pelo processo de acordo com a reivindicação 1, como ingrediente
activo, com um veículo aceitável em farmácia,

Lisboa, 23 de Fevereiro de 1989

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

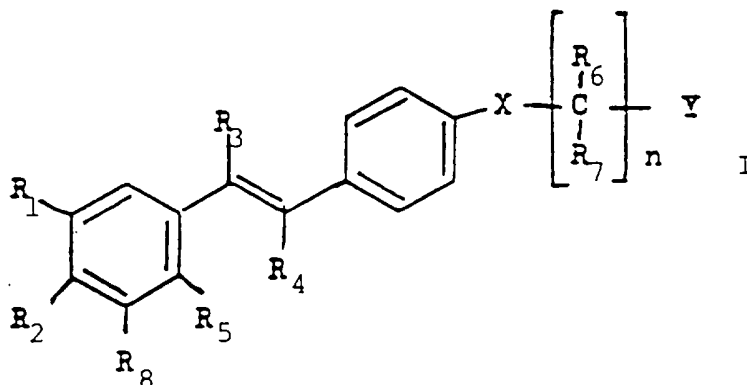


4.

R E S U M O

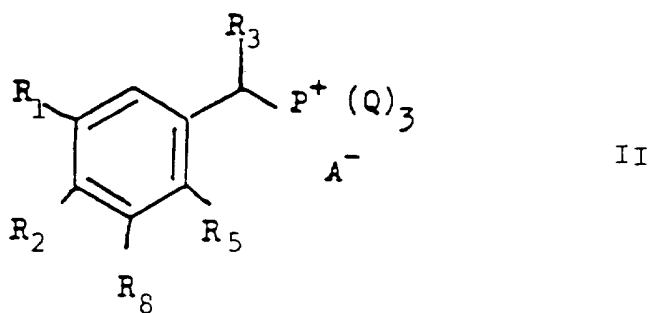
"Processo para a preparação de novos derivados do etilbeno e de composições farmacêuticas que os contêm"

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

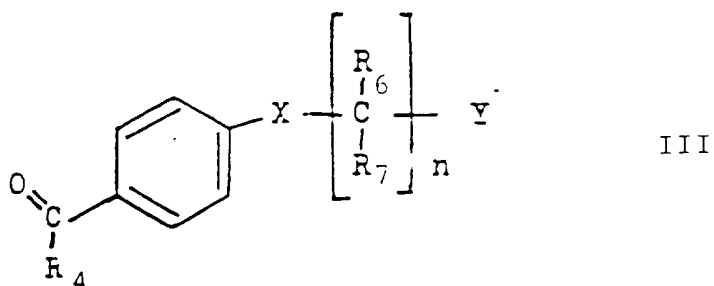


que consiste

(a) em fazer reagir um composto de fórmula geral



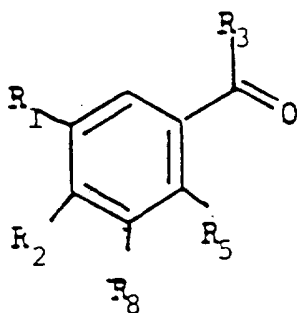
com um composto de fórmula geral



4.

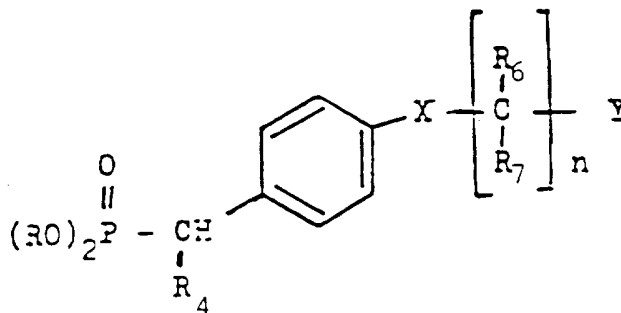
ou

(b) em fazer reagir um composto de fórmula geral



IV

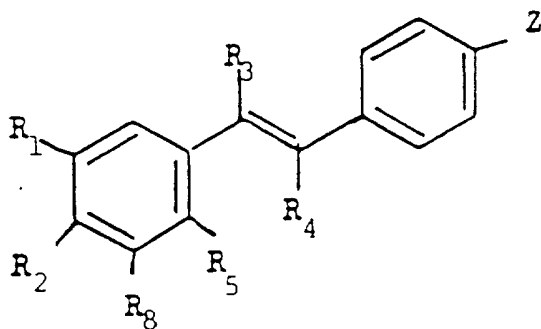
com um composto de fórmula geral



V

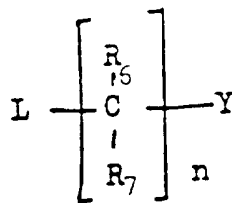
ou

(c) em fazer reagir um composto de fórmula geral



VI

com um compostos de fórmula geral



VII

e

em oxidar, eventualmente, um grupo sulfureto representado pelos símbolos X e/ou Y em um composto resultante de fórmula geral I para se obter um grupo sulfóxido ou sulfona.

Estes compostos utilizam-se no tratamento de perturbações tais como neoplasmas, dermatoses ou envelhecimento da pele.

Lisboa, 23 de Fevereiro de 1989
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

