



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ CH 651 007 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 C 57/42
C 07 C 69/618
C 07 C 175/00
A 61 K 31/215

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 3889/82

㉓ Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

㉒ Anmeldungsdatum: 24.06.1982

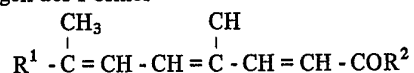
㉔ Patent erteilt: 30.08.1985

㉕ Patentschrift
veröffentlicht: 30.08.1985

㉗ Erfinder:
Krebs, Ernst Peter, Dr., Bottmingen

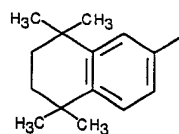
⑤④ Polyenverbindungen.

⑤⑦ Verbindungen der Formel



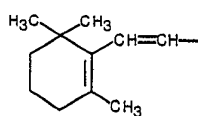
worin R^1 ein Rest der Formeln

können bei der Behandlung von Neoplasien und Dermatosen Verwendung finden. Die Verbindungen können durch Aufbau der Seitenkette mittels Wittig- oder Horner-Reaktion aus entsprechenden cyclischen und aliphatischen Komponenten erhalten werden.

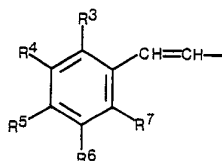


a

oder



b

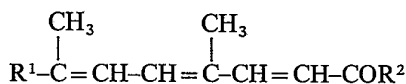


c

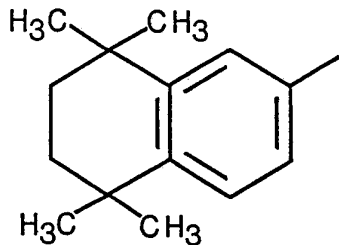
R^2 Hydroxy, nieder-Alkoxy, Amino, mono- oder di-(nieder-Alkyl)amino, R^3 nieder-Alkyl oder Halogen; R^4 nieder-Alkyl; R^5 nieder-Alkoxy; R^6 Wasserstoff oder nieder-Alkyl; und R^7 nieder-Alkyl oder Halogen ist,

PATENTANSPRÜCHE

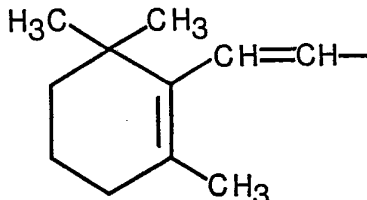
1. Verbindungen der Formel



worin

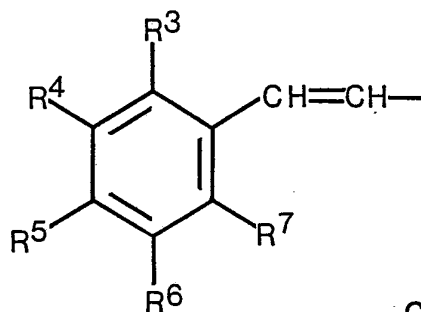
 R^1 ein Rest der Formeln

a



b

oder



c

R^2 Hydroxy, nieder-Alkoxy, Amino, mono- oder di-(nieder-Alkyl)amino, R^3 nieder-Alkyl oder Halogen; R^4 nieder-Alkyl; R^5 nieder-Alkoxy; R^6 Wasserstoff oder nieder-Alkyl; und R^7 nieder-Alkyl oder Halogen ist.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R^1 ein Rest (c) und R^3 , R^4 und R^7 nieder-Alkyl, R^5 nieder-Alkoxy und R^6 Wasserstoff ist.

3. (all-E)-4-Methyl-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-2,4,6-octatriensäure-äthylester, als Verbindung gemäss Anspruch 1.

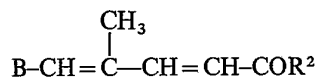
4. 4,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraensäureäthylester, (all E)-9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-4,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraensäure-äthylester, (all-E)-4-Methyl-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-2,4,6-octatrien-carbonsäure und N-Äthyl-4-methyl-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-2,4,6-octatriensäureamid, als Verbindungen gemäss Anspruch 1.

5. Verbindungen nach Anspruch 1 als Mittel für die Behandlung von Neoplasien, prämaligen Läsionen, Akne, Psoriasis, oder rheumatischen Erkrankungen entzündlicher oder degenerativer Art.

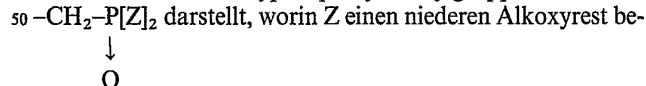
6. Pharmazeutische Präparate mit einem Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach

35 Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel R^1 A mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



umsetzt, wobei R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben und entweder A eine 1-(Triphenylphosphonium)-äthylgruppe der Formel $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{P}[\text{X}]_3^+ \text{Y}^-$ darstellt, worin X Phenyl und Y^- das Anion einer organischen oder anorganischen Säure bezeichnet, und B Formyl ist; oder A Acetyl ist und B eine Dialkoxyphosphinylmethylgruppe der Formel

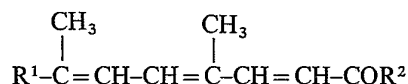


zeichnet.

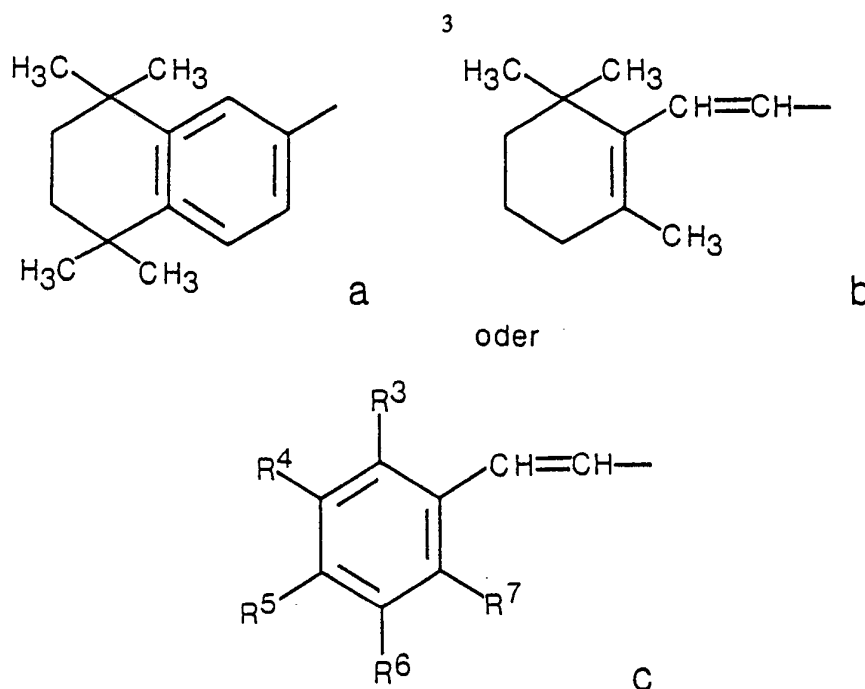
55 8. all-E-5-Formyl-4-methyl-2,4-pentadiensäure-äthylester, als Ausgangsmaterial für das Verfahren gemäss Anspruch 7.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Polyenverbindungen, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Präparate, die diese Polyenverbindungen enthalten.

Die erfindungsgemässen Verbindungen haben die allgemeine Formel



worin R^1 ein Rest der Formeln



R² Hydroxy, nieder-Alkoxy, Amino, mono- oder di-(nieder-Alkyl)amino, R³ nieder-Alkyl oder Halogen; R⁴ nieder-Alkyl; R⁵ nieder-Alkoxy; R⁶ Wasserstoff oder nieder-Alkyl; und R⁷ nieder-Alkyl oder Halogen ist.

Bevorzugte Reste (c) sind die, in denen R³, R⁴ und R⁷ nieder-Alkyl, R⁵ nieder-Alkoxy und R⁶ Wasserstoff ist.

Alkylgruppen und die Alkylreste in Alkoxy- und Alkylaminogruppen enthalten vorzugsweise bis zu 6 Kohlenstoffatome. Sie können verzweigt oder unverzweigt sein, wie beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, Isopropyl- oder 2-Methylpropylgruppe, wobei Methyl besonders bevorzugt ist.

Beispiele von Alkyl- oder Dialkylaminogruppen sind Methylamino-, Äthylamino- und Diäthylamino.

Die Verbindungen der Formel I können erfindungsgemäss dadurch erhalten werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel R¹A mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



umsetzt, wobei R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen haben und entweder A eine 1-(Triphenylphosphonium)-äthylgruppe der Formel H₃C-CH-P[X]₃⁺Y⁻ darstellt, worin X Phenyl und Y⁻ das Anion einer organischen oder anorganischen Säure bezeichnet, und B Formyl ist; oder A Acetyl ist und B eine Dialkoxyphosphinylmethylgruppe der Formel -CH₂-P[Z]₂ darstellt, worin Z einen niederen Alkoxyrest be-



zeichnet. Ein erhaltener Carbonsäureester kann in eine Carbonsäure oder ein Carbonsäureamid umgewandelt werden.

Von den anorganischen Säureanionen Y ist das Chlor- und Brom-ion oder Hydrosulfat-ion, von den organischen Säureanionen ist das Tosyloxy-ion bevorzugt.

Die Umsetzung einer Formylverbindung der Formel II mit einem Phosphoran wird in an sich bekannter Weise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z. B. in Gegenwart einer starken Base, wie z. B. Butyllithium, Natriumhydrid oder dem Natriumsalz von Dimethylsulfoxyd, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, z. B. in einem Äther, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, oder in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol in einem zwischen der

25 Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich durchgeführt.

Die Umsetzung eines Phosphonats der Formel II mit einer Verbindung R¹COCH₃ wird ebenfalls in an sich bekannter Weise in Gegenwart einer Base und, vorzugsweise, in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z. B. in Gegenwart von Natriumhydrid in Benzol, Toluol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyäthan, oder in Gegenwart eines Natriumalkoholats in einem Alkanol, z. B. Natriummethylat in Methanol, einem zwischen 0° und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich durchgeführt.

Die vorstehend genannten Reaktionen können auch in situ, d. h. ohne das betreffende Phosphoniumsalz bzw. Phosphonat zu isolieren, durchgeführt werden.

40 Ein Carbonsäureester der Formel I kann in an sich bekannter Weise, z. B. durch Behandeln mit Alkalien, insbesondere durch Behandeln mit wässriger alkoholischer Natron- oder Kalilauge in einem zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich hydrolysiert und entweder über ein Säurehalogenid oder, wie nachstehend beschrieben, unmittelbar amidiert werden.

Eine Carbonsäure der Formel I kann in an sich bekannter Weise, z. B. durch Behandeln mit Thionylchlorid, vorzugsweise in Pyridin, oder Phosphortrichlorid in Toluol in das Säurechlorid übergeführt werden, das durch Umsetzen mit Alkoholen in Ester, mit Aminen in das entsprechende Amid umgewandelt werden kann.

Ein Carbonsäureester der Formel I kann z. B. durch Behandlung mit Lithiumamid direkt in das entsprechende Amid umgewandelt werden. Das Lithiumamid wird vorteilhaft bei Raumtemperatur mit dem betreffenden Ester zur Reaktion gebracht.

60 Eine Carbonsäure der Formel I bildet mit Basen, insbesondere mit den Alkalimetallhydroxyden, vorzugsweise mit Natrium- oder Kaliumhydroxyd Salze, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind. Die Formel I soll cis- und trans-Formen umfassen.

65 Die Verbindungen der Formel I können als cis/trans-Gemische anfallen, welche in an sich bekannter Weise erwünschtenfalls in die cis und trans-Komponenten aufgetrennt oder zu den all-trans-Verbindungen isomerisiert wer-

den können. Die all-trans-(all-E)-Verbindungen sind bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel I stellen Heilmittel dar. Sie können zur topischen und systemischen Therapie von benignen und malignen Neoplasien, von prämaligen Läsionen, sowie ferner auch zur systemischen und topischen Prophylaxe der genannten Affektion verwendet werden.

Sie sind des weiteren für die topische und systemische Therapie von Akne, Psoriasis und anderen mit einer verstärkten oder pathologisch veränderten Verhornung einhergehenden Dermatosen, wie auch von entzündlichen und allergischen dermatologischen Affektionen geeignet. Die Verbindungen der Formel I können ferner auch zur Bekämpfung von Schleimhauterkrankungen mit entzündlichen oder degenerativen bzw. metaplastischen Veränderungen sowie zur oralen Behandlung rheumatischer Erkrankungen, insbesondere solchen entzündlicher und degenerativer Art, die Gelenke, Muskeln, Sehnen und andere Teile des Bewegungsapparates befallen, eingesetzt werden. Beispiele solcher Erkrankungen sind die primär chronische Polyarthrit, die Spondylarthrit ankylopoetica Bechterew und die Arthropathia psoriatica.

Die tumorhemmende Wirkung der Verfahrensprodukte ist signifikant. Man beobachtete im Papillomtest (Europ. J. Cancer 10, 731–737 [1974]) eine Regression der mit Dimethylbenzanthracen und Krotinöl induzierten Tumoren. Die Durchmesser der Papillome nahmen im Verlauf von 2 Wochen bei intraperitonealer Applikation von 50 mg all-E-4-Methyl-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-2,4,6-octatriensäureäthylester um 49% ab.

Die Verbindungen der Formel I können als Heilmittel, z. B. in Form pharmazeutischer Präparate, Anwendung finden. Die zur systemischen Anwendung dienenden Präparate können z. B. dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der Formel I als wirksamen Bestandteil nichttoxischen, inerten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen oder flüssigen Trägern zufügt. Die Mittel können enteral oder parenteral verabreicht werden. Für die enterale Applikation eignen sich z. B. Mittel in Form von Tabletten, Kapseln, Dragées, Sirupen, Suspensionen, Lösungen und Suppositorien. Für die parenterale Applikation sind Mittel in Form von Infusions- oder Injektionslösungen geeignet.

Die Dosierungen, in denen die Verfahrensprodukte verabreicht werden, können je nach Anwendungsart und Anwendungsweg sowie nach den Bedürfnissen der Patienten variieren.

Die Verfahrensprodukte können in Mengen von ca. 0,01 bis ca. 5 mg täglich in einer oder mehreren Dosierungen verabreicht werden. Eine bevorzugte Darreichungsform sind Kapseln mit einem Gehalt von ca. 0,1 mg bis ca. 1,0 mg Wirkstoff.

Die Präparate können inerte oder auch pharmakodynamisch aktive Zusätze enthalten. Tabletten oder Granula z. B. können eine Reihe von Bindemitteln, Füllstoffen, Träger-substanzen oder Verdünnungsmitteln enthalten. Flüssige Präparate können beispielsweise in Form einer sterilen, mit Wasser mischbaren Lösung vorliegen. Kapseln können neben dem Wirkstoff zusätzlich ein Füllmaterial oder Verdünnungsmittel enthalten. Des weiteren können geschmacksverbessernde Zusätze, sowie die üblicherweise als Konservierungs-, Stabilisierungs-, Feuchthalte- und Emulgiermittel verwendeten Stoffe, ferner auch Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer und andere Zusätze vorhanden sein.

Die vorstehend erwähnten Trägersubstanzen und Verdünnungsmittel können aus organischen oder anorganischen Stoffen, z. B. aus Wasser, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Gummi arabicum, Polyalky-

len glykolen und dgl. bestehen. Voraussetzung ist, dass alle bei der Herstellung der Präparate verwendeten Hilfsstoffe untoxisch sind.

Zur topischen Anwendung werden die Verfahrensprodukte zweckmässig in Form von Salben, Tinkturen, Crèmen, Lösungen, Lotionen, Sprays, Suspensionen und dgl. verwendet. Bevorzugt sind Salben und Crèmen sowie Lösungen. Diese zur topischen Anwendung bestimmten Präparate können dadurch hergestellt werden, dass man die Verfahrensprodukte als wirksamen Bestandteil nichttoxischen, inerten, für topische Behandlung geeigneten, an sich in solchen Präparaten üblichen festen oder flüssigen Trägern zumischt.

Für die topische Anwendung sind zweckmässig ca. 0,01 bis ca. 0,3%ige, vorzugsweise 0,02 bis 0,1%ige Lösungen, sowie ca. 0,05 bis ca. 5%ige, vorzugsweise ca. 0,05 bis ca. 1%ige, Salben oder Crèmen geeignet.

Den Präparaten kann gegebenenfalls ein Antioxydationsmittel, z. B. Tocopherol, N-Methyl- γ -tocopheramin sowie butyliertes Hydroxyanisol oder butyliertes Hydroxytoluol beigemischt sein.

Beispiel 1

23,4 g [1-(5,6,7,8-Tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-äthyl]-triphenylphosphoniumbromid in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden bei -15°C langsam unter Rühren mit 26,25 ml 1,6 molarem Butyllithium (in Hexan) versetzt. Nach 30 Minuten wurde bei derselben Temperatur 6,72 g (40 mMol) all-E-5-Formyl-4-methyl-2,4-pentadiensäure-äthylester in 30 ml Tetrahydrofuran zugetropft und anschliessend wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Nach Zugabe von Essigester wurde die organische Phase mit 0,1N Salzsäure geschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Zweimalige Kristallisation des Rückstandes aus ca. 100 ml Äthanol gab 3,47 g (24%) (all-E)-4-Methyl-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-2,4,6-octatriensäureäthylester vom Schmelzpunkt $87,5-89^{\circ}\text{C}$. Aus den Mutterlaugen konnten mittels Chromatographie weitere 1,6 g reines Produkt erhalten werden.

Der all-E-5-Formyl-4-methyl-2,4-pentadiensäureäthylester kann wie folgt hergestellt werden:

a) 43,23 g Phosphonoessigsäure-triäthylester werden zu 4,63 g Natriumhydrid in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Anschliessend werden bei $0-5^{\circ}\text{C}$ 25,0 g (0,18 Mol) γ -Acetoxy-tigonaldehyd in 50 ml Tetrahydrofuran zuge- tropft. Die Reaktionsmischung wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 200 ml Essigester verdünnt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Einengen und Destillation bei $103^{\circ}/0,35\text{ mmHg}$ geben 28,6 g (76%) 6-Acetoxy-4-methyl-2,4-hexadiensäure-äthylester.

b) 27,5 g 6-Acetoxy-4-methyl-2,4-hexadiensäure-äthylester, 20 g Natriumcarbonat und 2 ml Triäthanolamin werden in 250 ml Äthanol 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Essigester wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Destillation bei $110^{\circ}/0,4\text{ mmHg}$ gibt 15,7 g (71%) 6-Hydroxy-4-methyl-2,4-hexadiensäure-äthylester.

c) 11,7 g 6-Hydroxy-4-methyl-2,4-hexadiensäure-äthylester werden in 200 ml Dichlormethan mit 30 g Mangan(IV)oxid bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert, eingeengt und der Rückstand aus Hexan/Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 9,1 g (78%) 5-Formyl-4-methyl-2,4-pentadiensäure-äthylester vom Schmelzpunkt $48-49^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 2

In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus 1-Methyl-3-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)allyl-triphenylphosphoniumchlorid und 5-Formyl-4-methyl-2,4-pentadiensäure-äthylester den 4,7-Dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraensäureäthylester, Schmelzpunkt 65–66 °C (aus Methanol).

Beispiel 3

In Analogie zu Beispiel 1 erhält man 1-Methyl-3-(2,3,6-trimethyl-4-methoxyphenyl)allyl-triphenylphosphoniumchlorid und 5-Formyl-4-methyl-2,4-pentadiensäure-äthylester den (all-E)-9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-4,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraensäure-äthylester.

Beispiel 4

9 g (all-E)-4-Methyl-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl-2,4,6-octatriensäure-äthylester werden in 200 ml Äthanol gelöst und mit einer Lösung von 8,2 g Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser versetzt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur giesst man das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, säuert mit 2N Schwefelsäure an und filtriert die angefallene Säure ab. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 7,8 g (all-E)-4-Methyl-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-2,4,6-octatriencarbonsäure in gelben Kristallen, Schmelzpunkt 232–234 °C.

Beispiel 5

4,5 g (all-E)-4-Methyl-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-2,4,6-octatriencarbonsäure werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 2,6 g 1,1'-Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur kühlt man auf 5–10 °C und leitet während 1 Stunde einen Äthylaminstrom ein. Nach Entfernung des Kühlbades rührt man über Nacht bei Raumtemperatur. Anschliessend giesst man das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, säuert mit 6N Schwefelsäure an und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit 2N Sodalösung und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach weiterer Reinigung des Rohproduktes durch Chromatographie an Kieselgel (Eluierungsmittel Methylenchlorid/Aceton = 95:5) und Umkristallisation aus Toluol erhält man 1,6 g N-Äthyl-4-methyl-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-2,4,6-octatriensäureamid in gelben Kristallen, Schmelzpunkt 158–159 °C.

Beispiel A

Herstellung einer Kapselfüllmasse folgender Zusammensetzung:

all-E-4-Methyl-7-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-2,4,6-octatriensäure-äthylester	0,1 mg
Wachsmischung	50,5 mg
Pflanzenöl	98,9 mg
Trinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure	0,5 mg