



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

N° 897.118

Classif. Internat.:

C08F1A61K

Mis en lecture le:

23 -12- 1983

LE Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 23 juin 19 83 à 10 h. 10

au Service de la Propriété industrielle;

**ARRÊTE :**

**Article 1.** - Il est délivré à la Sté dite : F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE  
Société Anonyme, Grenzacherstrasse, 124, 184, CH-4002 Bâle  
(Suisse)

repr. par Produits Roche S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Composés polyéthyléniques,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet  
déposée en Suisse le 24 juin 1982, n° 3889/82

**Article 2.** - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 23 décembre 19 83  
PAR DELEGATION SPECIALE:

Le Directeur

L. WUYTS

09710

BE

RAN 4060/121

## MÉMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

# BREVET D'INVENTION

formée par la société dite:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE Société Anonyme**

**Bâle (Suisse)**

**pour:**

Composés polyéthyléniques

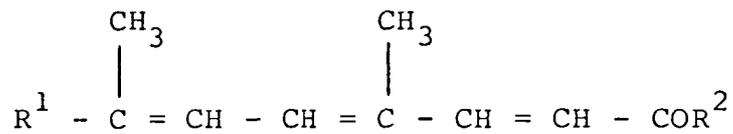
Priorité d'une demande de brevet déposée en  
Suisse le 24.6.1982 sous le No. 3889/82, par F.Hoffmann-La Roche & Cie  
S.A., Bâle (Suisse).

Invention de Ernst Peter Krebs

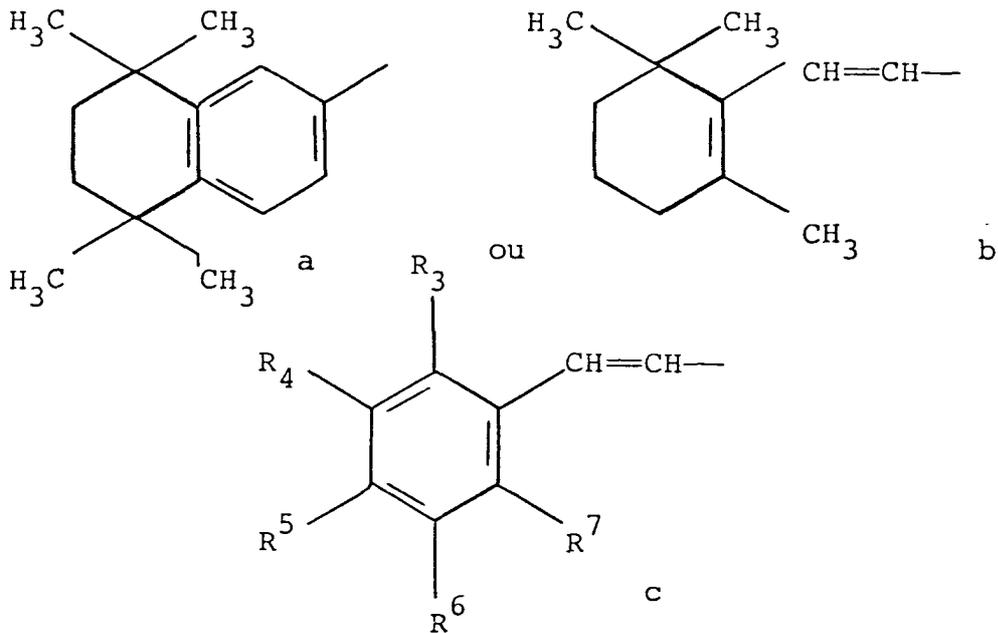
Gm 14.6.1983

La présente invention concerne de nouveaux composés polyéthyléniques, un procédé pour leur préparation et leurs utilisations thérapeutiques, notamment en tant qu'agents antitumeurs.

5 Les composés selon l'invention répondent à la formule générale :



dans laquelle  $R^1$  représente un reste de formule :



$R^2$  représente un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, amino, mono- ou di-(alkyle inférieur)-amino,  $R^3$  représente un groupe alkyle inférieur ou un halogène ;  $R^4$  représente un groupe alkyle inférieur ;  $R^5$  représente un groupe alcoxy inférieur ;  $R^6$  représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et  $R^7$  un groupe alkyle inférieur ou un halogène.

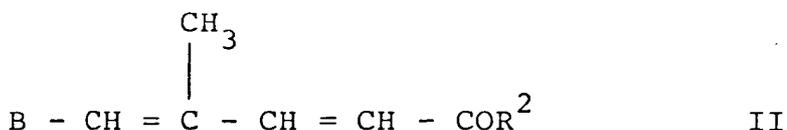
10

Les restes (c) préférés sont ceux dans lesquels R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et R<sup>7</sup> représentent des groupes alkyles inférieurs, R<sup>5</sup> un groupe alcoxy inférieur et R<sup>6</sup> l'hydrogène.

5 Les groupes alkyles et les parties alkyles des groupes alcoxyamino et alkylamino contiennent de préférence jusqu'à 6 atomes de carbone. Ils peuvent être droits ou ramifiés et il s'agit par exemple des groupes méthyle, éthyle, isopropyle ou 2-méthylpropyle, de préférence d'un groupe méthyle.

10 Comme exemples de groupes alkylamino ou dialkylamino, on citera les groupes méthylamino, éthylamino et diéthylamino.

On peut obtenir les composés de formule I conformément à l'invention en faisant réagir un composé de formule générale R<sup>1</sup>A avec un composé de formule générale:



R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ayant les significations indiquées ci-dessus et ou bien A représente un groupe 1-(triphénylphosphonium)-éthyle de formule H<sub>3</sub>C-CH-P[X]<sub>3</sub><sup>+</sup> Y<sup>-</sup> dans lequel X représente un groupe phényle et Y<sup>-</sup> représente l'anion d'un acide organique ou minéral, et B représente un groupe formyle ; ou bien A représente un groupe acétyle et B représente un groupe dialcoxyphosphinylméthyle de formule -CH<sub>2</sub>-P[Z]<sub>2</sub> dans lequel Z représente un groupe alcoxy inférieur, et si on le désire on convertit un ester d'acide carboxylique obtenu en un acide carboxylique ou en un amide d'acide carboxylique.

Parmi les anions d'acides minéraux Y, on préfère les ions chlore, brome et hydrosulfate, et parmi les anions d'acides organiques, l'ion toluène-sulfonyloxy.

5                    La réaction d'un composé formylé de formule II avec un phosphorane est effectuée de manière connue en soi en présence d'un agent fixant les acides, par exemple en présence d'une base forte telle que le butyllithium, l'hydrure de sodium ou le sel de sodium du diméthyl-  
10 sulfoxyde, éventuellement dans un solvant, par exemple dans un éther tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofuranne, ou dans un hydrocarbure aromatique tel que le benzène, dans un intervalle de température allant de la température ambiante jusqu'au point d'ébullition du  
15 mélange de réaction.

                  La réaction d'un phosphonate de formule II avec un composé  $R^1COCH_3$  est également effectuée de manière connue en soi en présence d'une base et de préférence en présence d'un solvant organique inerte,  
20 par exemple en présence de l'hydrure de sodium dans le benzène, le toluène, le diméthylformamide, le tétrahydrofuranne, le dioxanne ou un 1,2-diméthoxyalcane, ou en présence d'un alcoolate de sodium dans un alcanol, par exemple du méthylate de sodium dans le méthanol, dans  
25 un intervalle de température allant de 0°C jusqu'au point d'ébullition du mélange de réaction.

                  Les réactions mentionnées ci-dessus peuvent également être effectuées in situ, c'est-à-dire sans isoler le sel de phosphonium ou le phosphonate mis en  
30 oeuvre.

                  Un ester d'acide carboxylique de formule I peut être hydrolysé de manière connue en soi, par exemple par traitement à l'aide d'un alcali, en particulier par traitement à l'aide d'une lessive de soude  
35 ou de potasse hydroalcoolique, dans un intervalle de

température allant de la température ambiante jusqu'au point d'ébullition du mélange de réaction, puis converti en un halogénure d'acide ou bien même amidé directement comme décrit ci-après.

5 Un acide carboxylique de formule I peut être converti de manière connue en soi en le chlorure d'acide, par exemple par traitement à l'aide du chlorure de thionyle, de préférence dans la pyridine, ou à l'aide du trichlorure de phosphore dans le toluène ; le  
10 chlorure d'acide peut lui-même être converti en esters par réaction avec des alcools et en amides par réaction avec les amines appropriées.

Un ester d'acide carboxylique de formule I peut être converti directement en l'amide correspondant  
15 par exemple par traitement à l'aide de l'amidure de lithium. L'amidure de lithium est mis à réagir avec l'ester avantageusement à température ambiante.

Un acide carboxylique de formule I forme avec des bases, en particulier avec les hydroxydes de  
20 métaux alcalins, de préférence l'hydroxyde de sodium ou de potassium, des sels qui constituent également un objet de l'invention. La formule I s'applique aux formes cis et trans.

Les composés de formule I peuvent être obtenus  
25 à l'état de mélanges cis/trans qu'on peut séparer si on le désire de manière connue en soi en les composés cis et trans ou isomériser en les composés entièrement trans. On préfère les composés entièrement trans (entièrement-E).

Les composés de formule I constituent des  
30 médicaments. Ils peuvent être utilisés pour la thérapeutique topique et systémique des néoplasies bénignes et malignes, des lésions pré-malignes et également pour la prophylaxie systémique et topique de ces affections.

Ils sont en outre utilisables pour la thérapeu-  
35 tique topique et systémique de l'acné, du psoriasis et

d'autres dermatoses s'accompagnant d'une kératinisation renforcée ou pathologique et également d'affections dermatologiques inflammatoires et allergiques. Les composés de formule I peuvent en outre être utilisés pour le

5 traitement de maladies des muqueuses s'accompagnant de modifications inflammatoires ou dégénératives ou métaboliques ainsi que pour le traitement oral de

maladies rhumatismales, en particulier de nature inflammatoire et dégénérative, affectant les articu-

10 lations, les muscles, les tendons et autres parties de l'appareil mobile. Comme exemples de telles maladies on citera la polyarthrite chronique, la Spondylarthritis ankylopoetica Bechterew et l'Arthropathia psoriatica.

L'effet inhibiteur des produits selon l'in-

15 vention sur les tumeurs est significatif. On observe dans le test des papillomes (Europ. J. Cancer 10, 731-737 (1974)) une régression des tumeurs induites par le diméthylbenzanthracène et l'huile de croton. Dans le cours de deux semaines, le diamètre des papil-

20 lomes a diminué d'environ 49 % à l'administration intrapéritonéale de 50 mg de l'(entièrement-E)-4-méthyl-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2,4,6-octatriénoate d'éthyle.

Les composés de formule I peuvent être

25 utilisés comme médicaments, par exemple sous la forme de compositions pharmaceutiques. Les compositions servant à l'administration systémique peuvent être préparées par exemple par addition à un composé de

formule I, constituant actif, de véhicules solides ou

30 liquides non toxiques inertes usuels dans ce type de composition. Les compositions peuvent être administrées par voie entérale ou parentérale. Les produits convenant pour l'administration entérale sont par exemple sous la

forme de comprimés, de capsules, de dragées, de sirops, de

35 suspensions, de solutions ou de suppositoires. Pour



l'administration parentérale, on utilisera des produits sous forme de solutions pour perfusions ou pour injections.

5 Les dosages auxquels on administre les produits selon l'invention peuvent varier selon le mode d'administration et la voie d'administration et selon les besoins des patients.

10 Les produits de l'invention peuvent être administrés en quantité quotidienne d'environ 0,01 à 5 mg en une ou plusieurs doses. Un mode d'administration préféré consiste en capsules à une teneur d'environ 0,1 mg à 1,0 mg de substance active.

15 Les compositions peuvent contenir des additifs inertes ou également des additifs possédant une activité pharmacodynamique. Les comprimés ou granulés peuvent contenir par exemple de nombreux liants, matières de charge, véhicules ou diluants. Les compositions liquides peuvent être par exemple sous la forme de solutions stériles miscibles à l'eau. Les capsules peuvent  
20 contenir en plus de la substance active une matière de charge ou un agent épaississant. On peut en outre trouver dans les compositions des additifs améliorant le goût ainsi que les produits utilisés habituellement en tant que conservateurs, stabilisants, agents humectants et agents  
25 émulsionnants, ou encore des sels servant à modifier la pression osmotique, des tampons et d'autres additifs.

30 Les véhicules et diluants mentionnés ci-dessus peuvent consister en matières organiques ou minérales, par exemple en eau, gélatine, lactose, amidon, stéarate de magnésium, talc, gomme arabique, polyalkylène-glycols et substances analogues. Naturellement, tous les produits auxiliaires utilisés dans la préparation des compositions doivent être dépourvus de toxicité.

35 Pour l'application topique, les produits selon l'invention seront avantageusement utilisés sous la forme

de pommades, de teintures, de crèmes, de solutions, de lotions, d'aérosols, de suspensions et sous des formes analogues. On préfère les pommades et les crèmes et également les solutions. Ces compositions prévues pour l'application topique peuvent être préparées en mélangeant les produits selon l'invention, constituants actifs, avec des véhicules solides ou liquides non toxiques inertes convenant pour l'application topique et usuels dans ce type de composition.

Pour l'application topique, on utilisera avantagement des solutions contenant d'environ 0,01 à 0,3 %, de préférence de 0,02 à 0,1 % de substance active, ou encore des pommades ou crèmes contenant environ 0,05 à 5 %, de préférence environ 0,05 à 1 % de substance active.

On peut ajouter à ces compositions, le cas échéant, un agent anti-oxydant, par exemple du tocophérol, de la N-méthyl- $\gamma$ -tocophéramide ou de l'hydroxyanisole butylé ou de l'hydroxytoluène butylé.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée ; dans ces exemples, les indications de parties et de pourcentages s'entendent en poids sauf mention contraire.

#### EXEMPLE 1

A 23,4 g de bromure de [1-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-éthyl]-triphénylphosphonium dans 150 ml de tétrahydrofurane sec, on ajoute lentement sous agitation à -15°C 26,25 ml de solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane. 30 minutes plus tard, à la même température, on ajoute goutte à goutte 6,72 g (40 mmoles) de (entièrement-E)-5-formyl-4-méthyl-2,4-pentadiénoate d'éthyle dans 30 ml de tétrahydrofurane puis on agite pendant encore 2 heures à température ambiante. Après addition d'acétate d'éthyle, on agite la

phase organique avec de l'acide chlorhydrique 0,1 N, on lave à l'eau jusqu'à neutralité, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre à l'évaporateur rotatif. Deux cristallisations du résidu dans 100 ml environ d'éthanol donnent 3,47 g (24 %) de (entièrement-E)-4-méthyl-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2,4,6-octatriénoate d'éthyle fondant à 87,5 - 89°C. A partir des liqueurs-mères, on peut encore obtenir par chromatographie 1,6 g de produit pur.

10 Le (entièrement-E)-5-formyl-4-méthyl-2,4-pentadiénoate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

a) on ajoute 43,23 g de phosphonoacétate de triéthyle à 4,63 g d'hydrure de sodium dans 100 ml de tétrahydrofurane sec. On ajoute ensuite goutte à goutte à 0-5°C 25,0 g (0,18 mole) d'aldéhyde-γ-acétoxytiglique dans 50 ml de tétrahydrofurane. On agite le mélange de réaction pendant 20 heures à température ambiante, on dilue par 200 ml d'acétate d'éthyle, on lave avec une saumure saturée et on sèche sur sulfate de sodium. La concentration et la distillation à 103°C/0,35 mm Hg donnent 28,6 g (76 %) de 6-acétoxy-4-méthyl-2,4-hexadiénoate d'éthyle.

b) on chauffe au reflux pendant 3 heures 27,5 g de 6-acétoxy-4-méthyl-2,4-hexadiénoate d'éthyle; 20 g de carbonate de sodium et 2 ml de triéthanolamine dans 250 ml d'éthanol. Après addition d'acétate d'éthyle, on lave avec une saumure saturée, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre. La distillation à 110°C/0,4 mm Hg donne 15,7 g (71 %) de 6-hydroxy-4-méthyl-2,4-hexadiénoate d'éthyle.

c) on agite pendant 4 heures à température ambiante 11,7 g de 6-hydroxy-4-méthyl-2,4-hexadiénoate d'éthyle dans 200 ml de dichlorométhane avec 30 g d'oxyde de manganèse-IV. On filtre la solution de

réaction, on concentre et on recristallise le résidu dans le mélange hexane/cyclohexane. On obtient 9,1 g (78 %) de 5-formyl-4-méthyl-2,4-pentadiénoate d'éthyle fondant à 48-49°C.

5

EXEMPLE 2

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, on obtient à partir du chlorure de 1-méthyl-3-(2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène-1-yl)-allyltriphénylphosphonium et du 5-formyl-4-méthyl-2,4-pentadiénoate d'éthyle, le  
 10 4,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène-1-yl)-2,4,6,8-nonatétraénoate d'éthyle fondant à 65-66°C (après recristallisation dans le méthanol).

EXEMPLE 3

En opérant comme décrit dans l'exemple 1, on  
 15 obtient à partir du chlorure de 1-méthyl-3-(2,3,6-triméthyl-4-méthoxyphényl)-allyltriphénylphosphonium et du 5-formyl-4-méthyl-2,4-pentadiénoate d'éthyle le (entièrement-E)-9-(4-méthoxy-2,3,6-triméthylphényl)-4,7-diméthyl-2,4,6,8-nonatétraénoate d'éthyle.

20

EXEMPLE 4

On dissout 9 g de (entièrement-E)-4-méthyl-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2,4,6-octatriénoate d'éthyle dans 200 ml d'éthanol et on ajoute une solution de 8,2 g d'hydroxyde de potassium dans 20 ml  
 25 d'eau. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, on coule le mélange de réaction dans l'eau glacée, on acidifie par l'acide sulfurique 2 N et on filtre l'acide qui a précipité. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 7,8 g d'acide (entièrement-E)-4-méthyl-7-(5,6-  
 30 7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2,4,6-octatriénoïque à l'état de cristaux jaunes fondant à 232-234°C.



EXEMPLE 5

On dissout 4,5 g d'acide (entièrement-E)-4-méthyl-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2,4,6-octatriénoïque dans 200 ml de tétrahydrofuranne et on ajoute 2,6 g de 1,1'-carbonyldiimidazole. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on refroidit à 5-10°C et on injecte pendant 1 heure un courant d'éthylamine. On retire le bain réfrigérant et on agite pendant encore une nuit à température ambiante. On coule ensuite le mélange de réaction dans l'eau glacée, on acidifie par l'acide sulfurique 6 N et on extrait par l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution de carbonate de sodium 2 N puis avec une saumure saturée, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore. Après une nouvelle purification du produit brut par chromatographie sur gel de silice (éluant : chlorure de méthylène/acétone = 95:5) et recristallisation dans le toluène, on obtient 1,6 g de N-éthyl-4-méthyl-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2,4,6-octatriénamide à l'état de cristaux jaunes fondant à 158-159°C.

EXEMPLE A

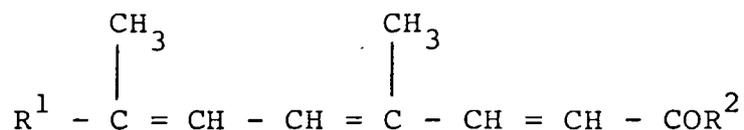
Préparation d'une masse de remplissage de capsules à la composition suivante :

25	-(entièrement-E)-4-méthyl-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2,4,6-octatriénoate d'éthyle	0,1 mg
	-mélange de cires	50,5 mg
	-huile végétale	98,9 mg
30	-sel trisodique de l'acide éthylène-diaminotétracétique	0,5 mg

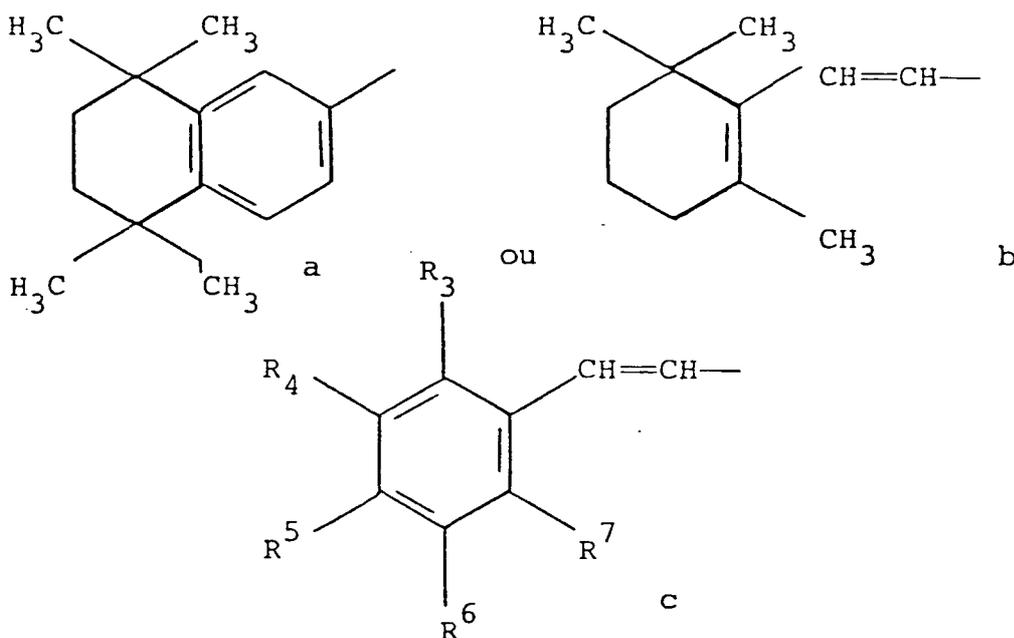


REVENDEICATIONS

1.- Composés polyéthyléniques répondant à la formule générale :



dans laquelle R<sup>1</sup> représente un reste de formule :



R<sup>2</sup> représente un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, amino, mono- ou di(alkyle inférieur)-amino, R<sup>3</sup> représente un groupe alkyle inférieur ou un halogène ; R<sup>4</sup> représente un groupe alkyle inférieur ; R<sup>5</sup> représente un groupe alcoxy inférieur ; R<sup>6</sup> représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ; et R<sup>7</sup> représente un groupe alkyle inférieur ou un halogène.

2.- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R<sup>1</sup> représente un reste de formule c) et R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> et R<sup>7</sup> des groupes alkyles inférieurs, R<sup>5</sup> un groupe alcoxy inférieur et R<sup>6</sup> un atome d'hydrogène.

3.- Composés selon la revendication 1 pris dans le groupe formé par les suivants :

(entièrement-E)-4-méthyl-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2,4,6-octatriénoate d'éthyle ;

4,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène-1-yl)-2,4,6,8-nonatétraénoate d'éthyle ;

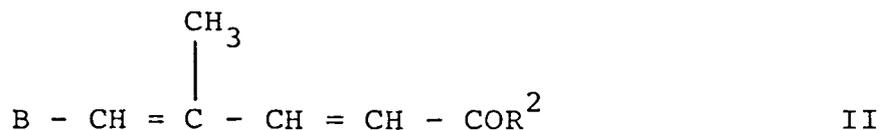
(entièrement-E)-9-(4-méthoxy-2,3,6-triméthylphényl)-4,7-diméthyl-2,4,6,8-nonatétraénoate d'éthyle ;

acide (entièrement-E)-4-méthyl-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2,4,6-octatriénoïque ;

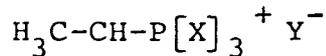
N-éthyl-4-méthyl-7-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2,4,6-octatriénamide ;

(entièrement-E)-5-formyl-4-méthyl-2,4-pentadiénoate d'éthyle.

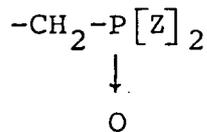
4.- Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale R<sup>1</sup>A avec un composé de formule générale :



R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ayant les significations indiquées ci-dessus et ou bien A représente un groupe 1-(triphénylphosphonium)-éthyle de formule :



dans laquelle X représente un groupe phényle et Y<sup>-</sup> l'anion d'un acide organique ou minéral et B représente un groupe formyle ; ou bien A représente un groupe acétyle et B un groupe dialcoxyphosphinylméthyle de formule :



5 dans laquelle Z représente un groupe alcoxy inférieur ; et si on le désire on convertit un ester d'acide carboxylique obtenu en un acide carboxylique ou en un amide d'acide carboxylique.

10 5.- A titre de médicaments nouveaux, utiles notamment pour le traitement des néoplasies, des lésions pré-malignes, de l'acné, du psoriasis ou des maladies rhumatismales de nature inflammatoire ou dégénérative, les composés selon la revendication 1.

15 6.- Compositions pharmaceutiques contenant en tant que substance active au moins un composé selon la revendication 1.

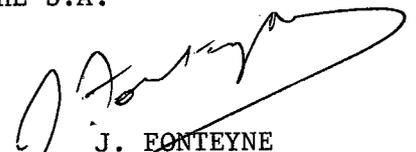
7.- Formes d'administration des compositions pharmaceutiques selon la revendication 6.

Bruxelles, le 23 juin 1983.

P.P<sup>on</sup> PRODUITS ROCHE S.A.



G. DEWEER  
Attaché de Direction



J. FONTEYNE  
Directeur Administratif