



⁽¹²⁾ A **Terinzagelegging** ⁽¹¹⁾ **8403554**

Nederland

⁽¹⁹⁾ NL

-
- ⁽⁵⁴⁾ **Retinoiden, de bereiding en toepassing ervan en farmaceutische preparaten op basis van deze retinoiden.**
- ⁽⁵¹⁾ Int.Cl⁴: C07H 15/10, C07H 15/12, A61K31/70.
- ⁽⁷¹⁾ Aanvrager: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft te Basel, Zwitserland.
- ⁽⁷⁴⁾ Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

-
- ⁽²¹⁾ Aanvraag Nr. 8403554.
- ⁽²²⁾ Ingediend 22 november 1984.
- ⁽³²⁾ Voorrang vanaf 8 december 1983.
- ⁽³³⁾ Land van voorrang: Zwitserland (CH).
- ⁽³¹⁾ Nummer van de voorrangsaanvraag: 6570/83 .
- ⁽⁶²⁾ - -

-
- ⁽⁴³⁾ Ter inzage gelegd 1 juli 1985.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Retinoïden, de bereiding en toepassing ervan en farmaceutische preparaten op basis van deze retinoïden.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe retinoïden, 5 de bereiding en toepassing daarvan en farmaceutische preparaten op basis van deze retinoïden. De nieuwe retinoïden zijn verbindingen met de algemene formule van het formuleblad waarin R een esterachtig gebonden rest van een suiker of een amideachtig gebonden rest van een aminosuiker of van derivaten van dergelijke suikers voorstelt en n 1 of 2 is.

10 De in de verbindingen met de formule van het formuleblad in de vorm van de rest R aanwezige suikers zijn in het bijzonder monosacchariden en aminosuikers zoals glucose, fructose, mannose, galactose, ribose, xylose, glucosamine, fructosamine, mannosamine en galaktosamine; en disacchariden zoals saccharose, lactose, maltose en trehalose. Bij 15 voorkeur verkeren de suikers in de natuurlijke (D)-configuratie. Als derivaten van deze suikers of aminosuikers komen bijv. O- of N-acrylaten, glycosiden, deoxysuikers, acetalen en uronzuren in aanmerking. Voorbeelden van acylaten zijn suikers of aminosuikers, waarin één of meer hydroxylgroepen of de aminogroep een acylrest bijv. een 20 C₁-6-alkanoylrest zoals de acetylrest dragen, zoals 2,3,4-tri-O-acetylglucose. Voorbeelden van glycosiden zijn alkylglycosiden, zoals methylglucosiden en aminoalkylglycosiden zoals [aminoëthyl]-glucoside, [aminoëthyl]-2-deoxy-2-aminoglucoside en [aminoëthyl]-N-acetyl-tri-O--acetyl-2-deoxy-2-aminoglucoside.

25 De dubbele bindingen in de polyeenketen, d.w.z. de 9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenyl- rest in de verbindingen met de formule van het formuleblad kunnen de cis- of trans-configuratie hebben. De voorkeur verdienen de verbindingen met de formule van het formuleblad, waarin de polyeenketen een 30 gehele trans-configuratie heeft.

De verbindingen met de formule van het formuleblad kunnen volgens de uitvinding bereid worden, doordat men een suiker of een aminosuiker of een derivaat van een dergelijke suiker, die ten minste een vrije hydroxyl- of aminogroep bevat, met een reactief derivaat van het 9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonaetraeen- 35 thoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonaetraeen- zuur omzet en eventueel in het reactieproduct aanwezige reactieve groepen functioneel wijzigt.

Voorbeelden van reactieve derivaten van het 9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,3,6,8-nonatetraeen- 40 zuur zijn de halogeniden, in het bijzonder het chloride, reactieve ami-

8403554

den zoals het imidazolide en gemengde anhydriden. De acylering volgens de uitvinding kan in een inert organisch oplosmiddel, bijv. een koolwaterstof, zoals benzeen of toluen of een ether zoals dioxaan of tetrahydrofuran bij aanwezigheid van een base, bijv. een amine, zoals pyridine (dat gelijktijdig als oplosmiddel kan dienen) uitgevoerd worden. De reactietemperatuur is niet kritisch. Doelmatig werkt men bij temperaturen tussen 0°C en 50°C, in het bijzonder bij 0°C tot 30°C.

In het reactieproduct aanwezige reactieve groepen kunnen desgewenst functioneel gewijzigd worden. Bijvoorbeeld kunnen in reactieproducten met de formule van het formuleblad, waarin R amideachtig gebonden is, in de rest R aanwezige O-acylgroepen door behandeling met basen zoals alkalimetaalalkanolaten, verzeep worden.

De verbindingen met de formule van het formuleblad zijn als werkzame stoffen voor farmaceutica, bijv. voor de behandeling van neoplasmen in het bijzonder voor topicale toediening van waarde. Zij kunnen voorts voor de behandeling van acné en psoriasis en voor de behandeling door een ontsteking veroorzaakte en allergische dermatosen toegepast worden. De verbindingen onderscheiden zich in het bijzonder door een goede verdraagbaarheid, d.w.z. het ontbreken van huidirritatie voor bij de topicale toediening.

De tumorremmende werking van de verbindingen werd bij muizen onderzocht, waarbij door behandeling met dimethylbenzanthraceen en crotonolie papilloma van de huid te weeg gebracht worden. Door toediening van verbindingen met de formule van het formuleblad wordt een teruggang van de papilloma waargenomen. Voorts werd de toxiciteit van de verbindingen aan de hand van een vitamine-A-activiteit vastgesteld. De onderzoeksmethodiek voor deze onderzoeken is in Europ. J. Cancer 10, (1974) 731-737 beschreven. De proefresultaten zijn in tabel A samengevat.

Tabel A

	verbinding van voorbeeld	voor A-hypervitaminose werkzame dosis mg/kg	tumorremmende werking	
			dosis mg/kg	% teruggang van de papilloma-diameter
5				
	III	100	100	-56
			50	-48
10	VII	200	200	-84
			80	-72
			40	-42
	VIII	200	200	-72
			100	-41
15	IX	200	200	-65

De verbindingen met de formule van het formuleblad kunnen als geneesmiddel, bijv. in de vorm van farmaceutische preparaten, toepassing vinden. De voor systemische toepassing dienende preparaten kunnen bijv. 20 bereid worden, doordat men aan een verbinding met de formule van het formuleblad als werkzaam bestanddeel niet toxische, inerte, op zichzelf in dergelijke preparaten gebruikelijke vaste of vloeibare dragers toevoegt. De middelen kunnen enteraal of parenteraal toegediend worden. Voor de enterale toepassing zijn bijv. middelen in de vorm van tablet- 25 ten, capsules, dragees, siropen, suspensies, oplossingen en suppositoria geschikt. Voor de parenterale toediening zijn middelen in de vorm van infuus- of injectie-oplossing geschikt.

De doseringen, waarmee de werkwijze produkten worden toegediend, kunnen al naar gelang de toepassingswijze en de toepassingsweg, alsmede 30 naar de behoeften van de patiënten variëren.

De werkwijzeprodukten kunnen in hoeveelheden van ongeveer 5 tot ongeveer 200 mg dagelijks in één of meer doseringen toegediend worden. Een toedieningsvorm, die de voorkeur verdient, zijn capsules, met een gehalte van ongeveer 10 mg tot ongeveer 100 mg werkzame stof.

35 De preparaten kunnen inerte of ook farmacodynamische actieve toevoegsels bevatten. Tabletten of granules bijv. kunnen een reeks van bindmiddelen, vulstoffen, dragers of verdunningsmiddelen bevatten. Vloeibare preparaten kunnen bijvoorbeeld in de vorm van een steriele, met water mengbare oplossing zijn. Capsules kunnen naast de werkzame 40 stof bovendien een vulmateriaal of verdikkingsmiddel bevatten. Boven-

8403554

dien kunnen smaakverbeterende toevoegsels, alsmede de gebruikelijke als conserverings-, stabiliserings-, vochthoudend- en emulgeermiddel toegepaste stoffen, voorts ook zouten voor de verandering van de osmotische druk, buffers en andere toevoegsels aanwezig zijn.

5 De hiervoor vermelde dragers en verdunningsmiddelen kunnen uit organische of anorganische stoffen, bijv. uit water, gelatine, melksuiker, zetmeel, magnesiumstearaat, talk, arabische gom, polyalkyleenglycolen en dergelijke bestaan. Voorwaarde is, dat alle bij de bereiding van preparaten toegepaste hulpstoffen niet toxisch zijn.

10 Voor topicale toepassing worden de werkwijzeprodukten doelmatig in de vorm van zalven, tinkturen, cremes, oplossingen, lotions, spray's, suspensies en dergelijke toegepast. De voorkeur verdienen zalven en cremes alsmede oplossingen. Deze voor topicale toediening bestemde preparaten kunnen bereid worden, doordat men de werkwijzeprodukten als
15 werkzaam bestanddeel met niet toxische, inerte, voor topicale behandeling geschikte, op zichzelf in dergelijke preparaten gebruikelijke vaste, of vloeibare dragers mengt.

Voor de topicale toepassing zijn doelmatig ongeveer 0,01 tot ongeveer 0,3-procents, bij voorkeur 0,02 tot 0,1-procents oplossingen als
20 mede ongeveer 0,05 tot ongeveer 5%, bij voorkeur ongeveer 0,1 tot ongeveer 2-procents zalven of cremes geschikt.

Met de preparaten kan eveneens een anti-oxidatiemiddel, bijv. tocoferol, N-methyl- γ -tocoferamine alsmede gebutyleerde hydroxyanisol of gebutyleerd hydroxytolueen gemengd worden.

25 De volgende voorbeelden zullen de uitvinding verder toelichten.

Voorbeeld I

Een oplossing van 15,6 g methyl- α -D-glucopyranoside in 150 ml pyridine werd bij 0°C met een oplossing van 9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl-chloride (bereid uit 13 g
30 van het overeenkomstige zuur) in 200 ml tolueen 2 uren onder argon geroerd. Het mengsel werd nog eens 2 uren bij 0°C en nog eens 2 uren bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens tot droog ingedampt. Chromatografie over silicagel met hexaan-ethylacetaat als elueermiddel gaf vier
35 produkten. Als minst polaire fraktie werden 2,1 g [methyl]-2,6-bis-O-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]- α -D-glucopyranoside, smeltpunt 144-145° (uit ethylacetaat-isopropylether), $[\alpha]_D^{25} = +59,0^\circ$ (c = 1 in chloroform) verkregen.

Als volgend produkt werden 0,6 g [methyl]-4-O-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]- α -D-glucopyrano-

8403554

side, smeltpunt 159-160° (uit ethylacetaat-isopropylether),
 $[\alpha]_D^{25} = +147,6^\circ$ (c = 1 in chloroform verkregen).

Als derde stof werden 2 g [methyl]-2-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]- α -D-glucopyranoside,
 5 smeltpunt 197° (uit ethylacetaat), $[\alpha]_D^{25} = +176,6^\circ$ (c = 1 in pyridine) verkregen.

Als laatste produkt werd 1 g [methyl]-6-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]- α -D-glucopyranoside als schuim verkregen, $[\alpha]_D^{25} = +28,9^\circ$ (c = 1 chloroform).

10

Voorbeeld II

In analogie met voorbeeld 1 werden door acylering van D-trehalose-dihydraat met een equivalent zuurchloride het 6,6-bis-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonaetraenoyl]-D-trehalose,
 smeltpunt 163-164° (uit methanol), $[\alpha]_D^{25} = +58,2^\circ$ (c = 1 in

15 chloroform) met een opbrengst van 8% verkregen.

Voorbeeld III

Aan een suspensie van 16,3 g 9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraeenzuur in 200 ml dioxaan werden bij 0° onder roeren 6,9 ml triëthylamine en 4,8 ml chloormierezuurethylester
 20 toegevoegd. Het mengsel werd 2 uren bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens werden een oplossing van 10,8 g D-glucosamine-hydrochloride in 15 ml water en 6,9 ml triëthylamine toegevoegd. Na 5 uren roeren werd het neerslag verzameld, met ether gewassen en over silicagel gechromatografeerd. Elutie met methanol-dioxaan gaf 12,9 g 2-deoxy-2-[9-(4-methoxy-2,3,6-dimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6-8-nona-tetraeen
 25 amido]-D-glucose, smeltpunt 195° (uit ethanol, ontleding) $[\alpha]_D^{25} = +43,1^\circ$ (c = 1 in pyridine) verkregen.

Voorbeeld IV

Een oplossing van 19,5 g [2-aminoethyl]-2-aceetamido-3,4,6-tri-0-
 30 acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside in 400 ml pyridine werd zoals in voorbeeld 1 beschreven geacyleerd. Het na het indampen van het reactiemengsel verkregen droge residu werd in 3 l chloroform opgelost, de oplossing werd met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en tot een siroop ingedampt. Chromatografie over een silicagelkolom met chlo-
 35 roform en ethanol als elueermiddel gaf 19,8 g [2-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetratetraeenamido]ethyl]-2-aceetamido-3,4,6-tri-0-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside, smeltpunt 228° (uit 2-propanol), $[\alpha]_D^{25} = -49,9^\circ$ (c = in chloroform).

Voorbeeld V

40 Een suspensie van 12 g [2-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-

8403554

3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraeenamido]ethyl]-2-aceetamido-3,4,6-tri-
 0-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside in 500 ml methanol werden met 40
 ml 0,5N methanolisch natriummethanolaat behandeld. Na 20 minuten roeren
 bij kamertemperatuur werden de kristallen afgefiltreerd, met methanol
 5 gewassen en uit methanol herkristalliseerd. Men verkreeg 7,4 g [2-[9-
 (4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetra-
 eenamido]ethyl]-2-aceetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside, smeltpunt
 223° $[\alpha]_D^{25} = -25,0^\circ$ (c = 1 in dimethylsulfoxide).

Voorbeeld VI

10 Een oplossing van 1,6 g [1-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-
 3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]imidazool en 5,62 g β -D-glucose in
 180 ml pyrdine werd na toevoeging van een spatelpunt imidazoolnatrium 5
 uren bij 30° geroerd. Daarna werd het reactiemengsel onder verminderde
 druk ingedampt, werd het residu in 500 ml n-butanol opgelost en werd de
 15 oplossing tweemaal met telkens 150 ml fosfaatbuffer (pH 7) en viermaal
 met telkens 200 ml ijswater geëxtraheerd. De organische oplossing werd
 vervolgens onder verminderde druk ingedampt en het residu werd over 90
 g silicagel gechromatografeerd. Elutie met isopropanol-dichloormethaan
 (1:1) leverde D-glucopyranosyl-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-
 20 dimethyl-2,4,6,8-nonatetraeenzuurester als α, β -anomerenmengsel.

Het als uitgangsprодукт toegepaste imidazolide werd als volgt be-
 reid:

25,1 g 9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-
 nonatetraeenzuur en 37,3 g N,N-carbonyldiimidazool werden in 890 ml te-
 25 trahydrofuran opgelost en 18 uren bij kamertemperatuur geroerd. Het re-
 actiemengsel werd vervolgens onder roeren op 9 l water gegoten, 15 mi-
 nuten geroerd en afgefiltreerd. Het residu werd in 1 l dichloormethaan
 opgelost, boven natriumsulfaat gedroogd en ingedampt. Herkristallisatie
 uit dichloormethaan-pentaaan leverde het 1-[9-(4-methoxy-2,3,6-trime-
 30 thylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]imidazool in de vorm van
 oranje-gele kristallen met een smeltpunt van 184-185°.

Voorbeeld VII

7,0 g 1-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-
 nonatetraenoyl]imidazool en 6,34 g D-(+)-maltose werden in 500 ml pyri-
 35 dine opgelost en na toevoeging van een spatelpunt imidazoolnatrium 18
 uren bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd onder ver-
 minderde druk ingedampt, het residu werd in 2 l n-butanol opgelost en
 werd viermaal met telkens 250 ml fosfaatbuffer (pH 7) geëxtraheerd. De
 organische fase werd ingedampt en het residu werd over 180 g silicagel
 40 gechromatografeerd. Elutie met isopropanol-dichloormethaan leverde [4-

O- α -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosyl]-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraeenzuurester als α , β -anomerenmengsel.

Voorbeeld VIII

- 5 In analogie met voorbeeld 7 werd uit 1-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]imidazool en D-ribose de D-ribofuranosyl-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraeenzuurester als mengsel van de α - en β -anomeren verkregen.

Voorbeeld IX

- 10 In analogie met voorbeeld VII werd uit [9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]-imidazool en L-rhamnose het 1-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]-L-rhamnose, $[\alpha]_D^{25} = +6,9^\circ$ (c = 1 in chloroform)
- 15 verkregen.

Voorbeeld X

- In analogie met voorbeeld VII werd uit 2-aceetamido-2-deoxy-D-glucose en 1-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]imidazool het 2-aceetamido-2-deoxy-1,6-bis-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]-D-glucose, smeltpunt 128-130°C (uit ethylacetaat-hexaan) verkregen.
- 20

Voorbeeld XI

- In analogie met voorbeeld VII werd uit 4,6-0-ethylideen-D-glucose en 1-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]imidazool het 4,6-0-ethylideen-1-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]-D-glucose, smeltpunt 146-147°C (uit tetrahydrofuranhexaan) verkregen.
- 25

Voorbeeld A

- Capsules voor orale toediening kunnen de volgende samenstelling
- 30 bezitten

	<u>per capsule</u>
verbinding met de formule van het	
formuleblad	0,1 mg
35 wasmengsel	50,5 mg
plantaardige olie	98,9 mg
trinatriumzout van ethyleendiamine-	
tetraazijnzuur	0,5 mg

Een zalf kan op gebruikelijke wijze uit de volgende bestanddelen bereid worden:

verbinding met de formule van het

5	formuleblad	0,1 g
	witte vaseline	35,0 g
	witte was	10,0 g
	dikvloeibare paraffine-olie	18,0 g
	DEHYMULS E*	7,0 g
10	zuiver benzoëzuur	0,2 g
	ontzout water	ad 100,0 g

* Grootmoleculige alifatische mengester; leverancier: Henkel.

CONCLUSIES

1. Verbindingen met de algemene formule van het formuleblad, waarin R een esterachtig gebonden rest van een suiker of een amideachtig
 5 gebonden rest van een aminosuiker of van derivaten van dergelijke suikers voorstelt en n 1 of 2 is.

2. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de suiker een mono- of disaccharide is.

3. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de suikerrest van glucose, maltose, trehalose of ribose of van een derivaat daarvan is afgeleid.

4. Verbindingen volgens conclusies 1 tot 3, met het kenmerk, dat de polyeenketen geheel de transconfiguratie bezit.

5. [4-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosyl]-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraeenzuurester.
 15

6. De verbindingen [methyl]-2,6-bis-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]- α -D-glucopyranoside, [methyl]-4-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]- α -D-glucopyranoside, [methyl]-2-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]- α -D-glucopyranoside, [methyl]-6-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]- α -D-glucopyranoside, 6,6-bis-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]-D-trehalose, 2-deoxy-2-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraeenamido]-D-glucose, [2-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetra-eenamido]ethyl]-2-aceetamido-3,4,6-tri-0-acetyl-2-deoxy- β -D-glucopyranoside, [2-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetra-amido]ethyl]-2-aceetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside, D-glucopyranoside-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraeenzuurester, D-ribofuranosyl-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraeenzuurester, 1-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetra-enoyl]-L-rhamnose, 2-aceetamido-2-deoxy-1,6-bis-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]-D-glucose, 4,6-0-ethylideen-1-0-[9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoyl]-D-glucose.
 20
 25
 30
 35

7. Verbindingen volgens conclusies 1 tot 6 ter toepassing als geneesmiddel.

8. Verbindingen volgens conclusies 1 tot 6 ter toepassing bij de
 40 behandeling van neoplasmen, acné of psoriasis.

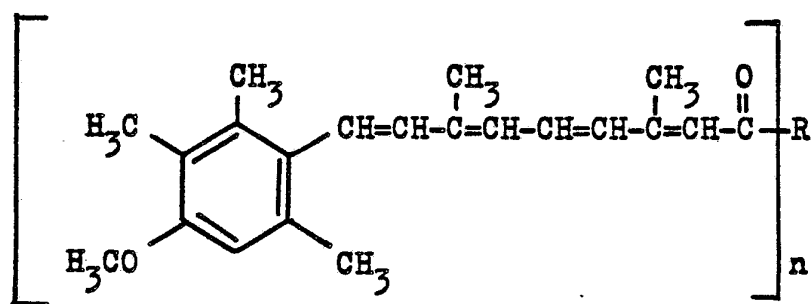
8403554

9. Werkwijze ter bereiding van verbindingen met de formule van het formuleblad volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een suiker of een aminosuiker of een derivaat daarvan met een reactief derivaat van 9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylfenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraeen-
5 zuur omzet en desgewenst in het reactieprodukt verkregen reactieve groepen functioneel wijzigt.

10. Farmaceutische preparaten, die een verbinding volgens conclusies 1 tot 6 en een drager bevatten.

11. Toepassing van een verbinding volgens conclusies 1 tot 6 voor
10 de bereiding van een middel ter behandeling van neoplasmen, acné of psoriasis.

=====



8403554