

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.²: C 07 C 43/27
C 07 C 47/48
C 07 C 63/60
C 07 C 69/76

⑫ PATENTSCHRIFT A5



⑪

616 134

②① Gesuchsnummer: 1710/76

⑥② Teilgesuch von: 4603/73

②② Anmeldungsdatum: 27.02.1974

②④ Patent erteilt: 14.03.1980

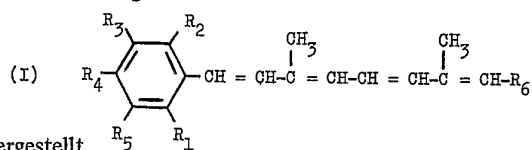
④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 14.03.1980

⑦③ Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

⑦② Erfinder:
Dr. Werner Bollag, Basel
Dr. Rudolf Rüegg, Bottmingen
Gottlieb Ryser, Basel

⑤④ Verfahren zur Herstellung von neuen Polyenverbindungen.

⑤⑦ Es wurden neue anti-neoplastisch wirksame Polyenverbindungen der Formel



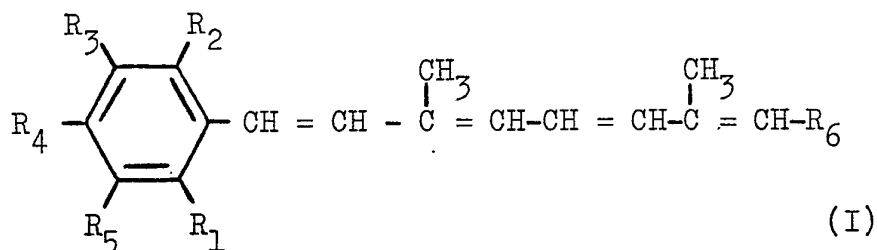
hergestellt,

in der R_1 und R_2 niederes Alkyl bedeuten, R_3 , R_4 und R_5 Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederes Alkenoxy, Nitro, Amino, niederes Alkanoylamido oder einen N-heterocyclischen Rest darstellen, wobei mindestens einer der Reste R_3 bis R_5 von Wasserstoff verschieden ist und wobei, wenn einer der Reste R_3 , R_4 und R_5 niederes Alkyl bedeutet, die beiden anderen nicht Wasserstoff bedeuten, und R_6 Formyl, Alkoxymethyl, Alkanoyloxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, di-nieder Alkyl-carbamoyl oder N-Heterocyclcarbonyl bedeutet.

Das Verfahren beruht auf einer Horner-Reaktion einer entsprechenden aromatischen und einer aliphatischen Komponente.

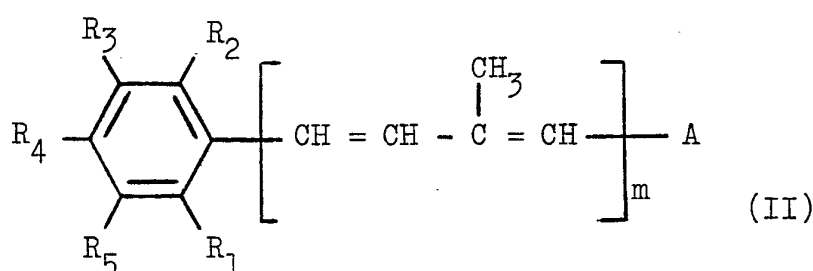
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Polyenverbindungen der Formel

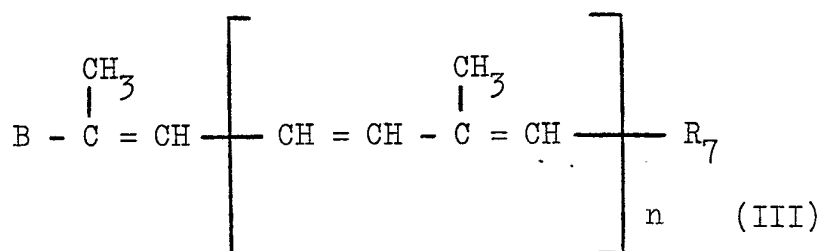


in der R_1 und R_2 niederes Alkyl bedeuten, R_3 , R_4 und R_5 Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederes Alkenoxy, Nitro, Amino, niederes Alkanoylamido oder einen N-heterocyclischen Rest darstellen, wobei mindestens einer der Reste R_3 bis R_5 von Wasserstoff verschieden ist und wobei, wenn einer der Reste R_3 , R_4 und R_5 niederes Alkyl bedeutet,

die beiden anderen nicht Wasserstoff bedeuten und R_6 Formyl, Alkoxyethyl, Alkanoyloxyethyl, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, di-nieder-Alkylcarbonyl oder N-Heterocyclcarbonyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel



in denen $m = 0$ und $n = 1$ oder $m = 1$ und $n = 0$ sind, eines der beiden Symbole A und B die Formylgruppe und das andere Symbol eine Dialkoxyphosphinylmethylgruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{P}[\text{Z}]_2$, worin Z einen Alkoxyrest darstellt, die Reste

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 die oben gegebenen Bedeutungen haben, und R_7 Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, di-nieder-Alkylcarbonyl oder N-Heterocyclcarbonyl bedeutet und R_7 , falls B die Formylgruppe darstellt, zusätzlich Alkoxyethyl und Alkanoyloxyethyl; und R_7 , falls B eine Dialkoxyphosphinylmethylgruppe darstellt, zusätzlich Formyl bedeutet, umgesetzt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man all-trans-Verbindungen herstellt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Phosphonat der Formel (II) oder (III) mit einem Aldehyd der Formel (III) oder (II) in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base, insbesondere in Gegenwart von Natriumhydrid in Benzol, umgesetzt.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-benzyl-diäthylphosphonat mit 7-Formyl-3-methyl-octa-2,4,6-trien-säure oder mit dem Äthylester dieser Säure umgesetzt.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet,

kennzeichnet, dass man 5-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methyl-penta-2,4-dien-1-diäthylphosphonat mit 3-Formyl-crotonsäure oder mit 3-Formyl-crotonsäure-äthylester umgesetzt.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man 4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzaldehyd mit 1-Carboxy-[oder 1-Äthoxycarbonyl]-2,6-dimethyl-hepta-1,3,5-trien-7-diäthylphosphonat umgesetzt.

7. Verfahren nach Patentanspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man 5-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3-methyl-penta-2,4-dien-1-al mit 3-Methyl-crotonsäure-4-diäthylphosphonat oder mit dem Äthylester dieser Säure umgesetzt.

8. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man einen erhaltenen Carbonsäureester der Formel (I) oder (I') zur entsprechenden Carbonsäure

9. Verfahren nach Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Carbonsäure oder ein erhaltenes Amin der Formel (I) oder (I') in ein Salz überführt.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder (I'), in denen R_6 Alkoxy-carbonyl darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I) oder (I'), in der R_6 Carboxy darstellt, nach dem Ver-

fahren von Patentanspruch 1 oder 2 herstellt und die Carboxylgruppe verestert.

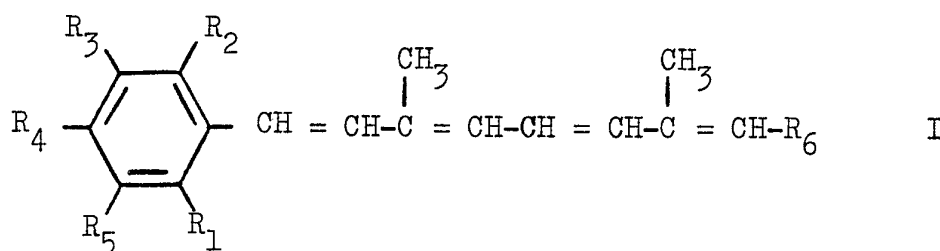
11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder (I'), in denen R₆ Carbamoyl, mono- oder di-nieder-Alkylcarbamoyl darstellt, dadurch gekennzeichnet,

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Polyenverbindungen.

Aus den schweizerischen Patentschriften Nrn. 544 057, 564 504 und 565 735 sind Anhydroretinonsäurederivate mit tumorhemmenden Eigenschaften bekannt.

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, neue tumorhemmende Wirkstoffe bereitzustellen, welche bezüglich der

dass man eine Verbindung der Formel (I) oder (I'), in der R₆ Carboxy darstellt, nach dem Verfahren von Patentanspruch 1 oder 2 herstellt und die Carboxylgruppe in das Amid, das mono- oder di-nieder-Alkyl-amid umwandelt.



in der R₁ und R₂ niederes Alkyl bedeuten, R₃, R₄ und R₅ Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, niederes Alkenoxy, Nitro, Amino, niederes Alkanoylamido oder einen N-heterocyclischen Rest darstellen, wobei mindestens einer der Reste R₃ bis R₅ von Wasserstoff verschieden ist und wobei, wenn einer der Reste R₃, R₄ und R₅ niederes Alkyl bedeutet, die beiden anderen nicht Wasserstoff bedeuten und R₆ Formyl, Alkoxymethyl, Alkanoyloxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, di-nieder-Alkylcarbamoyl oder N-Heterocyclcarbonyl bedeutet.

Die vorstehend genannten niederen Alkylgruppen enthalten vornehmlich bis zu 6 Kohlenstoffatome, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl- oder 2-Methylpropylgruppe. Die niederen Alkoxy- und niederen Alkenoxygruppen enthalten ebenfalls vornehmlich bis zu 6 Kohlenstoffatome, wie die Methoxy-, Äthoxy- oder Isopropoxygruppe und die Vinyloxy- oder Allyloxygruppe.

Die niederen Alkanoylamidogruppen enthalten Reste, die sich von niederen Alkancarbonsäuren mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, z. B. von der Essig-, Propion- oder Pivalinsäure, ableiten.

Die N-Heterocyclreste sind vornehmlich 5- oder 6gliedrige Reste, die gegebenenfalls neben dem Stickstoffatom als weiteres Heteroatom Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten. Beispiele hierfür sind der Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholinorest.

Die weiterhin genannten Alkoxymethyl- und Alkoxycarbonylgruppen enthalten vornehmlich Alkoxyreste mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen. Diese können verzweigt oder unverzweigt sein, wie beispielsweise der Methoxy-, Äthoxy- oder Isopropoxyrest. Darüber hinaus kommen aber auch höhere Alkoxyreste mit 7 bis 20 Kohlenstoffatomen, von diesen insbesondere der Cetyloxyrest, in Frage.

Die Alkanoyloxymethylgruppen leiten sich vornehmlich von niederen Alkancarbonsäuren mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, z. B. von der Essig-, Propion- oder Pivalinsäure, gegebenenfalls auch von höheren Alkancarbonsäuren mit 7 bis 20 Kohlenstoffatomen, z. B. von der Palmitin- oder Stearinsäure, ab.

Beispiele für mono- und di-nieder-Alkylcarbamoyl sind Methylcarbamoyl, Dimethylcarbamoyl und Diäthylcarbamoyl. Die N-Heterocyclreste der N-Heterocyclcarbonylgrup-

oben genannten Anhydroretinonsäurederivate fortschrittliche Eigenschaften, insbesondere ein besseres therapeutisches Verhältnis (die Definition des Begriffs «therapeutisches Verhältnis» ist in J. Cancer 10, 731–733 [1974] gegeben), zeigen.

Die Erfindung betrifft daher ein Verfahren zur Herstellung von Polyenverbindungen der Formel

pen sind vornehmlich 5- oder 6gliedrig heterocyclische Reste, die gegebenenfalls neben dem Stickstoffatom, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel als weiteres Heteroatom enthalten. Beispiele hierfür sind der Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder Pyrrolidinorest.

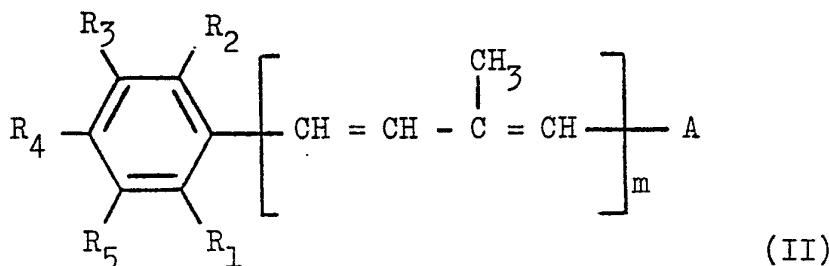
Vorzugsweise werden all-trans-Verbindungen hergestellt.

Wenn im folgenden spezifisch genannte Verbindungen der Formeln (I), (II) oder (III) angegeben sind, so sind darunter stets all-trans-Verbindungen zu verstehen, sofern nicht ein besonderer Hinweis auf eine cis-Verbindung oder ein cis/trans-Gemisch existiert.

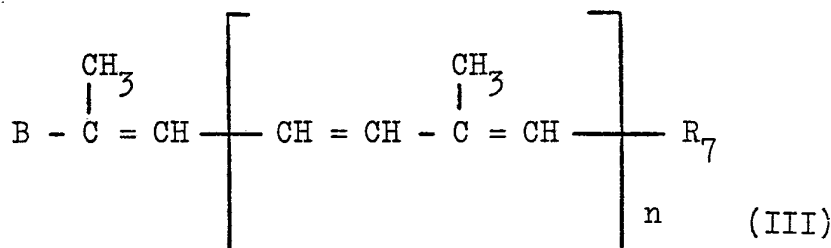
Als repräsentativer Vertreter der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungsklasse können genannt werden:

- 40 9-(2,3,4,6-Tetramethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure,
- 9-(4-Methoxy-2,6-dimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure,
- 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure,
- 45 9-(3-Methoxy-2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure,
- 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureäthylester,
- 50 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2-trans,4-cis,6-trans,8-trans-tetraen-1-säureäthylester,
- 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureisopropylester,
- 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureamid,
- 55 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureäthylamid,
- 9-(4-Methoxy-3-nitro-2,6-dimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureäthylester,
- 60 9-(4-Isopropoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure,
- 9-(4-Allyloxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure,
- 65 9-(3-Nitro-2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen $m = 0$ und $n = 1$ oder $m = 1$ und $n = 0$ sind, eines der beiden Symbole A und B die Formylgruppe und das andere Symbol eine Dialkoxyposphinylmethylgruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{P}[\text{Z}]_2$, worin Z einen Alkoxyrest darstellt, die Reste

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ und R_5 die oben gegebene Bedeutung haben, und R_7 Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Di-nieder-Alkylcarbamoyl oder N-Heterocyclcarbonyl bedeutet und R_7 , falls B die Formylgruppe darstellt, zusätzlich Alkoxymethyl und Alkanoylmethyl; und R_7 , falls B eine Dialkoxyposphinylmethylgruppe darstellt, zusätzlich Formyl bedeutet, umgesetzt.

Die in der Dialkoxyposphinylmethylgruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{P}[\text{Z}]_2$ mit Z bezeichneten Alkoxyreste sind vornehm-

lich niedrigere Alkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methoxy und Äthoxy.

Die Ausgangssubstanzen der Formeln (II) und (III) sind zum Teil neue Verbindungen. Sie sind z. B. auf folgendem Wege erhältlich:

Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in der $m = 0$ ist und A eine Dialkoxyposphinylmethylgruppe IIc bedeutet, können z. B. dadurch erhalten werden, dass man ein entsprechendes durch die Reste R_1 bis R_5 substituiertes Benzol in Gegenwart einer Halogenwasserstoffsäure, z. B. in Gegenwart von konz. Salzsäure gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, insbesondere in Eisessig mit Formaldehyd, behandelt und das entstehende durch die Reste R_1 bis R_5 substituierte Benzylhalogenid (ein Halogenid der Formel III, in der $m = 0$ ist) in an sich bekannter Weise mit einem Trialkylphosphit, insbesondere mit Triäthylphosphit, umsetzt.

Eine in dem vorstehend genannten durch die Reste R_1 bis R_5 substituierten Benzol vorhandene Alkoxygruppe kann z. B. durch Alkylieren einer vorhandenen Hydroxygruppe eingeführt werden. Man setzt beispielsweise das entsprechende Phenol, vorzugsweise in einem Lösungsmittel, z. B. in einem Alkanol und in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat mit einem Alkylhalogenid, z. B. mit Methyljodid oder Dimethylsulfat, um.

Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in der $m = 1$ ist und A eine Dialkoxyposphinylmethylgruppe IIc bedeutet, sind z. B. auf folgendem Wege erhältlich: Man unterwirft das entsprechende durch die Reste R_1 bis R_5 substituierte Benzol zunächst einer Formylierungsreaktion, indem man bei-

spielsweise auf die Ausgangsverbindung ein Formylierungsmittel einwirken lässt. Dies kann z. B. in der Weise geschehen, dass man die Ausgangsverbindung in Gegenwart einer Lewis-Säure formyliert. Als Formylierungsreagenzien kommen insbesondere folgende Substanzen in Frage: Orthoameisensäureester, Formylchlorid und Dimethylformamid. Von den Lewis-Säuren sind insbesondere geeignet die Halogenide von Zink, Aluminium, Titan, Zinn und Eisen, wie Zinkchlorid, Aluminiumtrichlorid, Titantrichlorid, Zinntetrachlorid und Eisen-trichlorid sowie ferner auch die Halogenide von anorganischen und organischen Säuren wie beispielsweise Phosphoroxychlorid und Methansulfochlorid.

Die Formylierung kann, wenn das Formylierungsmittel im Überschuss anwesend ist, gegebenenfalls ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels durchgeführt werden. Im allgemeinen empfiehlt es sich jedoch, die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel, z. B. in Nitrobenzol, oder in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, durchzuführen. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0 und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegen.

Der erhaltene durch die Reste R_1 bis R_5 substituierte Benzaldehyd kann anschliessend in an sich bekannter Weise durch Kondensation mit Aceton in der Kälte, d. h. in einem Temperaturbereich von etwa 0 bis 30° C in Gegenwart von Alkali, z. B. in Gegenwart von verdünnter wässriger Natronlauge, zu dem durch die Reste R_1 bis R_5 substituierten Phenyl-but-3-en-2-on verlängert werden, das in an sich bekannter Weise mit Hilfe einer metallorganischen Reaktion, z. B. mit einer Grignardreaktion, durch Addition von Acetylen in das entsprechende durch den Rest R_1 bis R_5 substituierte Phenyl-3-methyl-3-hydroxy-penta-4-en-1-in übergeführt werden kann. Das erhaltene tertiäre Acetylen-carbinol wird anschliessend in an sich bekannter Weise mit Hilfe eines teilweise vergifteten Edelmetallkatalysators (Lindlar-Katalysator) partiell hydriert. Das entstehende tertiäre Äthylencarbinol kann nach erfolgter Halogenierung zu einem Halogenid der Formel IIk, in der $m = 1$ ist, mit einem Trialkylphosphit, z. B. mit Triäthylphosphit, in das entsprechende Phosphonat der Formel IIc gewandelt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel IIg, in der $m = 0$ ist und A die Formylgruppe bedeutet, können z. B. dadurch hergestellt werden, dass man ein durch die Reste R_1 bis R_5 substituiertes Benzol, wie vorangehend beschrieben, formyliert. Man erhält auf diese Weise, ausgehend von dem

durch die Reste R_1 bis R_5 substituierten Benzol, unmittelbar den durch die Reste R_1 bis R_5 substituierten Benzaldehyd.

Verbindungen der allgemeinen Formel IIh, in der $m = 1$ ist und A die Formylgruppe bedeutet, lassen sich z. B. in der Weise herstellen, dass man das vorstehend bei der Herstellung von Verbindungen der Formel IIb näher beschriebene durch die Reste R_1 bis R_5 substituierte Phenyl-but-3-en-2-on nach Wittig mit Äthoxycarbonyl-methylen-triphenylphosphoran oder mit Diäthyl-phosphonoessigsäureäthylester umsetzt. Der erhaltene durch die Reste R_1 bis R_5 substituierte Phenyl-3-methyl-penta-2,4-dien-1-säureäthylester wird anschliessend in der Kälte mit Hilfe eines gemischten Metallhydrids, insbesondere mit Lithiumaluminiumhydrid, in einem organischen Lösungsmittel, z. B. in Äther oder in Tetrahydrofuran, zu dem durch die Reste R_1 bis R_5 substituierten Phenyl-3-methyl-penta-2,4-dien-1-ol reduziert. Der erhaltene Alkohol wird danach durch Behandeln mit einem Oxydationsmittel, z. B. mit Mangandioxyd, in einem organischen Lösungsmittel, wie Aceton oder Methylenchlorid, in einem zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich zu dem gewünschten durch R_1 bis R_5 substituierten Phenyl-3-methyl-penta-2,4-dien-1-al der Formel IIh oxydiert.

Auch die Verbindungen der Formel (III) sind zum Teil neu:

Verbindungen der Formel (III), in der $n = 0$ ist und B eine Dialkoxyposphinylmethylgruppe IIIc bedeutet, lassen sich in einfacher Weise dadurch herstellen, dass man eine gegebenenfalls veresterte 3-Halogenmethylcrotonsäure oder einen verätherten 3-Halogenmethylcrotyl-alkohol mit einem Trialkylphosphit, insbesondere mit Triäthylphosphit, umsetzt.

Verbindungen der Formel (III), in der $n = 1$ ist und B eine Dialkoxyposphinylmethylgruppe IIIc bedeutet, lassen sich z. B. in der Weise gewinnen, dass man die Formylgruppe eines Aldehyds der Formel IIIh, in der $n = 1$ ist, mit Hilfe eines Metallhydrids, z. B. mit Hilfe von Natriumborhydrid in einem Alkanol, z. B. in Äthanol oder Isopropanol, zur Hydroxymethylgruppe reduziert. Der erhaltene Alkohol kann mit Hilfe eines der üblichen Halogenierungsmittel, z. B. mit Phosphoroxychlorid, halogeniert und die erhaltene 8-Halogen-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-carbonsäure, ein Halogenid der Formel IIIk, in der $n = 1$ ist, oder ein Derivat dieser Säure mit einem Trialkylphosphit, insbesondere mit Diäthylphosphit, zu dem gewünschten Phosphonat der Formel IIId umgesetzt werden.

Verbindungen der Formel IIIg, in der $n = 0$ ist und B die Formylgruppe bedeutet, können beispielsweise dadurch erhalten werden, dass man eine gegebenenfalls veresterte Weinsäure oxydativ spaltet, z. B. durch Einwirkung von Bleitetraacetat bei Raumtemperatur in einem organischen Lösungsmittel wie Benzol. Das erhaltene Glyoxalsäurederivat wird anschliessend in an sich bekannter Weise, tunlich in Gegenwart eines Amins, mit Propionaldehyd bei erhöhter Temperatur, z. B. in einem zwischen 60 und 110°C liegenden Temperaturbereich, unter Wasserabspaltung zu dem gewünschten 3-Formyl-crotonsäurederivat kondensiert.

Verbindungen der Formel IIIh, in der $n = 1$ ist und B die Formylgruppe bedeutet, lassen sich z. B. in der Weise herstellen, dass man auf 4,4-Dimethoxy-3-methyl-but-1-en-3-ol in der Kälte, vorzugsweise bei -10 bis -20°C , in Gegenwart eines tertiären Amins, wie Pyridin, Phosgen einwirken lässt und das erhaltene 2-Formyl-4-chlor-but-2-en mit Hilfe einer Wittig-Reaktion mit einer gegebenenfalls veresterten 3-Formyl-crotonsäure oder mit einem veresterten oder verätherten 3-Formyl-crotylalkohol zu dem gewünschten Aldehyd der Formel IIIh verknüpft.

Gemäss der Erfindung werden:

– Phosphate
mit Aldehyden
oder
Phosphate
5 mit Aldehyden
umgesetzt.

der Formel IIc oder IId
der Formel IIIh oder IIIg
der Formel IIIc oder IIId
der Formel IIh oder IIg

Nach der von Horner angegebenen Arbeitsweise werden die Komponenten mit Hilfe einer Base und vorzugsweise in 10 Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z. B. mit Hilfe von Natriumhydrid in Benzol, Toluol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan oder 1,2-Dimethoxyäther, oder auch mit Hilfe eines Alkalimetallalkoholats in einem Alkanol, z. B. mit Hilfe von Natriummethylat in Methanol, in einem zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich kondensiert.

Es hat sich in bestimmten Fällen als zweckmässig erwiesen, die vorstehend genannten Reaktionen in situ, d. h. die Kondensationskomponenten ohne das betreffende Phosphonat zu 20 isolieren, miteinander zu verknüpfen.

Eine Carbonsäure der Formel (I) kann in an sich bekannter Weise, z. B. durch Behandeln mit Thionylchlorid, vorzugsweise in Pyridin, in das Säurechlorid übergeführt werden, das durch Umsetzen mit einem Alkanol in einen Ester mit 25 Ammoniak in das Amid umgewandelt werden kann.

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 30 dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches liegenden Temperaturbereich hydrolysiert und entweder über ein Säurehalogenid oder, wie nachstehend beschrieben, unmittelbar amidiert werden.

Ein Carbonsäureester der Formel (I) kann z. B. durch 35 Behandeln mit Lithiumamid direkt in das entsprechende Amid umgewandelt werden. Das Lithiumamid wird vorteilhaft bei Raumtemperatur mit dem betreffenden Ester zur Reaktion gebracht.

Ein Amin der Formel (I) bildet mit anorganischen oder 40 organischen Säuren Additionssalze. Als Beispiele können genannt werden: Salze mit Halogenwasserstoffsäuren, insbesondere mit der Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, Salze mit Mineralsäuren, z. B. mit Schwefelsäure, oder auch Salze mit organischen Säuren, z. B. mit der Benzoesäure, Essigsäure, 45 Zitronensäure oder Milchsäure.

Eine Carbonsäure der Formel (I) bildet mit Basen, insbesondere mit den Alkalimetallhydroxyden, vorzugsweise mit Natrium- oder Kaliumhydroxyd, Salze.

Die Verbindungen der Formel (I) können als cis/trans- 50 Gemische anfallen, welche in an sich bekannter Weise erwünschtenfalls in die cis- und trans-Komponenten aufgetrennt oder zu den all-trans-Verbindungen isomerisiert werden können.

Die Verfahrensprodukte der Formel (I) stellen pharmakodynamisch wertvolle Verbindungen dar. Sie können zur 55 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 60 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 Verfahrensprodukte der Formel (I) können ferner auch zur Bekämpfung von Schleimhauterkrankungen mit entzündlichen oder degenerativen bzw. metaplastischen Veränderungen eingesetzt werden.

Die Toxizität der neuen Verbindungsklasse ist gering. Die akute Toxizität [DL₅₀] der 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure[A] und des 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureäthylesters[B] z. B. liegt – wie aus der in der nachstehenden Tabelle verzeichneten Spättoxizität nach 20 Tagen ersichtlich – bei der Maus nach intra-peritonealer Verabreichung in Rüböl bei 700 bzw. 1000 mg/kg.

Akute Toxizität Substanz A	DL ₁₀ mg/kg	DL ₅₀ mg/kg	DL ₉₀ mg/kg
nach 1 Tag	>4000	>4000	>4000
nach 10 Tagen	580	700	890
nach 20 Tagen	580	700	890

Akute Toxizität Substanz B	DL ₁₀ mg/kg	DL ₅₀ mg/kg	DL ₉₀ mg/kg
nach 1 Tag	>4000	>4000	>4000
nach 10 Tagen	1400	1900	2600
nach 20 Tagen	710	1000	1400

Die tumorhemmende Wirkung der Verfahrensprodukte ist signifikant. Im Papillomtest regressieren mit Dimethylbenzanthracen und Krotonöl induzierte Tumoren. Die Durchmesser der Papillome nehmen innerhalb von 2 Wochen bei intra-peritonealer Applikation

von Substanz A: bei 50 mg/kg/Woche um 38%
bei 100 mg/kg/Woche um 69%
von Substanz B: bei 25 mg/kg/Woche um 45%
bei 50 mg/kg/Woche um 63% ab.

Die Verbindungen der Formel (I) können deshalb 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 5 bis 200 mg täglich in einer oder mehreren Dosierungen verabreicht werden. Eine bevorzugte Darreichungsform sind Kapseln mit einem Gehalt von etwa 10 bis etwa 100 mg Wirkstoff.

Die Präparate können inerte oder auch pharmakodynamisch aktive Zusätze enthalten. Tabletten oder Granula z. B. können eine Reihe von Bindemitteln, Füllstoffen, Trägersubstanzen 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 Verdickungsmittel enthalten. Des weiteren können geschmacksverbessernde Zusätze sowie die üblicherweise als Konservierungs-, Stabilisierungs-, Feuchthalte- oder 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, Polyalkylen-glykolen und dergleichen 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 dergleichen 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 etwa 0,01- bis etwa 0,3%ige, vorzugsweise 0,02- bis 0,1%ige, Lösungen sowie etwa 0,05- bis etwa 5%ige, vorzugsweise etwa 0,1- bis etwa 2,0%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

1,7 g 8-Diäthoxy-phosphono-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester werden in 8,0 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird bei 0° C mit 0,27 g Natriumhydrid [50 bis 60%] versetzt, 30 Minuten bei 0° C gerührt und danach tropfenweise innerhalb 15 Minuten mit einer Lösung von 0,96 g 2,3,6-Trimethyl-p-anisaldehyd in 3 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach auf Eis gegossen und nach Zugabe von 2n Salzsäure mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der zurückbleibende 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureäthylester schmilzt bei 104 bis 105° C.

Anstelle des oben eingesetzten Natriumhydrids [0,27 g] kann ebenso auch ein Alkalimetallalkoholat, z. B. Natriumäthylat [0,125 g Natrium/5 ml Äthanol] als Kondensationsmittel verwendet werden.

Der als Ausgangsverbindung eingesetzte 8-Diäthoxyphosphono-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester kann z. B. wie folgt hergestellt werden:

3,03 g 8-Brom-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester werden zusammen mit 1,66 g Triäthylphosphit langsam auf 125° C erhitzt. Der überschüssige Bromester wird abdestilliert. Der Rückstand wird nach dem Erkalten auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser und mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der zurückbleibende 8-Diäthoxyphosphono-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester wird unmittelbar, wie vorstehend beschrieben, mit 2,3,6-Trime-thyl-p-anisaldehyd umgesetzt.

Der in Beispiel 1 erhaltene Ester kann wie folgt in die freie Säure umgewandelt werden:

116,7 g 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure-äthylester werden in 200 ml abs. Äthanol eingetragen und mit einer Lösung von 125,8 g Kaliumhydroxyd in 195 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird unter Stickstoffbegasung 30 Minuten zum Sieden erhitzt, danach abgekühlt, in 10 l Eiswasser eingetragen und nach Zugabe von etwa 240 ml konz. Salzsäure [pH 2 bis 4]

erschöpfend mit insgesamt 9 l Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit etwa 6 l Wasser neutral gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 700 ml Hexan aufgenommen. Die ausfallende 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure schmilzt bei 228 bis 230° C.

Gemäss Beispiel 1 erhält man

- aus Trimethyl-p-anisaldehyd und 8-Diäthoxy-phosphono-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säurebutylester
- den 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säurebutylester, Fp.: 80–81° C.
- aus Trimethyl-p-anisaldehyd und 1-Acetoxy-8-diäthoxy-phosphono-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien.
- das 1-Acetoxy-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen [Öl].
- aus p-Äthoxy-trimethyl-benzaldehyd und 8-Diäthoxy-phosphono-3,7-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säureäthylester
- den 9-(4-Äthoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureäthylester, Fp. 96–97° C.
- aus p-Methoxy-tetramethyl-benzaldehyd und 8-Diäthoxy-phosphono-3,4-dimethyl-octa-2,4,6-trien-1-säurebutylester
- den 9-(4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säurebutylester [Öl] und daraus
- die 9-(4-Methoxy-2,3,6,8-tetraenmethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure, Fp. 230–233° C.

Beispiel 2

60 g 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure werden in 1000 ml Aceton gelöst. Die Lösung wird nach Zugabe von 128 g Methyljodid und 128 g Kaliumcarbonat unter Stickstoffbegasung 16 Stunden bei 55 bis 60° C gerührt und anschliessend unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 1300 ml Petroläther [Siedepunkt 80 bis 105° C] gelöst. Der bei –20° C auskristallisierende 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säuremethyl-ester schmilzt bei 98 bis 99° C.

In analoger Weise erhält man

- aus 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure und Äthyljodid
- den 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureäthylester, Fp.: 104 bis 105° C;
- aus 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure und Isopropyljodid
- den 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureisopropylester [Öl];
- aus 9-(4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure und Äthyljodid
- den 9-(4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureäthylester, Fp.: 105–106° C;
- aus 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure und Diäthylaminoäthylchlorid

- den 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure-2-(diäthylamino)-äthylester [hellgelbes Öl];
- aus 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure und β -Picolinchlorid
- den 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure-(3-pyridyl)-methylester, Fp.: 113–114° C.

Beispiel 3

28,6 g 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure werden in 300 ml Benzol eingetragen und unter Stickstoffbegasung mit 12 g Phosphor-trichlorid versetzt. Das Benzol wird anschliessend unter vermindertem Druck abdestilliert. Das zurückbleibende 9-(4-Methoxy-2,4,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säurechlorid wird in 1200 ml Äther gelöst. Die Lösung wird bei –33° C in 500 ml flüssiges Ammoniak eingetropft und 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach mit 500 ml Äther verdünnt und ohne Kühlung 12 Stunden weitergerührt, wobei das Ammoniak verdampft. Der Rückstand wird in 10 l Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird 2mal mit 3 l Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureamid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 207 bis 209° C.

In analoger Weise erhält man

- aus 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säurechlorid und Äthylamin
- das 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureäthylamid; Fp. 179 bis 180° C;
- aus 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säurechlorid und Diäthylamin
- das 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säurediäthylamid; Fp. 105 bis 106° C;
- aus 9-(4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säurechlorid und Äthylamin
- das 9-(4-Methoxy-2,3,5,6-tetramethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureäthylamid; Fp.: 200–201° C;
- aus 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säurechlorid und Morpholin
- das 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säuremorpholid.

Beispiel 4

In Analogie zu der in Beispiel 3 beschriebenen Arbeitsweise können hergestellt werden:

- aus 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säurechlorid, durch Umsetzen mit Methylamin,
- das 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säuremethylamid; Fp.: 206° C.
- durch Umsetzen mit Isopropylamin
- das 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-nona-2,4,6,8-tetraen-1-säureisopropylamid; Fp.: 200° C.

durch Umsetzen mit n-Butylamin
– das 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-
nona-2,4,6,8-tetraen-1-säure-n-butylamid;
Fp.: 178°C.

durch Umsetzen mit Hexylamin
– das 9-(4-Methoxy-2,3,6-trimethyl-phenyl)-3,7-dimethyl-
nona-2,4,6,8-tetraen-1-säurehexylamid;
Fp.: 157–158°C.