

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11)  158457 B

(21) Patentansøgning nr.: 1550/81

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 C 57/03

(22) Indleveringsdag: 06 apr 1981

(41) Alm. tilgængelig: 08 okt 1981

(44) Fremlagt: 21 maj 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 apr 1980 JP 44558/80 31 jul 1980 JP 104420/80

(71) Ansøger: \*EISAI CO. LTD.; 1-10, Koishikawa, 4-chome, Bunkyo-ku; Tokyo, JP

(72) Opfinder: Isao \*Yamatsu; JP, Osamu \*Tagaya; JP, Yuichi \*Inai; JP, Kouichi \*Suzuki; JP, Shinya \*Abe; JP, Kouichi \*Abe; JP, Takeshi \*Suzuki; JP, Kouji \*Yamada; JP, Yoshikazu \*Suzuki; JP, Nozomu \*Koyanagi; JP

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

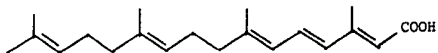
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3,7,11,15-tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaensyre eller salte heraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1550-81

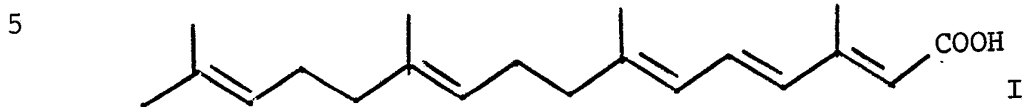
3,7,11,15-Tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaensyre  
med formlen



eller farmaceutisk acceptable salte heraf fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne kan anvendes som anticancermiddel og som terapeutisk middel til behandling af hudsygdomme med keratinisering.

DK 158457 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af den hidtil ukendte forbindelse 3,7,11,15-tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaensyre med formlen I



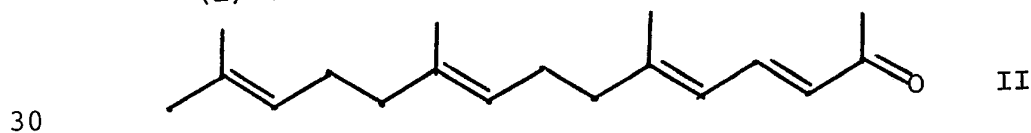
eller farmaceutisk acceptable salte heraf, der kan anvendes som anticancermiddel og terapeutisk middel til  
10 behandling af hudsygdomme med keratinisering.

W. Bollag, et al. rapporterede i Europ. J. Cancer, vol. 10, p. 731 (1974), at retinoider såsom ethyl-9-(2,3,6-trimethyl-4-methoxyphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoat har anticancervirkning. Disse retinoide  
15 forbindelser er imidlertid i høj grad toksiske og frembyder yderligere sådanne problemer som fremkaldelse af hypervitaminosis med hensyn til vitamin A, når de administreres.

Den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen til-  
20 vejebragte forbindelse med den ovenstående formel I udviser anticancervirkning, fremkalder i det væsentlige ikke nogen hypervitaminosis med hensyn til vitamin A og ligger lavt med hensyn til andre toksicitetsvirkninger.

25 En udførelsesform A af fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

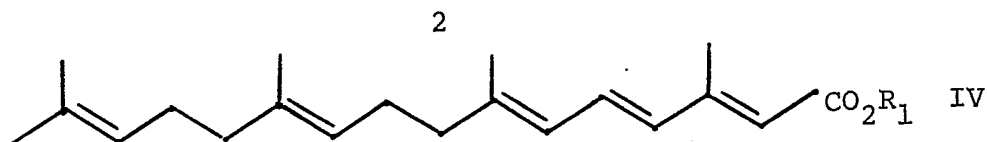
(1) omsætter en forbindelse med formlen II



og et Wittig-reagens afledt af en forbindelse med den almene formel III



35 hvori X betegner et halogenatom, og R<sub>1</sub> betegner en lave-re alkylgruppe, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel IV



hvor  $R_1$  har den ovennævnte betydning, og

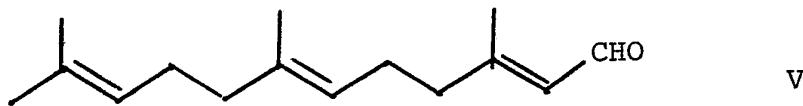
(2) hydrolyserer den således opnåede forbindelse med den almene formel IV i nærværelse af en base til fremstilling af forbindelsen med formlen I.

Som eksempler på Wittig-reagenser, der kan anvendes i det ovenfor beskrevne trin (1) og er afledt af en forbindelse med den almene formel III, kan der nævnes phosphorforbindelser fremstillet ved omsætning mellem forbindelsen med den almene formel III og triphenylphosphin, phenyldialkoxyposphin, trialkylphosphit eller lignende. Fremstillingen af reagentet og Wittig-reaktionen, ved hvilken reagentet anvendes, udføres ved hjælp af konventionelle fremgangsmåder, såsom den fremgangsmåde, der er angivet af Wadworth, et al. i J. Am. Chem. Soc., vol. 83, p. 1733 (1961), den fremgangsmåde, der er angivet af Greenwald, et al. i J. Org. Chem., vol. 28, p. 1128 (1963), og den fremgangsmåde, der er angivet af Horner, et al. i Ber. vol. 95, p. 581 (1962).

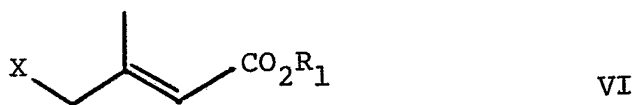
I det ovennævnte trin (2) udføres hydrolysen i nærværelse af en til hydrolyse af carboxylsyreestere almindeligt anvendt base, såsom natriumhydroxid og kaliumhydroxid.

En anden udførelsesform B af fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

(1) omsætter en forbindelse med formlen V



og et Wittig-reagens afledt af en forbindelse med den almene formel VI



hvor  $X$  betegner et halogenatom, og  $R_1$  betegner en lave-

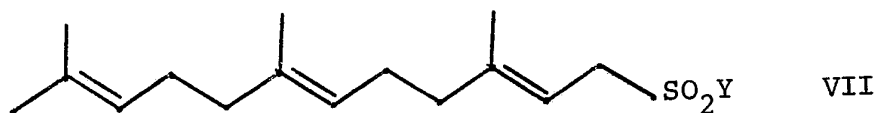
re alkylgruppe, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel IV, og

(2) hydrolyserer den således opnåede forbindelse med den almene formel IV i nærværelse af en base til fremstilling af forbindelsen med formlen I.

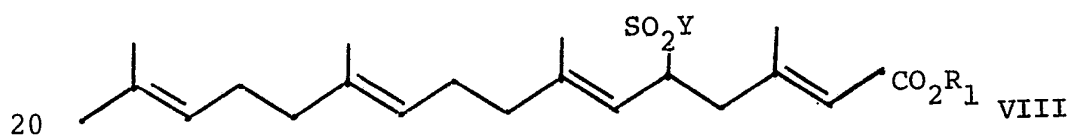
Hvert af de ovenfor beskrevne trin (1) og (2) kan udføres på samme måde som ved fremgangsmåde A.

En tredje udførelsesform C af fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

(1) omsætter en forbindelse med den almene formel VII



hvor Y betegner en lavere alkylgruppe eller en arylgruppe, og en forbindelse med den almene formel VI til opnåelse af en forbindelse med den almene formel VIII



hvor Y og  $\text{R}_1$  har de ovennævnte betydninger, og

(2) underkaster den således opnåede forbindelse med den almene formel VIII en desulfinering og esterhydrolyse i nærværelse af en base til fremstilling af forbindelsen med formlen I.

Trinnet (1) udføres i nærværelse af en base. Som eksempler på baserne kan der nævnes n-butyllithium og phenyllithium. Som eksempler på ved omsætningen anvendte opløsningsmidler kan der nævnes tetrahydrofuran, diethylether og 1,1-dimethoxyethan. Omsætningen udføres almindeligvis ved en lavere temperatur end stuetemperatur.

Trinnet (2) kan udføres på samme måde som trinnet (2) ved den ovennævnte fremgangsmåde A.

Som eksempler på de i de almene formler III, IV, VI, VII og VIII optrædende substituentter kan der nævnes følgende:

halogenatomer, såsom chlor, brom og iod for sub-

stituenten X; lavere alkylgrupper, såsom methyl, ethyl og propyl for substituenten R<sub>1</sub>; og lavere alkylgrupper, såsom methyl, ethyl og propyl, og arylgrupper, såsom phenyl og p-tolyl, for substituenten Y.

5 Som eksempler på farmaceutisk acceptable salte af forbindelsen med formlen I kan der nævnes dens natriumsalt og dens kaliumsalt.

Den ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen tilve-  
10 jebragte forbindelse med den ovennævnte formel I udviser også terapeutisk virkning med hensyn til behandling af hudsygdomme med keratinisering.

Som eksempler på de hudsygdomme med keratinise-  
ring, der kan behandles med forbindelsen med formlen I,  
kan der nævnes hudsygdomme, der viser sådanne symptomer  
15 som hyperkeratosis, parakeratosis og dyskeratosis. Mere konkret kan der som eksempler på hudsygdomme nævnes psoriasis, acne, acne vulgaris, Darier's sygdom, palmoplan-  
tar pustulosis, lichen planus, ichthyosis, erythroderma, pityriasis rubra pilaris og keratosis senilis.

20 Der anvendes præparater til udvortes brug af steroidtypen til behandling af hudsygdomme med keratinisering. Disse præparater har imidlertid stærke bivirkninger, således at de ikke er anvendelige til gentagen administrering i et længere tidsrum og til behandling med  
25 administrering af en stor mængde af præparatet.

I modsætning hertil har den omhandlede 3,7,11,15-tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaensyre den virkning, at den hæmmer keratinisering af huden og udviser lav toksicitet.

30 Resultaterne af farmakologiske prøver og toksicitetsprøver med den omhandlede forbindelse er anført nedenfor.

#### Farmakologiske prøver (anticancervirkning)

35 (1) Forsøgsprocedure.

Mus (ICR, hunner, 60 dage gamle) barberedes i nakken (5 cm<sup>2</sup>). 7,12-Dimethylbenzo-[2]-anthracen opløstes i acetone til opnåelse af 75 mg/100 ml opløsning. Den såle-

des fremstillede opløsning påførtes på musene på den dag, hvor de var 60 dage gamle, og desuden på den dag, hvor de var 75 dage gamle, i en mængde på 0,2 ml pr. mus.

5 Crotonolie opløstes i acetone til opnåelse af 250 mg/100 ml opløsning, og den således fremstillede opløsning påførtes på musene i en mængde på 0,2 ml pr. mus 2 gange om ugen indtil påbegyndelsen af behandlingen. Når der var dannet 3-7 papillomer (diameter på 3-8 mm for 10 hver, og totaldiameter på 30-60 mm) pr. mus, påbegyndtes behandlingen.

Prøveforbindelsen opløstes i jordnøddolie til opnåelse af 20 mg/ml opløsning og administreredes oralt til musene. Opløsningen administreredes 10 gange i 14 15 dage (1 gang om dagen), og diametrene af de dannede papillomer målttes på den 14. dag til bestemmelse af den totale diameter for hver mus.

(2) Prøveforbindelse.

3,7,11,15-Tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapenta- 20 ensyre (den omhandlede forbindelse).

Ethyl-9-(2,3,6-trimethyl-4-methoxyphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoat (kontrolforbindelse).

(3) Resultaterne er anført i tabel 1.

Tabel 1

| 25 | Prøveforbindelse                            | Antal mus | Papilloma (total diameter/mus) |                               |   |
|----|---|-----------|--------------------------------|-------------------------------|---|
|    |   |           | Middel-<br>værdi<br>(0'te dag) | Middel-<br>værdi<br>(14. dag) | Forøgelse el-<br>ler formind-<br>skelse |
| 30 | Jordnøddolie<br>alene                       | 3         | 33,9 mm                        | 39,7 mm                       | + 17,1 %                                |
|    | Omhandlet<br>forbindelse<br>(200 mg/kg/dag) | 5         | 37,5 mm                        | 21,3 mm                       | - 43,2 %                                |
| 35 | Kontrolforbin-<br>delse (40 mg/kg/<br>dag)  | 3         | 58,1 mm                        | 32,7 mm                       | - 43,7 %                                |

Som det fremgår af ovenstående tabel 1, er den omhandlede forbindelse effektiv mod papillomer.

Farmakologiske prøver (hæmning af keratinisering)

(1) Forsøgsprocedure.

I en Petriskål (diameter 6 cm), hvori der var anbragt 8 dækglas (diameter 15 mm), hældtes der 5 ml af en suspension af den variant af epithelceller fra rotteblære, der betegnes BES 20B (ca.  $2 \times 10^5$  celler/ml), og inkuberingen udførtes ved  $37^\circ\text{C}$  i 24 timer og med en carbondioxidkoncentration på 5%. Hvert af de således behandlede dækglas anbragtes i 2 ml af Eagle's MEM medium indeholdende prøveforbindelsen i forskellige koncentrationer, og derefter udførtes der en anden inkubering ved  $37^\circ\text{C}$  og ved en carbondioxidkoncentration på 5%. Mediet fornyedes med mellemrum på 2-3 dage. På den 2., 5., 8. og 14. dag regnet fra inkuberingens påbegyndelse blev dækglassene taget op af mediet og underkastedes Papanicolaou's farveprøve til bestemmelse af keratiniseringsgraden. Bestemmelsen udførtes ved måling af absorptionspektret i området 400 til 750 nm, og KI (keratiniseringsindex) beregnedes ud fra følgende ligning:

$$KI = \frac{\text{Absorptionstop i nærheden af 490 nm tilskrevet de keratiniserede celler}}{\text{Absorptionstop i nærheden af 640 nm tilskrevet de ikke-keratiniserede celler.}}$$

En KI-værdi på 1,0 eller højere angiver høj keratinisering, og en KI-værdi på 0,5 eller mindre angiver i det væsentlige ingen keratinisering.

BES 20B cellerne inkuberedes til sammenligning i et medium, der ikke indeholdt nogen af de omhandlede forbindelser.

30 (2) Prøveforbindelse.

3,7,11,15-Tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentansyre (den omhandlede forbindelse).

(3) Forsøgsresultater.

Resultaterne er anført i tabel 2.

Tabel 2

|                       | KI                 |        |        |         |
|-----------------------|--------------------|--------|--------|---------|
|                       | Inkuberingsperiode |        |        |         |
|                       | 2 dage             | 5 dage | 8 dage | 14 dage |
| 5 Kontrol             | 0,43               | 1,10   | 3,27   | 3,08    |
| Omhandlet forbindelse |                    |        |        |         |
| 0,1 µg/ml             | 0,43               | 0,67   | 0,55   | 0,52    |
| 1,0 µg/ml             | 0,42               | 0,46   | 0,38   | 0,39    |
| 5,0 µg/ml             | 0,48               | 0,50   | -      | 0,22    |

- 10 Ved kontrolforsøget oversteg KI-værdien 1,0 på den 5. dag fra inkuberingens begyndelse, hvilket angiver høj keratinisering. I modsætning til resultatet ved kontrolforsøget viste de med forskellige koncentrationer af den omhandlede forbindelse opnåede resultater KI-værdier
- 15 på mindre end 1,0 ved alle forsøg, hvilket angivet hæmning af keratinisering.

#### Toksicitetsprøver

##### (1) Forsøgsprocedure.

20 Prøveforbindelsen administreredes gentagne gange til en gruppe på 6 mus (ICR-stammen, hunner) i 14 dage. Den administrerede mængde var 40 mg/kg/dag, 200 mg/kg/dag og 400 mg/kg/dag for den omhandlede forbindelse og 200 mg/kg/dag for kontrolforbindelsen. I løbet af administreringen observeredes forøgelse eller formindskelse

25 ser i musenes vægt, indtræden af dødsfald osv.

##### (2) Prøveforbindelse.

Der anvendtes de ved de farmakologiske prøver (anticancervirkning) anførte forbindelser.

##### (3) Forsøgsresultater.

- 30 (a) Forøgelse og formindskelse af vægten.  
Resultaterne er anført i tabel 3.
- (b) Dødsfald.

Alle musene, der behandlede med kontrolforbindelsen i en mængde på 200 mg/kg/dag, døde på den

35 8. dag, og der observeredes ingen dødsfald hos de med den omhandlede forbindelse behandlede mus.

## (c) Håraffald.

Der observeredes håraffald på den 6. dag hos hver mus, der var behandlet med kontrolforbindelsen i en mængde på 200 mg/kg/dag, og der observeredes intet 5 håraffald hos de med den omhandlede forbindelse behandlede mus.

## (d) Cyanosis.

Der observeredes cyanosis på den 7. dag hos hver mus, der var behandlet med kontrolforbindelsen i en mængde på 200 mg/kg/dag, og der observeredes ingen cyanosis hos de med den omhandlede forbindelse behandlede mus.

Tabel 3

| Prøveforbindelse         | Administreret<br>mængde<br>(mg/kg/dag) | Middelvægt (g) |      |      |      |      |       |       |       |
|--------------------------|--|----------------|------|------|------|------|-------|-------|-------|
|                          |  | 0              | 2    | 4    | 6    | 8    | 10    | 12    | 14    |
| Ingen administrering     |  | 20,5           | 22,3 | 22,1 | 22,1 | 22,0 | 22,3  | 23,0  | 23,6  |
| Omhandlet<br>forbindelse | 40                                     | 20,9           | 22,4 | 22,2 | 22,6 | 23,1 | 23,0  | 22,6  | 24,0  |
|                          | 200                                    | 21,4           | 21,7 | 20,0 | 21,9 | 22,8 | 22,9  | 23,3  | 24,1  |
|                          | 400                                    | 25,4           | 26,5 | 28,0 | 26,4 | 26,3 | 26,6  | 26,3  | 27,0  |
| Kontrol-<br>forbindelse  | 40                                     | 21,2           | 21,8 | 20,7 | 20,5 | 19,6 | 18,8  | 17,3  | 15,6  |
|                          | 200                                    | 21,5           | 18,9 | 15,0 | 13,3 | 11,5 | -     | -     | -     |
|                          |  |                |      |      |      |      | (død) | (død) | (død) |

Hos individerne ved toksicitetsprøverne ved man, at håraffaldet og vægtændringen angiver hypervitaminosis med hensyn til vitamin A. Da håraffald og vægtformindskelse observeredes i en fremtrædende høj grad hos den 5 med kontrolforbindelsen behandlede gruppe mus, antages det, at der indtrådte hypervitaminosis med hensyn til vitamin A. I modsætning hertil observeredes der intet sådant problem hos den med den omhandlede forbindelse behandlede gruppe mus.

10 I betragtning af de ovenfor beskrevne farmakologiske forsøgsresultater og toksicitetsprøveresultater anses den omhandlede forbindelse for at være i høj grad risikofri og at være værdifuld som anticancermiddel og terapeutisk middel til behandling af hudsygdomme med 15 keratinisering.

Den omhandlede forbindelse kan derfor anvendes til forebyggelse og behandling af cancer og præcancerøse tilstande og kan desuden anvendes til behandling af hudsygdomme med keratinisering, såsom acne og psoriasis 20 vulgaris, og til behandling af allergiske og inflammatoriske hudsygdomme. Desuden kan den omhandlede forbindelse anvendes til behandling af mucosale sygdomme forårsaget af inflammation, degeneration og dysplastiske ændringer.

25 Til anvendelserne som anticancermiddel og terapeutisk middel til behandling af hudsygdomme med keratinisering administreres den omhandlede forbindelse oralt i form af pulvere, granulater, piller, hårde kapsler osv. , eller parenteralt i form af salver, stikpiller, 30 injektionsopløsninger osv. Doseringen er almindeligvis 40 mg til 4 g pr. dag for voksne. Hvis den omhandlede forbindelse anvendes i form af et præparat til udvortes brug, kan doseringen varieres afhængig af sygdomsomstændighederne. Den omhandlede forbindelse kan kombineres 35 med en almindeligt anvendelig bærer til medicinsk anvendelse på konventionel måde til opnåelse af de ovenfor beskrevne præparater.

Fremgangsmåderne til fremstilling af den omhand-

lede forbindelse belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

## Eksempel 1

Til en suspension af 5,0 g 55%'s natriumhydrid  
5 (i olie) i 60 mg n-hexan sættes 28,6 g triethylphospho-  
noacetat. Blandingen opvarmedes derefter under tilbage-  
svaling, og 20 g 6,10,14-trimethyl-3,5,9,13-pentadeca-  
tetraen-2-on sættes dråbevis til blandingen under omrør-  
ring. Efter 30 minutters forløb hældtes reaktionsvæsken  
10 ud i 200 ml vand, og derefter tilsattes der 500 mg n-he-  
xan til ekstraktion. n-Hexanfasen fraskiltes, vaskedes  
med to 100 ml portioner af en blanding af methanol og  
vand (2:1) og koncentreredes. Det således opnåede kon-  
centrat rensedes ved chromatografi på en silicagelkolon-  
15 ne til opnåelse af 18 g ethyl-3,7,11,15-tetramethyl-  
2,4,6,10,14-hexadecapentaenoat.

Til 10 g af det ovenfor opnåede ethyl-3,7,11,15-  
tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoat sættes der en  
opløsning af 3,9 g kaliumhydroxid i 30 ml isopropylal-  
20 kohol, og blandingen omrørtes ved 50°C i 1 time. Reakti-  
onsvæsken hældtes derpå ud i isvand, syrnedes ved til-  
sætning af saltsyre og ekstraheredes med 100 ml ethyl-  
ether. Etherfasen vaskedes med vand, tørredes over magne-  
siumsulfat og koncentreredes til opnåelse af 9,0 g af en  
25 olie. Olien opløstes i 50 ml n-hexan og krystalliseredes  
ved -20°C til opnåelse af 4,0 g 3,7,11,15-tetramethyl-  
2,4,6,10,14-hexadecapentaensyre i form af lysegule nåle.

Smp.: 78,4°C

Massespektrum (m/e): 302 (M<sup>+</sup>)

30 Infrarødt absorptionsspektrum (cm<sup>-1</sup>, KBr-tablet):

3450, 2900, 1680, 1595

NMR-spektrum (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,61 (6H, s), 1,68 (3H, s),

1,86 (3H, s), 1,92 - 2,24 (8H, b), 2,35

(3H, s), 5,10 (2H, b), 5,76 (1H, bs), 5,98

35 (1H, d, J = 11 Hz), 6,20 (1H, d, J = 15 Hz),

6,90 (1H, dd, J = 11 Hz, 15 Hz), 11,63 (1H,

b).

Ultraviolet absorptionsspektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  methanol 304 nm.

## Eksempel 2

Til en suspension af 4,8 g natriumethanolat i 100 ml n-hexan sattes 18 g diethyl-3-ethoxycarbonyl-2-methyl-5 2-propenylphosphonat. Til blandingen sattes 10 g 3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-al under omrøring ved stuetemperatur. Efter 1 times forløb hældtes reaktionsvæsken ud i 50 ml vand, og n-hexanfasen fraskiltes. n-Hexanfasen vaskedes med to 50 ml portioner af en blanding 10 af methanol og vand (2:1) og koncentreredes. Det således opnåede koncentrat rensedes ved chromatografi på en silicagelkolonne til opnåelse af 14,5 g ethyl-3,7,11,15-tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoat.

10 g af den ovenfor opnåede ethylester hydrolyseredes 15 redes på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 3,5 g 3,7,11,15-tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaensyre i form af gule nåle.

Det således opnåede produkt identificeredes på samme måde som i eksempel 1, nemlig ved hjælp af smeltepunkt, massespektrum, NMR-spektrum, infrarødt absorptionsspektrum og ultraviolet absorptionsspektrum. 20

## Eksempel 3

i 100 ml tetrahydrofuran opløstes 10 g 1-p-tolylsulfonyl-3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodecatrien, og opløsningen 25 afkøledes til  $-50^{\circ}\text{C}$ . Til opløsningen sattes der dråbevis 18,5 ml 15%'s n-butyllithium-n-hexanopløsning under omrøring og i en nitrogenstrøm, idet opløsningens temperatur holdtes på  $-50^{\circ}\text{C}$ . Til den således opnåede opløsning tilsattes der derpå dråbevis 300 ml tetrahydro-30 furanopløsning indeholdende 5,7 g ethyl-4-brom-3-methyl-2-butenat. Efter 30 minutters forløb tilsattes der 100 ml 10%'s vandig ammoniumchloridopløsning, og derpå behandledes opløsningen til opnåelse af stuetemperatur. Blandingen ekstraheredes derefter med to 200 ml portioner 35 n-hexan. n-Hexanfasen vaskedes med tre 100 ml portioner vand, tørredes over magnesiumsulfat og koncentreret-

des til opnåelse af 13 g ethyl-3,7,11,15-tetramethyl-5-p-tolylsulfonyl-2,6,10,14-hexadecatetraenoat.

Til 10 g af den ovenfor opnåede ethylester sættes en opløsning af 4,6 g kaliumhydroxid i 50 ml isopropyl-5 alkohol, og blandingen omrørtes ved 50°C i 3 timer. Reaktionsvæsken hældtes derefter ud i isvand, syrnedes ved tilsætning af saltsyre og ekstraheredes med 100 ml ethylether. Ethyletherfasen vaskedes med vand, tørredes over magnesiumsulfat og koncentreredes til opnåelse af 6 10 g af en olie. Olien opløstes i 30 ml n-hexan og krystalliseredes ved -20°C til opnåelse af 1,8 g 3,7,11,15-tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaensyre i form af lysegule nåle.

Det således opnåede produkt identificeredes på 15 samme måde som i eksempel 1, nemlig ved hjælp af smeltepunkt, massespektrum, NMR-spektrum, infrarødt absorptionspektrum og ultraviolet absorptionspektrum.

#### Eksempel 4

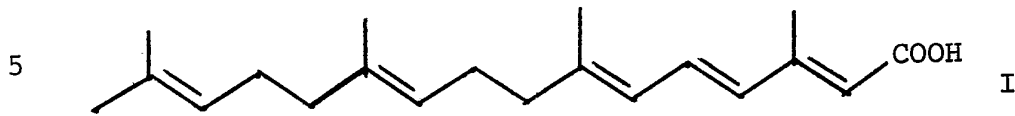
##### Pille.

|    |   |      |
|----|---|------|
| 20 | 3,7,11,15-Tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaensyre | 50 g |
|    | Kiselsyreanhydrid                                     | 30 g |
|    | Krystallinsk cellulose                                | 50 g |
|    | Majsstivelse  | 36 g |
| 25 | Hydroxypropylcellulose                                | 10 g |
|    | Magnesiumstearat                                      | 4 g  |

Den ovenstående sammensætning oparbejdedes på konventionel måde til opnåelse af en pille (180 mg pr. pille).

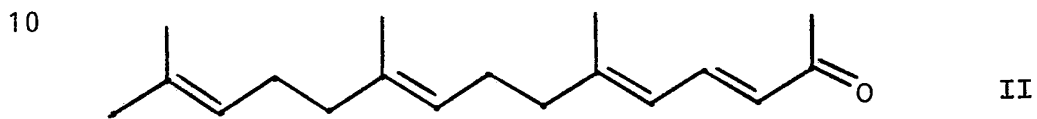
## P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af  
3,7,11,15-tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaensyre  
med formlen I



eller farmaceutisk acceptable salte heraf, k e n d e-  
t e g n e t ved, at man enten

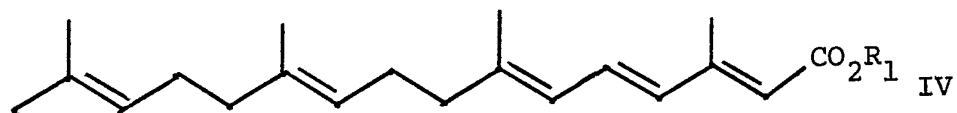
(1) omsætter en forbindelse med formlen II



og et Wittig-reagens afledt af en forbindelse med den  
15 almene formel III

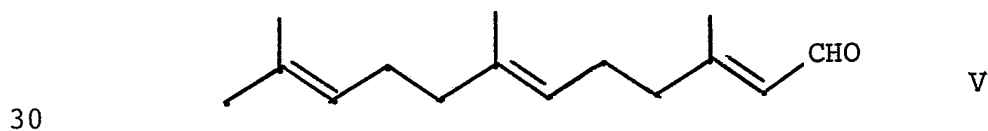


hvor X betegner et halogenatom, og  $R_1$  betegner en lave-  
re alkylgruppe, til opnåelse af en forbindelse med den  
20 almene formel IV

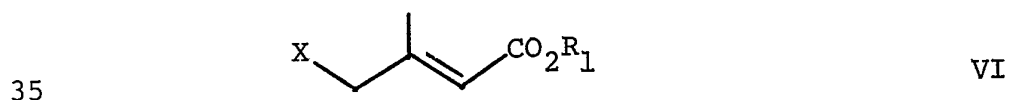


hvor  $R_1$  har den ovennævnte betydning, og hydrolyserer  
25 den således opnåede forbindelse i nærværelse af en base,  
eller

(2) omsætter en forbindelse med formlen V

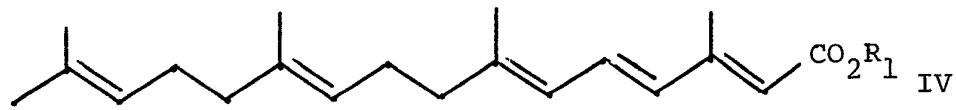


og et Wittig-reagens afledt af en forbindelse med den  
almene formel VI



hvor X betegner et halogenatom, og  $R_1$  betegner en lave-  
re alkylgruppe, til opnåelse af en forbindelse med den  
almene formel IV

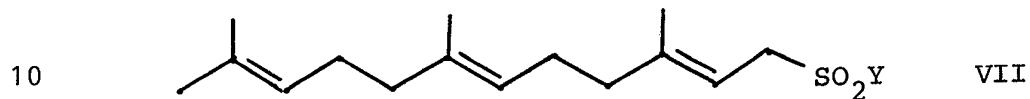
15



hvor  $R_1$  har den ovennævnte betydning, og hydrolyserer den således opnåede forbindelse i nærværelse af en base, eller

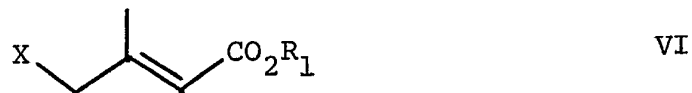
(3) omsætter en forbindelse med den almene formel

VII



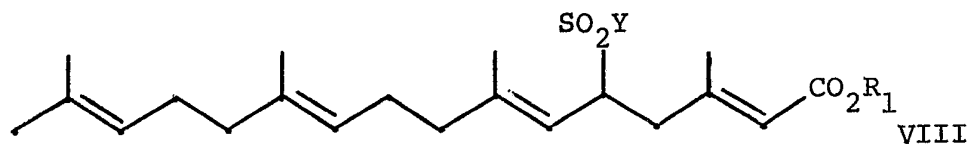
hvor  $Y$  betegner en lavere alkylgruppe eller en arylgruppe, og en forbindelse med den almene formel VI

15



hvor  $X$  betegner et halogenatom, og  $R_1$  betegner en lavere alkylgruppe, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel VIII

20



hvor  $Y$  og  $R_1$  har de ovennævnte betydninger, og underkaster den således opnåede forbindelse en desulfinerings- og esterhydrolyse i nærværelse af en base.