

RAN 4060/51

409893



409893

PATENTE  
DE  
INVENCIÓN

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE POLIENO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A., residente en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIP

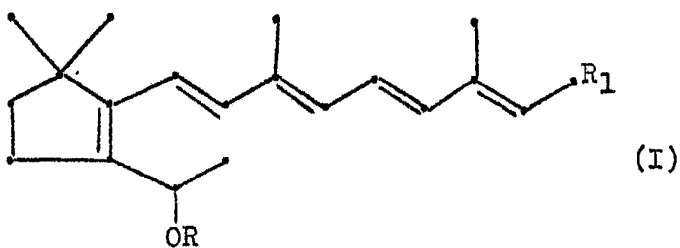
Int. Cl. 2.

C07C//A61K

F.c. 17-2-75

La presente invención se refiere a compuestos de polieno, que tienen la siguiente fórmula general:

5.



10.

en la que

R representa un grupo de alquilo inferior, de alcoilo inferior o de aroilo y

409893

21 DIC.



R<sub>1</sub> representa un grupo de hidroximetileno, alcanoiloximetileno, ariloximetileno, carboxilo, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo.

Los grupos de alquilo inferior mencionados antes con

5. tienen de preferencia 6 átomos de carbono a lo sumo. Pueden ser ramificados o no ramificados tal como, por ejemplo, el grupo de metilo, etilo o isopropilo. También los grupos de alcanoil inferior pueden ser ramificados o rectilíneos. Asimismo contienen de preferencia 6 átomos de carbono a lo sumo, tal como, por ejemplo, el grupo de acetilo, propionilo o pivaloilo. Los grupos de aroilo se derivan principalmente de ácidos carboxílicos aromáticos que contienen 11 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo ácido benzoico, ácido toluílico o ácido xilénico). La fracción de alcanoiloxilo de los
10. grupos de alcanoiloximetileno se deriva de preferencia de un ácido alcancarboxílico que contiene 6 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo ácido acético o ácido propiónico) sin embargo, puede derivarse asimismo de un ácido alcancarboxílico que contenga de 7 a 20 átomos de carbono (por ejemplo ácido palmítico o ácido esteárico). La fracción de aroiloxilo de los grupos de ariloximetileno se deriva de preferencia de un ácido carboxílico aromático que contiene 11 átomos de carbono a lo sumo (por ejemplo ácido benzoico, ácido toluílico, ácido xilénico). El grupo de aroiloximetileno preferido es
15. el grupo de benzoiloximetileno. Los grupos de alcoxicarbonilo contienen de preferencia grupos de alcoxilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Pueden ser de cadena rectilínea o ramificada tal como, por ejemplo, los grupos de metoxilo, etoxilo o isopropoxilo. Sin embargo los grupos de alcoxicar
- 20.
- 25.



bonilo pueden contener grupos de alcoxilo que contengan de 7 a 20 átomos de carbono, especialmente el grupo de cetiloxi lo. Los grupos de aralcoxicarbonilo contienen de preferen- cia 12 átomos de carbono a lo sumo. De éstos se prefiere el grupo de benciloxycarbonilo.

5.

Ejemplos de compuestos de polieno de la fórmula I se citan a continuación:

- el ácido 9- $\sphericalangle$ 2-(1-metoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1- $\sphericalangle$ 3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico,
- 10. el ácido 9- $\sphericalangle$ 2-(1-etoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1- $\sphericalangle$ 3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico.
- el éster metílico de ácido 9- $\sphericalangle$ 2-(1-metoxietil)-5,5-dimetil- $\sphericalangle$ ciclopent-1-en-1- $\sphericalangle$ 3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico,
- 15. el éster etílico de ácido 9- $\sphericalangle$ 2-(1-etoxietil)-5,5-dimetil- $\sphericalangle$ ciclopent-1-en-1- $\sphericalangle$ 3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico,
- el 9- $\sphericalangle$ 2-(1-metoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1- $\sphericalangle$ 3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol,
- 20. el 9- $\sphericalangle$ 2-(1-etoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1- $\sphericalangle$ 3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol,
- el ácido 9- $\sphericalangle$ 2-(1-acetoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1- $\sphericalangle$ 3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico,
- el ácido 9- $\sphericalangle$ 2-(1-propioniloxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1- $\sphericalangle$ 3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico y
- 25. el acetato de 9- $\sphericalangle$ 2-(1-acetoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1- $\sphericalangle$ 3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraeno-1.

Los compuestos de polieno de la fórmula I anterior se preparan de acuerdo con la presente invención al eterifi-

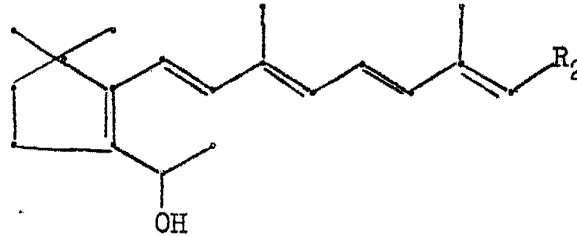


409893

21 DIC. 1972

car o esterificar un compuesto de la fórmula general

5.



en la que

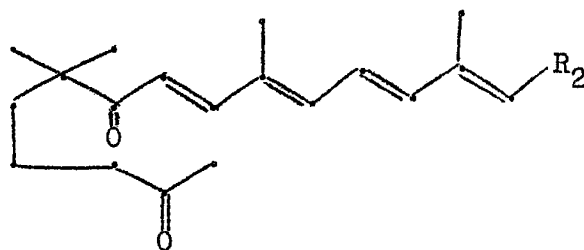
R<sub>2</sub> representa un grupo de hidroximetileno, carboxilo, alcóxicarbonilo o aralcoxicarbonilo,

10. con un compuesto donador del grupo R y, si se desea, esterificar o reducir un ácido obtenido o, si se desea, hidrolizar o reducir un éster obtenido y, asimismo si se desea, esterificar un alcohol obtenido de un ácido o éster.

15. Los materiales de partida de la fórmula II son compuestos nuevos. Se les puede preparar, por ejemplo, oxidando ácido de vitamina A o un éster del ácido de vitamina A (por ejemplo, éster etílico de ácido de vitamina A) con la ayuda de un agente de oxidación fuerte, especialmente con la ayuda de ácido cromosulfúrico (trióxido de cromo/ácido sulfúrico acuoso), en presencia de un disolvente orgánico como acetona o tetrahidrofurano y a una temperatura entre -15°C y + 30°C. El éster etílico de ácido 3,7,11,11-tetrametil-10,15-dioxo-hexadeca-2,4,6,8-tetraen-1-ico (éster etílico de ácido retinónico) oleoso, que permanece después de separar los productos secundarios cristalinos y que tiene la

20.

25. fórmula





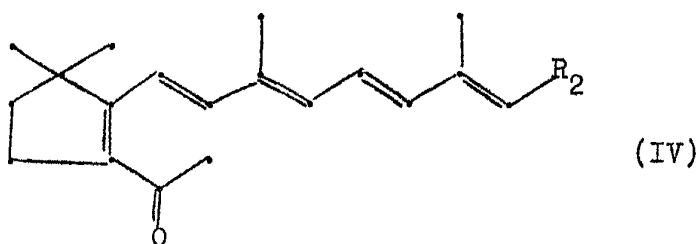
en la que

$R_2$  representa un grupo de carboxilo o alcoxicarbonilo,

5. puede purificarse por cristalización o por adsorción en gel de sílice o en óxido de aluminio (agente de elución: hexano/acetato de etilo (3:1)).

Las dicetonas de la fórmula III que se obtienen, se ciclizan para formar los correspondientes compuestos anhídrido de la fórmula general

10.



15. en la que

$R_2$  tiene la significación dada anteriormente, o por tratamiento con una base (por ejemplo, lejía acuoso-alcohólica de sosa cáustica, o potasa) o por tratamiento con un ácido (por ejemplo, por tratamiento con un ácido mineral, tal como el ácido perclórico o el sulfúrico o con un ácido orgánico fuerte, como el ácido p-toluensulfónico, el ácido fórmico, el ácido acético o el ácido oxálico), si es necesario en un disolvente orgánico (por ejemplo, en benceno, tetrahidrofurano o cloruro de metileno, pero en especial en benceno con desdoblamiento de agua). Tanto la ciclización básica como la ciclización ácida se realiza a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla de ciclización.

25.

Las dicetonas de la fórmula III en las que  $R_2$  re-

409893



- representa un grupo de alcoxicarbonilo se saponifican convirtiéndolas en ácidos, en las condiciones de la ciclización básica. El ácido 9-[2-acetil-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il]-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico (ácido anhidrorretinónico) de la fórmula IV es cristalino como lo son los ésteres correspondientes que se obtienen por una ciclización ácida. Los compuestos anhidro de la fórmula IV pueden purificarse por recristalización (por ejemplo, en un alcohol, tal como el metanol) o mediante adsorción en gel de sílice u óxido de aluminio [agente de elución: hexano/acetato de etilo; 1:1 en el caso del ácido y 3:1 en el caso de ésteres].
- 5.
- 10.

- Un compuesto anhidro de la fórmula IV se reduce a continuación de manera ya conocida para formar un material de partida deseado de la fórmula II en el que R<sub>2</sub> representa el grupo de carboxilo o de alcanciloxilo; por ejemplo, utilizando un hidruro, especialmente un hidruro de boro. La reducción se realiza convenientemente por medio de un borohidruro de metal alcalino, especialmente borohidruro de sodio, en un alcohol inferior tal como metanol a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.
- 15.
- 20.

- Si en la reducción que se ha descrito antes, se realiza utilizando hidruro de litio-aluminio, entonces no sólo se reduce el grupo de acetilo a grupo de 1-hidroxietílico, sino que al propio tiempo también un grupo alcoxicarbonílico que puede estar presente como R<sub>2</sub> se reduce a grupo hidroximetilénico y se obtiene un material de partida de la fórmula II, en el que R<sub>2</sub> representa el grupo hidroximeti-
- 25.



lénico.

5. La eterificación de un material de partida de la fórmula II se realiza, cuando  $R_2$  representa un grupo de carboxilo, por ejemplo, por reacción con un alcohol inferior en presencia de un agente ácido (por ejemplo ácido p-toluen sulfónico o ácido bórico), y cuando  $R_2$  representa un grupo de carboxilo o de hidroximetileno, por reacción con un haluro alquílico inferior.
10. Cuando se realiza la eterificación utilizando un alcohol, la fracción de hidroxilo del grupo de 1-hidroxietilo se eterifica al mismo tiempo que la fracción de hidroxilo o un grupo de hidroximetileno  $R_2$  que puede estar presente en el material de partida de la fórmula II.
15. Cuando la eterificación se realiza utilizando un haluro de alquilo, en el material de partida de la fórmula II se eterifica no solamente la fracción de hidroxilo del grupo de 1-hidroxietilo sino asimismo la fracción de hidroxilo de un grupo de hidroximetileno o de carboxilo que puede estar presente como  $R_2$ .
20. Cuando  $R_2$  representa un grupo de carboxilo, la eterificación puede realizarse utilizando un alcohol; por ejemplo, disolviendo el material de partida de la fórmula II en un alcohol que proporciona el grupo R (por ejemplo, en metanol, etanol o isopropanol) y calentando la solución a temperatura elevada, a ser posible a una temperatura entre unos 60°C y la temperatura de ebullición de la mezcla, en presencia de un agente ácido.
25. La eterificación por medio de haluros de alquilo (por ejemplo, con yoduro de metilo o de etilo) se realiza

1409893



convenientemente en presencia de una base (por ejemplo, en presencia de carbonato potásico) en un disolvente orgánico (por ejemplo, en metiletilcetona), a una temperatura elevada, si es necesario a la temperatura de ebullición de la mezcla.

5. La esterificación de un material de partida de la fórmula II puede realizarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un haluro de alcancilo inferior (por ejemplo, cloruro de acetilo) a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla. Se esterifica así
10. al mismo tiempo un grupo hidroximetilénico  $R_2$  existente en el material de partida de la fórmula II además del grupo 1-hidroximetílico.

- Un ácido de la fórmula I obtenido, puede ser convertido de manera ya conocida, preferentemente por reacción
15. con un haluro alifático apropiado en presencia de una base tal como carbonato de potasio, en un éster.

- Un ácido de la fórmula I obtenido, puede ser reducido de manera ya conocida al correspondiente alcohol de la fórmula I. La reducción puede efectuarse ventajosamente
20. por medio de un hidruro metálico o alquil-metálico en un disolvente inerte. Los hidruros preferidos son hidruros metálicos mixtos, como el hidruro de litio-aluminio, y en particular el hidruro de diisobutil-aluminio o el hidruro de bis-(metoxi-etileneoxi)-sodio-aluminio. Disolventes inertes
25. apropiados son, entre otros, el éter, el tetrahidrofurano o el dioxano (cuando se emplea el hidruro de litio-aluminio) y el éter, el hexano, el benceno o el tolueno (cuando se emplea hidruro de isobutil-aluminio o hidruro de bis-(metoxi-etileneoxi)-sodio-aluminio).

409893



5. Un éster de la fórmula I obtenido, puede ser hidrolizado de manera conocida; por ejemplo, mediante tratamiento con alcali, especialmente lejía acuoso-alcohólica de sosa cáustica o potásica, a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla.

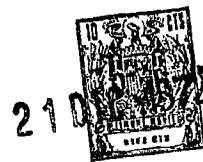
Un éster de la fórmula I que se obtenga puede, en las mismas condiciones que se han indicado antes para la reducción de un ácido de la fórmula I, reducirse al respectivo alcohol de la fórmula I.

10. Un alcohol de la fórmula I que se obtenga, puede ser esterificado mediante tratamiento con un haluro de alcoilo, un haluro de aroilo o también un anhídrido, de conveniencia en presencia de una base (por ejemplo, en presencia de piridina o trietilamina), a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla.

15. Los compuestos de polieno de la fórmula I son compuestos de utilidad farmacodinámica. Se les puede emplear para la terapéutica tópica y sistémica de las precancerosis y los carcinomas, así como para la profilaxis sistémica y tópica de los carcinomas. Además son aptos para la terapéutica tópica y sistémica del acné, la psoriasis y otras afecciones dermatológicas que aparecen con una queratinización intensificada o patológicamente alterada. Los compuestos de polieno de la fórmula I pueden por otra parte utilizarse para combatir las afecciones de las mucosas con alteraciones inflamatorias o degenerativas y, respectivamente, metaplásticas.

20. La toxicidad del compuesto de polieno de la fórmula I es escasa. Las toxicidades agudas  $DL_{10}$ ,  $DL_{50}$  y  $DL_{90}$ ,

409893



del ácido 9- $\sqrt{2}$ -(1-metoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-  
-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico, se muestran en  
la tabla que sigue, en la que se reseña la toxicidad tardía  
en el ratón después de la administración de 150 mg/kg i.p.

5. en aceite de colza, al cabo de 20 días.

TABLA

	DL <sub>10</sub> mg/kg	DL <sub>50</sub> mg/kg	DL <sub>90</sub> mg/kg
después de 1 día	>4000	>4000	>4000
10. " " 10 "	290	350	430
" " 20 "	290	350	430

15. La actividad anti-tumoral de los compuestos de polieno de la fórmula I es significativa. En la prueba de papiloma, hay regresión de los tumores inducidos con dimetilbenzoantraceno y aceite de crotón. La suma media del diámetro de los papilomas decrece en el curso de 2 semanas por aplicación intraperitoneal de 25 mg/kg/semana en el 51% y con aplicación de 250 mg/kg/semana en el 80%.

20. Los compuestos de polieno de la fórmula I pueden por lo tanto utilizarse como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas.

25. Las preparaciones farmacéuticas que sirven para uso sistémico pueden prepararse, por ejemplo, añadiendo un compuesto de polieno de la fórmula I, como componente activo, a vehículos atóxicos, inertes y ya usuales en tales preparaciones, sólidos o líquidos.

Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse entérica o parentéricamente. Para la aplicación entérica,

409893



las preparaciones farmacéuticas pueden tomarse en la forma de pastillas, cápsulas, grageas, jarabes, suspensiones, soluciones y supositorios. Para la administración parentérica se puede tomar las preparaciones farmacéuticas en forma

5. de soluciones de infusión o de inyección.

Las dosificaciones con que se administran los compuestos de polieno de la fórmula I, puede variar dependiendo de la forma de utilización y del modo de utilización así como también según las necesidades de los pacientes.

10. Estos compuestos de polieno pueden administrarse en cantidades de 1 a 20 mg por día en una o más dosis. Preparaciones farmacéuticas preferidas son las cápsulas que contienen de 1 mg aproximadamente a 20 mg aproximadamente de ingrediente activo.

15. Las preparaciones farmacéuticas pueden contener suplementos inertes o también farmacodinámicamente activos. Las pastillas o los granulados pueden contener, por ejemplo, agentes aglomerantes, materias de relleno, sustancias de vehículo o diluentes. Las preparaciones líquidas pueden

20. hallarse, por ejemplo, en la forma de soluciones estériles miscibles en agua. Las cápsulas pueden contener, además del ingrediente activo, materias de relleno o espesantes. Las preparaciones farmacéuticas pueden asimismo contener

aditivos mejoradores del sabor, así como también sustancias que usualmente se utilizan como agentes de conservación, de estabilización, de retención de la humedad o de emulsión y sales para variar la presión osmótica, amortiguadores y otros aditivos.

25.

Las sustancias de vehículo y los agentes de di-

409893

- 12 -



- lución que se han mencionado antes, pueden consistir en materias orgánicas o inorgánicas, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, goma arábiga, polialquilenglicoles, etc. Además se apreciará que todos los materiales aditivos utilizados en la preparación de las preparaciones farmacéuticas son atóxicos.
- 5.

- Para el uso tópico, los compuestos de polieno de la fórmula I se emplean convenientemente en forma de pomadas, tinturas, cremas, soluciones, lociones, sprays, suspensiones, etc. Se prefieren las pomadas, las cremas y las soluciones. Estas preparaciones farmacéuticas para la aplicación tópica pueden prepararse al mezclar los compuestos de polieno de la fórmula I en calidad de ingrediente activo con vehículos no-tóxicos, inertes, sólidos o líquidos, apropiados para el tratamiento tópico y que son usuales en tales preparaciones.
- 10.
- 15.

- Para el uso tópico son apropiadas, las soluciones al 0,01 a 1% aproximadamente, y de preferencia al 0,03 a 0,3%, así como también las pomadas o cremas al 0,01 a 1% aproximadamente, de preferencia al 0,03 a 0,3% aproximadamente.
- 20.

- Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, si es necesario, un antioxidante (por ejemplo, tocoferol, N-metil-gamma-tocoferamina, hidroxianisol butilado y hidroxitolueno butilado).
- 25.

Los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento provisto por la presente invención :

Ejemplo 1

Se disuelven en 150 cc de metanol 5 g de ácido

409893



5. 9- $\sqrt{2}$ -(1-hidroxietil)-5,5-dimetil-1-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico. La solución se trata con 50 mg de ácido p-toluensulfónico y se concentra hasta un volumen de unos 50 cc. El ácido 9- $\sqrt{2}$ -(1-metoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico aislado del concentrado funde a 197-199°C. Máximo de absorción : 363 nm;  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1650$  (etanol).

10. De manera análoga, a partir de ácido 9- $\sqrt{2}$ -hidroxietil)-5,5-dimetil-1-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico pueden fabricarse por tratamiento con etanol en presencia de ácido p-toluensulfónico o ácido bórico el ácido 9- $\sqrt{2}$ -(1-etoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico (punto de fusión = 172°C-174°C) y por tratamiento con isopropanol en presencia de ácido p-toluensulfónico o ácido bórico, el ácido 9- $\sqrt{2}$ -(1-isopropoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico.

15. El ácido 9- $\sqrt{2}$ -(1-hidroxietil)-5,5-dimetil-1-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-2,4,6,8-nonatetraen-1-ico utilizado como material de partida puede prepararse, por ejemplo, como sigue :

20. Se disuelven en 2000 cc de acetona 280 g de éster etílico de ácido de vitamina A y, agitando y a temperatura de 0°C a + 5°C, se trata con 1100 cc de una solución de 267,2 g de trióxido de cromo o 230 cc de ácido sulfúrico concentrado en 1000 cc de agua. Se agita la mezcla durante media hora a +5°C, se la trata luego con 5000 cc de agua y se la extrae a fondo con éter. La fase etérea se lava hasta neutralidad con una solución acuosa saturada

25.

409893

- 14 -



- de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo presión reducida. El residuo semi-cristalino se recoge en 750 cc de metanol, se agita a fondo y se filtra. El éster etílico de ácido 3,7,8,11-tetrametil-10,5-dioxo-hexadeca-2,4,6,8-tetraen-1-ico que queda después de la concentración del filtrado puede purificarse por adsorción en gel de sílice [agente de elución: hexano/acetato de etilo(4:1)]. Máximo de absorción (alcohol rectificado): 353 y 368 nm ( $E_{1cm}^{1\%} = 1470$  y 1355).
- 5.
10. Se disuelven en 1000 cc de etanol 335 g del éster etílico de ácido 3,7,11,11-tetrametil-10,15-dioxo-hexadeca-2,4,6,8-tetraen-1-ico y se agita la solución con 13,55 cc de ácido perclórico al 70%, a 50°C y durante 16 horas. Se concentra la mezcla bajo presión reducida, se la vierte en una mezcla de agua helada y bicarbonato sódico y se la extrae a fondo con éter. El extracto de éter se lava hasta neutralidad, se seca y se concentra bajo presión reducida. El aceite residual (31,5 g), de color amarillo oscuro, se purifica por adsorción en una cantidad 60 veces mayor de gel de sílice [agente de elución: hexano/acetato de etilo (3:1)]. El éster etílico de ácido 9-(2-acetil-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico resultante (cristales amarillos) funde a 100°C después de la recristalización de hexano. Máximo de absorción (etanol): 386 nm ( $E_{1cm}^{1\%} = 1680$ ).
- 15.
- 20.
25. Se disuelven en 300 cc de etanol 17 g de éster etílico de ácido 9-(2-acetil-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico y se agita por una hora a 60°C (temperatura del baño) con 17 g de hidróxido



- potásico. La mezcla se vierte en agua helada y se extrae con éter. La fase acuosa se ajusta a ligera acidez con ácido sulfúrico 3-N y se extrae a fondo con éter. Esta última fase de éter se lava hasta neutralidad, se seca y se evapora bajo presión reducida. El ácido 9-(2-acetil-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico residual funde a 196-198°C después de recristalización en metanol o hexano/tetrahidrofurano. Máximo de absorción (etanol): 384 nm ( $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 1700$ ).
- 5.
10. 2 g del ácido 9-(2-acetil-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico, después de la adición de 70 cc de metanol al 80%, se tratan en porciones con un total de 3 g de borohidruro sódico. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 90 minutos y luego se la vierte en agua helada. La mezcla acuosa, de reacción alcalina, se sacude con éter. El extracto de éter se desecha. La fase acuosa se acidifica con ácido sulfúrico diluido. La solución ácida se extrae a fondo con éter. Se lava hasta neutralidad el extracto de éter con una solución saturada de cloruro sódico, se le seca sobre sulfato sódico y se le concentra bajo presión reducida. El ácido 9-(2-(1-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico que se separa del concentrado en la forma de cristales de color amarillo, funde a 152-154°C después de recristalización en etanol.
- 15.
- 20.
- 25.

#### Ejemplo 2

Se disuelven en 100 cc de metiletilcetona, 6 g de ácido 9-(2-(1-metoxi-etil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il)-

409893

- 16 -



- 3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico. Después de añadir 15 g de carbonato potásico, se trata la solución con 10 cc de yoduro de metilo y se la calienta hasta ebullición bajo condiciones de reflujo durante 8 horas. A continuación se vierte la mezcla en hielo y se la extrae a fondo con éter. El extracto de éter se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El éster metílico de ácido 9- $\sqrt{2}$ -(1-metoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico residual funde a 83-85°C.

- En una forma análoga se obtiene, a partir de ácido 9- $\sqrt{2}$ -(1-etoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico, el éster metílico de ácido 9- $\sqrt{2}$ -(1-etoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,6-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico. Máximo de absorción: 363 nm;  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1200$  (etanol).

### Ejemplo 3

- Se disuelven en 100 cc de éter absoluto 5,9 g de éster metílico de ácido 9- $\sqrt{2}$ -(1-etoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico. Se trata la solución, a -50°C, con 500 mg de hidruro de litio y aluminio en 18 cc de éter absoluto, se la diluye al cabo de 30 minutos con metanol, se la introduce luego en ácido N-sulfúrico helado y se extrae con éter. El extracto de éter se lava hasta neutralidad, se seca y se concentra bajo presión reducida. El 9- $\sqrt{2}$ -(1-etoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol residual es un aceite de color amarillo claro. Máximo de absorción: 326, 340, 358 nm;  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1415, 1800, 1430$  (etanol).

Ejemplo 4

5. El 9- $\sqrt{2}$ -(1-etoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol obtenido según el ejemplo 3, se hace reaccionar con cloruro de p-fenilazobenzaoilo en presencia de piridina. El 9- $\sqrt{2}$ -(1-etoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-1-(p-fenilazobenzoato) resultante funde a 121-123° C.

Ejemplo 5

10. Se disuelven en 30 cc de cloruro de metileno 3 g de 9- $\sqrt{2}$ -(1-etoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol y, después de añadir 1,5 cc de piridina, se trata a 0°C con 1 g de cloruro de acetilo en 5 cc de cloruro de metileno. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 1 hora y luego se la introduce en ácido N-sulfúrico helado y se diluye con cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se lava consecutivamente con agua, con una solución acuosa al 5% de hidrocarbonato sódico y de nuevo con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El 9- $\sqrt{2}$ -(1-etoxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-acetato residual es un aceite amarillo. Máximo de absorción: 377, 341, 359 nm;  $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1260, 1610, 1270$  (etanol).

Ejemplo 6

25. Se disuelven en 60 cc de cloruro de metileno 7,3 g de 9- $\sqrt{2}$ -(1-hidroxietil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol. Después de añadir 7,5 cc de piridina, se trata la solución a 0°C con una so-

409893



- lución de cloruro de acetilo en 10 cc de cloruro de metileno. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 16 horas, se la vierte luego y se la extrae a fondo con éter. El extracto de éter se lava consecutivamente con ácido N-sulfúrico, con una solución acuosa al 5% de hidrocarbonato sódico y con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El 9- $\sqrt{2}$ -(1-acetoxi-etil)-5,5-dimetil-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-acetato residual es un aceite amarillo. Máximo de absorción: 325, 340, 358 nm;  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  = 1250, 1610, 1840 (etanol).

Los ejemplos que siguen ilustran preparaciones farmacéuticas típicas que contienen los compuestos de polieno proporcionados por esta invención:

Ejemplo A

15. Se prepara una solución que contiene 0,1% de ingrediente activo a partir de los componentes siguientes:
- |  |          |
|--|----------|
| ácido 9- $\sqrt{2}$ -(1-metoxietil)-5,5-dimetil- |          |
| -ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona            |          |
| -2,4,6,8-tetraen-1-ico                           | 0,1 g    |
| 20. etanol al 94%                                | 70,0 g   |
| propilenglicol c.s. hasta                        | 100,0 cc |

Ejemplo B

Se prepara una composición para cápsula que contiene los ingredientes siguientes:

- |  |         |
|--|---------|
| 25. ácido 9- $\sqrt{2}$ -(1-metoxietil)-5,5-dimetil- |         |
| -ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona                |         |
| -2,4,6,8-tetraen-1-ico                               | 0,1 g   |
| mezcla de cera                                       | 51,4 g  |
| aceite vegetal                                       | 103,0 g |

409893



	sal trisódica del ácido etilendiamino-	
	tetraacético	0,5 g
	peso individual de una cápsula	150 mg
	contenido de ingrediente activo de una	
5.	cápsula	10 mg

Ejemplo C

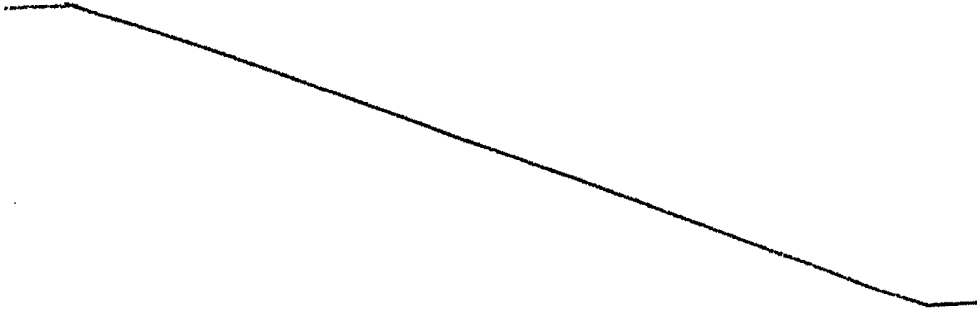
Se prepara una pomada al 0,3% que contiene los ingredientes siguientes:

	ácido 9- $\beta$ -(1-metoxietil)-5,5-dimetil-	
10.	-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona	
	-2,4,6,8-tetraen-1-ico	0,3 g
	alcohol cetílico	2,7 g
	lanolina	6,0 g
	vaselina blanca	15,0 g
15.	agua destilada c.s. hasta	100,0 g

Ejemplo D

Se prepara una emulsión de agua y grasa al 0,3% que contiene los ingredientes siguientes:

	ácido 9- $\beta$ -(1-metoxietil)-5,5-dimetil-	
20.	-ciclopent-1-en-1-il-3,7-dimetil-nona	
	-2,4,6,8-tetraen-1-ico	0,3 g
	estearato de magnesio	2,0 g
	perhidroscualeno	13,0 g



409893

21 DIC. 1972

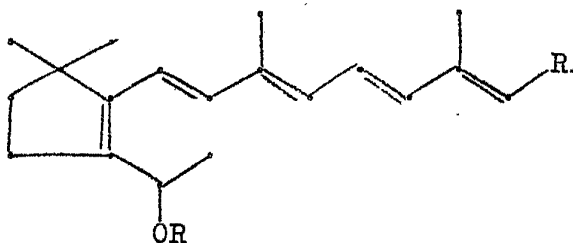
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 18721/71 del 22 Diciembre de 1971.

5.

1.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de polieno de la fórmula general

10.



(I)

en la que

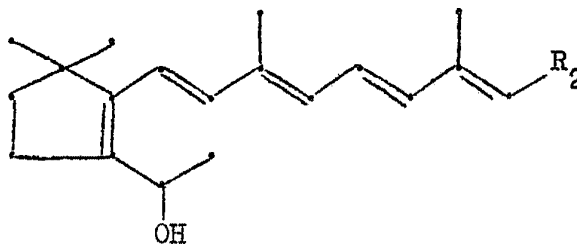
15.

R representa un grupo de alquilo inferior, de alcanilo inferior o de aroilo y

R<sub>1</sub> representa un grupo de hidroximetileno, alcaniloxi metileno, aroiloxi metileno, carboxilo, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo,

que comprende eterificar o esterificar un compuesto de la fórmula general

20.



(II)

25.

en la que

R<sub>2</sub> representa un grupo de hidroximetileno, carboxilo, alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo,

con un compuesto donador del grupo R y, si se desea, ete-

*Bej*

409893



rificar o reducir un ácido obtenido o, si se desea, hidrolizar o reducir un éster obtenido y, asimismo si se desea, esterificar un alcohol obtenido del ácido o del éster.

5. 2.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se esterifica con un alcohol inferior un carbinol de la fórmula II en el que  $R_2$  representa un grupo de carboxilo, en presencia de un agente ácido.

10. 3.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se esterifica con un alcohol inferior un carbinol de la fórmula II en el que  $R_2$  representa un grupo de alcoxicarbonilo o aralcoxicarbonilo, en presencia de un agente ácido.

15. 4.- Un procedimiento, según la reivindicación 2 ó 3, en el que el citado alcohol inferior es metanol, etanol o isopropanol y el citado agente ácido es ácido p-toluensulfónico o ácido bórico.

20. 5.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se esterifica con un haluro alquílico inferior un carbinol de la fórmula II en el que  $R_2$  representa un grupo de hidroximetileno.

6.- Un procedimiento, según la reivindicación 5, en el que el citado haluro alquílico inferior es yoduro de metilo o yoduro de etilo.

25. 7.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se esterifica un carbinol de la fórmula II por tratamiento con un haluro de alcohol inferior.

8.- Un procedimiento, según la reivindicación 7, en el que el citado haluro de alcohol inferior es cloruro de acetilo o cloruro de isopropilo.

*Fig*

21 DIC.



409893

9.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, en el que se reduce un ácido o éster de la fórmula I obtenido con hidruro de litio-aluminio o hidruro de bis-(metoxi-etileneoxi)-sodio-aluminio.

5. 10.- Un procedimiento, según la reivindicación 9, en el que un alcohol obtenido se esterifica por tratamiento con un haluro de alcanilo inferior.

11.- Un procedimiento, para la preparación de compuestos de polieno.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 de Diciembre de 1972

JAIME ISERN

p.a.

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

*Jose*