

RAN 4060/67

Int. Cl. <u>C07C/A61K</u>

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

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

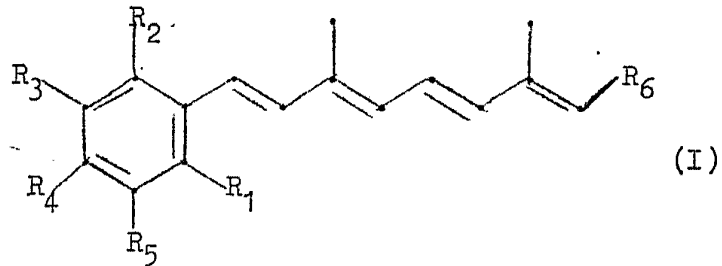
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos poliénicos. Más concretamente el invento se refiere a compuestos poliénicos, a un procedimiento para su preparación y a los preparados farmacéuticos que los contienen.

5.

Los compuestos poliénicos proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



5.

en la que uno de los símbolos

R_1 y R_2 representa un átomo de halógeno o un grupo de alquilo inferior y el otro símbolo representa un átomo de halógeno o un grupo de alcoxilo inferior, los símbolos

10.

R_3 y R_5 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de alquilo inferior con la salvedad de que uno de los símbolos R_3 y R_5 tiene un significado distinto a un átomo de halógeno, el símbolo

15.

R_4 representa un átomo de halógeno o un grupo de alcoxilo inferior, amino, mono(alquilo inferior)amino o di(alquilo inferior)amino y el símbolo

20.

R_6 representa un grupo de formilo, hidroximetilo, alcoximetilo, alcanoiloximetilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, alquenoxicarbonilo, alquinoxicarbonilo, carbamoilo, mono(alquilo inferior)carbamoilo, di(alquilo inferior)carbamoilo o N-heterocíclicarbonilo,

25.

y sus sales.

Los grupos de alquilo inferior antes citados contienen, de preferencia, 6 átomos de carbono a lo sumo, como el grupo de metilo, etilo, propilo, isopropilo o 2-metilpropilo. Los grupos de alcoxilo inferior contienen asimismo, de preferencia, 6 átomos de carbono a lo sumo, como el grupo de metoxilo, etoxilo o isopropoxilo.

5.

De los átomos de halógeno se prefieren flúor y cloro.

10.

El grupo amínico puede estar monosustituído o disustituído por grupos de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, por metilo, etilo o isopropilo.

15.

Los grupos de alcoximetilo y alcoxicarbonilo contienen, de preferencia, grupos que tienen 6 átomos de carbono a lo sumo. Estos grupos pueden ser de cadena lineal o ramificada tales como, por ejemplo, el grupo de metoxilo, etoxilo o isopropoxilo. Sin embargo, los grupos alcoxílicos pueden ser también grupos alcoxílicos superiores que

20.

contengan de 7 a 20 átomos de carbono, especialmente el grupo cetiloxílico. Estos grupos alcoxílicos pueden estar sustituidos por grupos funcionales; por ejemplo por grupos que contengan nitrógeno tales como un grupo amínico o morfólico opcionalmente sustituido por alquilo, o por un

25.

grupo de piperidilo o piridilo.

Los grupos alqueno-oxycarbonílico y alquinoxycarbonílicos contienen también, de preferencia, grupos alqueno-xílicos y alquinoxílicos con 6 átomos de carbono a lo sumo, tales como, por ejemplo, el grupo aliloxílico o propargiloxílico.

5.

Los grupos alcanóxicos presentes en los grupos alcanoiloximetílicos se derivan, de preferencia, de ácidos alcancarboxílicos inferiores que contienen de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico o ácido pivalico), pero pueden derivarse también de ácidos alcancarboxílicos superiores que contengan de 7 a 20 átomos de carbono (por ejemplo ácido palmítico o ácido esteárico).

10.

El grupo carbamoílico puede estar monosustituído o disustituído por grupos de alquilo inferior de cadena lineal o ramificada (por ejemplo metilo, etilo o isopropilo). Ejemplos de estos grupos carbamoílicos sustituidos son los grupos de metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo y dietilcarbamoilo.

15.

La porción N-heterocíclica de los grupos N-heterocíclicilcarbonílicos es, de preferencia, un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener también un átomo de oxígeno o de azufre o un átomo de nitrógeno adicional. Ejemplos de ello son el grupo de piperidino, morfolino, tiomorfolino o pirrolidino.

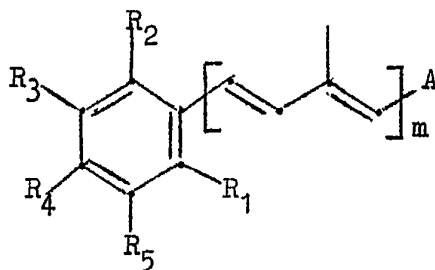
20.

Ejemplos de compuestos de la fórmula I son: el

25.

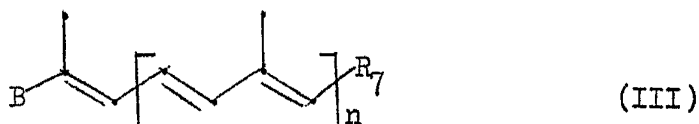
- éster etílico del ácido 9-(6-cloro-4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico,
 el éster etílico del ácido 9-(6-cloro-4-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico,
 5. el éster etílico del ácido 9-(2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico,
 el éster etílico del ácido 9-(5-cloro-2,4-dimetoxi-6-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico,
 el éster etílico del ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-
 10. -3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico,
 el éster etílico del ácido 9-(2,5,6-tricloro-4-metoxi-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico,
 el éster etílico del ácido 9-(6-metil-2,4-dimetoxi-fenil)-
 -3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico y
 15. el éster etílico del ácido 9-(2,4-dimetoxi-3,6-dimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico.

- Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los compuestos de la fórmula I anterior y sus sales se preparan haciendo reaccionar un compuesto de
 20. la fórmula general



(II)

con un compuesto de la fórmula general



5. en la que

el símbolo m tiene un valor de cero y el símbolo n tiene un valor de 1, o el símbolo m tiene un valor de 1 y el símbolo n tiene un valor de

10.

cero, uno de los símbolos A y B representa el grupo formílico y el otro símbolo representa un grupo de triarilfosfoniometilo de la fórmula

$-\text{CH}_2-\text{P}(\overset{\oplus}{\text{X}})_3 \overset{\ominus}{\text{Y}}$, en donde el símbolo X representa un grupo arílico y el símbolo Y representa el anión de un ácido orgánico o inorgánico,

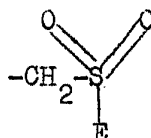
15.

o un grupo de dialcoxilofosfinilmetilo de la fórmula $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{P}}(\overset{\text{O}}{\text{Z}})_2$, en donde el símbolo Z representa un grupo de alcoxilo; o uno de los símbolos A

y B representa un grupo de halometilo, alquil-sulfoniloximetilo o arilsulfoniloximetilo y el

20.

otro símbolo representa un grupo de sulfonilmetilo de la fórmula



25.

en donde el símbolo E representa un grupo de

- arilo o aralquenilo que puede comportar uno o más substituyentes repulsores de electrones hasta débilmente atractores de electrones; los símbolos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el significado antes indicado; y el símbolo R_7 representa un grupo de carboxilo, alcóxicarbonilo, alquenoxicarbonilo, alquinoxicarbonilo, di(alquilo inferior)carbamoilo o N-heterociclilcarbonilo; o el símbolo
5. R_7 representa también un grupo de alcóximetilo o alcanciloximetilo cuando el símbolo B representa el grupo de formilo; o el símbolo R_7 representa también un grupo de formilo, alcóximetilo o alcanciloximetilo cuando el símbolo B representa un grupo de halo-
10. metilo, alquilsulfoniloximetilo o arilsulfoniloximetilo; o el símbolo R_7 representa también un grupo de formilo cuando el símbolo B representa un grupo de triarilfosfonio-
15. metilo, un grupo de dialcoxifosfinilmetilo o un grupo de sulfonilmetilo,
20. y disociando un grupo sulfónico que puede hallarse presente en el producto reaccional para formar un enlace adicional carbono-carbono y, si se desea, convirtiendo un ácido
25. obtenido o una amina obtenida en una sal, o convirtiendo

- un ácido carboxílico de la fórmula I en un éster de ácido carboxílico de la fórmula I o en una amida de la fórmula I, o convirtiendo un éster de ácido carboxílico de la fórmula I en un ácido carboxílico de la fórmula I o en una amida de la fórmula I, o reduciendo un ácido carboxílico de la fórmula I o un éster de ácido carboxílico de la fórmula I en el alcohol correspondiente de la fórmula I y, si se desea, eterificando o esterificando dicho alcohol, o saponificando un éster alcohólico de la fórmula I, u oxidando un alcohol o éster alcohólico de la fórmula I para formar el ácido carboxílico correspondiente.
- 5.
- 10.

Los grupos arílicos designados con el símbolo X en los grupos triarilfosfonometílicos antes formulados incluyen todos los grupos arílicos generalmente conocidos.

15. Sin embargo, los grupos arílicos son, de preferencia, grupos arílicos mononucleares tales como grupos de fenilo o de fenilo (alquilo inferior)- o (alcoxilo inferior)-sustituídos (por ejemplo, tolilo, xililo, mesitilo y p-metoxifenilo). De los aniones de ácido inorgánico designados con el símbolo Y se prefieren el ión de cloro, bromo o yodo o el ión de hidrosulfato. De los aniones de ácido orgánico se prefiere el ión de tosiloxilo.
- 20.

- Los grupos de alcoxilo designados con el símbolo Z en los grupos de dialcoxilfosfinilmetilo antes formulados son, de preferencia, grupos de alcoxilo inferior que con -
- 25.

tienen de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente grupos de metoxilo y etoxilo.

Ejemplos de grupos de arilo o aralquenilo, que pueden comportar uno o más substituyentes repulsores de electrones hasta débilmente atractores de electrones, designados con el símbolo E en los grupos sulfonilmetílicos antes formulados son fenilo y estirilo, pudiendo ambos estar substituídos en la posición orto, meta o para por

5. metoxilo, fenoxilo, acetoxilo;
10. dimetilamino, fenilmetilamino, acetilamino;
tiometilo, tiofenilo, tioacetilo;
cloro, bromo;
ciano; o
nitro en la posición meta.

15. Los materiales de partida de la fórmula II son, en parte, nuevos y estos nuevos materiales de partida forman también parte de este invento. Estos pueden prepararse, por ejemplo, del modo siguiente :

20. Los compuestos de la fórmula II en donde el símbolo m tiene un valor de cero y el símbolo A representa un grupo de triarilfosfonio metilo [IIa] o un grupo de dialco-xifosfinilmetilo [IIc] pueden prepararse, por ejemplo, tratando un (R_1-R_5) -benceno correspondiente con formaldehído en presencia de un ácido halohídrico (por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico concentrado opcionalmente en
- 25.

un disolvente, especialmente en ácido acético glacial) y haciendo reaccionar el haluro de (R_1-R_5) -bencilo resultante, [un haluro de la fórmula II en donde el símbolo m tiene un valor de cero y el símbolo A representa un grupo de ha-

5. lometilo (III)] en forma de por si conocida con una triarilfosfina en un disolvente, de preferencia con trifenilfosfina en tolueno o benceno o con trialquilfosfito, especialmente con trietilfosfito.

10. En el (R_1-R_5) -benceno antes citado puede introducirse un grupo de alcoxilo mediante, por ejemplo, alquilación de un grupo hidroxílico ya presente. Por ejemplo, el fenol correspondiente, de preferencia en un disolvente (por ejemplo un alcohol) y en presencia de una base (por ejemplo carbonato potásico) puede hacerse reaccionar con
15. un haluro de alquilo (por ejemplo yoduro de metilo) o sulfato de dimetilo.

- Los compuestos de la fórmula II, en donde el símbolo m tiene un valor de 1 y el símbolo A representa un grupo de triarilfosfonio-metilo [IIb] o un grupo de dialco-xifosfinilmetilo (IIId), pueden prepararse, por ejemplo, del
20. modo siguiente: se somete primero un (R_1-R_5) -benceno correspondiente a formilación; por ejemplo dejando que un agente formilante actúe sobre dicho (R_1-R_5) -benceno. Esto puede efectuarse, por ejemplo, llevando a cabo la formilación en
25. presencia de un ácido Lewis. En calidad de agentes formilan

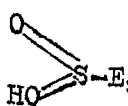
- tes pueden citarse, en particular, ésteres de ácido orto-
fórmico, cloruro de formilo y dimetilformamida. Los ácidos
Lewis especialmente apropiados son los haluros de zinc,
aluminio, titanio, estaño y hierro, como el cloruro de zinc,
5. triclорuro de aluminio, tetracloruro de titanio, tetraclo-
ruro de estaño y triclорuro de hierro, así como los halu-
ros de ácidos inorgánicos u orgánicos como, por ejemplo,
oxiclорuro de fósforo y cloruro de metansulfonilo.

- Quando el agente formilante se halla presente en
10. exceso la formilación puede llevarse a cabo sin la adición
de un disolvente ulterior. Sin embargo se recomienda, por
lo general, llevar a cabo la formilación en un disolvente
inerte (por ejemplo nitrobenceno o un hidrocarburo clorado
tal como cloruro de metileno). La formilación puede llevar
15. se a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y el pun-
to de ebullición de la mezcla de formilación.

- El (R₁-R₅)-benzaldehido obtenido puede convertir-
se subsiguientemente, en forma de por sí conocida, median-
te condensación con acetona en frío (por ejemplo a una tem-
20. peratura de alrededor de 0°-30°C) en presencia de álcali
(por ejemplo hidróxido sódico acuoso diluído) en una (R₁-R₅)
-fenil-but-3-en-2-ona que puede convertirse en una (R₁-R₅)-
-fenil-3-metil-3-hidróxi-penta-4-en-1-ina correspondien-
te, en forma de por sí conocida, por medio de una reac-
ción organometálica (por ejemplo una reacción de Grignard
25. con la adición de acetileno). El carbinol acetilénico ter-

- ciario resultante se hidrogena parcialmente a continuación, en forma de por sí conocida, utilizando un catalizador de metanol noble parcialmente desactivado (catalizador de Lindlar). El carbinol etilénico terciario resultante puede
5. convertirse subsiguientemente en la sal de fosfonio deseada de la fórmula IIb en donde el símbolo m tiene un valor de 1 bajo reordenación alílica mediante tratamiento con una triarilfosfina, especialmente trifenilfosfina, en presencia de un ácido mineral (por ejemplo un haluro de hidrógeno tal como el cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno o ácido sulfúrico) en un disolvente (por ejemplo benceno).
10. El carbinol etilénico terciario puede también halogenarse para obtener un haluro de la fórmula II en donde el símbolo m tiene un valor de 1 y el símbolo A representa un grupo de halometilo (IIk) y el haluro puede convertirse
15. con un trialquilfosfito (por ejemplo trietilfosfito) en un fosfonato correspondiente de la fórmula IId.

- Los compuestos de la fórmula II, en donde el símbolo m tiene un valor de cero y el símbolo A representa un grupo de sulfonilmetilo [IIe] pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo un (R_1-R_5) -fenol o un halobenceno correspondiente en un disolvente polar (por ejemplo un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, tetrahidrofurano, dimetilformamida o ácido acético glacial) y tratando la solución a la temperatura del ambiente con un ácido sulfínico
- 20.
- 25.

de la fórmula -E, en donde el símbolo E tiene el significado antes indicado, o con una sal alcalina de dicho ácido sulfínico. La sulfona puede aislarse de la mezcla reaccional, por ejemplo, convirtiendo en neutra la mezcla reaccional con la adición de una solución acuosa de bicarbonato sódico y extrayendo la sulfona con un disolvente orgánico (por ejemplo acetato de etilo o éter).

5. Los compuestos de la fórmula II, en donde el símbolo m tiene un valor de 1 y el símbolo A representa un grupo de sulfonilmetilo [II f] pueden prepararse de modo análogo haciendo reaccionar un (R_1-R_5) -fenil-3-metil-penta-2,4-dien-1-ol o un haluro correspondiente con un ácido sulfínico previamente descrito o con una sal de metal alcalino respectiva.
10. Los compuestos de la fórmula II, en donde el símbolo m tiene un valor de cero y el símbolo A representa el grupo de formilo [II] pueden prepararse, por ejemplo, formilando un (R_1-R_5) -benceno en la forma previamente descrita. De este modo se obtiene directamente el (R_1-R_5) -benzal
15. dehidro.
20. Los compuestos de la fórmula II, en donde el símbolo m tiene un valor de 1 y el símbolo A representa el grupo de formilo [II h] pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar una (R_1-R_5) -fenil-but-3-en-2-ona (descrita anteriormente en conexión con la preparación de los
- 25.

- compuestos de la fórmula IIb) bajo las condiciones de una reacción de Wittig con etoxicarbonil-metilen-trifenil-fosforano o con éster etílico de ácido dietil-fosfonoacético. A continuación se reduce en frío el éster etílico de ácido
5. do (R_1-R_5)-fenil-3-metil-penta-2,4-dien-1-ol resultante por medio de un hidruro de metal mixto, especialmente hidruro de litio-aluminio, en un disolvente orgánico (por ejemplo éster o tetrahidrofurano) para obtener un (R_1-R_5)-fenil-3-metil-penta-2,4-dien-1-ol. Luego se oxida este
10. alcohol mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo dióxido de manganeso en un disolvente orgánico tal como acetona o cloruro de metileno) a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de oxidación para obtener el (R_1-R_5)-fenil-3-metil-penta-
15. -2,4-dien-1-al deseado de la fórmula IIh.

Los compuestos de la fórmula III son en parte nuevos.

- Los compuestos de la fórmula III, en donde el símbolo n tiene un valor de cero y el símbolo B representa
20. un grupo de triarilfosfoniometilo [IIIg] o un grupo de dialcoxifosfinilmetilo [IIIc] pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar un ácido 4-halo-3-metil-crotónico, que puede estar esterificado, o un alcohol 4-halo-3-metil-
25. -crotílico esterificado con una triarilfosfina en un disolvente, de preferencia con trifenilfosfina en tolueno o

~~benceno, o con un trialquilfosfito, especialmente con trietilfosfito.~~

- Los compuestos de la fórmula III, en donde el símbolo n tiene un valor de 1 y el símbolo B representa un grupo de triarilfosfonometilo [IIIb] o un grupo de dialcoxifosfinilmetilo [IIIc] pueden prepararse, por ejemplo, reduciendo el grupo de formilo en un aldehído de la fórmula III, en donde el símbolo n tiene un valor de 1 y el símbolo B representa el grupo de formilo [IIIh] al grupo de hidroximetilo utilizando un hidruro metálico tal como borohidruro sódico en un alcohol (por ejemplo etanol o isopropanol). El alcohol resultante puede halogenarse utilizando un agente halogenante usual (por ejemplo oxiclóruo de fósforo) y el ácido 8-halo-3,7-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-carboxílico resultante, un haluro de la fórmula III en donde el símbolo n tiene un valor de 1 y el símbolo B representa un grupo de halometilo [IIIi] , o un derivado respectivo puede convertirse con una triarilfosfina en un disolvente, de preferencia trifenilfosfina, en tolueno o benceno, o con un trialquilfosfito, especialmente trietilfosfito, en una sal de fosfonio deseada de la fórmula IIIb o fosfonato de la fórmula IIIc.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de la fórmula III, en donde el símbolo n tiene un valor de cero y el símbolo B representa un grupo de sulfonilmetilo [IIIe] pueden prepararse, por
- 25.

ejemplo, haciendo reaccionar 4-hidroxi-3-metil-but-2-en-1-al o el acetato respectivo o el bromuro correspondiente en un disolvente polar (por ejemplo isopropanol o n-butanol) en la forma previamente descrita con un ácido sulfinico antes citado o con una sal de metal alcalino respectiva.

5.

Los compuestos de la fórmula III en donde el símbolo n tiene un valor de 1 y el símbolo B representa un grupo de sulfonilmetilo [III]f puede prepararse, en forma análoga a la descrita previamente mediante reacción, de por ejemplo, ácido 8-hidroxi-3,7-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-oico o el acetato respectivo o un bromuro correspondiente con un ácido sulfinico antes citado.

10.

Los compuestos de la fórmula III en donde el símbolo n tiene un valor de cero y el símbolo B representa el grupo de formilo [III]g pueden prepararse, por ejemplo, disociando de forma oxidativa un ácido tartárico opcionalmente esterificado (por ejemplo utilizando tetra-acetato de plomo a la temperatura del ambiente en un disolvente orgánico tal como benceno). A continuación se condensa el de

15.

derivado de ácido glioxálico obtenido, en forma de por sí conocida, convenientemente en presencia de una amina, con propionaldehído a una temperatura elevada (por ejemplo a una temperatura comprendida entre 60°C y 110°C) con pérdida de agua para obtener un derivado alcohólico de 3-formil-propileno deseado.

20.

25.

- Los compuestos de la fórmula III, en donde el símbolo n tiene un valor de 1 y el símbolo B representa el grupo de formilo [IIIh] pueden prepararse, por ejemplo, dejando que actúe en frío fosgeno sobre 4,4-dimetoxi-3-metil-
5. -but-1-en-3-ol, de preferencia a una temperatura comprendida entre -10°C y -20°C , en presencia de una amina terciaria tal como piridina y condensando el 2-formil-4-cloro-but-2-eno resultante bajo las condiciones de una reacción de Wittig con un ácido 3-formil-crotónico, que puede estar esterificado, o con un alcohol 3-formil-crotilico, que puede estar esterificado, para obtener el aldehído deseado de la fórmula IIIh.
- 10.

- De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento, se hace reaccionar una sal de fosfonio de la fórmula IIa o IIb con un aldehído de la fórmula IIIh o IIIg, o se hace reaccionar una sal de fosfonio de la fórmula IIIa o IIIb con un aldehído de la fórmula IIh o IIg, o se hace reaccionar un fosfonato de la fórmula IIc o IId con un aldehído de la fórmula IIIh o IIIg, o se hace reaccionar un fosfonato de la fórmula IIIc o IIId con un aldehído de la fórmula IIh o IIg, o se hace reaccionar una sulfona de la fórmula IIe o II f con un haluro de la fórmula IIIk o IIIl o se hace reaccionar una sulfona de la fórmula IIIe o III f con un haluro de la fórmula IIk o IIIi.

25. Según el procedimiento de Wittig, los componentes

- se hacen reaccionar entre sí en presencia de un agente aceptor de ácido (por ejemplo un alcoholato de metal alcalino tal como metilato sódico o un óxido alquilénico que puede estar substituído por alquilo, especialmente óxido de etileno u óxido de 1,2-butileno), o si se desea en un disolvente (por ejemplo, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o dimetilformamida), a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.
- 5.
10. Según el procedimiento de Horner los componentes se hacen reaccionar entre sí utilizando una base y, de preferencia, en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo hidruro sódico en benceno, tolueno, dimetilformamida, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, o también metilato sódico en metanol, a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla reaccional.
15. Según el procedimiento de Julia, los componentes se hace reaccionar entre sí utilizando un agente de condensación, convenientemente en presencia de un disolvente polar. Los disolventes apropiados son, por ejemplo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, tetrahidrofurano y triamida de ácido hexametilfosfórico, así como alcoholes tales como el metanol, isopropanol o butanol terciario. De las bases fuertes que son particularmente útiles en calidad de agentes de condensación pueden citar-
- 20.
- 25.

- se, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, especialmente carbonato sódico, hidróxidos de metal alcalino como hidróxido potásico o hidróxido sódico, alcoholatos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo como metilato sódico y, especialmente, terciobutilato potásico, hidruros de metal alcalino como hidruro sódico, haluros de alquil-magnesio como bromuro de metil-magnesio y amidas de metal alcalino como amida sódica. La reacción utilizando este procedimiento se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura baja, especialmente a una temperatura por debajo del punto de congelación (por ejemplo entre -50°C y -80°C).
- 5.
- 10.

- En ciertos casos se ha encontrado conveniente llevar a cabo las reacciones antes citadas in situ; o sea, sin aislar la sal de fosfonio particular, fosfonato o sulfona del medio en donde se prepara.
- 15.

- Un ácido carboxílico de la fórmula I puede convertirse en forma de por sí conocida (por ejemplo mediante tratamiento con cloruro de tionilo, de preferencia en piridina) en un cloruro de ácido que puede convertirse en un éster mediante reacción con un alcohol y en una amida mediante reacción con amoníaco.
- 20.

- Un éster de ácido carboxílico de la fórmula I puede hidrolizarse a un ácido carboxílico en forma de por sí conocida; por ejemplo mediante tratamiento con un álcali,
- 25.

especialmente hidróxido sódico o hidróxido potásico acuoso-alcohólico a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla. El ácido carboxílico resultante puede luego amidarse pasándolo por un haluro de ácido. Alternativamente, un éster de ácido carboxílico puede amidarse directamente en la forma antes descrita.

Un éster de ácido carboxílico de la fórmula I puede convertirse directamente en una amida correspondiente mediante tratamiento con amida lítica. Este tratamiento se lleva a cabo, ventajosamente a la temperatura del ambiente.

Un ácido carboxílico o un éster de ácido carboxílico de la fórmula I puede reducirse a un alcohol correspondiente de la fórmula I en forma de por sí conocida. La reducción se lleva a cabo, ventajosamente, utilizando un hidruro de metal o un hidruro de metal alcalino en un disolvente inerte. Ejemplos de hidruros que han demostrado ser particularmente apropiados son los hidruros de metal mixtos como el hidruro de litio-aluminio y el hidruro de bis-metoxi-etilenoxí-sodio-aluminio. Los disolventes inertes apropiados son, entre otros, éter, tetrahidrofurano o dioxano cuando se utiliza hidruro de litio-aluminio y éter, hexano, benceno o tolueno cuando se utiliza hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de bis-metoxi-

etilenoxi⁷-sodio-aluminio.

- Un alcohol de la fórmula I puede eterificarse con un haluro de alquilo (por ejemplo yoduro de etilo), por ejemplo en presencia de una base, de preferencia hidruro sódico, en un disolvente orgánico tal como dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o dimetilformamida, o en presencia de un alcoholato de metal alcalino en un alcohol, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura del ambiente.
- 5.
- Un alcohol de la fórmula I puede esterificarse también mediante tratamiento con un haluro o anhídrido de alcancilo, convenientemente en presencia de una base (por ejemplo piridina o trietilamina) a una temperatura comprendida entre la temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla.
- 10.
- Un éster alcohólico obtenido puede saponificarse de forma por sí conocida; por ejemplo en la forma previamente descrita en conexión con la saponificación del éster de ácido carboxílico.
- 15.
- Un alcohol de la fórmula I o un éster respectivo puede oxidarse en forma de por sí conocida para obtener un ácido correspondiente de la fórmula I. La oxidación se lleva a cabo, ventajosamente, utilizando óxido de plata (I) y un álcali en agua o en un disolvente orgánico miscible en agua a una temperatura comprendida entre la
- 20.
- 25.

temperatura del ambiente y el punto de ebullición de la mezcla.

5. Una amina de la fórmula I forma sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido halohídricos, especialmente ácido clorhídrico o ácido bromhídrico y ácido sulfúrico) y con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido benzoico, ácido acético, ácido cítrico y ácido láctico). Un ácido carboxílico de la fórmula I forma sales con bases, especialmente con hidróxidos de metal alcalino
10. y particularmente con hidróxido sódico e hidróxido potásico.

15. Los compuestos de la fórmula I pueden aparecer en forma de una mezcla cis/trans que puede separarse en forma de por sí conocida en los componentes cis y trans o isomerizarse en forma de por sí conocida a los compuestos todo trans.

20. Los presentes compuestos poliénicos son valiosos farmacodinámicamente. Se los puede utilizar para la terapéutica tópica y sistémica de las neoplasias benignas y malignas y de las lesiones premalignas, así como también para la profilaxis sistémica y tópica de estas afecciones. Son además aptos para la terapéutica tópica y sistémica
25. del acné, la psoriasis y otras dermatosis que se acompañan de queratinización acentuada o patológicamente alterada, y asimismo para el tratamiento de las afecciones dermato-

lógicas inflamatorias y alérgicas. Los presentes compuestos poliénicos pueden utilizarse también para combatir las enfermedades de las membranas mucosas con alteraciones inflamatorias o bien degenerativas o metaplásticas.

5. La toxicidad de los presentes compuestos poliénicos es pequeña. Cuando se administra, por ejemplo, ácido 9-(2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico por vía intraperitoneal a ratones de 30 g de peso, en dosis diarias de 200 mg/kg, al cabo de 14 días (en total, 10 días de administración) no aparece ningún signo de hipervitaminosis A.

10. Con una dosis diaria de 400 mg/kg se manifiestan en los ratones al cabo de 14 días (en total, 10 días de administración) los primeros indicios de una ligera hipervitaminosis A, que se traducen en un decremento de peso del 20%, una moderada caída del pelo y una pequeña descamación de la piel.

15. La acción antitumoral de los presentes compuestos poliénicos es significativa. En la prueba del papiloma, regresan los tumores inducidos con el dimetilbenzoantraceno y el aceite de croton. El diámetro de los papilomas decrece en el curso de 2 semanas, después de la administración intraperitoneal de éster etílico de ácido 9-(2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico, en el 61% con una dosis de 400 mg/kg/
- 20.
- 25.

semana y en el 45% con una dosis de 200 mg/kg/semana.

5. Los compuestos poliénicos de la fórmula I y sus sales pueden por lo tanto utilizarse como medicamentos; por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible.

10. Los preparados farmacéuticos para administración sistémica pueden prepararse, por ejemplo, adicionando un compuesto poliénico en calidad de ingrediente activo a vehículos sólidos o líquidos, inertes y atóxicos que son usuales en dichos preparados.

15. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía enteral o parenteral. Los preparados apropiados para administración enteral son, por ejemplo, pastillas, cápsulas, grageas, jarabes, suspensiones, soluciones y supositorios y los preparados apropiados para administración parenteral son soluciones para infusión e inyección.

20. Las dosis con que se administran los compuestos poliénicos de este invento pueden variar según el tipo y la vía de administración y según las necesidades del paciente.

25. Los compuestos poliénicos de este invento pueden administrarse en cantidades comprendidas entre 5 mg y 200 mg por día en una o más dosis. Una forma preferida de ad-

ministración es la de cápsulas que contienen alrededor de 10 mg a alrededor de 100 mg de un compuesto poliénico de este invento.

- Los preparados farmacéuticos pueden contener
5. aditivos inertes o farmacodinámicamente activos. Las pastillas o gránulos pueden contener, por ejemplo, una serie de aglomerantes, rellenos, materiales de vehículo o diluyentes. Los preparados líquidos pueden, por ejemplo, adoptar forma de una solución estéril miscible con el agua.
10. Las cápsulas pueden contener un relleno o un espesante. Además pueden hallarse también presentes en los preparados farmacéuticos aditivos mejoradores del sabor y sustancias comúnmente utilizadas como conservadores, estabilizadores, retentores de la humedad o emulgentes, sales para
15. variar la presión osmótica, amortiguadores y otros aditivos.

- Los materiales de vehículo y los diluentes antes citados pueden ser sustancias orgánicas o inorgánicas tales como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de
20. magnesio, talco, goma arábiga, polialquilenglicoles y similares. Condición previa es, evidentemente, que todos los coadyuvantes utilizados en la preparación de los preparados farmacéuticos sean atóxicos.

- Para la administración tópica los presentes compuestos poliénicos se preparan, convenientemente, en for-
- 25.

ma de ungüentos, tinturas, cremas, soluciones, lociones, sprays, suspensiones y similares. Se prefieren los ungüentos y las cremas. Estos preparados farmacéuticos para la administración tópica pueden prepararse mezclando los

5. compuestos poliénicos, en calidad de ingrediente activo, con vehículos sólidos o líquidos, atóxicos e inertes que se utilizan habitualmente en dichos preparados y que son apropiados para el tratamiento tópico.

Para la administración tópica son convenientes

10. las soluciones a un 0,10% a 0,3%, aproximadamente, y de preferencia a 0,02% o a 0,1% aproximadamente y los ungüentos o cremas a un 0,05% a 5%, aproximadamente, y de preferencia a un 0,1% a 2,0%, aproximadamente.

En los preparados farmacéuticos puede también

15. hallarse presente un antioxidante (por ejemplo tocoferol, N-metil-gamma-tocoferamina, hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado).

EJEMPLO 1

Se disuelven en 50 cc de dimetilformamida 9,9 g

20. de cloruro de 2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetil-bencil-trifenil-fosfonio. Después de añadir 4,16 g de éster etílico de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trién-1-ico, se trata la solución a gotas y a 20°C con 10 cc de una solución de etilato sódico recién preparada a partir de 0,460 g de

25. sodio y 10 cc de etanol absoluto. Se agita la mezcla du -

- rante 12 horas a la temperatura del ambiente y luego se la vierte en 100 cc de agua y se la extrae con hexano. El extracto hexánico se sacude por tres veces con metanol/agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por adsorción en gel de sílice utilizando para la elución cloruro de metileno/hexano(8:2). El éster etílico de ácido 9-(2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-octa-2,4,6,8-tetraén-1-ico obtenido del eluato funde, después de la recristalización a partir de hexano, a 90° C.

El cloruro de 2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetil-bencil-trifenilfosfonio utilizado como material de partida puede prepararse, por ejemplo, de la manera siguiente:

- Se introducen en 1500 cc de hidróxido sódico
15. 5-N 189 g de cloruro de 3-cloro-4,6-dimetil-bencilo. Se trata la mezcla en el curso de 2 horas con 195 g de polvo de zinc, mientras se agita. La temperatura de la reacción, de curso exotérmico, se mantiene a 70° C mediante refrigeración. Se continúa la agitación de la mezcla durante 12 horas, a 50° C, y a continuación se la filtra. El filtrado se extrae tres veces con 800 cc de cloruro de etileno. El extracto de cloruro de metileno se lava neutramente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora.
20. El 2-cloro-3,5,6-trimetil-benceno que queda se purifica
25. por adsorción en gel de sílice utilizando para la elución

hexano/cloruro de metileno(9:1). El compuesto hierve a 81^o C/9 Torr.

- 70 g del 2-cloro-3,5,6-trimetil-benceno se ins-
tilan en el curso de 30 minutos y agitando en 400 cc de
5. ácido nítrico (al 70 % vol/vol) enfriado previamente a 0^o.
Con temperatura que va subiendo despacio hasta +20^oC, se
prosigue agitando la mezcla durante 4 horas y luego se la
vierte en agua con hielo y se extrae a fondo con éter. El
extracto etéreo se lava seis veces con 1000 cc de agua, se
10. seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión redu-
cida. El 2-cloro-4-nitro- 3,5,6-trimetil-benceno que queda
se purifica por adsorción en gel de sílice utilizando para
la elución hexano/benceno (3:7). Después de la recristali-
zación a partir de éter de petróleo de punto de ebullición
15. bajo, el compuesto funde a 79^o C.

- 114,5 g del 2-cloro-4nitro-3,5,6-trimetil-bence-
no se disuelven en 300 cc de acetato de etilo. Se diluye
la solución con 300 cc de etanol y después de añadir 20 cc
de níquel de Raney se la hidrogena en condiciones normales.
20. La hidrogenación termina cuando se han absorbido 43 litros
de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración mien-
tras se gasifica con anhídrido carbónico y se le lava con
etanol. Los filtrados combinados se evaporan bajo presión
reducida. El 4-amino-2-cloro-3,5,6-trimetil-benceno que
25. queda funde a 93^oC después de la recristalización a partir

de hexano.

- 65 g del 4-amino-2-cloro-3,5,6-trimetil-benceno se introducen gradualmente, con agitación y refrigeración, en 250 cc de ácido sulfúrico concentrado. La temperatura
5. sube así hasta +60°C. Se enfría la mezcla hasta 0° por adición gradual de 750 g de hielo y luego se la trata a gotas, en el curso de 3 horas, con una solución de 26,4 g de nitrito sódico en 80 cc de agua. Se continua agitando la mezcla a temperatura de 0 a +10°C durante 90 minutos
10. y a continuación se la filtra. Se somete el filtrado, mientras se añaden a gotas 600 cc de ácido sulfúrico (al 50% en volumen), a una destilación con vapor de agua y el destilado se extrae por tres veces con 1000 cc de cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El 2-cloro-4-hidroxi-3,5,6-trimetil-benceno que queda funde, después de la recristalización a partir de hexano, a 97° C.
- 15.
- 76 g del 2-cloro-4-hidroxi-3,5,6-trimetilbenceno, después de añadirles 400 cc de metanol y 85,5 cc de sulfato de dimetilo, se tratan a gotas y con agitación con
20. 256,5 cc de hidróxido potásico (al 25% g/v). La mezcla, que a consecuencia de ello se calienta hasta ebullición, se agita durante 4 horas en condiciones de reflujo y a continuación se evapora. Se recoge el residuo en 600 cc
25. de agua y se extrae la solución acuosa, por tres veces,

con 600 cc de éter. El extracto etéreo se lava neutramente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El 2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetilbenceno oleoso que queda hierve a 77-79° C / 1 Torr.

5. 65,35 g de 2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetilbenceno se mezclan con 235 cc de ácido acético, 446 cc de ácido clorhídrico (37 g/v) y 107 cc de formaldehído (al 35%). Se agita la mezcla a 70° C durante 3 horas y después del enfriamiento se la vierte en 2000 cc de agua. Se extrae la solución acuosa tres veces con 1000 cc de cloruro de metileno y el extracto de cloruro de metileno se lava tres veces con 1000 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El cloruro de 2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetilbencilo que queda se purifica por adsorción en gel de sílice utilizando para la elución éter de petróleo de punto de ebullición bajo. Este compuesto funde a 59-63° C después de la recristalización a partir de éter de petróleo de punto de ebullición bajo.
10. 70,8 g de cloruro de 2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetilbencilo se disuelven en 500 cc de tolueno. Se trata la solución con 77 g de trifenilfosfina y se la agita a 100° C durante 18 horas. Se lava con éter el cloruro de 2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetilbencil-trifenilfosfonio, que se separa en forma de cristales blancos y se le seca en vacío. Esta sal de fosfonio funde a 215° C.
- 15.
- 20.
- 25.

El éster etílico de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trién-1-oiico utilizado como material de partida puede prepararse de la manera siguiente, por ejemplo :

- Después de añadir una pequeña cantidad de nitrato de hierro (III), se tratan 2700 cc de amoníaco líquido, agitando, refrigerando y en porciones, con 169,5 g de potasio. En cuanto se ha desvanecido el color azul inicial (o sea al cabo de unos 30 a 45 minutos), se introduce gas acetileno en corriente de 3 litros por minuto hasta que el color obscuro de la mezcla se vuelve más claro. Luego se reduce la corriente de gas a 2 litros por minuto y se trata la mezcla a gotas con una solución de 500 g de metilglioxal-dimetilacetal en 425 cc de éter absoluto. Se prosigue el gaseado con acetileno durante una hora más mientras se agita. A continuación se trata en porciones la mezcla con 425 g de cloruro de amonio, se calienta gradualmente hasta 30° C en el curso de 12 horas, mientras se evapora el amoníaco, y se extrae con 1600 cc de éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El 4,4-dimetoxi-3-metil-but-1-in-3-ol que queda hierve a 33° C/0,03 Torr después de la rectificación; $n_D^{25} = 1,4480$.

- 198 g del 4,4-dimetoxi-3-metil-but-1-in-3-ol se disuelven en 960 cc de éter de petróleo de punto de ebullición alto y después de añadir 19,3 g de cataliza-

dor de paladio al 5% y 19,3 g de quinolina se hidrogena en condiciones normales. La hidrogenación termina cuando se han absorbido 33,5 litros de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración. Se evapora el filtrado bajo presión reducida, y el 4,4-dimetoxi-3-metil-but-1-en-3-ol que queda hierve a 70-72° C / 18 Torr después de la rectificación.

10. A -10° C se introducen 195 cc de fosgeno en 1570 cc de tetracloruro de carbono. Después de añadir 213 g de piridina, se trata la solución a gotas con 327 g de 4,4-dimetoxi-3-metil-but-1-en-3-ol, a temperatura de 10° C a -20° C. Se calienta despacio y con agitación la mezcla hasta 25° C, se la continúa agitando a la temperatura del ambiente por 3 horas, se la enfría hasta 15° C y se la trata con 895 cc de agua. Se separa la fase acuosa y se la desecha. La fase orgánica, después de 12 horas de reposo en frío, se trata con 448 cc de ácido sulfúrico al 5%, se agita durante 5 horas y luego se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida.

15. El 2-formil-4-cloro-but-2-eno que queda hierve a 37-40° C / 1,8 Torr después de la rectificación; $n_D^{25} = 1,4895$.

20. 165,7 g del 2-formil-4-cloro-but-2-eno se disuelven en 840 cc de benceno y se tratan con 367 g de tri-fenilfosfina. Se calienta la mezcla hasta ebullición durante 12 horas, bajo gaseado de nitrógeno y en condicio-

25.

nes de reflujo, y luego se la enfría hasta 20°C. Después de lavado con benceno y secado, el cloruro de 2-formil-but-2-en-4-trifenilfosfonio precipitado funde a 250-252°C.

- 212,6 g del cloruro de 2-formil-but-2-en-4-tri-
5. fenilfosfonio y 95 g de éster etílico de ácido 3-formil-crotónico se introducen en 1100 cc de butanol y se tratan a 5°C con una solución de 57 g de trietilamina en 60 cc de butanol. A continuación se agita la mezcla reaccional a 25°C durante 6 horas, luego se la enfría, se introduce
10. en agua y se la extrae a fondo con hexano. La fase hexánica se lava primero varias veces con metanol/agua (6:4) y luego con agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Se isomeriza el filtrado por sacudimiento con yodo durante 12 horas, y se separa el yodo mediante adición de tiosulfato sódico. Se vuelve a lavar con agua el filtrado, se le seca y se le evapora bajo presión reducida. El éster etílico de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trién-1-oico que queda puede utilizarse en el procedimiento sin ulterior purificación.

20.

EJEMPLO 2

- Después de añadir 40 g de óxido de 1,2-butileno se calientan a 82-85°C durante 2 horas, con agitación y en condiciones de reflujo, 39 g de cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-bencil-trifenilfosfonio y 16 g de éster etílico
25. de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trién-1-oico.

Luego se extrae a fondo con hexano la mezcla, se lava varias veces con metanol/agua (60:40) el extracto hexánico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por adsorción en gel de sílice utilizando hexano para la elución. El éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-3,7-dimetil-octa-2,4,6,8-tetraén-1-oico que se obtiene del eluato funde, después de la recristalización a partir de hexano, a 117-118°C.

10. El cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-bencil-trifenilfosfonio utilizado como material de partida puede prepararse de la manera siguiente, por ejemplo :

15. Se disuelven en 250 cc de éter 77 g de 3,5-dicloroanisol. Después de añadir 70 cc de formaldehído (al 35% g/v), se gasea la solución con cloruro de hidrógeno durante 8 horas, con agitación y a la temperatura del ambiente. A continuación se vierte en hielo la solución y se la extrae a fondo con éter. El extracto etéreo se lava neutramente con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-bencilo oleoso que queda tiene un índice de refracción de $n_D^{24} = 1,5730$.

25. 23,7 g del cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxibencilo, 26,2 g de trifenilfosfina y 150 cc de benceno absoluto se calienta durante 12 horas en condiciones de reflujo. El cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-bencil-trifenilfosfonio que

se precipita con el enfriamiento es secado en vacío antes de utilizarse en el procedimiento.

EJEMPLO 3

- De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 y 2, haciendo reaccionar cloruro de 2-cloro-4-metoxi-5,6-dimetil-bencil-trifenilfosfonio con éster etílico de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trien-1-oico se obtiene el éster etílico de ácido 9-(2-cloro-4-metoxi-5,6-dimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico, un aceite amarillo rojizo.
5. 2, haciendo reaccionar cloruro de 2-cloro-4-metoxi-5,6-dimetil-bencil-trifenilfosfonio con éster etílico de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trien-1-oico se obtiene el éster etílico de ácido 9-(2-cloro-4-metoxi-5,6-dimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico, un aceite amarillo rojizo.
- 10.

- El cloruro de 2-cloro-4-metoxi-5,6-dimetil-bencil-trifenilfosfonio, utilizado como material de partida, puede prepararse de modo análogo al descrito en los ejemplos 1 y 2, a partir de, por ejemplo, 2,3-dimetil-anilina y pasando por 2,3-dimetil-5-nitro-anilina, 2,3-dimetil-5-nitrofenol, 2,3-dimetil-5-nitro-anisol, 2,3-dimetil-5-amino-anisol, 2,3-dimetil-5-cloro-anisol y cloruro de 2-cloro-4-metoxi-5,6-dimetil-bencilo.
- 15.

EJEMPLO 4

- De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 y 2, haciendo reaccionar cloruro de 2,3,6-tricloro-4-metoxi-bencil-trifenil-fosfonio con éster etílico de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trien-1-oico se obtiene éster etílico de ácido 9-(2,3,6-tricloro-4-metoxi-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico de punto de fusión 126°
- 20.
- 25.

128°C.

5. El cloruro de 2,3,6-tricloro-4-metoxi-bencil-tri-fenilfosfonio, utilizado como material de partida, puede prepararse, de modo análogo al descrito en los ejemplos 1 y 2, a partir de, por ejemplo, 2,3,5-tricloro-fenol y pasando por 2,3,5-tricloro-anisol y cloruro de 2,3,6-tricloro-4-metoxibencilo.

EJEMPLO 5

10. De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 y 2, haciendo reaccionar cloruro de 2,4-dimetoxi-3,6-dimetil-bencil-trifenil-fosfonio con éster etílico de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trien-1-oico se obtiene éster etílico de ácido 9-(2,4-dimetoxi-3,6-dimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico.

15. El ácido 9-(2,4-dimetoxi-3,6-dimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico obtenido mediante saponificación del éster precedente funde a 214^a-215^aC.

20. El cloruro de 2,4-dimetoxi-3,6-dimetil-bencil-tri-fenilfosfonio utilizado como material de partida puede prepararse, de modo análogo al descrito en los ejemplos 1 y 2, a partir de, por ejemplo orcina (3,5-dihidroxi-tolueno) y pasando por 2-acetil-3,5-dihidroxi-tolueno, 2-acetil-3,5-dihidroxi-p-xilol, 2,6-dihidroxi-p-xilol, 2,6-dimetoxi-p-xilol y cloruro de 2,4-dimetoxi-3,6-dimetil-bencilo.

25.

EJEMPLO 6

De modo análogo al descrito en los ejemplos 1 y 2, haciendo reaccionar cloruro de 6-cloro-4-metoxi-2,5-dimetil-bencil-trifenilfosfonio con éster etílico de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trien-1-oico se obtiene éster etílico de ácido 9-(6-cloro-4-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico de punto de fusión 106^o-107^oC.

El cloruro de 6-cloro-4-metoxi-2,5-dimetil-bencil-trifenilfosfonio utilizado como material de partida puede prepararse, de modo análogo al descrito en los ejemplos 1 y 2, a partir de, por ejemplo, 3-cloro-2,5-dimetil-nitrobenceno y pasando por 3-cloro-2,5-dimetil-anilina, 3-cloro-2,5-dimetil-fenol, 3-cloro-2,5-dimetil-anisol y cloruro de 6-cloro-4-metoxi-2,5-dimetil-bencilo.

15.

EJEMPLO 7

Se disuelven en 750 cc de etanol 41 g de éster etílico de ácido 9-(6-cloro-4-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico. Se trata la solución con 41 g de hidróxido potásico en 63 cc de agua, se calienta hasta ebullición durante 30 minutos bajo atmósfera de nitrógeno, se enfría, se introduce en agua y se acidifica con ácido clorhídrico. El ácido 9-(6-cloro-4-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico precipitado funde a 231^o-234^oC.

25.

EJEMPLO 8

- Se disuelven en 750 cc de tetrahydrofurano 15 g de ácido 9-(6-cloro-4-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-3,7-dime -
til-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico. Se trata la solución obte
nida con 2,64 cc (0,7 mol) de tricloruro de fósforo, se con
5. centra después de 12 horas a la mitad de su volumen a 30°C
bajo presión reducida y se instila a 0°C-5°C a una solución
de tetrahydrofurano que contiene 14,6 g de etilamina. Se
agita la mezcla durante 1 hora a la temperatura del ambien-
te, se introduce en una solución acuosa saturada de cloru-
10. ro sódico y se extrae con cloruro de metileno. Se lava el
extracto con solución acuosa de cloruro sódico, se seca y
se evapora bajo presión reducida. Se purifica la etilamida
de ácido 9-(6-cloro-4-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-3,7-dime -
til-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico residual mediante adsor -
15. ción en gel de sílice utilizando para la elución cloruro
de metileno/metanol (90:10). Después de recristalización
en acetato de etilo esta etilamida funde a 202°C-203°C.

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos típicos proporcionados por este invento.

20. EJEMPLO A.-

Una cápsula puede contener los ingredientes si-
guientes :

25. Ester etílico de ácido 9-(2-cloro-4-
-metoxi-3,5,6-trimetil-fenil)-3,7-
-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico 10 mg

	Mezcla de ceras	41,5 mg
	Aceite vegetal	98,0 mg
	Sal trisódica del ácido etileno diamino-tetraacético	<u>0,5 mg</u>
5.	Peso individual de una cápsula	150,0 mg
	Contenido de materia activa de una cápsula	10,0 mg

EJEMPLO B.-

10. Una pomada que contiene 2,0 % de materia activa puede prepararse utilizando los ingredientes siguientes:

	Ester etílico de ácido 9-(2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraén-1-oico	2,0 g
15.	Alcohol cetílico	2,7 g
	Lanolina	6,0 g
	Vaselina	15,0 g
	Agua destilada c.s. hasta	100,0 g.

- . -

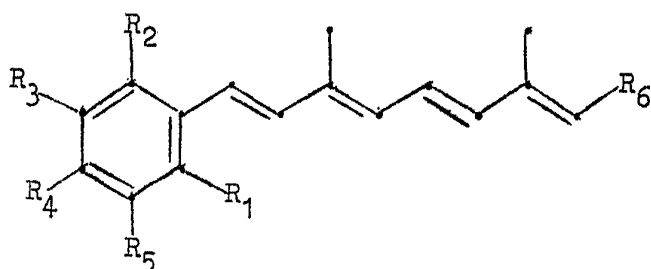
20. N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 13032/74 del 26 de septiembre de 1974 y 8962/75 del 9 de Julio de 1975, las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de compuestos poliénicos de la fórmula general

5.



(I)

10.

en la que uno de los símbolos

R₁ y R₂ representa un átomo de halógeno o un grupo de alquilo inferior y el otro símbolo representa un átomo de halógeno o un grupo de alcoxilo inferior, los símbolos

15.

R₃ y R₅ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo de alquilo inferior con la salvedad de que uno de los símbolos R₃ y R₅ tiene un significado distinto a un átomo de halógeno, el símbolo

20.

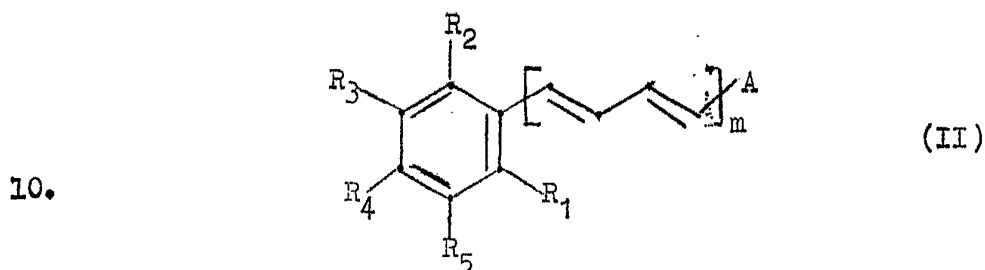
R₄ representa un átomo de halógeno o un grupo de alcoxilo inferior, amino, mono(alquilo inferior)amino o di(alquilo inferior)amino y el símbolo

25.

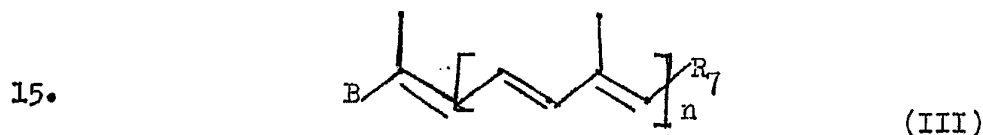
R₆ representa un grupo de formilo, hidroximetilo, alcoximetilo, alcanciloximetilo, carboxilo,

alcoxicarbonilo, alquenoxicarbonilo, alqui-
noxycarbonilo, carbamilo, mono(alquilo in-
ferior)carbamilo, di(alquilo inferior)car-
bamilo o N-heterociclilcarbonilo,

5. y sus sales cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general



con un compuesto de la fórmula general



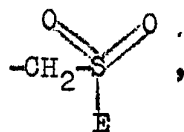
en la que

20. el símbolo m tiene un valor de cero y el símbolo n tiene un valor de 1, o el símbolo m tiene un valor de 1 y el símbolo n tiene un valor de cero, uno de los símbolos A y B representa el grupo formílico y el otro símbolo representa un grupo de triarilfosfoniometilo de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{P}[\text{X}]_3^{\oplus}$ Y^{\ominus} , en donde el símbolo X representa un grupo arílico y el símbolo Y representa el anión de
- 25.

un ácido orgánico o inorgánico, o un grupo de dialcoxilfosfinilmetilo de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{Z})_2$, en donde el símbolo Z representa

5. ta un grupo de alcoxilo; o uno de los símbolos A y B representa un grupo de halometilo, alquil-sulfoniloximetilo o arilsulfoniloximetilo y el otro símbolo representa un grupo de sulfonilmetilo de la fórmula

10.



15.

en donde el símbolo E representa un grupo de arilo o aralquenilo que puede comportar uno o más substituyentes repulsores de electrones hasta débilmente atractores de electrones; los símbolos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el significado antes indicado; y el símbolo R_7 representa un grupo de carboxilo, alcoxicarbonilo, alquenoxicarbonilo, alquinoxicarbonilo, di(alquilo inferior)carbamoilo o N-heterociclilcarbonilo; o el símbolo R_7 representa también un grupo de alcoximetilo o alcanoiloximetilo cuando el símbolo B representa el grupo de formilo; o el símbolo R_7 re-

20.

25.

5. presenta también un grupo de formilo, alooxi - metilo o alcanciloximetilo cuando el símbolo B representa un grupo de halometilo, alquilsulfoximetilo o arilsulfoniloximetilo; o el símbolo R_7 representa también un grupo de formilo cuando el símbolo B representa un grupo de triarilfosfonometilo, un grupo de dialcoxilfosfinilmetilo o un grupo de sulfonilmetilo,
10. y disociar un grupo sulfónico que puede hallarse presente en el producto reaccional para formar un enlace adicional carbono-carbono y, si se desea, convertir un ácido obtenido o una amina obtenida en una sal, o convertir un ácido carboxílico de la fórmula I en un éster de ácido carboxílico de la fórmula I o en una amida de la fórmula I, o convertir un
15. éster de ácido carboxílico de la fórmula I en un ácido carboxílico de la fórmula I o en una amida de la fórmula I, o reducir un ácido carboxílico de la fórmula I o un éster de ácido carboxílico de la fórmula I en el alcohol correspondiente de la fórmula I y, si se desea, eterificar o esterificar dicho alcohol, o saponificar un éster alcohólico de la fórmula I, u oxidar un alcohol o éster alcohólico de la fórmula I para formar el ácido carboxílico correspondiente.
20. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar
25. una sal de fosfonio de la fórmula II o III con un aldehido

de la fórmula III o II en presencia de un epóxido, llevándose se a cabo la reacción, si se desea, en un disolvente.

- 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un fosfonato de la fórmula II o III con un aldehído de la fórmula III o II en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base.
5. 4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una sulfona de la fórmula II o III con un haluro de la fórmula III o II en presencia de un disolvente orgánico inerte.
10. 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, inclusive, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II en donde R_1 representa un átomo de cloro, R_2 representa un átomo de cloro o el grupo de metilo, R_3 y R_5 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o el grupo de metilo y R_4 representa el grupo de metoxilo.
15. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 inclusive, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II en donde R_1 representa un átomo de cloro, R_2 y R_3 representan, cada uno, un átomo de cloro o el grupo de metilo, R_4 representa el grupo de metoxilo y R_5 representa un átomo de hidrógeno.
20. 25.

- 7.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, inclusive, caracterizado porque se utiliza un material de partida de la fórmula II en donde R_1 representa el grupo de metilo o metoxilo, R_2 representa un átomo de cloro o el grupo de metilo, R_3 y R_5 representan, cada uno, un átomo de hidrógeno o el grupo de metilo y R_4 representa el grupo de metoxilo.
5. 8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 5, caracterizado porque se hace reaccionar un haluro de 4-metoxi-3,5,6-trimetil-bencil-trifenilfosfonio o un haluro de 2,6-dicloro-4-metoxi-bencil-trifenilfosfonio con ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trien-1-oico o un éster alquílico respectivo.
10. 9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 5, caracterizado porque se hace reaccionar 2-cloro-4-metoxi-3,5,6-trimetil-benzaldehído o 2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldehído con un haluro de 1-(carboxi o alcoxicarbonil)-2,6-dimetil-hepta-1,3,5-trien-7-trifenilfosfonio.
15. 10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 6, caracterizado porque se hace reaccionar haluro de 2-cloro-4-metoxi-5,6-dimetil-bencil-trifenilfosfonio o haluro de 2,3,6-tricloro-4-metoxi-bencil-trifenilfosfonio con ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trien-1-oico o un éster alquílico respectivo.
20. 25.

11.- Un procedimiento, de conformidad, con la reivindicación 1, 2 o 6, caracterizado porque se hace reaccionar 2-cloro-4-metoxi-5,6-dimetil-benzaldehido o 2,3,6-tricloro-4-metoxi-benzaldehido con un haluro de 1-(carboxi o alcoxicarbonil)-2,6-dimetil-hepta-1,3,5-trien-7-trifenilfosfonio.

5.

12.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 6, caracterizado porque se hace reaccionar con haluro de 4-metoxi-2,5-dimetil-6-cloro-bencil-trifenilfosfonio o un haluro de 2,4-dimetoxi-3,6-dimetil-bencil-trifenilfosfonio con ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trien-1-oico o un éster alquílico respectivo.

10.

13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 2 o 7, caracterizado porque se hace reaccionar 4-metoxi-2,5-dimetil-6-cloro-benzaldehido o 2,4-dimetoxi-3,6-dimetil-benzaldehido con un haluro de 1-(carboxi o alcoxicarbonil)-2,6-dimetil-hepta-1,3,5-trien-7-trifenilfosfonio.

15.

14.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se convierte un ácido carboxílico de la fórmula I en un haluro y se hace reaccionar este haluro con amoníaco o con una mono(alquilo inferior)amina o con una di(alquilo inferior)amina.

20.

15.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se oxida un alco-

25.

hol o éster alcohólico de la fórmula I para formar el ácido carboxílico correspondiente utilizando óxido de plata (I) en presencia de un hidróxido de metal alcalino.

5. 16.- Un procedimiento para la preparación de compuestos polienicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 47 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 25 Septiembre de 1975

p.a.

JAMME ISEMI

D. P.

Firmado: JOSE L. MORA

10.