



ESPAÑA

(RAN 4060/84)

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NÚMERO 405215	10 A 1
21	22 FECHA DE PRESENTACION	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 OCT. 1978

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
A 9444/76	20 Diciembre 1.976	Austria
12388/77	11 Octubre 1.977	Suiza

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<i>C08F1/A61K</i>	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS POLIOMERICOS"

71 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)
Werner Bollag, Rudolf Rüegg, Gottlieb Ryser

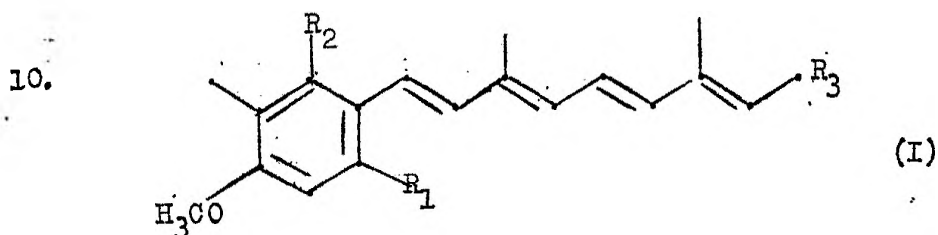
73 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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



en donde

15. R_1 y R_2 representan, cada uno, un átomo de cloro o de bromo y

R_3 representa un grupo hidroximetílico, alcoxi-
metílico, carboxílico, alcóxicarbonílico,
20. mono(alquilo inferior) carbamóilico o di(al-
quilo inferior)carbamóilico,

y sus sales.

25. Los grupos alcóxílicos presentes en los grupos alcóximetílicos y alcóxicarbonílicos antes citados son, de preferencia, grupos alcóxílicos que contienen hasta 6 átomos de carbono. Estos grupos alcóxílicos

pueden ser grupos alcoxicos de cadena lineal o de cadena ramificada tal como por ejemplo, el grupo metoxilico, etoxilico o isopropoxilico. Sin embargo, el grupo alcoxicos puede ser tambien un grupo alcoxicos superior

5. que contenga de 7 a 20 atomos de carbono, especialmente el grupo cetiloxilico. Los grupos alquillos inferiores presentes en los grupos mono(alquilo inferior)carbamoylicos y di(alquilo inferior)carbamoylicos son grupos alquillos de cadena lineal o de cadena ramificada (por

10. ejemplo metilo, etilo o isopropilo). Ejemplos de grupos de mono(alquilo inferior)carbamoylo di(alquilo inferior)carbamoylo son los grupos de metilcarbamoylo, etilcarbamoylo y dietilcarbamoylo.

15. Ejemplos de compuestos poliénicos proporcionados por el presente invento son:

ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico,

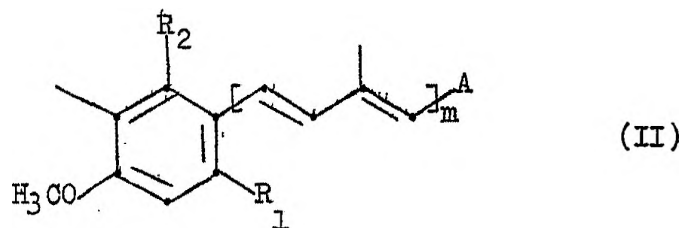
20. éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico,

éster etílico de ácido 9-(2,6-dibromo-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico,

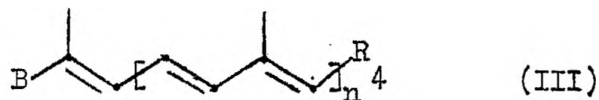
25. etilamida de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ico,

9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-
-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol y
éter 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-
-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-metílico.

5. De conformidad con el procedimiento propor-
cionado por el presente invento los compuestos poli'énicos
de la fórmula I anterior y sus sales se preparan haciendo
reaccionar un compuesto de la fórmula general



15. con un compuesto de la fórmula general



20. en donde

m tiene un valor de cero y

n tiene un valor de 1 o bien

m tiene un valor de 1 y

n tiene un valor de cero,

25. uno de los símbolos A y B representa el grupo

formílico y el otro símbolo representa un grupo de triarilfosfonometilo de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{P} \begin{matrix} \oplus \\ \cdot \\ \ominus \end{matrix} \text{X}_3 \cdot \text{Y}^-$; en donde X representa un grupo arílico e Y representa el anión de un ácido orgánico o inorgánico,

5.

R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado y

R_4 representa un grupo alcoximetílico, carboxílico, alcoxycarbonílico, mono(alquilo inferior)carbamoílico o di(alquilo inferior)-carbamoílico cuando B representa el grupo formílico o

10.

R_4 representa un grupo carboxílico, alcoxycarbonílico, mono(alquilo inferior)carbamoílico o di(alquilo inferior)carbamoílico cuando B representa un grupo de triarilfosfonometilo,

15.

y, cuando se requiere un compuesto de la fórmula I, en donde R_3 es hidroximetilo, reduciendo un ácido carboxílico de la fórmula I o un éster de ácido carboxílico de la fórmula I para obtener el alcohol correspondiente de la fórmula I.

20.

Los grupos arílicos designados con X en los grupos de triarilfosfonometilo de la fórmula

25.

$-\text{CH}_2-\text{P} \begin{matrix} \oplus \\ \cdot \\ \ominus \end{matrix} \text{X}_3 \cdot \text{Y}^-$ incluyen todos los grupos arílicos

- generalmente conocidos, pero especialmente los grupos arílicos mononucleares tal como fenilo, (alquilo inferior)-fenilo o (alcoxilo inferior)-fenilo tal como toliilo, xililo, mesitilo y p-metoxifenilo. Los aniones de ácido
5. inorgánico designados con Y son, de preferencia, los aniones de cloro, bromo, yodo o hidrosulfato, y el anión de ácido orgánico preferido designado con Y es el anión tosiloxilo.

- Algunos de los materiales de partida de la
10. fórmula II son nuevos. Estos pueden prepararse, por ejemplo, como sigue:

- Los compuestos de la fórmula II, en donde m tiene un valor de cero y A representa un grupo de triarilfosfonometilo (IIa), pueden prepararse, por ejemplo,
15. tratando un benceno apropiadamente substituido con formaldehído en presencia de un ácido halohídrico, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado, opcionalmente en un disolvente, especialmente en ácido acético glacial, y haciendo reaccionar el haluro de bencilo substituido re-
20. sultante [un haluro correspondiente a la fórmula II en donde m tiene un valor de cero y A representa un grupo halometílico (IIc)] en forma de por sí conocida con una triarilfosfina en un disolvente, de preferencia con trifenilfosfina en tolueno o benceno.

El grupo metoxílico puede introducirse en un

- benceno substituido antes citado, por ejemplo mediante metilación 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
5. base (por ejemplo carbonato potásico) puede hacerse reaccionar con un haluro de metilo (por ejemplo yoduro de metilo) ó sulfato de dimetilo.

- Los compuestos de la fórmula II, en donde m tiene un valor de 1 y A representa un grupo de triarilfosfononiometilo (IIb), pueden prepararse, por ejemplo, del modo siguiente. Se somete primero a formilación un benceno apropiadamente substituido; por ejemplo dejando que un agente de formilación actue sobre dicho benceno substituido. Esto puede llevarse a cabo, por
15. ejemplo, formilado el benceno substituido en presencia de un ácido de Lewis. En calidad de agentes formilantes pueden utilizarse, en particular, un éster de ácido ortofórmico, cloruro de formilo y dimetilformamida. Los ácidos de Lewis especialmente apropiados son los haluros
20. de zinc, aluminio, titanio, estaño e hierro, tal como cloruro de zinc, tricloruro de aluminio, tetracloruro de titanio, tetracloruro de estaño, y tricloruro de hierro, así como los haluros de ácidos inorgánicos y orgánicos tal como, por ejemplo, oxiclóruo de fósforo
25. y metansulfonilo.

Cuando el agente formilante esta presente en exceso la formilación puede llevarse a cabo sin la adición de un disolvente adicional. Sin embargo, se recomienda, por lo general, llevar a cabo la formilación en un disolvente inerte (por ejemplo nitrobencono o un hidrocarbano clorado tal como cloruro de metileno). La formilación puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de formilación.

10. El benzaldehido sustituido resultante (IIc) puede convertirse, a continuación, en forma de por sí conocida, mediante condensación con acetona a baja temperatura (a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 30°C) en presencia de álcali (por ejemplo hidróxido sódico acuoso diluido) en una (fenil sustituido)-but-3-en-2-ona que puede convertirse en un (fenil sustituido)-3-metil-3-hidroxi-penta-4-en-1-ina en forma de por sí conocida por medio de una reacción organometálica (por ejemplo una reacción de Grignard con la adición de acetileno). El carbinol acetilénico terciario obtenido se hidrogena parcialmente a continuación en forma de por sí conocida utilizando un catalizador de metal noble parcialmente desactivado (catalizador de Lindlar). A continuación el carbinol etilénico terciario resultante puede convertirse en la sal de
- 15.
- 20.
- 25.

fosfonio descada de la fórmula IIb antes definida bajo reordenación alílica mediante tratamiento con una triarilfosfina, especialmente trifenilfosfina, en presencia de un ácido mineral (por ejemplo un haluro de hidrógeno tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, o ácido sulfúrico) en un disolvente (por ejemplo benceno). Alternativamente el carbinol etilénico terciario puede halogenarse para obtener un haluro correspondiente a la fórmula II en donde m tiene un valor de 1 y A representa un grupo halometílico (IIIf) y este haluro puede convertirse en una sal de fosfonio correspondiente de la fórmula IIb anteriormente definida mediante tratamiento con una triarilfosfina (por ejemplo trifenilfosfina).

15. Los compuestos de la fórmula II en donde m tiene un valor de cero y A representa el grupo formílico (IIc) pueden prepararse, por ejemplo, mediante formilación de un benceno apropiadamente substituido siguiendo el procedimiento previamente descrito. De este modo se obtiene el benzaldehido substituido de la fórmula IIc directamente a partir del benceno substituido.

25. Los compuestos de la fórmula II en donde m tiene un valor de 1 y A representa el grupo formílico (IIId) puede prepararse, por ejemplo, haciendo

- reaccionar una (fenil substituida)-but-3-en-2-ona (anteriormente descrita) con etoxicarbonilmetil-tri-fenilfosforano bajo las condiciones de una reacción de Wittig. El éster etílico de ácido (fenil substituido)-3-
5. -metil-penta-2,4-dien-1-ol resultante se reduce a continuación en frío con la ayuda de un hidruro de metal mixto, especialmente hidruro de litio-aluminio, en un disolvente orgánico (por ejemplo éter o tetrahidrofurano) para obtener un (fenil substituido)-3-metil-penta-2,4-dien-1-ol.
 10. Este alcohol se oxida luego para obtener el (fenil-substituido)-3-metil-penta-2,4-dien-1-al deseado de la fórmula III 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
 15. comprendida entre 0°C y el punto de ebullición de la mezcla de oxidación.

Algunos de los compuestos de la fórmula III son nuevos:

- Los compuestos de la fórmula III, en donde
20. n tiene un valor de cero y B representa un grupo de triarilfosfonometilo (IIIa), pueden prepararse fácilmente haciendo reaccionar un ácido 4-halo-3-metil-crotónico, que puede esterificarse, o un alcohol 4-halo-3-metil-crotílico esterificado con una triarilfosfina en un
 25. disolvente, de preferencia con trifenilfosfina en tolueno.

- Los compuestos de la fórmula III, en donde n tiene un valor de 1 y B representa un grupo de triarilfosfonio (IIIb), pueden prepararse, por ejemplo, reduciendo el grupo formílico de un aldehído de la fórmula III, en donde n tiene un valor de 1 y B representa el grupo formílico (IIIc), al grupo hidroximetílico utilizando un hidruro metálico (por ejemplo borohidruro sódico) en un alcohol (por ejemplo etanol o isopropanol). El alcohol obtenido puede halogenarse utilizando un agente alogenante usual (por ejemplo oxícloruro de fósforo) y el ácido 8-halo-3,7-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-carboxílico resultante $\sqrt{\text{un haluro correspondiente a la fórmula III en donde n tiene un valor de 1 y B representa un grupo halometílico (IIIe)}}$ o un derivado de este ácido puede hacerse reaccionar con una triarilfosfina en un disolvente, de preferencia con trifenilfosfina en tolueno o benceno, para obtener la sal de fosfonio desecada de la fórmula IIIb.
5. fórmula III, en donde n tiene un valor de 1 y B representa el grupo formílico (IIIc), al grupo hidroximetílico utilizando un hidruro metálico (por ejemplo borohidruro sódico) en un alcohol (por ejemplo etanol o isopropanol). El alcohol obtenido puede halogenarse utilizando un agente alogenante usual (por ejemplo oxícloruro de fósforo) y el ácido 8-halo-3,7-dimetil-octa-2,4,6-trien-1-carboxílico resultante $\sqrt{\text{un haluro correspondiente a la fórmula III en donde n tiene un valor de 1 y B representa un grupo halometílico (IIIe)}}$ o un derivado de este ácido puede hacerse reaccionar con una triarilfosfina en un disolvente, de preferencia con trifenilfosfina en tolueno o benceno, para obtener la sal de fosfonio desecada de la fórmula IIIb.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de la fórmula III, en donde n tiene un valor de cero y B representa el grupo de formilo (IIIc), pueden prepararse, por ejemplo, disociando oxidativamente un ácido tartárico opcionalmente esterificado (por ejemplo utilizando tetraacetato de plomo a la temperatura del ambiente en un disolvente orgánico tal como benceno). A continuación se condensa el derivado de
- 20.
- 25.

- ácido glioxálico resultante con propionaldehído en forma de por sí conocida, convenientemente en presencia de una amina, a temperatura elevada (por ejemplo a una temperatura comprendida entre 60°C y 110°C) con disociación de agua para obtener el derivado de ácido 3-formil-crotónico deseado.
- 5.

- Los compuestos de la fórmula III, en donde n tiene un valor de 1 y B representa el grupo formílico (IIIId), pueden prepararse, por ejemplo, dejando que fosgeno actúe sobre 4,4-dimetoxi-3-metil-but-1-en-3-ol en frío, de preferencia a -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 esterificarse, o con un alcohol 3-formil-crotílico esterificado para obtener el aldehído deseado de la fórmula IIIId.
- 10.
- 15.

- 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 IIIId o IIIo o se hace reaccionar una sal de fosfonio de la fórmula IIIa o IIIb con un aldehído de la fórmula IIId o IIc.
- 20.

- De conformidad con el proceso de Wittig, se hacen reaccionar los materiales de partida entre sí
- 25.

5. en presencia de un agente aceptor de ácido (por ejemplo un alcoholato de metal alcalino tal como metilato sódico o un óxido de alquileo que puede ser alquil-substituido, especialmente óxido de etileno o bien óxido de 1,2-butileno) 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.

10. En ciertos casos se ha encontrado conveniente llevar a cabo la reacción in situ, es decir, sin aislar el material de partida de sal de fosfonio del medio en que 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 una alquilamina.

20. Un éster de ácido carboxílico de la fórmula I puede hidrolizarse para formar un ácido carboxílico de la fórmula I en forma de por sí conocida; por ejemplo, mediante tratamiento con un álcali, 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. Luego

25.

puede amidarse el ácido carboxílico resultante a través de un haluro de ácido tal como se ha descrito anteriormente. Alternativamente puede amidarse directamente un éster de ácido carboxílico tal como se ha descrito anteriormente.

5.

Un éster de ácido carboxílico de la fórmula I puede transformarse directamente en una amida alquil-substituida correspondiente, por ejemplo, mediante tratamiento con una amida de litio alquil-substituida. Este tratamiento se lleva a cabo, ventajosamente a la temperatura del ambiente.

10.

Un ácido carboxílico o un éster de ácido carboxílico de la fórmula I puede reducirse para formar 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 hidruro de metal alquílico en un disolvente inerte. Ejemplos de hidruros que han demostrado ser especialmente apropiados son hidruros metálicos mixtos tal como hidruro de litio-aluminio y hidruro de bis(metoxi-etiloxi)-sodio-aluminio. Los disolventes apropiados son, entre otros, éter, tetrahidrofurano o dioxano cuando se utiliza el hidruro de litio-aluminio y éter, hexano, benceno o tolueno cuando se utiliza hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de bis(metoxi-etiloxi)-sodio-aluminio.

15.

20.

25.

Un alcohol de la fórmula I puede esterificarse 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, 5. 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.

Un ácido carboxílico de la fórmula I forma 10. sales con bases, especialmente con hidróxidos de metal alcalino y de preferencia con hidróxido sódico o hidróxido potásico.

Los compuestos poliénicos de la fórmula I puede hallarse como mezclas cis/trans que pueden separarse 15. en forma de por sí conocida en los componentes cis y trans o isomerizarse en forma de por sí conocida para formar compuestos todo-trans.

Los compuestos poliénicos proporcionados por el presente invento son valiosos farmacodinamicamente. 20. Estos pueden utilizarse para la terapia tópica y sistémica de neoplasias benignas y malignas y de lesiones premalignas así como para la profilaxis sistémica y tópica de estas condiciones. Son también apropiados para la terapia 25. tópica y sistémica del acné, psoriasis y otras dermatosis acompañadas de una cornificación aumentada o patológica-

- mente alterada, y para el tratamiento de estados dermatológicos inflamatorios y alérgicos. Los presentes compuestos poliénicos puede utilizarse también para combatir las enfermedades de la membrana mucosa con cambios inflamatorios, degenerativos o metaplásticos.
- 5.

- La toxicidad de los presentes compuestos poliénicos es ligera. Por ejemplo, cuando se administra intraperitonealmente el éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico a ratones, con un peso de 30 g, con una dosificación diaria de 6 mg/kg, no se evidencian indicios de hipervitaminosis-A al cabo de 14 días (total de 10 días de administración).
- 10.

- Las primeras indicaciones de una ligera hipervitaminosis-A, que se manifiestan por una disminución de peso del 20%, una moderada pérdida del cabello y una ligera escamación de la piel, aparecen en el ratón con una dosificación diaria de 12 mg/kg después de 14 días (total de 10 días de administración).
- 15.

- Es notable la actividad inhibidora de tumores de los presentes compuestos poliénicos. En la prueba del papiloma remiten los tumores inducidos con dimetilbenzotraceno y aceite crotonico. El diámetro del papiloma en el curso de dos semanas después de la administración intraperitoneal de éster etílico de ácido 9-(2,6-di-
- 20.
- 25.

- oloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-olico decrece en el 85% con una dosis de 25 mg/kg/semana, en el 59% con una dosis de 12 mg/kg/semana y en el 42% con una dosis de 6 mg/kg/semana. Después de
5. la administración oral de éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-olico, el diámetro de los tumores inducidos decrece en el curso de 2 semanas (5 dosis/semana individuales) en el 72% con una dosis de 25 mg (5 x 5 mg)/kg/semana, en el 62% con una dosis de 12,5 mg (5 x 2,5 mg)/kg/semana, en el 43% con una dosis de 6,25 mg (5 x 1,25 mg)/kg/semana y en el 41% con una dosis de 3,0 mg (5 x 0,60mg)/kg/semana.
- 10.

Los compuestos poliónicos proporcionados por

15. el presente invento pueden utilizarse, por consiguiente, como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un material de vehículo farmacéutico compatible.

Los preparados farmacéuticos para la administración sistémica pueden prepararse, por ejemplo,

20. adicionando un compuesto de la fórmula I como ingrediente activo a vehículos atóxicos, inertes, sólidos o líquidos que son usuales en dichos preparados.

Los preparados farmacéuticos pueden administrarse enteral o parenteralmente. Los preparados farma-

25.

céuticos para administración enteral son, por ejemplo, pastillas, cápsulas, grageas, jarabes, suspensiones, soluciones y supositorios. Los preparados farmacéuticos para administración parenteral son soluciones de infusión o de inyección.

5.

Las dosis con que se administran los presentes compuestos poliénicos pueden variar según la forma y vía de administración y según las exigencias del paciente. Por ejemplo, pueden administrarse cantidades de alrededor de 1 a alrededor de 30 mg por día en una sola dosis o en dosis divididas. Una forma preferida de administración son las cápsulas conteniendo alrededor de 1 mg a alrededor de 10 mg de ingrediente activo.

10.

15.

Los preparados farmacéuticos pueden contener aditivos inertes o farmacodinámicamente activos. Las pastillas o gránulos pueden contener, por ejemplo, una serie de ligantes, rellenos, materiales de vehículo o diluyentes. Los preparados líquidos pueden adoptar, por ejemplo, forma de soluciones estériles miscibles en agua. Las cápsulas pueden contener un relleno o espesante. Además pueden estar también presentes en los preparados farmacéuticos aditivos mejoradores del sabor y sustancias comunmente utilizadas como conservadores, estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para

20.

25.

variar la presión osmótica, tampones y otros aditivos.

Los materiales de vehículo y diluyentes antes citados pueden ser sustancias orgánicas o inorgánicas tal como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, goma arábiga, polialquilenglicoles y similares. Evidentemente es un requisito previo el 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 forma de ungüentos, tinturas, cremas, soluciones, lociones, sprays, suspensiones y similares. Se prefieren los ungüentos, cremas y soluciones. Estos preparados farmacéuticos para administración tópica pueden prepararse mezclando un compuesto poliénico, como ingrediente activo, con vehículos sólidos o líquidos, inertes y atóxicos que son habituales en estos preparados y que son apropiados para administración tópica.

Para administración tópica son apropiadas soluciones entre alrededor de 0,01 % y alrededor de 0,3%, de preferencia entre 0,02% y 0,1% y ungüentos o cremas de alrededor del 0,05 % a alrededor del 5%, de preferencia entre alrededor de 0,05% y alrededor del 1%.

Si se desea en los preparados farmacéuticos puede estar presente un antioxidante (por ejemplo tocofe-

rol, N-metil-gamma-tocoferamina, hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado).

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento.

5. EJEMPLO 1.

- 100 g de cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-bencil-trifenilfosfonio, preparado a partir de 52 g de cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-3-metil-bencilo y 57 g de trifenilfosfina, se tratan con 42 g de éster etílico de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trien-1-oico y, después de la adición de 120 cc de óxido 1,2-butilénico, se calienta la mezcla hasta 80°-85°C durante 4 horas mientras se agita. Se diluye la mezcla con tolueno/hexano (1:1) y se extrae a fondo con metanol/agua (60:40).
15. Se evapora la solución bajo presión reducida. Se purifica el residuo oleoso mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando tolueno para la elución. Del eluato se obtiene éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico
20. y funde a 100°-101°C después de recristalización en benceno/hexano (50:50).

El cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-bencil-trifenil-fosfonio utilizado como material de partida puede prepararse, por ejemplo, como sigue:

25. Se disuelven 103,0 g de 2-nitro-4,6-dicloro-

-tolueno en 500 cc de acetato de etilo. Después de la adición de 20 cc de níquel Raney se hidrogena la solución bajo condiciones normales. Se interrumpe la hidrogenación después de la absorción de 43 litros de hidrógeno.

5. Se separa por filtración el catalizador mientras se gasifica con dióxido de carbono y se lava con etanol. Se evaporan los filtrados combinados bajo presión reducida. El 2-amino-4,6-dicloro-tolueno residual hierve a 85°C/0,4 Torr después de rectificación.

10. Se introducen gradualmente con agitación y enfriamiento 67 g de 2-amino-4,6-dicloro-tolueno en 250 cc de ácido sulfúrico concentrado, elevándose la temperatura hasta 60°C. Se enfría la mezcla hasta 0°C mediante la gradual adición de 750 g de hielo y luego se trata a gotas, durante 3 horas, con una solución de 26,4 g de nitrito sódico en 80 cc de agua. Se agita la mezcla a 0°C - 10°C durante 90 minutos y se filtra a continuación. Se somete el filtrado a destilación de vapor con la instilación de 600 cc de ácido sulfúrico (50% en volumen) y se extrae el destilado por tres veces con 1000 cc de cloruro de metileno. Se seca el extracto de cloruro de metileno sobre sulfato sódico y se evapora. El 2-hidroxi-4,6-dicloro-tolueno residual, después de recristalización en hexano, funde a 51°-52°C.

- 20.

25. Se adicionan 400 cc de metanol y 85,5 cc de

- sulfato dimetílico a 79 g de 2-hidroxí-4,6-dicloro-tolueno y la mezcla obtenida se trata a gotas mientras se agita con 256,5 cc de hidróxido potásico (25% g/v). La mezcla, que se calienta hasta ebullición durante esta
5. instilación, se agita bajo reflujo durante 4 horas y a continuación se evapora. Se recoge el residuo en 600 cc de agua. Se extrae la solución acuosa tres veces con 600 cc de éter. Se lava el extracto etéreo hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora
10. bajo presión reducida. El 2-metoxi-4,6-dicloro-tolueno residual hierve a 69° - $70^{\circ}\text{C}/0,1$ Torr después de rectificación.

- Se mezclan 68,0 g de 2-metoxi-4,6-dicloro-
15. -tolueno con 235 cc de ácido acético, 446 cc de ácido clorhídrico (37 g/v) y 107 cc de formaldehído (35%). Se agita la mezcla a 70°C durante 3 horas y, después de enfriamiento, se introduce en 2000 cc de agua. Se extrae la solución acuosa por tres veces con 1000 cc de cloruro de metileno. Se lava el extracto de cloruro de
20. metileno tres veces con 1000 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-bencilo residual se purifica mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando éter de petróleo de bajo punto de ebullición para la elución. El cloruro
25. obtenido funde a 84° - 85°C después de recristalización

en hexano.

El cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-bencilo resultante se hace reaccionar a continuación con trifenilfosfina para dar cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-bencil-trifenilfosfonio.

EJEMPLO 2.

De modo análogo al descrito en el primer párrafo del ejemplo 1, haciendo reaccionar cloruro de 2,6-dibromo-4-metoxi-5-metil-bencil-trifenilfosfonio con éster etílico de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trien-1-oico puede obtenerse éster etílico de ácido 9-(2,6-dibromo-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico de punto de fusión 101°-102°C.

El cloruro de 2,6-dibromo-4-metoxi-5-metil-bencil-trifenilfosfonio utilizado como material de partida puede prepararse de modo análogo al descrito en el ejemplo 1 a partir de 2-nitro-4,6-dibromo-tolueno (punto de fusión 64°-65°C) a través de 2-amino-4,6-dibromo-tolueno (punto de fusión 85°C/0,4 Torr), 2-hidroxil-4,6-dibromo-tolueno (punto de fusión 101°-102°C) y cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-bencilo.

EJEMPLO 3.

Se disuelven 52 g de bromuro de l-etoxi-carbonil 2,6-dimetil-hepta-1,3,5-trien-7-trifenilfosfonio en 220 cc de dimetilformamida. Después de la adición

- de 21,9 g de 2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-benzaldehido, se enfría la solución hasta 10°C, se trata a gotas con una solución de 2,4 g de sodio en 60 cc de etanol absoluto y a continuación se agita a la temperatura del ambiente durante 12 horas. Se diluye a continuación la mezcla con tolueno/hexano (1:1) y se extrae con metanol/agua (60:40). Luego se evapora la solución bajo presión reducida. El éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ciclo residual funde a 99°-100°C después de purificación mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando tolueno para la elución y recristalización en benceno/hexano (50:50).
- 5.
- 10.

- El 2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-benzaldehido (punto de fusión 110°-111°C) utilizado como material de partida puede prepararse, por ejemplo, a partir de 3,5-dicloro-2-metil-fenol (punto de fusión 51°-52°C) a través de 3,5-dicloro-2-metil-anisol (punto de ebullición 76°C/0,3 Torr; $n_D^{24} = 1,5538$) y cloruro de 2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-bencilo (punto de fusión 85°-86°C).
- 15.
- 20.

EJEMPLO 4.

- Se introducen, bajo nitrógeno, 27 g de bromuro de 5-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3-metil-penta-2,4-dien-1-trifenilfosfonio en 100 cc de dimetilformamida y, mientras se enfría a 5°-10°C, se trata durante 20
- 25.

minutos con 1,75 g de una suspensión de hidruro sódico (50%) en aceite mineral. Se agita la mezcla a alrededor de 10°C durante 1 hora, luego se trata a gotas a 5^a-8^a con 7,1 g de éster etílico de ácido 3-formil-crotonico, se calienta hasta 65°C durante 2 horas, a continuación se introduce en agua helada y, después de la adición de cloruro sódico, se extrae con 100 cc de hexano. El extracto se lava con metanol/agua (6:4), se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico residual funde a 100^a-101^a después de recristalización en benceno/hexano (50:50).

El bromuro de 5-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-penta-2,4-dien-1-trifenilfosfonio utilizado como material de partida puede prepararse, por ejemplo, a partir de 3,5-dicloro-2-metil-fenol (punto de fusión 51^a-52^a) a través de 3,5-dicloro-2-metil-anisol (punto de ebullición 76°C/0,32 Torr; $n_D^{24} = 1,5538$), 3,5-dicloro-2-metil-p-anisaldehído (punto de fusión 110^a-111^a), 4-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-but-3-en-2-ona (punto de fusión 55^a-56^a), 5-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3-metil-3-hidroxi-pent-4-en-1-ina ($n_D^{24} = 1,5718$) y 5-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3-metil-penta-2,4-dien-1-ol ($n_D^{23} = 1,5661$).

EJEMPLO 5.

- Se disuelven en 750 cc de etanol 42 g de éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico. Se
5. trata la solución con 41 g de hidróxido potásico en 63 cc de agua, se calienta hasta ebullición bajo nitrógeno durante 30 minutos, se enfría, se introduce en agua y se acidifica con ácido clorhídrico. El ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-
10. -tetraen-1-oico precipitado funde a 252°-254°C.

EJEMPLO 6.

- Se disuelven 15 g de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico en 750 cc de tetrahidrofurano. Se trata la solución con 2,64 cc (0,7 mol) de tricloruro de fósforo. Después de 12 horas se concentra la mezcla hasta la mitad del volumen a 30°C bajo presión reducida y se introduce a gotas a 0°-5°C en una solución de tetrahidrofurano conteniendo 14,6 g de etilamina. Se agita
15. la mezcla a la temperatura del ambiente durante 1 hora, se introduce en una solución de cloruro sódico acuosa saturada y se extrae con cloruro de metileno. Se lava el extracto con una solución acuosa de cloruro sódico, se seca y se evapora bajo presión reducida. La etilamida
20. de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-
- 25.

-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol residual se purifica mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando éter dietílico para la elución y funde a 128^o-129^oC después de recristalización en acetato de etilo.

5. EJEMPLO 7

Se disuelve en 170 cc de tolueno 13,8 g de éster etílico de sólido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol. Se enfría la solución bajo nitrógeno mientras se agita y se trata a 0^o-2^oC con 80 cc de una solución al 20% de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno. Se agita la mezcla a 0^oC durante 30 minutos, se introduce cuidadosamente en agua y se extrae con tolueno. Se lava varias veces con agua el extracto toluénico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol residual se purifica mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando éter dietílico para la elución. El alcohol funde a 128^o-129^oC después de recristalización en benceno.

15. EJEMPLO 8.

Se disuelven 8,1 g de 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol en 100 cc de tetrahidrofurano. Después de la adición de 10 g de suspensión de hidruro sódico/aceite lavado con

- benoeno a 0°C, se trata la solución a gotas y a 0°C-20°C con 10cc de yoduro de metilo. Se agita la mezcla a 0°C durante 2 horas y luego a la temperatura del ambiente durante 12 horas, se diluye a continuación con 200 cc de tolueno y se introduce cuidadosamente en agua. Se separa la fase toluénica, se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El éter 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-metílico residual se purifica mediante adsorción sobre gel de sílice utilizando tolueno para la elución. El éter funde a 104-105°C después de recristalización en hexano.
- 5.
- 10.

EJEMPLO 9.

- Se cromatografian 15 g de éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico [mezcla cis/trans (50:50)] sobre 1,5 kg de gel de sílice (grado de actividad I) utilizando hexano/tolueno (80:20) para la elución. El éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2-cis,4-trans-6-trans,8-trans-tetraen-1-oico que puede aislarse de las primeras pruebas funde a 108-109°C después de recristalización en hexano.
- 15.
- 20.

- Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos típicos que contienen los compuestos po-
- 25.

lónicos proporcionados por este invento:

EJEMPLO A

Una composición para cápsulas puede contener los ingredientes siguientes:

Ester etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-olico	1 mg
Mezcla de cera	50,5 mg
Aceite vegetal	98,0 mg
Sal trisódica de ácido etilendiaminotetraacético	0,5 mg
Peso individual de una cápsula	<u>150,0 mg</u>
Contenido de ingrediente activo de una cápsula	1 mg

EJEMPLO B

Un ungüento conteniendo 0,1 % de ingrediente activo puede tener la composición siguiente:

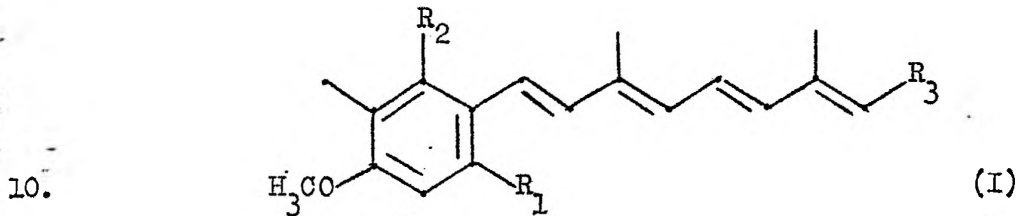
Ester etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-olico	0,1 g
Alcohol etílico	2,7 g
Lanolina	6,0 g
Vaselina	15,0 g
Agua destilada cantidad suficiente hasta	100,0 g

= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de los compuestos poliélicos de la fórmula

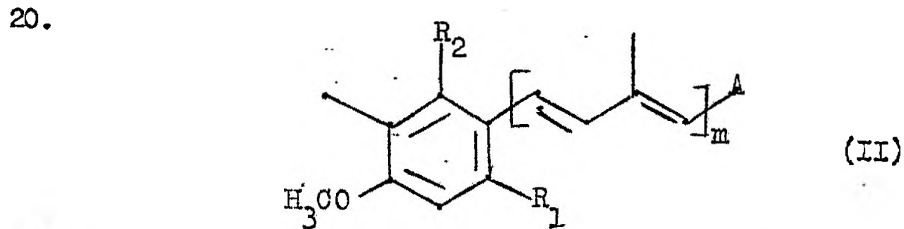


en donde

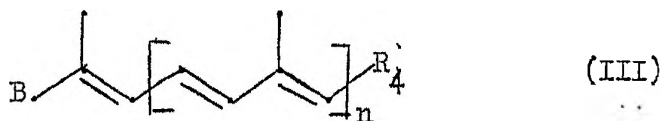
R_1 y R_2 representan, cada uno, un átomo de cloro o de bromo y

15. R_3 representa un grupo hidroximetílico, alcoximetílico, carboxílico, alcóxicarbonílico, mono(alquilo inferior)carbamoílico o di(alquilo inferior)carbamoílico,

y sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general



25. con un compuesto de la fórmula general



en donde

5. m tiene un valor de cero y
 n tiene un valor de 1 o bien
 m tiene un valor de 1 y
 n tiene un valor de cero,
 uno de los símbolos A y B representa el grupo
 10. formílico y el otro símbolo representa un grupo de triarilfosfoniometilo de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{[X]}_3 \oplus \text{Y} \ominus$, en donde X representa un grupo arílico e Y representa el anión de un ácido orgánico o inorgánico,
 15. R_1 y R_2 tienen el significado antes indicado y R_4 representa un grupo alcoximetílico, carboxílico, alcoxicarbonílico, mono(alquilo inferior)carbamoílico o di(alquilo inferior)-carbamoílico cuando B representa el
 20. grupo formílico o R_4 representa un grupo carboxílico, alcoxicarbonílico, mono(alquilo inferior)carbamoílico o di(alquilo inferior)carbamoílico cuando B representa un grupo de triarilfosfoniometílico,
 25. y, en el caso en que R_3 , en la fórmula I sea hidroximetilo,

se reduce un ácido carboxílico de la fórmula I o un éster de ácido carboxílico de la fórmula I para obtener el alcohol correspondiente de la fórmula I.

5. 2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma preferente de su realización se hace reaccionar la sal de fosfonio de la fórmula II o III con un aldehído de la fórmula III o II en presencia de un epóxido.
10. 3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque dicho epóxido es un óxido de etileno que puede estar alquil-substituido.
4. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque en calidad de epóxido se utiliza óxido de etileno u óxido de 1,2-butileno.
15. 5. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, inclusives, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.
20. 6. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 inclusives, caracterizado porque en una forma particular de realización se hace reaccionar un haluro de 2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-bencil-trifenilfosfonio con un éster alquílico de ácido 7-formil-3-metil-octa-2,4,6-trien-1-oico.
25. 7. Un procedimiento, de conformidad con la rei-

vindicación 1, caracterizado porque en particular se incluye en el proceso la etapa de convertir un compuesto de la fórmula I en donde R₃ es alcoxi-carbonilo en un compuesto de la fórmula I en donde R₃ es carboxilo.

5.

8. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque también particularmente incluye en el proceso la etapa de convertir un compuesto de la fórmula I, en donde R₃ es carboxilo, en un compuesto de la fórmula I en donde R₃ es mono(alquilo)-carbamoilo o di-(alquilo inferior)-carbamoilo.

10.

9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque del mismo modo particular se incluye en el proceso la etapa de convertir un compuesto de la fórmula I, en donde R₃ es hidroximetilo, en un compuesto de la fórmula I, en donde R₃ es alcóximetilo.

15.

10. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar bromuro de 1-etoxicarbonil-2,6-dimetilhepta-1,3,5-trien-7-trifenilfosfonio con 2,6-dicloro-4-metoxi-5-metilbenzaldehido para ofrecer el éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico.

20.

11. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar bromuro de 5-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3-metil-penta-2,4-dien-1-trifenilfosfonio con éster etílico de

25.

ácido 3-formil-crotonico para ofrecer el éster etílico de ácido 9-(2,6-dicloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,7-dimetil-nona-2,4,6,8-tetraen-1-oico.

5. 12. Procedimiento para la preparación de compuestos poliénicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 34 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 19 Diciembre de 1977

p.a.

JAIMÉ ISERN

p. p.

Firmada por JOSE F. NIETO