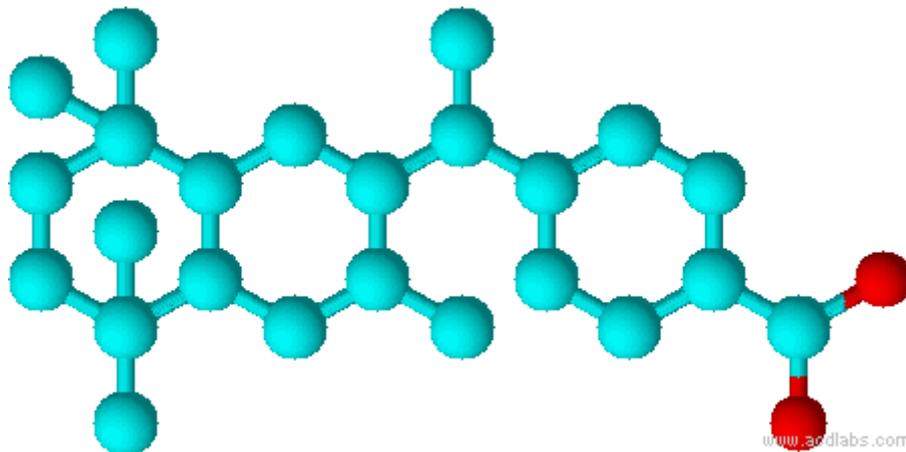


Johannes-Gutenberg Universität Mainz

Wintersemester 2011/2012

# ARZNEISTOFFDOSSIER

## BEXAROTEN



Freiname: Bexaroten

Handelsname: Targretin ®

IUPAC – Name: 4-[1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentamethyl-2-naphthalenyl)-ethenyl]benzoesäure

Erstellt von: Kira Michels, Oksana Ritzauer, Anne Sarreither

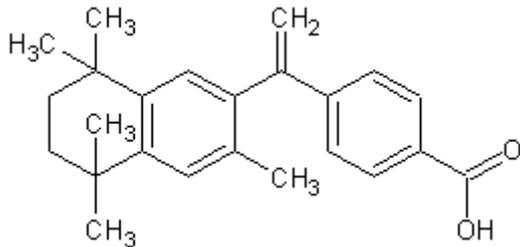
Datum der Abgabe: 29.11.2011

## Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeines .....	3
1.1 Strukturformel .....	3
1.2 Patentdaten.....	3
1.3 Physikalische Konstanten .....	3
1.4 Chiralitätsbeschreibung.....	3
2. Instrumentelle Analytik.....	4
2.1 IR-Spektrum (in KBr).....	4
2.2 H-NMR-Spektrum (400 MHz, in CDCl <sub>3</sub> ).....	4
2.3 <sup>13</sup> C NMR (100.6 MHz, in CDCl <sub>3</sub> ) .....	5
2.4 Massenspektrometrie.....	6
2.5 UV/Vis .....	6
3. Organische Reaktivitätsanalytik.....	7
3.1 Nachweis der Carbonsäure.....	7
3.2 Nachweis der Alken-Struktur.....	8
4. Synthese.....	9
5. Indikation .....	11
6. Pharmakodynamik.....	11
7. Pharmakokinetik .....	11
8. Ergänzendes .....	12
8.1 Kontraindikationen .....	12
8.2 Nebenwirkungen .....	12
8.3 Wechselwirkungen .....	13
8.4 Dosierung.....	14
9. Quellenverzeichnis .....	14

## 1. Allgemeines

### 1.1 Strukturformel



### 1.2 Patentdaten

Handelsname: Targretin®

Hersteller: Eisai Manufacturing Limited; European Knowledge Centre

Jahr des Erstpatents: 2004

Patentnummer: AU 773928

CAS-Nummer: 153559-49-0

### 1.3 Physikalische Konstanten

Molare Masse: 348,485 g·mol<sup>-1</sup>

Schmelzpunkt: 224-226 °C

Löslich in: Ethylacetat/Hexan, Dichlormethan

Toxikologische Daten: Höhere Dosen als 650mg/m<sup>2</sup>/Tag wurden noch nicht an Patienten geprüft.

### 1.4 Chiralitätsbeschreibung

Die Struktur von Bexarotene besitzt kein asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom.

## 2. Instrumentelle Analytik

### 2.1 IR-Spektrum (in KBr)

2959  $\text{cm}^{-1}$ : Aromat ( C-H )

1677  $\text{cm}^{-1}$ : Carbonylgruppe ( C=O )

1278  $\text{cm}^{-1}$ : Out-of-plane-Bande

### 2.2 H-NMR-Spektrum (400 MHz, in $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  8.05 (d,  $J=8.2$ , 2H),  $\rightarrow$  2 H-Atome in ortho-Position zur Carboxylatgruppe (-I-Effekt der Carboxylgruppe  $\rightarrow$  Entschirmung; Duplettaufspaltung durch 2 benachbarten H-Atome am Benzolring)

7.37 (d,  $J=8.2, 2\text{H}$ )  $\rightarrow$  2 H-Atome des Benzolrings in meta-Position zur Carboxylatgruppe; Duplettaufspaltung durch 2 benachbarte H-Atome am Benzolring

7.14 (s, 1H),  $\rightarrow$  H-Atom am Benzolring

7.09 (s, 1H),  $\rightarrow$  H-Atom am Benzolring

5.84 (s, 1H),  $\rightarrow$  H-Atom an der Doppelbindung

5.36 (s, 1H),  $\rightarrow$  H-Atom an der Doppelbindung

1.94(s, 3H),  $\rightarrow$  Methylgruppe am 1. Benzolring

1.70 (s, 4H),  $\rightarrow$  2 Methylengruppen am Cyclohexanring

1.32 (s, 6H),  $\rightarrow$  2 Methylgruppen am Cyclohexanring

1.29 (s, 6H).  $\rightarrow$  2 Methylgruppen am Cyclohexanring

## 2.3 $^{13}\text{C}$ NMR (100.6 MHz, in $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  172.2  $\rightarrow$  Carboxylgruppe

149.4  
146.7  
144.7  
142.6  
138.1  
132.9  
130.5  
128.3  
128.2  
126.9

$\rightarrow$  Aromaten

117.4  
105.0

$\rightarrow$  Alkengruppe

35.4  
35.4  
34.2  
34.1  
32.1  
32.1

$\rightarrow$  Methylgruppen am Cyclohexan und Methylengruppen im Cyclohexan

20.1  $\rightarrow$  Methylgruppe am Aromaten

## 2.4 Massenspektrometrie

LC-APCI-MS für  $C_{24}H_{29}O_2$

Berechnet: 349.2168

Gefunden: 349.2161.

Berechnet C: 82.72

Gefunden C: 82.59

Berechnet H: 8.10

Gefunden H: 8.01

## 2.5 UV/Vis

Absorption in Methanol:

$\lambda_{\max}$  264 nm

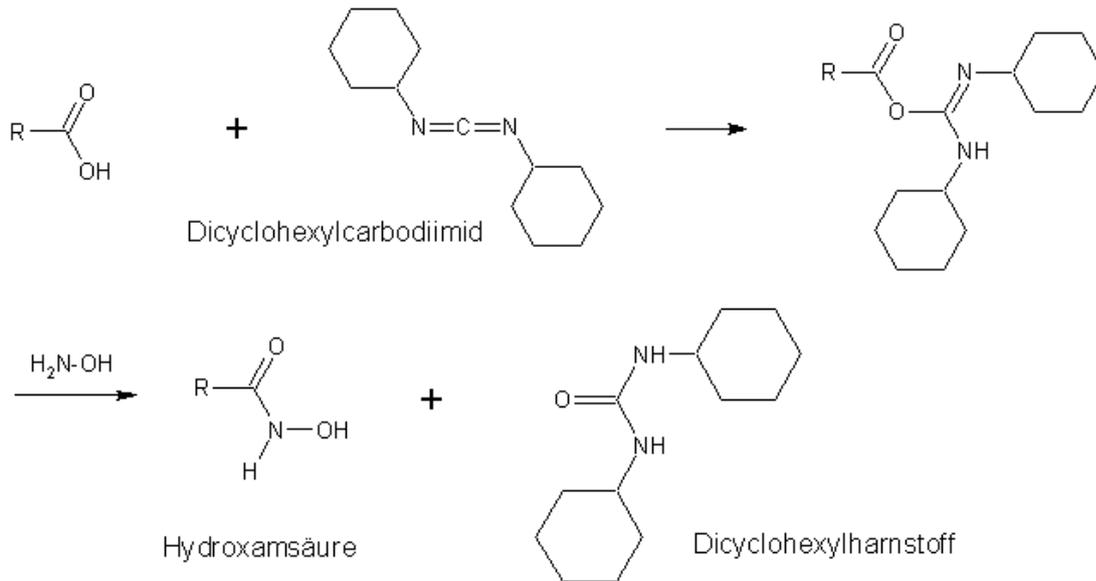
Absorptions-/Extinktionskoeffizient  $\varepsilon = 16\,400 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

### 3. Organische Reaktivitätsanalytik

#### 3.1 Nachweis der Carbonsäure

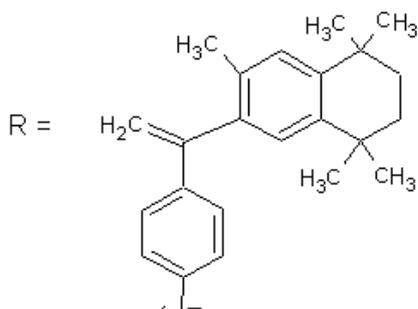
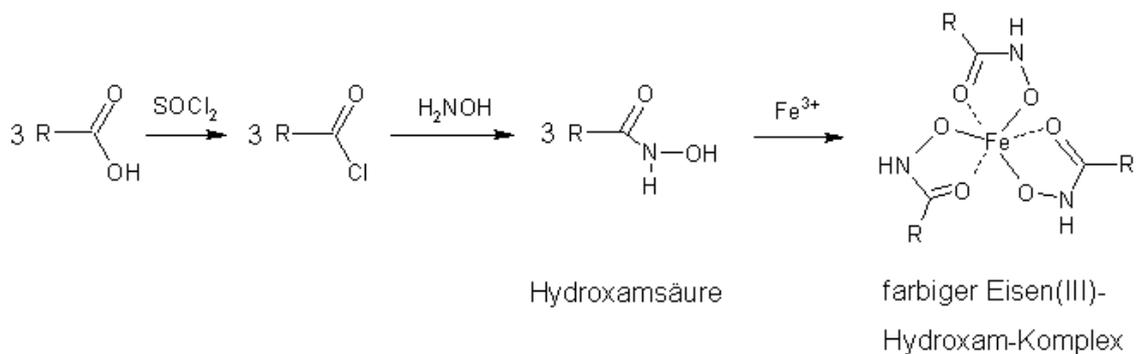
DCC-Methode: Überführung der freien Carbonsäure in Hydroxamsäure.

Nach der Reaktion der Carbonsäure mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) bildet sich ein aktiviertes Säure-Derivat (O-Acylisoharnstoff), das sich mit Hydroxylamin als N-Nucleophil zu Hydroxamsäure umsetzt.



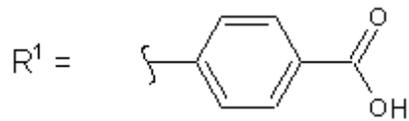
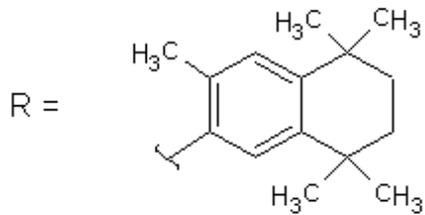
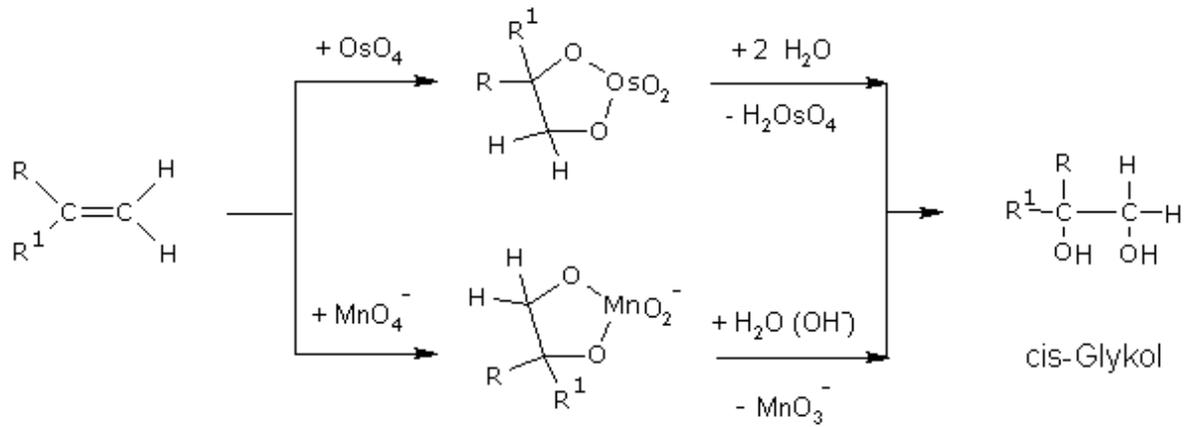
#### Hydroxamsäurereaktion

Nach der Umsetzung von Carbonsäure mit Thionylchlorid entsteht Säurechlorid, welches mit Hydroxylamin zu Hydroxamsäure umgesetzt wird. Die Hydroxamsäure ergibt weiterhin mit Eisen(III)Ionen im Alkalischen einen farbigen Komplex.



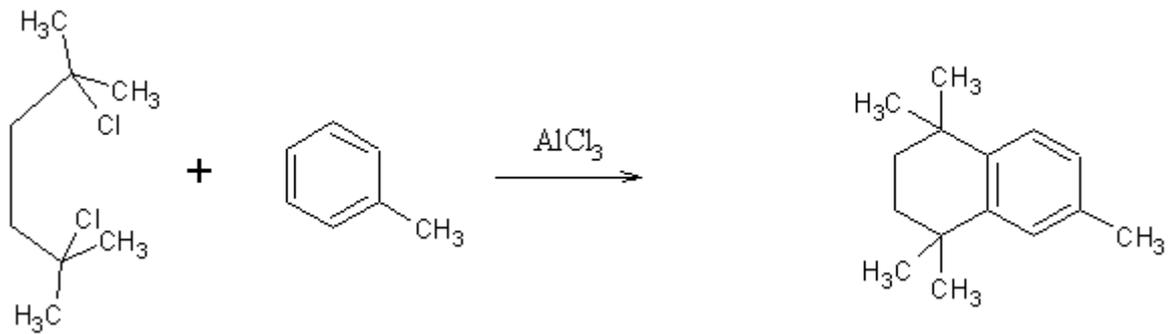
### 3.2 Nachweis der Alken-Struktur

#### Bayersche Probe

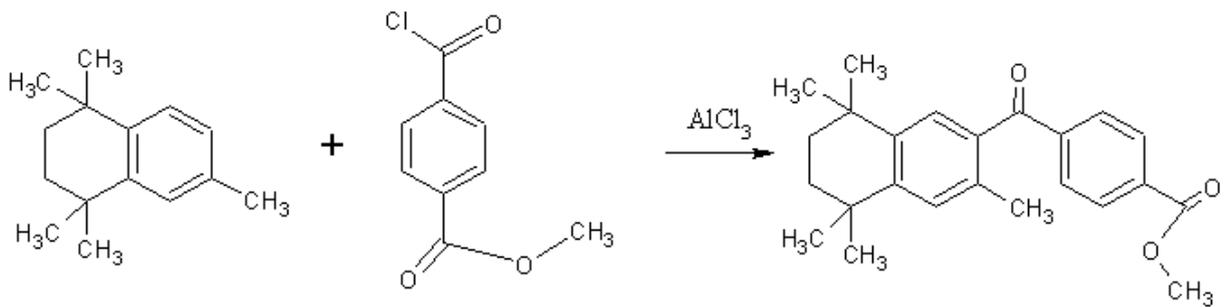


## 4. Synthese

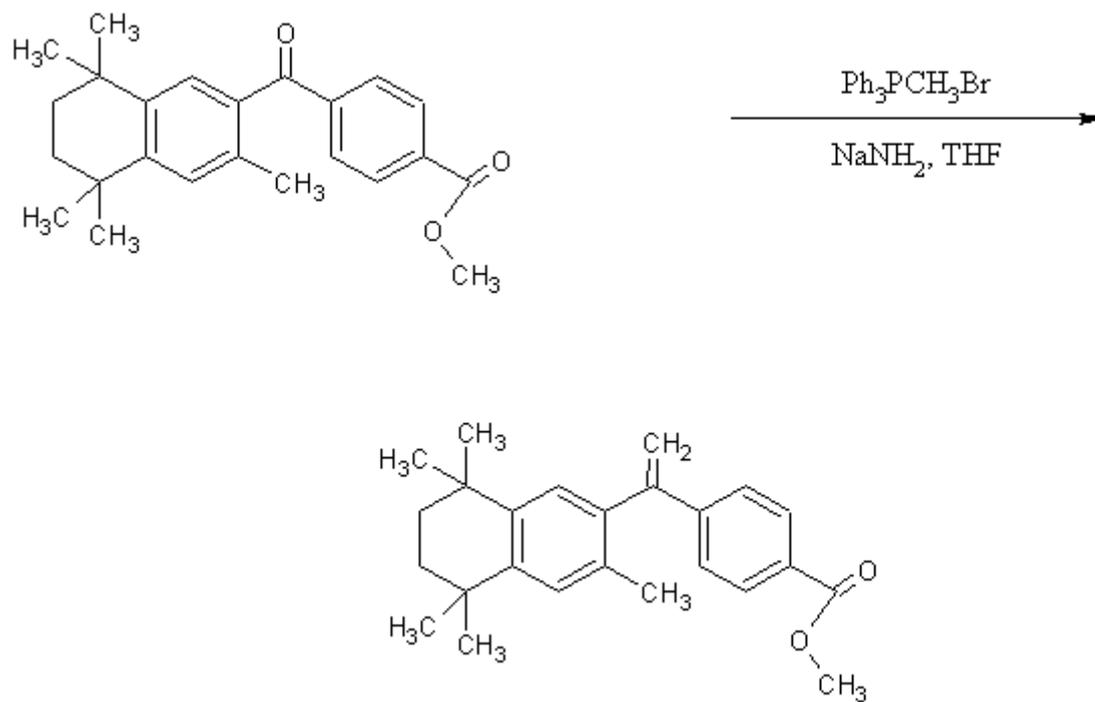
### 1. Schritt: Friedel-Crafts-Alkylierung



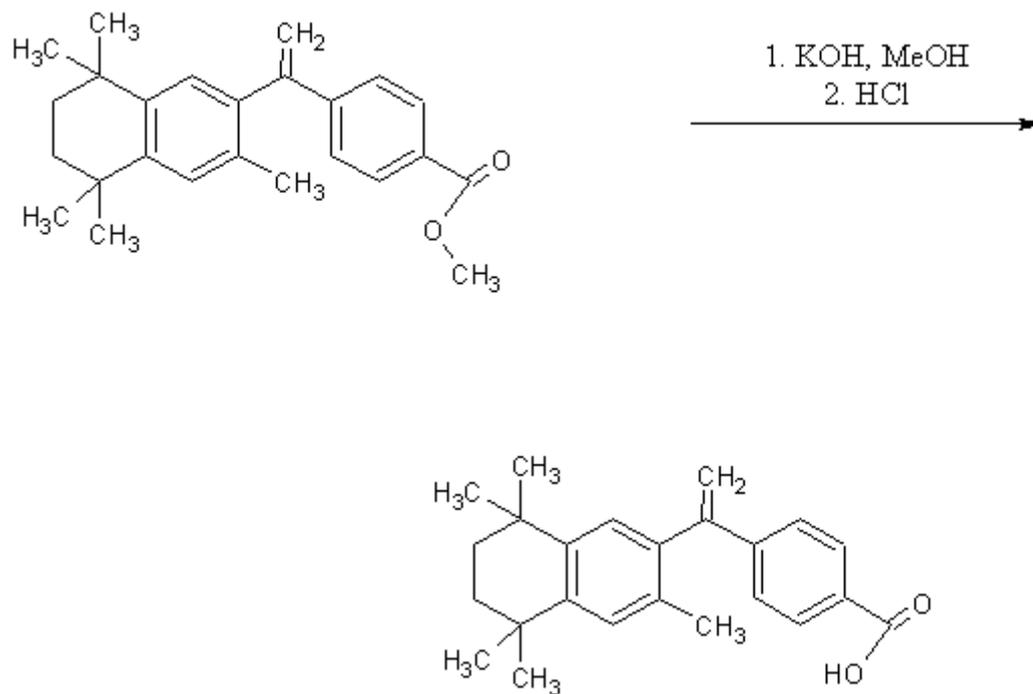
### 2. Schritt: Friedel-Crafts-Acylierung



### 3. Schritt: Wittig-Reaktion:



### 4. Schritt: Basische Esterhydrolyse



## 5. Indikation

Bexaroten wird zur Behandlung von Hautmanifestationen bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) im fortgeschrittenen Stadium, die auf mindestens eine systemische Behandlung nicht angesprochen haben, angewandt.

Beim kutanen T-Zell-Lymphom werden bestimmte Zellen des lymphatischen Systems (T-Lymphozyten) zu (bösartigen) Krebszellen und befallen die Haut. Lymphozyten sind infektionsbekämpfende weiße Blutkörperchen, die vom Knochenmark und anderen Organen des lymphatischen Gewebes produziert werden. Die T-Lymphozyten sind spezialisierte Lymphozyten, die dem körpereigenen Immunsystem dabei helfen, Bakterien und andere schädliche Fremdkörper zu bekämpfen.

## 6. Pharmakodynamik

Das Retinoid Bexaroten normalisiert wie Vitamin A Wachstum und Differenzierung von Haut- und Schleimhautzellen und senkt eine erhöhte Proliferationsrate. Vitamin A und therapeutisch verwendete Retinoide regulieren über die Bindung an die nuklearen Retinsäurerezeptoren an die Transkription von Genen, welche die Morphogenese steuern. Darüber hinaus wird die Expression einer Vielzahl weiterer Gene beeinflusst und damit die Expression z.B. von Cytokinen verändert. Wenn Retinoide fehlen, schrumpfen schleimbildende Zellen und das normale Epithel wird von atypischen kretinisierten Zellen verdrängt. Durch Eingriff in die Kreatinbildung wird zudem die Hornschicht aufgelockert und oberflächliche Zellen können leichter abgeschilfert werden.

## 7. Pharmakokinetik

Bexaroten wird im Körper zu 99% an Plasmaproteine gebunden, die Aufnahme durch Organe und Gewebe wurde noch nicht ausführlich untersucht. Der Stoffwechselweg der Glucuronidierung wird nach in-vitro Studien als der wahrscheinlichste angenommen. 6- und 7-Hydroxy-Bexaroten und 6- und 7-Oxo-Bexaroten sind die wichtigsten Metaboliten des Bexaroten im Körper. Nach Studien zu urteilen ist das Cytochrom P450 3A4 das wichtigste der Cytochrom P450 Enzyme im Stoffwechselweg des Bexaroten.

Bis zu einer Dosis von  $650\text{mg/m}^2$  verlief die Pharmakokinetik linear und die Eliminationshalbwertszeit lag zwischen einer und drei Stunden. Eine Akkumulierung findet mit großer Wahrscheinlichkeit nicht statt.

Die Elimination von Bexaroten und seiner Metaboliten findet nicht über die Nieren und den Urin statt. Die Nieren-Clearance liegt bei weniger als  $1\text{ml/min}$ .

## 8. Ergänzendes

### 8.1 Kontraindikationen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Bexaroten oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Frauen im gebärfähigen Alter ohne effektive empfängnisverhütende Maßnahmen.
- Vorgeschichte einer Pankreatitis.
- Unkontrollierte Hypercholesterinämie.
- Unkontrollierte Hypertriglyceridämie.
- Hypervitaminose A.
- Unkontrollierte Schilddrüsenerkrankungen.
- Leberinsuffizienz.
- Bestehende systemische Infektion.

### 8.2 Nebenwirkungen

Sehr häufig:

- Hyperlipidämie
- Hypothyreose
- Hypercholesterolämie
- Kopfschmerzen
- Leukopenie
- Pruritus
- Asthenie
- Hautausschlag
- Exfoliative Dermatitis
- Schmerzen

Häufig:

- hypochrome Anämie
- Lymphadenopathie
- Lymphomähnliche Reaktionen
- Störungen der Schilddrüsenfunktion
- Erhöhte SGOT, SGPT, Lactatdehydrogenase, Kreatinin
- Hypoproteinämie
- Gewichtszunahme
- Schlaflosigkeit

- Schwindelgefühl
- Hypästhesie
- Trockene Augen
- Taubheit
- Augenstörungen
- Peripheres Ödem
- Übelkeit
- Diarrhoe
- Trockener Mund
- Cheilitis
- Anorexie
- Verstopfung
- Blähungen
- Abnormale Leberfunktionstests
- Erbrechen
- Trockene Haut
- Hautstörungen
- Alopezie
- Hautulzerationen
- Akne
- Hypertrophie der Haut
- Hautknötchen
- Schwitzen
- Arthralgie
- Knochenschmerzen
- Myalgie
- Veränderter Hormonspiegel
- Schüttelfrost
- Unterleibsschmerzen
- Allergische Reaktionen
- Infektionen

### **8.3 Wechselwirkungen**

Kontrollierte Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Bexaroten wurden bisher nicht durchgeführt.

## 8.4 Dosierung

Empfohlene Anfangsdosis liegt bei 300mg/m<sup>2</sup>/Tag

Die Berechnung der Anfangsdosis entsprechend der Körperoberfläche erfolgt wie folgt:

Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Gesamte Tagesdosis (mg/Tag)
0,88-1,12	300
1,13-1,37	375
1,38-1,62	450
1,63-1,87	525
1,88-2,12	600
2,13-2,37	675
2,38-2,62	750

## 9. Quellenverzeichnis

- Scifinder Scholar
- Journal of Medicinal Chemistry, 2009, Vol. 52, No. 19
- <http://www.ema.europa.eu/>
- ABDA-Datenbank
- Kurt Eger; Reinhard Troschütz; Hermann J. Roth. 4. Auflage. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verlag. S. 2, 109, 110.
- Dr. Thomas Lemster. Skript Arzneibuchmethoden unter Einbeziehung der organischen Analytik
- Journal of Medicinal Chemistry, 1994, Vol. 37, No. 18