

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 901984 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **901984**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C323/22
C07C323/52
C07C333/02
C07D327/02**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.10.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.04.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.04.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **21.10.1988 PCT/GB1988/000912**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

22.10.1987 GB 8724799 22.10.1987 GB 8724800

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Victoria University Of Manchester, Oxford Road Manchester M13 9PL, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bruce, Malcolm John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Antrakinonisarjojen uusia yhdisteitä

Nya föreningar av antrakinonserier

Antrakinonisarjojen uusia yhdisteitä

5 Tämä keksintö koskee antrakinonisarjojen uusia yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa psoriasista.

10 On tiedetty vuosia, että antraliinina (ditranolina tai 1,8-dihydroksi-9-antronina) tunnettu yhdiste on tehokas, sillä on kuitenkin vahvoina haittapuolina se, että se aiheuttaa myös värjäytymistä ja ärsytystä. Ihon värjäytyminen häviää noin neljässä viikossa hoidon päätyttyä, mutta värjäytyminen vaikuttaa myös vuodevaatteisiin, vaatteisiin ja varusteisiin ja on siten suuri haitta käytännössä monessa mielessä, erityisesti avohoitopotilaille.

15 Ärsytys on suuri haitta, joka voi olla niin vakava, että hoito täytyy lopettaa noin 10 % potilaista, joille antraliinihoito olisi muutoin sopiva. Värjäytyminen ei ole epämiellyttävää ainoastaan potilaille, vaan sitä on myös vaikea poistaa kankaista ja kylpyhuoneen kalusteista.

20 Siten tarvitaan kipeästi hoitoainetta, jolla ei ole näitä haittoja.

Olemme havainneet, että näitä haittoja voidaan vähentää muuntelemalla antraliinimolekyylin rakennetta.

25 Siten keksintömme avulla saadaan uusia orgaanisia yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia psoriasiksen hoidossa ja jotka ovat antraliinin analogeja ja joiden molekyylissä on tiiosubstituentti.

Vaihtoehtoisesti näitä yhdisteitä voidaan kuvata 1,8-dihydroksi-9-antroneina, joiden molekyylissä on tiiosubstituentti.

30 Tiiosubstituentti voi olla läsnä antraliinimolekyylin missä tahansa asemassa, mutta on helpompi osoittaa se joissakin asemissa kuin joissakin toisissa. Siten asemat, joissa se voidaan rakentaa molekyyliin, määritetään pääasiallisesti sen mukaan, missä on helppo saada aikaan
35 reaktiivinen keskus, jonka kautta tiiosubstituentti voidaan

kiinnittää, ja siten on edullista, että se kiinnitetään yhteen tai useampaan asemista 2, 7 ja 10 antraliinirengas-systeemissä, ja erityisesti 10-asemaan.

Termillä "tiosubstituentti" tarkoitetaan tässä
 5 substituenttia, jossa on sulfidisidos (se on C-S -sidos, erityisesti C-SH -sidos), ja se ei käsitä substituentteja, joissa rikki on hapettuneessa tilassa, kuten esimerkiksi sulfoksideja, sulfoneja tai sulfonihappoja.

Tällaiset tiosubstituentit voivat olla monessa eri-
 10 laisessa muodossa. Tarkoituksenmukaisemmin se voi olla osa suurempaa ryhmää, jossa on edellä kuvattu rikkisidos, mutta se on pienenä osana rakennetta. Tämän avulla on mahdollista säätää koko molekyylin ominaisuuksia ja joissakin tapauksissa saadaan parempi stabiilius tai helpotetaan
 15 valmistamista.

Yleisesti on mahdollista valmistaa keksinnön mukaisia tuotteita eri tavoilla sen mukaan, kuinka helposti halutut lähtöaineet saadaan.

Esillä olevan keksinnön avulla saadaan menetelmä,
 20 jolla valmistetaan antraliinin analogeja, joiden molekyy-lissä on tiosubstituentti, ja menetelmä käsittää tiolin ja antraliinin, jossa on substituentti, joka on reaktiivinen tiolin suhteen, reaktion, jossa muodostuu rikin sisältävä molekyyllisidos.

Substituentti, joka on reaktiivinen tiolin suhteen
 25 muodostaen tio- (se on rikin sisältävän) sidoksen, voi olla erityisesti yhdessä tai useammassa antraliinirengas-systeemin seuraavista asemista: 2, 7 ja 10, ja erityisesti se on 10-asemassa.

Tälle menetelmälle on kaksi päämuunnelmaa. Toinen
 30 alkaa tiolista ja antraliinijohdannaisesta, jossa on substituentti, joka on reaktiivinen tiolin suhteen, niin että haluttu tuote, jossa on sulfidi (C-S-C) -sidos, saadaan suoraan. Toisessa menetelmässä käytetään antraliinijohdan-
 35 naista, jossa on reaktiivinen ryhmä ja joka saatetaan rea-

goimaan yhdisteen kanssa, jossa ei tosin itsessään ole tioliryhmää, mutta jossa on ryhmä, joka voidaan muuttaa tioryhmäksi.

Kun reaktiivinen ryhmä kiinnitetään suoraan antraliinirengassysteemin hiiliatomiin, voidaan soveltaa tätä menetelmää tehtäessä 10-substituoituja antraliinijohdannaisia, koska antraliinirenkaan nukleofiilinen substituoitio voidaan suorittaa siten, että se tapahtuu helpoiten 10-asemassa. Siten menetelmä voi alkaa 10-halogenoidusta 10-antraliinista (10-halogenoidusta 1,8-dihydroksi-9-antronista). Halogeeniatomi voi olla mikä tahansa halogeeniatomi, jonka avulla saadaan sopiva reaktiivisuusaste, joka vastaa sopivaa stabiiliutta; se on edullisesti bromi, kuten 10-bromiantraliini, mutta haluttaessa voidaan käyttää muita halogeeneja.

Tätä halogeeniatomia voidaan siten käyttää reaktiossa, jossa se saatetaan reagoimaan joko tiolin kanssa (jolloin muodostuu suoraan sulfidisidos) tai jonkin toisen yhdisteen kanssa, jossa ei tosin itsessään ole sulfidisidosta, mutta joka voidaan muuttaa lisäreaktiovaiheella sellaiseksi yhdisteeksi (jolloin muodostuu epäsuorasti sulfidisidos). Reaktiossa, jossa 10-halogenoitu antraliini reagoi tioliryhmän sisältävän yhdisteen kanssa, saadaan tuote, jossa on rikkiatomi, joka on kiinnittynyt antraliinirenkaan 10-asemaan.

Kun molekyylin rikin sisältävä osa lisätään rakentaen substituentteissa oleviin ryhmiin, eikä sitä kiinnitetä suoraan C-S -sidoksella antraliinirengassysteemin hiiliatomiin, tätä menetelmää voidaan käyttää antraliinirenkaassa olevan substituentin tietyistä asemasta riippumatta. Se on erityisesti käyttökelpoinen tehtäessä tuotteita, jotka on substituoitu antraliinirengassysteemin 2-asemasta tai 7-asemasta, mutta sen avulla voidaan tehdä myös tuotteita, jotka on substituoitu antraliinirengassysteemin 10-asemasta.

Reaktio voidaan suorittaa tavoilla, jotka ovat tunnettuja saatettaessa tioleja reagoimaan reaktiivisten halogeenin sisältävien yhdisteiden kanssa. On erityisen tarkoituksenmukaista suorittaa reaktio liuottimen, esimerkiksi halogenoidun hiilivetyliuottimen läsnäollessa. Erittäin sopiva ja tarkoituksenmukainen liuotin on dikloorimetaani, erityisesti, koska tämä on hyvä liuotin 10-bromiantraliinille. Reaktio suoritetaan yleensä helposti sekoittamalla reagoivat aineet keskenään ja sekoittamalla niitä yhdessä ympäristön lämpötilassa, joskin reaktiota voidaan joissakin tapauksissa avustaa lämmittämällä.

Keksinnön avulla saadaan myös menetelmä, jolla valmistetaan molekyylissään tiosubstituentin käsittäviä antraliininanalogeja, ja menetelmä käsittää 1,8-dihydroksi-9,10-antrakinonin, jonka molekyylissä on tiosubstituentti, pelkistämisen.

Pelkistysaine voi olla tähän tarkoitukseen mikä tahansa pelkistysaine, joka pelkistää 10-karbonyyliryhmän metyleeniksi, eli pelkistää 9,10-antrakinonirakenteen vastaavaksi 9-antronirakenteeksi ilman, että se vaikuttaa haitallisesti muuhun molekyyliin ja erityisesti ilman, että se poistaa tioryhmän rikkiä.

Esimerkkeinä sopivista reagensseista ovat tina ja kloorivetyhappo, alumiini ja rikkihappo sekä muut liukenevat metallisysteemit.

Menetelmä on erityisen käyttökelpoinen valmistettaessa yhdisteitä, joissa on substituentteja antraliini-rengassysteemin 2-asemassa tai 2- ja 7-asemissa ja päävaiheena on substituentin lisääminen rengassysteemiin.

Tämä voidaan suorittaa hyvin tarkoituksenmukaisesti kahdessa vaiheessa, jotka käsittävät seuraavaa:

- (1) lisätään allyylisubstituentti yhdisteeseen, jossa on antrakinonin hiilirengassysteemi, ja
- (2) suoritetaan tälle allyloidulle yhdisteelle kemiallinen reaktio, joka muuttaa allyylisubstituentin tio-

ryhmän käsittäväksi substituentiksi, ja muutetaan antrakinonirengassysteemi antraliinisysteemille sopivaan hapetustilaan.

5 Tässä käytetään allyylikaksoissidoksen reaktiivisuutta kiinnityskohdan saamiseksi tai tiosubstituenttiin tarvittavan rikkisidoksen muodostamiseksi, sekä jotta saataisiin hydroksiantrakinoni sopivammaksi substituentin lisäämiselle.

10 Edellä olevan vaiheen (2) kahden osan järjestys on tarkoituksenmukaisin edellä mainitulla tavalla, jolloin vältetään suorittamasta osia tavalla, joka johtaa siihen, että yksi vaihe tuhoaa aikaisemman vaiheen tulokset.

15 Tässä menetelmässä, joka perustuu allylointiin, muodostuu sellaisia antraliinijohdannaisia, joissa on vähintään kolme hiiliatomia substituentissa ja joissa on tioryhmän rikkiatomi kiinnittynyt sivuketjun hiiliatomiin.

20 Tähän menetelmään tarvitaan 2-substituoidut ja 2,7-disubstituoidut 1,8-dihydrokiantakinonit voidaan valmistaa allyloimalla 1,8-dihydroksi-9,10-antrakinoni. Tämä voidaan saada aikaan siten, että käsitellään 1,8-dihydroksi-9,10-antrakinonia allyloivalla aineella.

25 Tämän reaktion lopputuloksena antrakinonirakenne allyloituu hydroksyyli-substituenttien vieressä olevista asemista. Allylointireaktiosta saadaan ensin tuote, jossa yksi tai kummatkin 1- ja 8-hydroksiryhmistä muutetaan allyyli-eetteriryhmiksi. Allyyliryhmän siirtäminen eetterihapesta antrakinonirengasrakenteen viereiseen hiiliatomiin (2- ja 7-hiiliatomeihin, tässä järjestyksessä) voidaan sitten saada aikaan reaktiolla, joka tunnetaan pelkistävänä Claisen -atomin siirtoreaktiona.

30

Allyloivat aineet, joita voidaan käyttää tähän tarkoitukseen, ovat yhdisteitä, joissa on allyyliryhmän hiilirakenne, se on $C=C-C-$. Näillä aineilla on $C=C-C-X$ -rakenne, jossa X on reaktiivinen atomi tai ryhmä, erityisesti halogeeniatomi. Halogeeniatomi voi olla mikä tahansa

35

halogeeniatomi, jonka avulla saadaan allyloivalle aineelle sopiva reaktiivisuusaste, joka vastaa sopivaa stabiiliutta; tavallisesti se on edullisesti bromi, mutta haluttaessa se voi olla myös kloori tai jodi.

5 Yksinkertaisesti allyloiva aineyhdiste on allyylihalogenidi, esimerkiksi allyylibromidi. Voidaan käyttää myös yksinkertaisten allyyliyhdisteiden substituoituja johdannaisia, esimerkiksi sellaisia, joissa yksi tai useampi valeanssiasemista allyyliryhmässä ($C=C-C-$) ovat
10 hiilivetyryhmiä. Esimerkkeinä näistä ovat metallyylihalogenidit, joiden rakenne on $CH_2=CH(CH_3)-CH_2$ -halogeeni.

Reaktio-olosuhteet allyloinnille ovat vastaavat, kuin mitä käytetään tunnetusti muodostettaessa eetteriä fenolihydroksiyhdisteistä, esimerkiksi reaktio, jossa
15 reagoivat hydroksiyhdiste ja allyloiva aine emäksen läsnäollessa ja edullisesti myös liuottimen tai laimentimen läsnäollessa. Pelkistävä Claisen -atomin siirtoreaktio, jolla muutetaan allyyli-eetteri johdannaiseksi, jonka ant-rakinonirenkaassa on allyylisubstituentti, voidaan suorittaa siten, että käsitellään allyylieetterijohdannaisia
20 emäksisellä ditioniittiliuoksella (esimerkiksi emäksisellä natriumditioniitilla).

Allyloitaessa suoraan 1,8-dihydroksi-9,10-antrakini, saadaan tuote, jossa on dieetteriä ja monoeetteriä
25 osuuksina, jotka riippuvat käytetyistä reaktio-olosuhteista, ja mono- ja dieetteri voidaan erottaa haluttaessa. Tämä tapa, käytettäessä ylimäärin allyloivaa ainetta, on siten edullinen valmistettaessa 2,7-diallyloitua tuotetta.

Kun päätuotteena halutaan monoallyloitu tuote,
30 edullinen menetelmä on allyloida 1,8-dihydroksiantrakini, jossa yksi hydroksyyli ryhmä on suojattu esimerkiksi eetteröimällä. Tämä suojaus saadaan aikaan ryhmällä, joka voidaan poistaa helposti sen jälkeen, kun toisen hydroksyyli ryhmän allylointi on suoritettu. Tarkoituksenmukaisesti tämä voidaan tehdä käyttäen 1,8-dihydroksiantrakino-
35

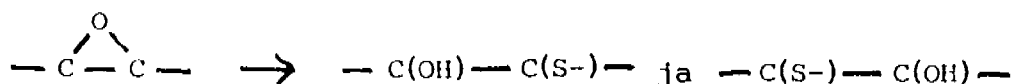
nin johdannaista, jossa yksi hydroksyyleistä on korvattu alkoksiryhmällä, tarkoituksenmukaisimmin metoksiryhmällä. Siten lähtöaineeksi tarvittava 2-allyloitu 1-hydroksi-8-alkoksi-9,10-antrakinoni, valmistettaessa 2-substituoitua antraliinia, voidaan valmistaa allyloimalla vastaava 1-hydroksi-8-alkoksi-9,10-antrakinoni vastaavalla tavalla kuin edellä kuvattiin allyloitaessa 1,8-dihydroksi-9,10-antrakinonia. Allyloidusta tuotteesta (2-allyloitu 1-hydroksi-8-alkoksi-9,10-antrakinonista) voidaan sitten poistaa alkyyliryhmä 8-hydroksiryhmän vapauttamiseksi ja 2-allyloidun 1,8-dihydroksi-9,10-antrakinonin muodostamiseksi. Tähän tarkoitukseen tarkoituksenmukaisia alkyyliryhmän poistavia reagensseja ovat etikkahapossa oleva vetybromidi ja tiolaatti (erityisesti alkyylitiolaatti, esimerkiksi natriummetyylitiolaatti), jotka ovat tarkoituksenmukaisesti dipolaarisessa aproottisessa liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa.

On erittäin tarkoituksenmukaista, että reaktiivinen ryhmä sijaitsee antraliinirengassysteemissä suuremmassa substituentissa, sillä tällöin on mahdollista muodostaa enemmän rakenteita. Esimerkiksi erilaisia reaktiivisia ryhmiä voidaan lisätä siten, että ensin muodostetaan antraliinirengassysteemi, jossa on alkyylisubstituentti ja sitten muodostetaan haluttu reaktiivinen ryhmä. Esimerkkinä tästä on alkyyliryhmän sisältävä yhdisteen käsittely reagenssilla, joka muuttaa etyleeni-kaksoissidoksen ryhmäksi, joka on reaktiivinen tiolien suhteen.

Erityisesti etyleeni-kaksoissidos voidaan saattaa reagoimaan halogeenin tai vetyhalogenidin kanssa, jolloin lisätään halogeeniatomi, ja tätä voidaan sitten käyttää siten, että se saadaan reagoimaan tiolin kanssa. Tämä additioreaktio voidaan suorittaa kemiassa tunnetulla tavalla, esimerkiksi vetybromidi-additioreaktio voidaan suorittaa liuoksessa etikkahapossa. Reaktio vetybromidin kanssa on erityisesti tarkoituksenmukainen, koska se voidaan suo-

5 rittaa 2-allyloidulla 1-hydroksi-8-alkoksi-9,10-antrakino-
lilla (joka mainittiin edellä tarkoituksenmukaisena väli-
tuottena valmistettaessa monoallyloitua tuotetta), ja näin
saadaan aikaan sekä alkyyli-ryhmän poisto että additio ety-
leeni-kaksoissidoksessa.

Toinen menetelmä on muuttaa etyleeni-kaksoissidos
epoksiryhmäksi (käsittelemällä tähän tarkoitukseen tunne-
tulla reagenssilla) ja käyttämällä sitten tätä epoksiryh-
mää saattamalla se reagoimaan tiolin kanssa, jolloin muo-
10 dostuu tioetterialkoholeja. Epoksisointi voidaan suorit-
taa kemiassa tunnetulla tavalla, esimerkiksi perhappojen
avulla. Epoksilyhdisteet saatetaan reagoimaan tiolin (RSH)
kanssa, jolloin muodostuu hydroksyloitu sulfidisubsti-
tuentti, josta voidaan saada kaksi isomeeriä - ja tavalli-
15 sesti saadaan näiden kahden seos.



20 Samalla tavoin reaktiosta, jossa reagoivat tioli (RSH) ja
bis-epoksidi - esimerkiksi sellainen, joka on saatu
epoksisoimalla 2,7-bis-allyyli-1,8-dihydroksiantrakinoni -
voidaan saada kolme isomeeristä hydroksitiotuotetta.

Kussakin edellä esitetyssä reaktiossa, jossa tarvi-
taan tiolia, tioli voi olla mikä tahansa tioli. Se voi
25 olla esimerkiksi kaavan R-SH mukainen tioli, jossa R on
hiilivetyryhmä tai substituoitu hiilivetyryhmä, joka voi
olla joko tyydyttynyt tai tyydyttymätön hiilivetyryhmä,
erityisesti alkyyli- tai alkenyyli-ryhmä, tai substituoitu
alkyyli- tai alkenyyli-ryhmä. Tällaiset hiilivetyryhmät
30 voivat olla suoraketjuisia, haaroituneita, syklisiä ja
alifaattisia, aralifaattisia tai aromaattisia luonteel-
taan. Esimerkkeinä ovat metyyli, etyyli, propyyli, fenyy-
li, bentsyyli, allyyli, metallyyli ja niiden ja johdannai-
set ja analogit. Vastaavasti R voi olla heterosyklinen
35 ryhmä tai substituoitu heterosyklinen ryhmä. Kukin näistä

voidaan substituoida, esimerkiksi halogeenilla, hydroksyyllillä jne.

Tiolille vaihtoehtoisia muotoja ovat sellaiset yhdisteet, joissa on tioliryhmä (-SH) sekä funktionaalisia ja -reaktiivisia lisäryhmiä.

- (a) merkapto-alkaanihapot ja niiden esterit;
- (b) merkapto-alkanolit ja merkapto-fenolit;
- (c) polymerkaptoyhdisteet, esim. bis-merkaptoalkaanit;
- (d) tiolit, joissa on emäksinen substituentti, esimerkiksi amino-, alkyyliamino- tai heterosykliset substituentit.

Näillä molekyyileissä olevilla funktionaalisilla lisäryhmillä (amino, karboksyyli, hydroksyyli, jne.) on se etu, että ne myötävaikuttavat yhdisteen ominaisuuksien säätöön ja käsittelyyn, erityisesti sen ioniaktiivisuusominaisuuteen, liukoisuuteen ja vastaaviin ominaisuuksiin, jotka voivat sitten myötävaikuttaa yhdisteen formulointiin ja terapeuttiseen tehokkuuteen. Siten merkapto-alkaanierit voidaan hydrolysoida ja saada vaihtoehtoinen reitti vapaalle karboksyylihappomuodolle, ja merkaptoalkanoliin ja merkapto-alkaanihappojen (ja niiden estereiden) avulla voidaan saada paikka lisäreaktiota varten. Esimerkiksi karboksyyli-ryhmä voidaan muuttaa happohalogenidiksi sen reaktiivisuuden lisäämiseksi mihin tahansa haluttuun rakenne-elementtiin sitoutumisen suhteen. Voidaan käyttää tunnettuja reagensseja, esimerkiksi oksalyylikloridi voi muuttaa karboksyylihapporyhmän happokloridiksi.

Tuotteessa voi haluttaessa olla enemmän kuin yksi rikkisidos, esimerkiksi käytettäessä polytiolia [(c) edellä] tai käytettäessä reaktiivista ryhmää tiosubstituentissa rikin lisärakenteen rakentamiseksi, tai käytettäessä bis-allyloitua johdannaista ja kehittämällä molemmat allyyliryhmät tiosubstituenttiin. Vastaavasti molekyylissä voi olla enemmän kuin yksi antraliinirengassysteemi, kuten

esimerkiksi kiinnitettäessä sidoksella kaksi (tai useampia) antraliinirengasta tiosidoksen kautta, tai kiinnittämällä sidoksella kaksi (tai useampia) antraliinirenkaita, joissa kussakin on haluttu tiosubstituentti.

5 Erittäin edullinen tiosubstituenttimuoto on sellainen, jossa on piileviä emäksisiä ominaisuuksia, se on kyky vapauttaa emäs hajoitettaessa tai hydrolyyttisesti lohkaissamalla, erityisesti jos tämä ilmenee in vivo. Tämä johtuu siitä, että antraliiniradikaaliosan uskotaan olevan tehokas aine antraliinien terapeuttisessa vaikutuksessa, ja antraliiniosan enolaattimuodon muodostamisen uskotaan olevan vastaavan antraliiniradikaalin helppo lähde. Yhtenä esimerkkinä tästä on se, että käytetään aminotiolia [(d) edellä] reaktiossa, jossa muodostuu ensimmäisen kerran antraliinijohdannainen emäsmuodossa olevana suolana, joka on stabiilimpi kuin vapaa emäsmuoto. Toinen esimerkki on yhdiste, jossa on tiokarbamaattiryhmä, joka voi jakautua, jolloin vapautuu tioli sekä myös vapaa amini (johdettu isosyanaatista, jota käytetään valmistettaessa tiokarbamaattia vastaavasta tiolistä). Amiinin, joka saa aikaan emäksiset olosuhteet, avulla voidaan siten saada antraliiniosalle sisään rakennettu emäsaktivaatiolähde. Tiokarbamaatti voidaan valmistaa käsittelemällä vapaan tioliryhmän käsittävää yhdistettä isosyanaatilla.

25 Keksintömme lisänäkökohdan avulla saadaan uusia orgaanisia yhdisteitä jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa psoriasista ja jotka ovat antraliinin analogeja ja käsittävät antraliinirengassysteemin 10-asemassa rakenteen, joka lukitsee molekyylin rakenteen ei-enoliseen muotoon, eikä isomerisoituminen enolimuuotoon ole mahdollinen.

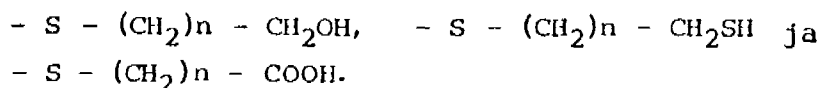
30 Erityisesti tällaisissa yhdisteissä on tiosubstituentin, joka on kiinnittynyt antraliinirenkaan 10-hiiliatomiin, rikkiatomi osana heterosyklistä rengasta.

35 Tämä molekyyliarakenteen sitominen voidaan saada aikaan muodostamalla "spiro"-johdannainen, jossa antraliin-

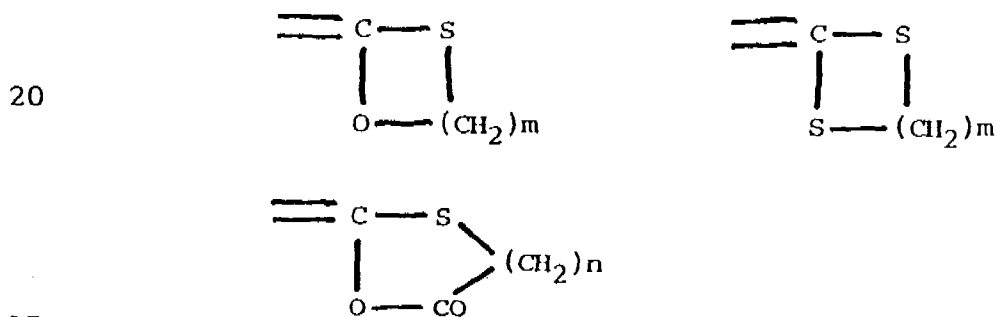
nirengassysteemin 10-hiiliatomi tulee osaksi heterosyklis-
tā rengasta, käyttäen hyväksi 10-hiiliatomin kumpaakin
valenssia, joita ei käytetä antraliinirenkaan muodostuk-
sessa.

5 Tällaiset uudet yhdisteet voidaan valmistaa hapet-
tamalla antraliinijohdannaisia, joissa on yksi vetyatomi
ja R-substituentti antraliinirengassysteemin 10-asemassa,
jossa R on substituentti, joka voidaan syklistoida takaisin
10 hiiliatomiin, jolloin muodostuu stabiili rengassysteemi,
joka käsittää antraliinirakenteen 10-hiiliatomin.

Esimerkkejä R-substituentista ovat:



15 Hapetettaessa näitä substituentteja sisältävät yhdisteet syklistoituvat, jolloin muodostuu rengassysteemi seuraavasti:



jossa n on kokonaisluku (esimerkiksi 2) ja m on kokonaisluku, joka on sama kuin $n + 1$.

Näissä yhdisteissä on rikkiatomi, joka on kiinnittynyt antraliinirengassysteemin 10-hiilessä.

30 Tämän menetelmän tarkoituksiin tarvittava tioli on yhdiste, jonka rakenne on HS-X-Y, jossa Y on reaktiivinen ryhmä, joka pystyy saamaan aikaan halutun renkaansulkemisreaktion, ja X on kahdenarvoinen sitova ryhmä.

Reaktiivinen Y-ryhmä voi tarkoituksenmukaisesti
35 olla hydroksimetyyliryhmä (CH_2OH), merkaptoryhmä (SH) tai

karboksyyliiryhmä (COOH) tai tällaisen funktionaalinen johdannainen.

Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä ovat:

- (a) merkapto-alkaanihapot ja niiden esterit;
- 5 (b) merkapto-alkanolit;
- (c) polymerkaptoyhdisteet, esim. bis-merkaptoalkaanit.

Sitovan ryhmän tulee olla sellainen, joka helpottaa halutun toisen rengassysteemin muodostumista, ja se on edullisesti polymetyleeniryhmä, esimerkiksi etyleeni- tai trimetyleeniryhmä.

Hapetusaine voi olla sellainen, joka toimii yksittäisen elektronin siirrolla, ja se voi olla orgaaninen hapetin, esimerkiksi kinoni (erityisesti 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinoni) tai epäorgaaninen hapetin, esimerkiksi neljänarvoinen kerium (Ce^{IV}).

Tähän menetelmään lähtöaineina tarvittavat yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla tioli (joka on edellä määritetyn mukainen) reagoimaan antraliinin kanssa, jossa on substituentti 10-asemassa ja joka on reaktiivinen tiolin suhteen, ja näin muodostuu rikin sisältävä molekyyli-sidos.

Siten menetelmä voi alkaa 10-halogenoidusta antraliinista (10-halogenoidusta 1,8-dihydroksi-9-antronista). Halogeeniatomi voi olla mikä tahansa halogeeniatomi, jonka avulla saadaan sopiva reaktiivisuusaste, joka vastaa koh-
tuullista stabiiliutta; se on edullisesti bromi, mutta
25 muita halogeeneja voidaan haluttaessa käyttää.

Reaktio voidaan suorittaa tavalla, joka on tunnettu
30 saatettaessa tioleja reagoimaan reaktiivisen halogeenin sisältävien yhdisteisen kanssa. On erityisen tarkoituksenmukaista suorittaa reaktio liuottimen läsnäollessa, esimerkiksi halogenoidun hiilivetyliuottimen läsnäollessa. Erittäin sopiva ja tarkoituksenmukainen liuotin on dikloorimetaani, erityisesti, koska tämä on hyvä liuotin 10-bro-
35

miantraliinille. Reaktio suoritetaan tavallisesti helposti sekoittamalla reagoivat aineen keskenään ja sekoittamalla niitä ympäristön lämpötilassa.

Käytössä keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan for-
muloida tarkoituksenmukaisimmin mihin tahansa muotoon,
joka on sopiva annettavaksi paikallisesti, esimerkiksi
voidemuotoon, esimerkiksi vaseliiniin - yksistään tai yh-
dessä apuaineiden kanssa, jotka parantavat niiden stabiiliutta tai auttavat niitä absorboitumaan ihokudokseen.

Keksintöä kuvataan, vaan ei rajoiteta, seuraavilla
esimerkeillä, joissa osat ja prosentit ovat painon mukaan,
ellei toisin ole mainittu.

Esimerkki 1

1,8-dihydroksi-10-fenyyylitio-9-antroninvalmistami-
nen

10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (3,05 g) liuo-
tettiin dikloorimetaaniin (100 ml), ja lisättiin tiofeno-
lia (1,1 ml). Punaisen-ruskeasta liuoksesta tuli kellertä-
vän vihreää, ja sitten sen annettiin olla sekoituksessa
huoneenlämpötilassa viisi tuntia.

Poistamalla liuotin, saatiin kiinteää ainetta, joka
uudelleenkiteytettiin heksaani/kloroformiseoksesta (10:1),
ja näin saatiin 1,8-dihydroksi-10-fenyyylitio-9-antronia
(2,89 g, 87 %) haalean keltaisina neulamaisina kiteinä,
sulamispiste 156 - 157 °C.

[Saadut arvot: C 71,8, H 4,2, S 9,95; Yhdisteelle $C_{20}H_{14}O_3S$
vaadittavat arvot: C 71,85, H 4,2, S 9,6 %]

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 5,43 (s, H-10), 6,75 (dd, $J_1=7,5$,
 $J_2=1,5$, H-2' + H-6), 6,90 (d, $J=7,5$, H-2 + H-7), 7,02
(d, $J=7$, H-4 + H-5), 7,13 (t, $J=7$, H-3' + H-5'), 7,34
(bt, $J=7$, H-4'), 7,51 (t, $J=7$, H-3 + H-6), 11,83 (s,
1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 1629s, 1598vs, 1483m, 1448m,
1273vs, 1215s, 750vs cm^{-1} ; ja m/z EI 334 (M^+ , 3,3), 333
[(M^+-1) $^+$, 5,1], 300 [(M-34) $^+$, 3,7], 226 [Antraliini] $^+$,

30,7], 225 [(M-SPh)⁺, 100], 198 [Antraliini-CO)⁺, 7,3], 197 [(M-SPh-CO)⁺, 38], 110 (PhSH⁺, 14,6), 109 (PhS⁺, 7,9).

Esimerkki 2

5 1,8-dihydroksi-10-etyylitio-9-antranonin valmistaminen

10 10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (3,05 g) liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml) ja lisättiin etaanitio-
lia (1 ml). Liuoksen annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa kuusi tuntia, jona aikana punaisen-ruskea liuos tuli
keltaisen-vihreäksi. Poistamalla liuotin, saatiin keltaista kiinteää ainetta, joka uudelleenkiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 1,8-dihydroksi-10-etyylitio-9-antronia
(2,63 g, 91 %) kirkkaan keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 117 - 118 °C.

15 Saadut arvot: C 67,3, H 5,1, S 11,1; Yhdisteelle C₁₆H₁₄O₃S vaadittavat arvot C 67,1, H 4,93, S 11,2 %)

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

20 delta (CDCl₃, 220 MHz) 1,01 (t, $\underline{J}$ =7,5, Me), 2,21 (q, $\underline{J}$ =7,5, -CH₂-), 5,19 (s, H-10), 6,95 (d, $\underline{J}$ =8,5, H-2 + H-7), 7,13
(d, $\underline{J}$ =7,8, H-4 + H-5), 7,53 (t, $\underline{J}$ =8, H-3 + H-6), 12,13 (s, 1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 1628s, 1600vs, 1482s, 1448s, 1274vs, 1213s, 1154m, 1972m, 836sh, 752vs 736s, 718 cm⁻¹;
ja m/z EI 286 (M⁺, 4,7), 257 [(M-Et)⁺, 1,9], 256 [(M-1-Et)⁺, 1,9], 226 [(Antraliini)⁺, 64,1], 225 [(M-SEt)⁺, 100], 198
25 [(Antraliini-CO)⁺, 15,2], 197[(M-SEt-CO)⁺, 47,4], 62 (EtSH⁺, 37,9).

Esimerkki 3

30 1,8-dihydroksi-10-heksyylitio-9-antronin valmistaminen

30 10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (91,5 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja liuokseen johdettiin
typeä 10 minuutin ajan. Sitten lisättiin 1-heksaanitioolia (0,05 ml) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kolme päivää typpi-atmosfäärissä. Poistamalla liuotin
35 saatiin keltaista tahmeaa kiinteää ainetta, joka oli 1,8-di-

5 hydroksi-10-heksyyllitio-9-antronin, 1,8-dihydroksi-10,10-diheksyyllitio-9-antronin, antraliinin ja tetrahydroksidiantronin seos, jota oli suhteessa 13:1,5:1:1,3, tässä järjestyksessä, neljän erilaisen hydroksyyli ryhmäresonanssin kokonaisluvusta nmr-spektrissä.

Seos (60 mg) erotettiin silikageeli-plc:llä, käyttäen seosta, jossa oli petroolieetteriä (kiehumispiste 40 - 60 °C) ja etyyliasetaattia (4:1).

10 Ensimmäinen erä eristettiin keltaisena öljynä (7 mg), joka saattaa olla 1,8-dihydroksi-10,10-diheksyyllitio-9-antronia.

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta (CDCl₃, 60 MHz), 0,7 - 1,5 [m, 2x-(CH₂)₄-CH₃], 2,0 - 2,3 (m, 2x-SCH₂-), 6,27 (dd, $\underline{J}_1=8$, $\underline{J}_2=1,5$, H-2 + H-7 tai H-4 + H-5), 7,5 (t, $\underline{J}=8$, H-3 + H-6), 7,77 (dd, $\underline{J}_1=8$, $\underline{J}_2=1,5$, H-4 + H-5 tai H-2 + H-7), 12,38 (s, 1-OH + 8-OH); ja $\underline{m/z}$ EI 458 (M⁺, hyvin pieni), 341 [(M-S(C₆H₁₃))⁺, 56,3], 257/(66,5), 256[(M-SC₆H₁₃)⁺, 26,4], 226 [(Antraliini)⁺, 24], 225 [(Antraliini-1)⁺, 80], 19,7 [(Antraliini-1-CO)⁺, 42,2], 20 117 [(HSC₆H₁₃)⁺, 5,6].

Toinen erä eristettiin ja uudelleenkiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin pääkomponentti, 1,8-dihydroksi-10-heksyyllitio-9-antroni (41 mg, 61 %) haalean keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 49 - 50 °C.

25 Saadut arvot: C 70,4, H 6,7, S 9,33; yhdisteelle C₂₀H₂₂O₃S vaadittavat arvot: C 70,1, H 6,5, S 9,35 %).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta (CDCl₃, 220 MHz) 0,79 (t, $\underline{J}=7$, CH₃), 1 - 1,35 [m, -(CH₂)₄-], 2,14 (t, $\underline{J}=7$, -SCH₂-), 5,17 (s, H-10), 6,93 (d, $\underline{J}=8,3$, H-2 + H-7), 7,12 (d, $\underline{J}=7,5$, H-4 + H-5), 7,53 (t, $\underline{J}=8$, H-3 + H-6), 12,14 (s, 1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 2956m, 2926s, 2855m, 1632s, 1613vs, 1600vs, 1485s, 1448vs, 1293s, 1279vs, 1221s, 1185m, 1073w, 921w, 838sh, 744s cm⁻¹; ja $\underline{m/z}$ EI 342 (M⁺, 1,3), 341 [(M-1)⁺, 1], 257 [(M-C₆H₁₃)⁺, 5,5], 256(5,5), 226 [(Antraliini)⁺, 52,3], 225

$[(M-SC_6H_{13})^+, 100], 197 [(M-SC_6H_{13}-CO)^+, 68,2], 118(6,2), 117(3,4), 85(18,7), 84(12,6).$

Kolmas erä eristettiin, jolloin saatiin 1,8-dihydroksi-9-antronia (5 mg) keltaisena kiinteänä aineena.

5 Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta ($CDCl_3$, 60 MHz) 4,24 (s, $2 \times H-10$), 6,83 (bd, $H-2 + H-4 + H-5 + H-8$), 7,45 (dd, $H-3 + H-6$), 12,19 (s, $1-OH + 8-OH$)

Esimerkki 4

10 1,8-dihydroksi-10-dodekyyli-9-antroninvalmistaminen

10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (75 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (5 ml) ja lisättiin 1-dodekaanitio-
lia (0,06 ml). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 7
15 tuntia. Poistamalla liuotin saatiin keltaista kiinteää ainetta, joka sitten uudelleenkiteytettiin absoluuttisesta etanolista, jolloin saatiin 1,8-dihydroksi-10-dodekyyli-
tio-9-antronia (89 mg, 85 %) haalean keltaisina neulamai-
sina kiteinä, sulamispiste $76^\circ C$.

20 Saadut arvot: C 73,3, H 8,2, S 7,9; yhdisteelle $C_{26}H_{34}O_3S$ vaadittavat arvot: C 73,2, H 8,05, S 7,5 %).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 0,83 (t, $\underline{J}=7$, $-CH_3$), 1 - 1,35 (m, $-(CH_2)_{10}$), 2,13 (t, $\underline{J}=7$, $-SCH_2-$), 5,14 (s, $H-10$), 6,90 (d, $\underline{J}=8,3$, $H-2 + H-7$), 7,09 (d, $\underline{J}=7,5$, $H-4 + H-5$), 7,49 (t, $\underline{J}=8$, $H-3 + H-6$), 12,1 (s, $1-OH + 8-OH$); maks. (filmi), 2919s, 2848s, 1629vs, 1610vs, 1601vs, 1484s, 1468s, 1448s, 1367m, 1277vs, 1217s, 1069w, 836sh, 750vs cm^{-1} ja m/z EI 426 ($\underline{M}^+$, 1,8), 402(1,3), 256(3,4), 226(49,7), 225(100),
30 198(9,5), 197(29,1).

Esimerkki 5

10-(karboksimeetyyli-9-antronin valmistaminen

(a) 10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (305 mg)
35 liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja lisättiin merkap-

toetikkahappoa (0,07 ml). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kolme päivää, jona aikana muodostui keltainen saostuma, joka suodatettiin pois ja uudelleenkiteytettiin absoluuttisesta etanolista, jolloin saatiin 10-(karboksime-
 5 metyyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (273 mg, 75 %) keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 151 - 152°. Saadut arvot: C 60,9, H 3,8, S 10,1 %; $\underline{M}$ =316,0410; yhdisteelle $C_{16}H_{12}O_5S$ vaadittavat arvot: C 60,75, H 3,8, S 10,1 %, $\underline{M}$ =316,0405).

10 Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 3,1 (s, $-SCH_2-$), 5,42 (s, H-10), 7,01 (d, $\underline{J}$ =8,5, H-2 + H-7), 7,14 (d, $\underline{J}$ =7,5, H-4 + H-5), 7,57 (t, $\underline{J}$ =8, H-3 + H-6), 12,12 (s, 1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 2960b, 1702s, 1629sh, 1615s, 1602vs, 1481m,
 15 1446s, 1367s, 1274vs, 1218vs, 1185s, 1071m, 919m, 834sh, 779sh, 728vs cm^{-1} ; ja $\underline{m/z}$ EI 316 ($\underline{M}^+$, 4,1), 256(14), 241(15), 240(10,8), 238(9,7), 227(15,8), 226(100), 225(82,2), 198(16,5), 197(47,4), 169(6,6), 92(28,2).

(b) 5 % natriumhydroksidiliuokseen (6 ml) johdettiin typpeä 10 minuutin ajan, sitten lisättiin 10-(metoksikarbonyylimetyyllitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (60 mg). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 10 minuuttia typ-
 20 piatmosfäärissä. Punaisen-ruskea liuos laimennettiin sitten vedellä (10 ml) ja neutraloitiin 10 % kloorivetyhappolla, jolloin muodostui tuote haalean ruskeana saostuma-
 25 na, joka uutettiin kloroformilla (15 ml). Orgaaninen kerros pestiin sitten vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatil-
 la. Poistamalla liuotin ja uudelleenkiteyttämällä jäännös etanolista, saatiin 10-(karboksime-
 30 tyyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (41,3 mg, 72 %) keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 150 - 152 °C.

Esimerkki 6

10-(karboksietyyllitio)-1,8-dihydroksi-9-antronin valmistaminen

35 (a) 10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (305 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja lisättiin 3 mer-

kaptopropionihappoa (0,09 ml). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kolme päivää, jona aikana muodostui keltainen saostuma. Tämä saostuma suodatettiin pois ja uudelleenkiteytettiin absoluuttisesta etanolista, jolloin saatiin 10-(karboksietyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (240 mg, 72,7 %) haalean keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 152 - 153 °C.

Saadut arvot: C 61,5, H 4,3, S 9,8 %; $M=330,0548$; yhdisteelle $C_{17}H_{14}O_5S$ vaadittavat arvot: C 61,8, H 4,3, S 9,7 %; $M=330,0562$).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 2,27 (t, $J=7,2$, $1 \times CH_2$), 2,48 (t, $J=7,2$, $1 \times CH_2$), 5,24 (s, H-10), 6,97 (d, $J=8,2$, H-2 + H-7), 7,13 (d, $J=7,8$, H-4 + H-5), 7,54 (t, $J=8$, H-3 + H-6), 12,13 (s, 1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 2933b, 1694m, 1659w, 1626s, 1598vs, 1482m, 1448m, 1412m, 1366sh, 1273s, 1214vs, 1155s, 1070m, 921w, 836sh, 755vs, 736s cm^{-1} ; ja m/z EI 330 (M^+ , 6,5), 256(5,8), 240(1,6), 227(7,9), 226(51,3), 225(100), 198(17,9), 197(70,6), 169(9,3), 106(27,3).

(b) 5 % natriumhydroksidiliuokseen (5 ml) johdettiin typpeä 10 minuutin ajan ja sitten siihen liuotettiin 10-(metoksikarbonyylietyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (50 mg) huoneenlämpötilassa, typpi-atmosfäärissä. Punaisenruskea liuos laimennettiin sitten välittömästi vedellä (10 ml) ja neutraloitiin 10 % kloorivetyhapolla, jolloin muodostui haluttu happo haalean ruskeana saostumana. Tuote uutettiin sitten kloroformilla (15 ml), pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Poistamalla liuotin ja uudelleenkiteyttämällä jäännös etanolista saatiin 10-(karboksietyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (33 mg, 69 %) keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 150 - 152 °C.

Esimerkki 7

10-(metoksikarbonyylimetyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronin valmistaminen

10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (100 mg) liuo-
 5 tettiin dikloorimetaaniin (7 ml) ja lisättiin tioglykol-
 laattia (0,03 ml). Punaisen-ruskea liuos tuli keltaisen-
 vihreäksi lisättäessä tiolia. Liuosta sekoitettiin hu-
 neenlämpötilassa neljä tuntia, minkä jälkeen liuotin pois-
 tettiin, jolloin saatiin haalean vihreää kiinteää ainetta
 10 (110 mg), josta saatiin heksaanista uudelleenkiteyttämisen
 jälkeen 10-(metoksikarbonyylimetyylitio)-1,8-dihydroksi-9-
 antronia (92 ml, 85 %) keltaisina neulamaaisina kiteinä,
 sulamispiste 120 - 122 °C (hajoaa).

Saadut arvot: C 61,9, H 4,3, S 9,5 %; yhdisteelle $C_{17}H_{14}O_5S$
 15 vaadittavat arvot: C 61,8, H 4,3, S 9,7 %).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 2,99 (s, $-SCH_2$), 3,59 (s, OMe), 5,35
 (s, H-10), 6,95 (d, $J=8,5$, H-2 + H-7), 7,09 (d, $J=7,5$,
 H-4 + H-5), 7,51 (t, $J=8$, H-3 + H-6), 12,08 (s,
 20 1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 3040b, 1736s, 1631s, 1612vs,
 1601vs, 1484s, 1448vs, 1369m, 1278w, 1222s, 1166m, 1073sh,
 922w, 837sh, 741s cm^{-1} ; ja m/z EI 330 (M^+ , 10,3), 257(2,8),
 256(7,6), 226(41,4), 225(100), 197(30,5), 169(3,7),
 151(10,7), 106(12,3).

25 Esimerkki 8

10-(metoksikarbonyylietyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronin valmistaminen

10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (122 mg) liuo-
 tettiin dikloorimetaaniin (8 ml) ja lisättiin 3-merkaptopro-
 30 pionaattia (0,05 ml). Punaisen-ruskea liuos tuli kel-
 taisten-vihreäksi välittömästi tiolin lisäyksen jälkeen.
 Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa viisi tuntia.
 Poistamalla liuotin ja uudelleenkiteyttämällä jäännös hek-
 saanista, saatiin tuote (107,5 mg, 78 %) keltaisina neula-
 35 maisina kiteinä, sulamispiste 92 - 94 °C (hajoaa).

Saadut arvot: C 62,9, H 4,7, S 9,4 %; yhdisteelle $C_{18}H_{16}O_5S$ vaadittavat arvot: C 62,8, H 4,7, S 9,3 %).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 2,23 (t, $\underline{J}=7$, $1 \times CH_2$), 2,50 (t, $\underline{J}=7$, $1 \times CH_2$), 3,62 (s, OMe), 5,23 (s, H-10), 6,97 (d, $\underline{J}=8,5$, H-2 + H-7), 7,13 (d, $\underline{J}=7,5$, H-4 + H-5), 7,55 (t, $\underline{J}=8$, H-3 + H-6), 12,12 (s, 1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 2997b, 1735vs, 1629s, 1612s, 1600vs, 1483s, 1450s, 1369s, 1274vs, 1213vs, 1153m, 1073sh, 838sh, 762vs, 737s cm^{-1} ; ja m/z EI 344 (M^+ , 5,4), 257(2,5), 256(2), 226(33), 225(100), 198(17,3), 197(79), 169(12,2), 168(10,4), 151(36,9), 120(3,4), 119(3,8), 88(8,5), 87(12,5).

Esimerkki 8

10-(2,3-dihydroksipropyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronin valmistaminen

10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (122 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja sitten lisättiin 3-merkaptio-1,2-propaanidiolia (0,04 ml). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia, jona aikana muodostui haalean keltainen saostuma.

Poistamalla liuotin ja uudelleenkiteyttämällä jäänös etanolista, saatiin 10-(2,3-dihydroksipropyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (104 mg, 78 %) vaalean keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 154 - 155 °C.

Saadut arviot: C 62,9, H 4,7, S 9,4 %; yhdisteelle $C_{18}H_{16}O_5S$ vaadittavat arvot: C 62,8, H 4,7, S 9,3 %).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 2,23 (t, $\underline{J}=7$, $1 \times CH_2$), 2,50 (t, $\underline{J}=7$, $1 \times CH_2$), 3,62 (s, OMe), 5,23 (s, H-10), 6,97 (d, $\underline{J}=8,5$, H-2 + H-7), 7,13 (d, $\underline{J}=7,5$, H-4 + H-5), 7,55 (t, $\underline{J}=8$, H-3 + H-6), 12,12 (s, 1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 2997b, 1735vs, 1629s, 1612s, 1600vs, 1483s, 1450s, 1369s, 1274vs, 1213vs, 1153m, 1073sh, 838sh, 762vs, 737s cm^{-1} ; ja m/z EI 344 (M^+ , 5,4), 257(2,5), 256(2), 226(33), 225(100),

198(17,3), 197(79), 169(12,2), 168(10,4), 151(36,9),
120(3,4), 119(3,8), 88(8,5), 87(12,5).

Esimerkki 9

5 10, (2,3-dihydroksipropyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronin valmistaminen

10 10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (122 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja sitten lisättiin 3-merkaptio-1,2-propaanidiolia (0,04 ml). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia, jona aikana muodostui

10 haalean keltainen saostuma.
Poistamalla liuotin ja uudelleenkiteyttämällä jäännös etanolista, saatiin 10-(2,3-dihydroksipropyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (104 mg, 78 %) vaalean keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 154 - 155 °C.

15 Saatu arvo: $\underline{M}$ =332,0707; yhdisteelle $C_{17}H_{16}O_5S$ vaadittava arvo: $\underline{M}$ =332,0718).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 1,45 - 1,90 (bs, 2'-OH + 3'-OH),
2,46 (bd, $\underline{J}$ =5, 2xH-3'), 3,30 - 3,75 (m, 2xH-1' + H-2'),
20 5,28 (s, H-10), 6,94 (d, $\underline{J}$ =8,3, H-2 + H-7), 7,13 (d, $\underline{J}$ =7,7, H-4 + H-5), 7,58 (t, $\underline{J}$ =8, H-3 + H-6), 12,1 (s, 1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 3358b, 2921b, 1629s, 1609vs, 1600vs, 1484m, 1449s, 1278vs, 1219s, 1165m, 1073m, 1026w, 924sh, 838sh, 744s cm^{-1} ; ja $\underline{m/z}$ EI 332 ($\underline{M}^+$, 1,3), 257(1),
25 256(2,6), 240(3), 227(15,1), 226(93,3), 225(39), 198(21,4), 197(37,5), 180(8,9), 152(15,8), 151(14,3), 77(25,6), 76(16,1), 75(18,3), 63(10,7), 61(41), 59(54,2), 58(18,3), 57(100).

Esimerkki 10

30 10-(2-merkaptioetyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronin valmistaminen

35 10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (75 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (5 ml) ja lisättiin 1,2-etaaniditiolia (0,05 ml, 1,1 ekvivalenttia). Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kuusi tuntia. Poistamalla liuotin

saatiin haalean vihreää kiinteää ainetta (80 mg), joka uudelleenkiteytettiin sitten etanolista, ja näin saatiin 10-(2-merkaptotyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (67 mg, 86 %) haalean keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 133 - 134 °C.

(Saadut arvot: C 59,7, H 4,4, S 19,6 %; $M=318,0369$; yhdisteelle $(C_{16}H_{14})_3S_2$ vaadittavat arvot: C 60,3, H 4,4, S 20,1 %; $M=318,0384$).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

10 delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 1,46 (t, $J=8,2$, -SH), 2,30 (dt, $J_1=8,2$, $J_2=7,5$, $-CH_2SH$), 2,46 (t, $J=7,5$, $-SCH_2$), 5,24 (s, H-10), 6,97 (d, $J=8,5$, H-2 + H-7), 7,13 (d, $J=7,8$, H-4 + H-5), 7,54 (t, $J=7,8$, H-3 + H-6), 12,12 (s, 1-OH + 8-OH): maks. (filmi), 3031b, 2562b, 1628s, 1597vs, 15
1483s, 1447s, 1365m, 1274vs, 1205vs, 1158s, 1073sh, 833, 761vs cm^{-1} ; ja m/z EI 308 (M^+ , 6), 316(3,7), 288(2,9), 287(2,7), 258(1,5), 257(3,3), 256(5,3), 227(8,3), 226(58,2), 225(100), 198(11,4), 197(39,8), 181(2,5), 180(3), 169(5,3), 168(4,5), 152(8,3), 151(15,2), 141(8,4), 20
61(12,7), 60(10,8), 49(19,1), 47(13,8).

Esimerkki 11

10-(2-hydroksietyylylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronin valmistaminen

10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (100 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (7 ml) ja lisättiin 2-merkaptetanolia (0,03 ml). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 7 tuntia, jona aikana vaalean ruskeasta liuoksesta tuli haalean vihreää. Poistamalla liuotin ja uudelleenkieteyttämällä jäännös heksaani/kloroformiseoksesta (5:1), 30
saatiin 10-(2-hydroksietyylylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (89 mg, 90 %) haalean keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 146 - 147 °C.

Saadut arvot: C 63,1, H 4,75, S 10,7; yhdisteelle $C_{16}H_{14}O_4S$ vaadittavat arvot: C 63,55, H 4,7, S 10,6 %).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta (CDCl₃, 220 MHz) 1,68 (bs, 2'-OH), 2,42 (t, $\underline{J}$ =6, 1xCH₂), 3,38 (t $\underline{J}$ =6, 1xCH₂), 5,26 (s, H-10), 6,95 (d, $\underline{J}$ =8,5, H-2 + H-7), 7,14 (d, $\underline{J}$ =7,8, H-4 + H-5), 7,53 (t, $\underline{J}$ =8, H-3 + H-6), 12,11 (s, 1-OH + 8-OH): maks. (filmi), 3364b, 1627s, 1598vs, 1481s, 1448s, 1365m, 1334m, 1272vs, 1214vs, 1155s, 1072s, 1026m, 922sh, 837sh, 804w, 752vs cm⁻¹; ja $\underline{m/z}$ EI 302 ($\underline{M}^+$, 7,4), 257 (2), 256(3,1), 240(2,9), 227(6,7), 226(48), 225(100), 198(9,2), 197(35), 169(4,3), 168(3,3), 152(6,5), 151(11,7), 78(6,9), 76(6,5), 48(10,8), 47(15,6), 46(4).

Esimerkki 12

1,2-bis-(1,8-dihydroksi-9-antron-10-yyllitio)etaanin valmistaminen

15 10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (122 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja lisättiin 1,2-etaaniditiolia (0,017 ml). Liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia, jona aikana tuote saostui. Suodattamalla ja uudelleenkiteyttämällä jäännös dietyylieetteristä saatiin 1,2-bis-(1,8-dihydroksi-9-antron-10-yyllitio)etaania (113 mg, 80 %) haalean keltaisina kiteinä, sulamispiste 186 - 187 °C.

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta (CDCl₃, 300 MHz) 2,05 (s, -SCH₂CH₂S-), 5,12 (s, 2xH-10), 6,95 [d, $\underline{J}$ =8,4, 2x(H-2 + H-7) tai 2x(H-4 + H-5)], 7,03 [d, $\underline{J}$ =7,5, 2x(H-4 + H-5 tai 2x(H-2 + H-7))], 7,50 [t, $\underline{J}$ =8, 2x(H-3 + H-6)], 12,13 (s, 2x1-OH + 2x8-OH); maks. (filmi), 3340b, 1625s, 1597vs, 1479s, 1418m, 1333m, 1269vs, 1215vs, 1153s, 1069s, 921sh, 754vs, 711s cm⁻¹; ja $\underline{m/z}$ EI 316 [(Antraliini)⁺, 13], 288(10,5), 287(14,5), 256(17), 240(17), 228(6), 227(15,5), 226(100), 198(14), 197(19,5), 180(6), 152(16,5), 139(12,5), 115(12,5), 84(20,5), 76(16), 60(24), 59(25,5), 58(9), 46(8,5), 45(31,5).

Esimerkki 13

Fenyyli-isosyanaatin lisääminen 10-(2-merkaptioetyylitio)-8-dihydroksi-9-antroniin

10-(2'-merkaptioetyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia
 5 (30 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja sitten lisättiin silikageelijauhetta (0,5 g) ja fenyyli-isosyanaattia (8 tippaa). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Suodattamalla ja poistamalla liuotin, saatiin
 10 oranssin-keltaista kiinteää ainetta (40 mg). Pesemällä tämä heksaani/kloroformiseoksella (1:1, 2 ml), saatiin N-fenyyli-S-(1,8-dihydroksi-9-antron-10yyylitioetyyli)tio-karbamaattia (33,8 mg, 82 %) keltaisina neulamaisina ki-
 teinä, sulamispiste 144 - 146 °C.
 Saadut arvot: C 62,3, H 4,4, S 14,25; yhdisteelle $C_{23}H_{19}NO_4S_2$
 15 vaaditut arvot: C 63,15, H 4,4, S 14,6 %).
 Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:
 delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 2,50 - 2,62 (m, osa AA'BB'-systeemiä³, $J_{AB} + J_{AB'} = 15$, $1 \times CH_2$), 2,80 - 2,93 (m, osa AA'BB'-systeemiä, $J_{BA} + J_{BA'} = 15$, $1 \times CH_2$), 5,28 (s, H-10), 6,95 (d,
 20 $J = 8,3$, H-2 + H-7 tai H-4 + H-5), 7,02 (bs, poistettu D_2O :lla, NH), 7,15 (d, $J = 7,7$, H-4 + H-5 tai H-2 + H-7), 7,28 - 7,45 (m, -Ph), 7,52 (t, $J = 7,9$, H-3 + H-6), 12,14 (s, 1-OH + 8-OH); delta ($CDCl_3$, 300 MHz) 2,54 - 2,64 (m, $J_{AB} + J_{AB'} = 15$, $1 \times CH_2$), 2,85 - 2,95 (m, $J_{BA} + J_{BA'} = 15$, $1 \times CH_2$),
 25 5,29 (s, H-10), 6,97 (d, $J = 8,5$, H-2 + H-7 tai H-4 + H-5), 6,99 (bs, poistettu D_2O :lla, NH), 7,17 (d, $J = 7,5$, H-4 + H-5 tai H-2 + H-7), 7,32 - 7,48 (m, -Ph), 7,53 (t, $J = 8$, H-3 + H-6), 12,20 (s, 1-OH + 8-OH); ja maks. (filmi), 3308b, 3040b, 1631s, 1599vs, 1535s, 1485s, 1445vs, 1369w,
 30 1279s, 1225s, 1157s, 1074w, 881w, 837sh, 751s, 693sh cm^{-1} ; ja m/z EI 437 (M^+ , 0,5), 318(0,8), 317(0,8), 316(4), 288(2,7), 287(2,9), 256(11), 227(33), 226(82,5), 225(62,5), 198(38), 197(64,5), 152(34), 151(32,5), 120(49), 119(100), 93(15), 92(31), 91(87), 77(22), 65(50),
 35 64(92), 63(67).

Edellä oleviin menetelmiin tarvittava 10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antroni voidaan valmistaa seuraavasti:

1,8-dihydroksi-9-antronia (17,3 g) liuotettiin hiilidisulfidiin (1,25 l) kuumentaen, ja liuosta käsiteltiin
 5 tipoittain 18,5 g:lla bromia, sekoittaen 50 °C:ssa. Liuoksen annettiin sekoittua tässä lämpötilassa yön yli, sitten se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja väkevöitiin 1/10 tilavuudestaan poistamalla liuotin alennetussa paineessa. Keltainen saostuma suodatettiin pois, kuivatettiin ja uudelleenkiteytettiin petroolieetteri (kiehumispiste 40 - 60 °C)/kloroformiseoksesta (1:1), jolloin saatiin 10-bromi-1,8-dihydroksi-9-antronia (18,1 g, 77,5 %), sulamispiste 149 - 151 °C (hajoaa). [Kirjallisuusviite, O.E. Schultz ja H.H. Schultze-Mosgau, Arch. Pharm. (Weinheim, Länsi-Saksa), 1965, 298, 273, antaa sulamispisteeksi 148 - 150 °C (hajoaa)].

Esimerkki 14

1,8-dihydroksi-9,10-antraseenidioni-10-etyleenitioketaalin valmistaminen

20 10-(2-merkaptoetyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (48,7 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja liuokseen johdettiin typpeä 10 minuutin ajan. Sitten lisättiin 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonia (34,05 mg) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 17 tuntia typpi-atmosfäärissä, jona aikana muodostui valkoinen saostuma
 25 joka oli nmr-spektroskopian, CDCl_3 :ssa, mukaan seokseksi, jossa oli (arviolta 3:1) 1,8-dihydroksi-9,10-antraseenidioni-10,10'-diantronia (δ 11,57 4xOH). Seos uutettiin kuumalla heksaanilla (20 ml). Poistamalla liuotin saatiin
 30 keltaista kiinteää ainetta (33 mg), joka uudelleenkiteytettiin sitten heksaanista, jolloin saatiin 1,8-dihydroksi-9,10-antraseenidioni-10-etyleenitioketaalia (24,8 mg, 51,5 %) keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 197 - 199 °C .

Saadut arvot: C 60,65, H 3,8, S 20,5 %; yhdisteelle $C_{16}H_{12}O_3S_2$ vaadittavat arvot: C 60,7, H 3,8, S 20,3 %).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 3,74 (s, $2 \times CH_2$), 6,94 (dd, $\underline{J}_1=8,2$, $\underline{J}_2=1,1$, H-2 + H-7 tai H-4 + H-5), 7,51 (t, $\underline{J}=8,2$, H-3 + H-6), 7,72 (dd, $\underline{J}_1=7,9$, $\underline{J}_2=1,1$, H-4 + H-5 tai H-2 + H-7), 12,57 (s, 1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 2850b, 1631vs, 1596vs, 1570m, 1478s, 1441s, 1376m, 1332m, 1296s, 1274s, 1256s, 1208s, 1168m, 1156m, 1079w, 849sh, 796sh, 750vs, 718s cm^{-1} ; ja m/z EI 316 ($\underline{M}^+$, 100), 289(15,7), 288(64,9), 287(65,6), 271(21), 257(16,9), 256(78,1), 228(17,1), 226(8,3), 200(4,9), 182(5,3), 171(7,9), 139(6,3).

Esimerkki 15

15 1,8-dihydroksi-9,10-antaseenidioni-10-etyleenihemitioketaalin valmistaminen

10-(2-hydroksietyyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia (30,2 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (5 ml) ja liuokseen johdettiin typpeä 10 minuutin ajan. Sitten lisättiin 20 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonia (22,7 mg) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 15 tuntia typpi-atmosfäärissä, jona aikana muodostui valkoinen saostuma, 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-hydrokinonia.

Suodattamalla ja poistamalla liuotin saatiin oranssin-ruskeaa kiinteää ainetta, joka uudelleenkiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 1,8-dihydroksi-9,10-antraseenidioni-10-etyleenihemitioketaalia (25 mg, 75 %) oranssin-keltaisina neulamaisina kiteinä, sulamispiste 165 - 166°C. Saadut arvot: C 64,2, H 4,05, S 10,7 %; yhdisteelle 30 $C_{16}H_{12}O_4S$ vaadittavat arvot: C 64, H 4, S 10,7 %).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

[delta ($CDCl_3$, 220 MHz) 3,37 (t, $\underline{J}=5,7$, $-OCH_2-$), 4,79 (t, $\underline{J}=5,7$] $-SCH_2-$), 6,96 (dd, $\underline{J}_1=8,5$, $\underline{J}_2=1,2$, H-2 + H-7 tai H-4 + H-5), 7,16 (dd, $\underline{J}_1=8$, $\underline{J}_2=1,2$, H-4 + H-5 tai 35 H-2 + H-7), 7,52 (t, $\underline{J}=8,2$, H-3 + H-6), 12,01 (s,

1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 3072b, 1631s, 1608vs, 1601vs, 1573m, 1476s, 1445s, 1361w, 1265vs, 1215s, 1164s, 1077sh, 816m, 766m, 745m cm^{-1} ; ja m/z EI 300 (M^+ , 8,5), 241(16,2), 240(100), 223(5,2), 212(16,5), 184(13,8), 155(4,2),
 5 138(6,4).]

Esimerkki 16

10-(karboksimeetyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronin syklisointi

10-(karboksimeetyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia
 10 (55 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (8 ml) ja liuokseen johdettiin typpeä 10 minuutin ajan. Sitten lisättiin 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonia (39,5 mg) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli typpi-atmosfäärissä, jona aikana muodostui valkoista saostumaa, joka oli
 15 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-hydrokinonia.

Liuos suodatettiin ja liuotin poistettiin suodoksesta, jolloin saatiin ruskeaa kiinteää ainetta, joka uutettiin kloroformilla (3 ml). Suodattamalla ja poistamalla liuotin, sen jälkeen kiinteä aine uutettiin kuumalla
 20 heksaanilla (3x2 ml erillä), ja näin saatiin, heksaanista kiteyttämisen jälkeen, syklisoitu tuote (46 mg, 83 %) haa-lean ruskeana kiinteänä aineena, sulamispiste 140 - 155 °C (hajoaa).

(Saatu arvo: $M=314,0276$; $C_{16}H_{10}O_5S$:lle vaadittava arvo:
 25 $M=314,0249$).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta (CDCl_3 , 220 MHz) 4,05 (s, CH_2), 7,02 (dd, $J_1=8,5$, $J_2=1$, H-2 + H-7), 7,10 (dd, $J_1=7,5$, $J_2=1$, H-4 + H-5), 7,57 (t, $J=8$, H-3 + H-6), 11,98 (s, 1-OH + 8-OH); maks. (fil-
 30 mi), 3583b, 2250b, 1766s, 1630s, 1599vs, 1573s, 1445vs, 1413s, 1275vs, 1190vs, 1168vs, 1057m, 966s, 811sh, 780sh, 723vs cm^{-1} ; ja m/z EI 314 (M^+ , 14,3), 268(11,1), 256(10,8), 242(14,4), 241(100), 240(65,8), 239(7,2), 238(23,9), 228(12,2), 212(8,7), 184(8,2).

Esimerkki 17

10-(karboksietyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronin syklisointi

10-(karboksietyylitio)-1,8-dihydroksi-9-antronia
 5 (40 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (7 ml) ja liuokseen johdettiin typpeä 10 minuutin ajan. Sitten lisättiin 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonia (27,5 mg) ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli typpiatmosfäärissä, jona aikana muodostui valkoinen saostuma, joka oli
 10 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-hydrokinonia.

Liuos suodatettiin ja liuotin poistettiin suodoksesta, jolloin saatiin ruskeaa kiinteää ainetta, josta uuttamalla kloroformilla (2 ml), suodattamalla ja poistamalla liuotin, saatiin kiinteää ainetta, joka pestiin heksaanilla (3x2 ml:n erät), jolloin saatiin tuote (32 mg, 80 %) haalean ruskeana aineena, sulamispiste 150 - 155 °C (hajoaa).

Mitatut fysikaaliset ominaisuudet:

delta (CDCl₃, 220 MHz) 2,35 (t, $\underline{J}$ =6, 1xCH₂), 3,08 (t, $\underline{J}$ =6, 1xCH₂), 7,01 (d, $\underline{J}$ =8,3, H-2 + H-7 tai H-4 + H-5), 7,06 (d, $\underline{J}$ =8,5, H-4 + H-5 tai H-2 + H-7), 7,57 (t, $\underline{J}$ =8,3, H-3 + H-6), 11,95 (s, 1-OH + 8-OH); maks. (filmi), 2915b, 2850b, 1710s, 1670vs, 1601vs, 1574s, 1463s, 1445s, 1274vs, 1208s, 1161s, 843sh, 720vs cm⁻¹; ja $\underline{m/z}$ EI 328 (M⁺, 2,1),
 20 257(1,6), 256(8), 241(19,8), 240(100), 228(4,9), 212(7,4),
 25 184(7,2).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien psoriasiksen hoidossa käyttö-
 kelpoisten tiosubstituoitujen antraliinianalogien valmis-
 5 tamiseksi, joissa tiosubstituentti on 10-asemassa, sillä
 edellytyksellä, että se ei ole 10-(2-amino-2-karboksietyy-
 li)tio, 10-bentsyyli-tio, 10-butyylitio tai 10-fenyylitio,
 t u n n e t t u siitä, että

a) tioli saatetaan reagoimaan antraliinin kanssa,
 10 jossa on tiolin suhteen reaktiivinen substituentti, tiosi-
 doksen (rikkiä sisältävän sidoksen) muodostamiseksi, tai

b) antraliinin reaktiivinen johdannainen saatetaan
 reagoimaan yhdisteen kanssa, jossa on ryhmä, joka on muu-
 tettavissa tiosubstituentiksi, ja mainittu ryhmä muute-
 15 taan tiosubstituentiksi, tai

c) 1,8-dihydroksiantrakini, jossa on tiosubstitu-
 entti, pelkistetään, tai

d) antraliinijohdannainen, jossa on yksi vetyatomi
 ja yksi substituentti R antraliinirengassysteemin 10-ase-
 20 massa, hapetetaan, jolloin R on substituentti, joka voi
 syklisoitua takaisin 10-hiiliatomiin ja muodostaa pysyvän
 rengassysteemin, joka sisältää antraliinirengassysteemin
 10-hiiliatomin, esimerkiksi substituentti, jonka kaava on
 $-S-(CH_2)_n-CH_2OH$, $-S-(CH_2)_n-CH_2SH$ tai $-S-(CH_2)_n-COOH$.

25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 10-substituoitu
 antraliini saattamalla 10-halogenoitu antraliini (erityi-
 sestä 10-bromiantraliini) reagoimaan tiolin kanssa tai
 yhdisteen kanssa, jossa on ryhmä, joka on muutettavissa
 30 tioryhmäksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että 1,8-dihydroksiantrakini,
 jonka molekyylissä on tiosubstituentti, valmistetaan 1,8-
 dihydroksiantrakininosta, jossa on allyylisubstituentti,
 35 joka on kiinnittynyt antrakininorenkaan hiileen, muutta-

mallalla allyyliryhmä reaktiiviseen muotoon (esim. lisäämällä halogeeni, vetyhalogenidi tai epoksisoimalla), sitten tioli saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jossa on ryhmä, joka on muutettavissa tiosubstituentiksi, ja sen jälkeen
 5 saatetaan tuote reagoimaan antrakinonirengassysteemin muuttamiseksi antraliinisysteemiä vastaavaan hapetustilaan.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että 1,8-dihydroksiantrakinoni, jossa on allyylisubstituentti, valmistetaan allyloimalla
 10 1,8-dihydroksiantrakinoni, jolloin toinen tai molemmat hydroksiryhmät muutetaan allyyli-eetteriryhmiksi, ja allyylisubstituentti siirretään sitten antrakinonirenkaan hiileen esimerkiksi pelkistävällä Claisen -atomin siirto-
 15 reaktiolla.

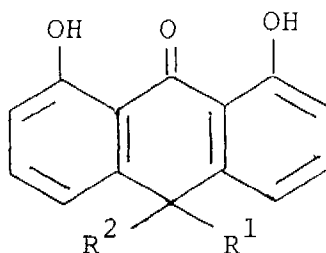
5. Patenttivaatimusten 3 tai 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että 1,8-dihydroksiantrakinonia käytetään muodossa, jossa yksi hydroksyyli ryhmä on suojattu ryhmällä, joka voidaan helposti poistaa sen jälkeen,
 20 kun toisen hydroksyyli ryhmän allylointi on suoritettu, esimerkiksi käyttäen 1-hydroksi-8-alkoksiantrakinonia ja poistamalla alkyyli ryhmä syntyvästä alkoksiyhdisteestä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jonka
 25 antraliinirengassysteemin 10-asemassa on rakenne, joka lukitsee molekyylin rakenteen ei-enolimuotoon, ja edullisesti "spiro"-johdannainen, jossa antraliinirenkaan 10-hiiliatomi on osa heterosyklistä rengasta, joka on muodostettu käyttäen hyväksi kumpaakin 10-hiiliatomin valenssia,
 30 joita ei ole käytetty antraliinirengassysteemissä, ja rikkiatomia, joka on kiinnittynyt antraliinirenkaan 10-hiiliatomiin.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa
 35 tiosubstituentti on antraliinirenkaan 10-asemassa ja jonka

rakenne on

5



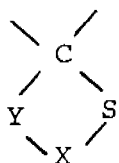
jossa R^1 on -SR -substituentti, jossa R on

- 10 (a) alkyyliryhmä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia; tai
 (b) alkyyliryhmä, jossa on 5 - 12 hiiliatomia; tai
 (c) alkyyliryhmä, jossa on 1 - 12 hiiliatomia, jotka on substituoitu yhdellä tai useammalla seuraavista ryhmistä: -COOH (tai sen esteri), -OH, -SH tai tiokarbamaattiryhmä, esimerkiksi -S.CO.NH.fenyyli; tai
 15 (d) substituoitu aryyliiryhmä; tai
 (e) substituoitu tai substituoimaton heterosyklinen ryhmä; ja

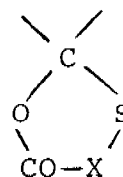
R^2 on vety tai R^1 (jossa tapauksessa siinä olevat kaksi
 20 R-ryhmää voivat olla samoja tai erilaisia);
 tai

R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä antraliinirenkaan 10-asemassa olevan hiilen kanssa ryhmän, jolla on seuraava rakenne

25



tai



30 jossa Y on happiatomi (O) tai rikkiatomi (S), ja X on sitova ryhmä, esimerkiksi metyleeni tai polymetyleeniryhmä, erityisesti -CH₂- tai -(CH₂)₂-.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
 35 1,8-dihydroksi-10-etyylitio-9-antroni;

- 1,8-dihydroksi-10-heksyylitio-9-antroni;
 1,8-dihydroksi-10-dodekyylitio-9-antroni;
 1,8-dihydroksi-10-karboksimetyylitio-9-antroni;
 1,8-dihydroksi-10-karboksietyylitio-9-antroni;
 5 1,8-dihydroksi-10-metoksikarbonyylimetyylitio-9-antroni;
 1,8-dihydroksi-10-metoksikarbonyylietyylitio-9-antroni;
 1,8-dihydroksi-10-(2,3-dihydroksipropyli)tio-9-antroni;
 1,8-dihydroksi-10-(2-merkaptioetyyli)tio-9-antroni;
 1,8-dihydroksi-10-(2-hydroksietyyli)tio-9-antroni;
 10 1,8-dihydroksi-10,10-diheksyylitio-9-antroni;
 1,2-bis-(1,8-dihydroksi-9-antron-10-yylitio)etaani;
 N-fenyyli-S-(1,8-dihydroksi-9-antron-10-yylietyyli)tiokarbamaatti;
 1,8-dihydroksi-9,10-antraseenidioni-10-etyleenitioketaali;
 15 1,8-dihydroksi-9,10-antraseenidioni-10-etyleenihemitioke-
 taali;
 syklisoitu tuote, joka on valmistettu hapettamalla
 1,8-dihydroksi-10-karboksimetyylitio-9-antroni (spiro[3-
 tia-gamma-butyrolaktoni-4,10-1',8'-dihydroksi-9'-antro-
 20 ni]); tai
 syklisoitu tuote, joka on valmistettu hapettamalla 1,8-
 dihydroksi-10-karboksietyylitio-9-antroni (spiro[4-tia-
 delta-valerolaktoni-5,10-1',8'-dihydroksi-9'-antroni]).

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, vid behandling av psoriasis användbara tiosubstituerade antralinanaloger, vari tiosubstituenten befinner sig i 10-positionen, förutsatt att den ej utgörs av 10-(2-amino-2-karboxietyl)tio, 10-bensyltio, 10-butylytio eller 10-fenyltio, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en tiol omsätts med antralin, vilken i förhållande till tiolinen har en reaktiv substituent, för bildande av en tiobindning (en svavelinnehållande bindning), eller

b) ett reaktivt derivat av antralin omsätts med en förening, vilken innehåller en grupp, som kan omvandlas till en tiosubstituent, och nämnda grupp omvandlas till en tiosubstituent, eller

c) 1,8-dihydroxiantrakinon, som innehåller en tiosubstituent, reduceras, eller

d) ett antralinderivat, som innehåller en väteatom och en substituent R i antralinringsystemets 10-position, oxideras, varvid R är en substituent, som kan recykleras till 10-kolatomen och bilda ett konstant ringsystem, som innehåller antralinringsystemets 10-kolatomen, exempelvis en substituent, med formeln $-S-(CH_2)_n-CH_2OH$, $-S-(CH_2)_n-CH_2SH$ eller $-S-(CH_2)_n-COOH$.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 10-substituerat antralin genom omsättning av 10-halogenerat antralin (företrädesvis 10-bromantralin) med en tiol eller en förening, vilken innehåller en grupp, som kan omvandlas till en tiogrupp.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,8-dihydroxiantrakinon med en tiosubstituent i molekylen, framställs av 1,8-dihydroxiantrakinon, som innehåller en allylsubstituent, vilken

bundits vid kolet i antrakinonringen genom omvandling av allylgruppen till reaktiv form (t.ex. genom tillsättning av halogen, vätehalogenid eller genom epoxylering), varefter tiolen omsätts med en förening, som innehåller en
 5 grupp, vilken kan omvandlas till en tiosubstituent, och därefter omsätts produkten för överföring av antrakinon-ringsystemet i ett antralinsystemet motsvarande oxidationstillstånd.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
 10 t e c k n a t därav, att 1,8-dihydroxiantrakinon, som innehåller en allylsubstituent, framställs genom allylering av 1,8-dihydroxiantrakinon, varvid den ena eller bägge hydroxigrupperna omvandlas till allyl-etergrupper, och allylsubstituenten överförs därefter till antrakinon-
 15 ringens kol, exempelvis medelst en reducerande Claisen-atom återföringsreaktion.

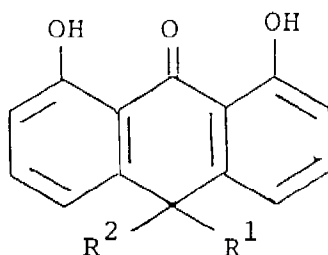
5. Förfarande enligt patentkravet 3 eller 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,8-dihydroxiantrakinon används i en form, vari en hydroxylgrupp skyddas med
 20 en grupp, som lätt kan avlägsnas, när allyleringen av den andra hydroxylgruppen utförts, t.ex. medelst användning av 1-hydroxi-8-alkoxiantrakinon och avlägsnande av alkylgruppen ur den uppkomna alkoxiföreningen.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 25 t e c k n a t därav, att man framställer en förening, vars antralinringsystem i 10-positionen innehåller en struktur, som låser molekylstrukturen i icke-enolform, och företrädesvis ett "spiro"-derivat, vari antralinringens 10-kolatom utgör en del av en heterocyklisk ring som bil-
 30 dats medelst tillgodogörande av 10-kolatomens vardera valenser, vilka icke använts i antralinringsystemet, och en svavelatom, som bundits vid antralinringens 10-kolatom.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
 t e c k n a t därav, att man framställer en förening,
 35 vari tiosubstituenten står i antralinringens 10-position

och vilken har struktur

5



vari R^1 är en -SR-substituent, vari R är

10

(a) en alkylgrupp med 1 - 3 kolatomer; eller

(b) en alkylgrupp med 5 - 12 kolatomer; eller

(c) en alkylgrupp med 1 - 12 kolatomer, som substituerats med en eller flera av följande grupper: -COOH (eller en ester därav), -OH, -SH eller en tiokarbamatgrupp,

15

t.ex. -S.CO.NH-fenyl; eller

(d) en substituerad arylgrupp; eller

(e) en substituerad eller osubstituerad heterocyklisk grupp; och

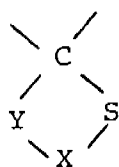
R^2 är väte eller R^1 (i vilket fall de däri ingående två

20

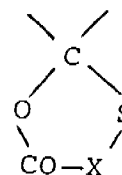
R-grupperna kan vara identiska eller olika); eller

R^1 och R^2 bildar tillsammans med kolet i antralinringens 10-position en grupp med följande struktur

25



eller



vari Y är en syreatom (O) eller en svavelatom (S), och X är en bindande grupp, t.ex. en metylen- eller polymetylen-grupp, företrädesvis -CH₂- eller -(CH₂)₂-.

30

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer

1,8-dihydroxi-10-etyltio-9-antron;

35

1,8-dihydroxi-10-hexyltio-9-antron;

- 1,8-dihydroxi-10-dodekyltio-9-antron;
 1,8-dihydroxi-10-karboximetyltio-9-antron;
 1,8-dihydroxi-10-karboxietyltio-9-antron;
 1,8-dihydroxi-10-metoxikarbonylmetyltio-9-antron;
 5 1,8-dihydroxi-10-metoxikarbonyletyltio-9-antron;
 1,8-dihydroxi-10-(2,3-dihydroxietyl)tio-9-antron;
 1,8-dihydroxi-10-(2-merkaptetyl)tio-9-antron;
 1,8-dihydroxi-10-(2-hydroxietyl)tio-9-antron;
 1,8-dihydroxi-10,10-dihexyltio-9-antron;
 10 1,2-bis-(1,8-dihydroxi-9-antron-10-yltio)etan;
 N-fenyl-S-(1,8-dihydroxi-9-antron-19-yletyl)tiokarbamat;
 1,8-dihydroxi-9,10-antracendion-10-etylentioaketal;
 1,8-dihydroxi-9,10-antracendion-10-etylenhemitioaketal;
 en cykliserad produkt, framställd genom oxidering av 1,8-
 15 dihydroxi-10-karboximetyltio-9-antron(spiro[3-tiagammabutyrolakton-4,10-1',8'-dihydroxi-9'-antron]); eller
 en cykliserad produkt, framställd genom oxidering av 1,8-
 dihydroxi-10-karboxietyltio-9-antron (spiro[4-tiadeltavalerolakton-5,10-1',8'-dihydroxi-9'-antron]).

TUTKIMUSRAPORTTI

[illegible]

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA,
HAKUSANAT YM.)

Chemical Abstracts, Vol 106 (1987), 138061j

HELSINKI

11.5.93

PÄIVÄYS

L. Helle

ALLEKIRJOITUS