



(19)

REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer:

AT 407 957 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2739/88
(22) Anmeldetag: 08.11.1988
(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.2000
(45) Ausgabetag: 25.07.2001

(51) Int. Cl.⁷: A61K 31/365

A61K 9/06, 9/08, 9/10, A61P 17/00

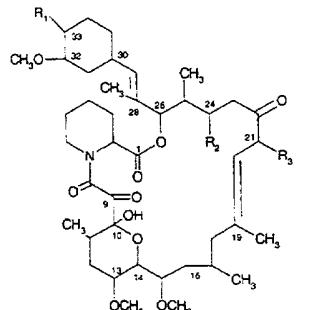
(30) Priorität:
17.12.1987 DE 3742805 beansprucht.
(56) Entgegenhaltungen:
EP 0184162A2
T. KINO ET AL., J. OF ANTIBIOTICS, VOL. XL, NO.
9
R.D. ALDRIDGE ET AL., CLIN. EXP. IMMUNOL.
(1985)
AT 400808B

(73) Patentinhaber:
NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.
A-1235 WIEN (AT).

(54) NEUE VERWENDUNG VON 11,28-DIOXA-4-AZATRICYCLO(22.3.1.04,9)OCTACOS-18-EN-DERIVATEN UND SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

(57) Neue Verwendung von Verbindungen der Formel

zur topischen Behandlung von entzündlichen und hyperproliferativen Hauterkrankungen, z.B. atopischer Dermatitis und Kontakt-Dermatitis, mit Ausnahme von Psoriasis.

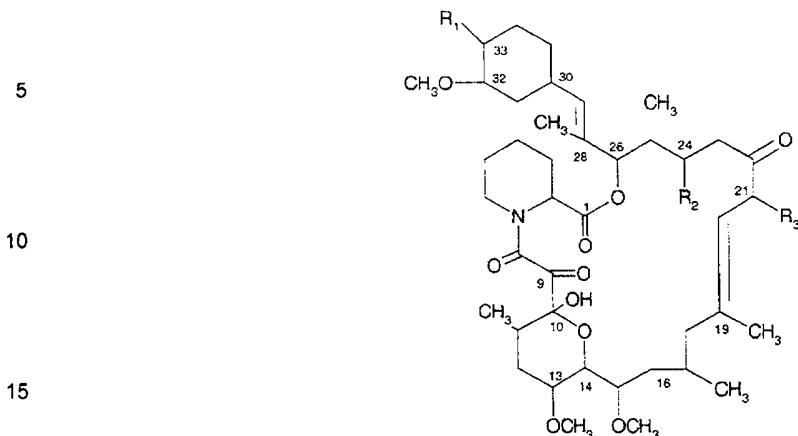


worin

R₁ für eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe,
R₂ für Wasserstoff oder eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe, und
R₃ für Methyl, Ethyl, Propyl oder Allyl,
stehen, z.B. in freier Form oder in Salzform,

AT 407 957 B

Die Erfindung betrifft eine neue Verwendung von Verbindungen der Formel



worin

R₁ für eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe,

R₂ für Wasserstoff oder eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe, und

R₃ für Methyl, Ethyl, Propyl oder Allyl,

stehen, z.B. in freier Form oder in Salzform,

zur topischen Behandlung von entzündlichen und hyperproliferativen Hauterkrankungen, z.B. von atopischer Dermatitis und Kontakt-Dermatitis, mit Ausnahme von Psoriasis.

Die Verbindungen der Formel I, deren Herstellung sowie ihre immunosuppressive und antimikrobielle Wirkung sind z.B. in Fujisava EP 184 162 beschrieben.

Es wurde nun gefunden, dass die Verbindungen der Formel I weitere interessante pharmakologische Eigenschaften besitzen und daher für weitere Verwendungen als Heilmittel geeignet sind.

Es ist bekannt und in der Literatur wiederholt berichtet, dass Cyclosporin A (Sandimmun^R), ein hochwirksames immunosuppressives Mittel, bei topischer Applikation gegen Psoriasis praktisch keine Wirkung zeigt (z.B. *Lancet* [1987] 806; *J. Invest. Dermatol.* 90, [1988] 251). Bei Kontaktallergien von Tieren ist Cyclosporin A nur bei Mäusen und Meerschweinchen nach topischer Applikation von mindestens 0,1%igen Bereitungen wirksam, nicht aber am Schwein, bei dem Cyclosporin in Bereitungen bis zu 5% ohne Wirkung ist.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die Verbindungen der Formel I ausgezeichnete topische Aktivität besitzen. So üben sie bei Schweinen bei topischer Anwendung eine ausgezeichnete Wirkung gegen eine DNFB-Kontaktallergie aus. In Mäusen mit einer Oxazolon-Allergie ergibt sich im Vergleich mit Cyclosporin A eine mindestens 25fache Überlegenheit. Zusätzlich zeigen die Verbindungen der Formel I bei topischer Applikation auch in Tiermodellen von Dermatitis durch Irritantien einen entzündungshemmenden Effekt. Dies deutet auf eine allgemeine antiinflammatorische Wirkung bei epikutaler Anwendung hin. In Einklang damit stehen Ergebnisse von in vitro Untersuchungen: Die Hemmung der TPA-induzierten PGE₂-Freisetzung aus Makrophagen, sowie die Hemmung des FMLP- bzw. Calciumionophor A23187-stimulierten "oxidative burst" von humanen neutrophilen polymorphekernigen Leukozyten. Weiters zeigen die Verbindungen der Formel I überraschend auch eine Hemmung der Proliferation von Humankeratinozyten in Zellkulturen.

Die Verbindungen der Formel I in freier Form oder in pharmakologisch verträglicher Salzform sind daher für die Therapie von entzündlichen und hyperproliferativen Hauterkrankungen, z.B. von atopischer Dermatitis und Kontakt-Dermatitis, mit Ausnahme von Psoriasis, geeignet.

Diese Wirkungen sind aus folgenden Tests ersichtlich:

50 1. Prüfung der Wirksamkeit nach topischer Applikation an Modellen der allergisch bedingten Kontaktdermatitis (DTH-Reaktion):

1.1. Oxazolon-Allergie/Maus:

Zur Sensibilisierung werden Mäusen 10 µl einer Oxazolonlösung (2%ig) auf die venterale Bauchhaut aufgetragen. 8 Tage danach erfolgt eine Zweitexposition mit 10 µl einer 2%igen Oxa-

zololösung, die auf die periphere Innenfläche der rechten Ohrmuschel aufgetragen werden. 20 Minuten und 2 Stunden nach dem Auslösen der Challenge-Reaktion durch die Zweitexposition wird die Testlösung auf die Stelle der Zweitexposition aufgebracht. Die Beurteilung der Entzündungshemmung durch die Testsubstanz erfolgt im Vergleich zu einer unbehandelten Gruppe, die nur mit dem Lösungsmittel der Testsubstanz behandelt wird. 24 Stunden nach der Zweitexposition werden die Tiere getötet und die abgesetzten Ohrmuscheln gewogen. Die Differenz aus beiden Ohrmuschel-Gewichten wird zur Auswertung verwendet, indem die einzelnen Differenzen der Testgruppen und der Lösungsmittelkontrolle statistisch (Einfache Varianzanalyse mit nachfolgendem Dunnet-Test bei Normalverteilung, andernfalls mit dem Kruskal-Wallis' H-Test und Wilcoxon-Mann-Whitney's U-Test) verglichen werden. Die Wirkung der Testsubstanz wird aufgrund der Mittelwerte in % angegeben.

In der Tabelle 1 sind die Versuchsergebnisse in diesem Modell für Verbindungen der Formel I und Cyclosporin A angegeben. Als Lösungsmittel im Test wird Ethanol verwendet.

15

Tabelle 1

	Substanz	% Wirkstoffkonzentration	% Hemmung
20	A	0,13	65
		0,01	65
		0,005	52
		0,002	38
		0,0005	35
25	B	0,005	60
30	F	0,01	53
	G	0,01	32
35	Cyclosporin A	0,4	71
		0,13	56
		0,04	28
		0,01	15

1.2 DNFB-Allergie/Schwein:

Die Vervendung von Dinitrofluorbenzol (DNFB) oder Dinitrochlorbenzol (DNCB) zur Induktion einer Kontaktallergie ist ein klassisches experimentelles Verfahren, das auch beim Menschen angewendet wird (P.S. Friedmann, C. Moss in Maibach, Lowe, edit., *Models in Dermatology*, Vol. 2, 275-281, Karger-Basel). Wegen der Ähnlichkeit von Schweine- und Humanhaut wurde ein entsprechendes Modell zur topischen Prüfung von Substanzen auch am Schwein aufgebaut. Am 1. und 3. Versuchstag werden jeweils 100 µl einer 10%igen DNFB-Bereitung auf die Innenfläche des rechten bzw. linken Oberschenkel aufgebracht. Am 14. Versuchstag werden jedem Schwein rechts und links am Rücken kreisförmige Stellen mit einem Durchmesser von 5 cm (8 pro Schwein) markiert und darauf jeweils 150 µl einer 0,5%igen DNFB-Bereitung aufgetragen. Die Prüfung der Testsubstanzen erfolgt entweder in Form galenischer Bereitungen oder als Lösungen. Die Substanzträger werden als Placebo-Kontrollen in jedem Versuch mitgeführt.

Die Behandlung erfolgt durch viermaliges schonungsvolles Auftragen der Testbereitungen (erstmals 30 Minuten, dann 6, 24 und 32 Stunden nach der Auslösung der Challenge-Reaktion). Vor jeder Behandlung werden die Testareale nach Rötung, Schwellung und Konsistenz beurteilt. Die Färbung der Testfelder wird anschliessend mit einem Reflektometer quantitativ bestimmt, wo-

55

bei die Teststellen wiederholt vermessen werden. Aus den Messdaten Helligkeit (L^*) und Sättigung (C^*) wird der "Erytheminindex" für jede Messung nach folgender Formel errechnet: $100 - L^* \times C^*$. Der mittlere Erytheminindex dient der Wirksamkeitsbestimmung nach der Formel:

$$5 \quad \% \text{ Hemmung} (24, 32, 48, 56 \text{ Std.}) = 100 - \frac{\Delta \text{ Placebo} - \Delta \text{ Testbereitung}}{\Delta \text{ Placebo}}$$

Δ : Differenz zum Ausgangswert.

10 Die klinische Befundung der Teststellen ergibt deutliche Unterschiede zwischen den Stellen, die mit Placebo bzw. Wirkstoff behandelt werden. Während placebobehandelte Stellen diffus kirschrote, beetartig erhabene, indurierte Areale bildeten, sind mit Verbindung A in 5%iger Bereitung (Lösung in 15% Dimethylacetamid, 42.5% Ethanol und 42.5% Propylenglykol) behandelte Teststellen kaum von der umgebenden normalen Haut zu unterscheiden. Sie weisen nur eine leichte fleckenförmige Rötung auf.

15 Die unterschiedliche Färbung kann mit dem Refraktometer deutlich gezeigt werden. Dexamethason in gleicher Konzentration und Bereitung zeigte in diesem Modell nur eine schwache Wirkung, für Cyclosporin A kann keine Wirkung nachgewiesen werden.

20 **2. Prüfung der Wirksamkeit nach topischer Applikation am Modell der irritansbedingten Dermatitis von Mäusen:**

2.1. TPA-induzierte Dermatitis:

25 Die Irritation der Haut von Versuchstieren mit 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) ist eine Methode, Testsubstanzen nach lokaler Anwendung auf ihre antiinflammatorische Wirkung zu testen (siehe Maibach, Lowe, edit., Models in Dermatology Vol. 3, 86-92, Karger-Basel [1987]. NMRI-Mäusen werden $10 \mu\text{l}$ einer TPA-Lösung auf die innere und äußere Seite der rechten Ohrmuschel aufgetragen ($2 \times 10 \mu\text{l}/\text{Maus} = 2 \times 0.5 \mu\text{g TPA/Maus}$). Die Behandlung erfolgt 30 Minuten nach der Irritation, indem $2 \times 10 \mu\text{l}$ der Testlösung wie beschrieben auf die irritierte Ohrmuscheloberfläche aufgebracht werden. Die Auswertung der Testgruppe erfolgt im Vergleich mit einer Gruppe, deren rechte Ohrmuscheln nur mit der Irritationslösung und dem Lösungsmittel der Substanz behandelt wurden. 6 Stunden nach dem Auftragen des Irritans werden die Tiere getötet, die Ohrmuscheln abgesetzt und gewogen. Die Differenz aus beiden Ohrmuschel-Gewichten wird zur Auswertung verwendet, indem die einzelnen Differenzwerte der Testgruppen mit den einzelnen Differenzen der Kontrollgruppe statistisch (wie bei 1.1.) verglichen werden. Die Wirkung der Testsubstanzen wird aufgrund der Mittelwerte in % angegeben.

30 Die Ergebnisse im Vergleich zu Indomethacin sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Als Lösungsmittel wurde eine Mischung aus Dimethylacetamid, Aceton und Ethanol (2/4/4) verwendet.

Tabelle 2

	Substanz	% Wirkstoffkonzentration	% Hemmung
40	A	3,6	56
		1,2	52
45	Indomethacin	3,6	31
		1,2	26

50 **2.2 Crotonöl-induzierte Dermatitis:**

Crotonöl wird wie TPA häufig zur Induktion einer irritans-Dermatitis verwendet, an der Testsubstanzen auf ihre antiinflammatorische Wirkung getestet werden (siehe Maibach, Lowe edit., Models in Dermatology, Vol. 3, 86-92, Karger-Basel [1987]. NMRI-Mäusen werden $15 \mu\text{l}$ 0.23 % Crotonöl (in einem Gemisch aus Dimethylacetamid, Aceton und Ethanol = 2/4/4) auf die Innenfläche der

rechten Ohrmuschel aufgetragen. Die Behandlung erfolgt gleichzeitig mit der Irritation, indem die Substanz in der Irritanslösung gelöst wird. Die Auswertung der Testgruppe erfolgt im Vergleich mit einer Gruppe, deren rechte Ohrmuschel nur mit der Irritanslösung behandelt wurde. 6 Stunden nach dem Auftragen des Irritans werden die Tiere getötet, die Ohrmuscheln abgesetzt und gewogen. Die Differenz aus beiden Ohrmuschel-Gewichten wird zur Auswertung verwendet, indem die einzelnen Differenzwerte der Testgruppen mit den einzelnen Differenzen der Kontrollgruppe statistisch (wie bei 1.1) verglichen werden. Die Wirkung der Testsubstanzen wird aufgrund der Mittelwerte in % angegeben.

Die Ergebnisse mit Verbindung A im Vergleich zu Indometacin sind in Tabelle 3 wiedergegeben:

Tabelle 3

15	Substanz	% Wirkstoffkonzentration	% Hemmung
20	A	3,6	85
		1,2	64
		0,4	52
25	Indometacin	3,6	96
		1,2	63
		0,4	11

25 **3. Inhibierung des "oxidative burst" in humanen neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten (Inhibierung der FMLP- bzw. A23187-stimulierten Chemilumineszenz):**

Polymorphkernige Leukozyten (PMNL) werden wie beschrieben aus peripheren Blut des Menschen präpariert (Schaude, M., V. Mlinaritsch, B. Mandak, *Mycoses* 31(5), 259-267 [1988]). Die Herstellung der Testsubstanzstammlösungen (500 mg/l) erfolgt am Versuchstag in 5% DMSO/RPMI 1640. Für die Bestimmung der Chemilumineszenz mittels Biolumat LB 9505 wird der Lumineszenz-Indikator 7-Dimethylaminonaphthalin-1,2-dicarbonsäurehydrazid (DMNH) verwendet. Bei der Bestimmung der Chemilumineszenz von PMNL Zellen besteht das Reaktionsgemisch aus 200 µl PMNL-Suspension (5×10^6 Zellen/ml), 100 µl der jeweiligen Testsubstanz-Verdünnung oder dem Lösungsmittel als Kontrolle und 25 µl der DMNH-Lösung ($2,5 \times 10^{-6}$ M). Die CL-Reaktion wird entweder durch Zugabe des Peptids N-Formyl-L-Methionyl-L-Leucyl-L-Phenylalanin (FMPL), 4×10^{-6} M oder durch den Calciumionophor A23187 (4×10^{-6} M) gestartet. Der Verlauf der CL-Reaktion bei 37° wird über einen Zeitraum von 20 Minuten in Intervallen von 20 Sekunden gemessen. 3 Parameter werden zur Beurteilung der Ergebnisse herangezogen: Peakintensität des abgestrahlten Lichtes, Zeit bis zum Peak und die Fläche unter der Reaktionsverlaufskurve. Als minimale Hemmkonzentration wird jene niedrigste Wirkstoffkonzentration bezeichnet, bei der eine deutliche Hemmung aller 3 Parameter beobachtet werden kann (Tabelle 4):

Tabelle 4

45	Substanz	MHK (µM) (FMLP)	MHK (µM) (A 23 187)
	A	0,005	0,05
	B	0,01	0,01
50	D	< 0,5	0,5
	E	< 0,5	0,05

4. Inhibierung der Makrophagen-Aktivierung (Inhibierung der TPA-induzierten Freisetzung von PG-E₂):

Peritoneale Exsudatzellen von NMRI-Mäusen, die 3 Tage vorher mit 1,5 ml Thioglykolat i.p. vorbehandelt wurden, werden in peritonealen lavage gezüchtet, mit defizientem PBS gewaschen und in DMEM-Medium, das mit 10% FCS supplementiert ist, resuspendiert. 1×10^6 Zellen werden in jede der Vertiefungen einer 24-Kulturenplatte gegeben, und die Zellen werden 4 Stunden bei 37°C und 5% CO₂ zur Adhärenz belassen. Dann werden die Zellen zweimal mit defizientem PBS gewaschen. Die erhaltene, >95% reine Makrophagenpopulation wird mit TPA (20 µl/1 Stunde) in DMEM-Medium ohne FCS stimuliert. Die konditionierten Medien werden zentrifugiert und der PGE₂-Freisetzung durch die Testsubstanzen wird als prozentuelle Inhibition im Vergleich zu den Kontrollen berechnet.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst:

Tabelle 5

Substanz	Inhibition bei 1 µM
A	30%
B	60%

5. Inhibition der Proliferation von Human-Keratinozyten:

Kulturen von Human-Keratinozyten werden durch Trypsinierung von humanen Vorhäuten Neugeborener erhalten oder als EpiPack von Clonetics Corp. (San Diego) bezogen. Die Keratindzytenkulturen werden in einem supplementierten Keratinozytenmedium (KGM) in Kulturflaschen gezüchtet. Die Passagen 3-5 von 80-90% konfluenten Keratinozyten werden in KGM in einer Konzentration von 1×10^5 Zellen/ml resuspendiert, und entweder je 0,1 ml dieser Zellsuspension werden in eine 96-Näpfchen-Mikrotiterplatte oder je 1 ml dieser Zellsuspension in eine 24-Näpfchenplatte in Gegenwart der Testsubstanz gegeben. Die Zellen werden 48 Stunden bei 37°C und 5% CO₂ gezüchtet. Während der letzten 16 Stunden wird 3H-Thymidin inkorporiert (Mikrotiterplatte, 1 µCi/Näpfchen), die Zellen werden hinsichtlich Morphologie kontrolliert, dreimal mit eiskalter defizienter PBS und zweimal mit Trichloressigsäure gewaschen, in 100 µl 0,1 N NaOH, die 1% SDS enthält, solubilisiert und die Radioaktivität gemessen. Alternativ werden Zellen der 24-Näpfchen Kulturplatte trypsinisiert (Trypsin/EDTA), auf Viabilität kontrolliert durch Trypanblauexklusion, und dreifache Aliquote werden in einem Zell-Counter gemessen.

Ergebnis: Verbindung A zeigt im Konzentrationsbereich von 0,5 bis 5 µM dosisabhängig eine Reduktion der Proliferation (Tabelle 6):

Tabelle 6

Substanz	% Inhibition im Vergleich zur Kontrolle
Lösungsmittel	0
0,5 µM	57
1 µM	74
5 µM	94

Die Substanzbezeichnungen haben folgende Bedeutung:

A: FK 506 = 17-Allyl-1,14-dihydroxy-12-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]-octacos-18-en-2,3,10,16-tetraon (offenbart auf Seite 32 in EP 184 162)
(R¹, R² = OH; R³ = Allyl)

B: Dihydro-FK 506 = 1,14-Dihydroxy-12-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylvinyl]-

23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-17-propyl-11,28-dioxa-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetraon (offenbart auf Seite 98 als Beispiel 21 in EP 184 162)

(R¹, R² = OH; R³ = n-Propyl)

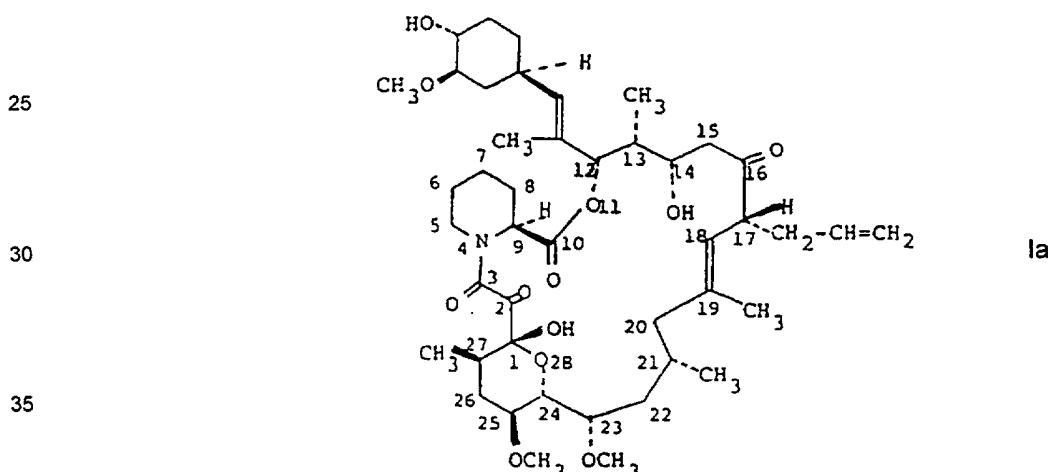
D: Diacetyl-FK 506 = 14-Acetoxy-12-[2-(4-acetoxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylvinyl]-17-allyl-1-hydroxy-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetraon (offenbart auf Seite 89 als Teil von Beispiel 6 in EP 184 162)

(R¹, R² = Acetoxy; R³ = Allyl)

E: Monoacetyl-FK 506 = 12-[2-(4-Acetoxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methylvinyl]-17-allyl-1,14-dihydroxy-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyclo[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetraon (offenbart auf Seite 88 als Beispiel 5 in EP 184 162)

(R¹ = Acetoxy; R² = Hydroxy; R³ = Allyl).

Die Verbindung A (FK 506) ist ein aus der Natur isoliertes Produkt. Sie besitzt eine bestimmte sterische Konfiguration. Obwohl sie in EP 184 162 mit ausführlichen Charakterisierungsdaten offenbart ist, gibt jedoch die für FK 506 auf Seite 32 in EP 184 162 angegebene Formel keine Information über die stereochemische Konfiguration an. Weiter ist in EP 184 162 überhaupt keine Information über die genaue Konfiguration von irgendwelcher spezifisch offenbarer Verbindung enthalten. Da mehrere Asymmetriezentren vorhanden sind, umfasst daher die Formel auf Seite 32 viele potentielle Verbindungen, allerdings entspricht nur eine dem FK 506. Die genaue Konfiguration von FK 506 wurde später veröffentlicht, z.B. in H. Tanaka et al., *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 5031-5033, T. Kino et al., *J. Antibiotics* **40** (1987) 1249-1255 und T. Taga et al., *Acta Cryst. C* **43** (1987) 751-753, und entspricht folgender Formel:



Daraus geht hervor, dass die Verbindungen B, D und E ebenfalls eine der obigen Formel Ia entsprechende Konfiguration besitzen, da in EP 184 162 ihre Herstellung ausgehend von FK 506 durchgeführt wird, unter Verwendung von Reaktionsschritten, die die Konfiguration nicht verändern.

Eine Ausführung der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I in freier Form oder in Form von pharmazeutisch verträglichen Salzen zur topischen Behandlung von entzündlichen und hyperproliferativen Hauterkrankungen, bzw. kutanen Manifestationen immunologisch bedingter Erkrankungen, z.B. von atopischer Dermatitis und Kontakt-Dermatitis, mit Ausnahme von Psoriasis.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, in denen R₁ und R₂ die oben für Formel I angegebene Bedeutung besitzen und R₃ Propyl oder Allyl bedeuten; besonders bevorzugt ist die Verbindung A.

Für obige Verwendung hängt die zu verabreichende Dosis von der verwendeten Verbindung, der Verabreichungsart sowie der Behandlungsart ab. Man erhält bei grösseren Säugetieren zufriedenstellende Ergebnisse bei mehrmals täglicher lokaler Verabreichung einer 1-3%igen Wirkstoffkonzentration, z.B. 2 bis 5 mal täglich. Beispiele von geeigneten galenischen Formen sind Lotions, Gele oder Cremen.

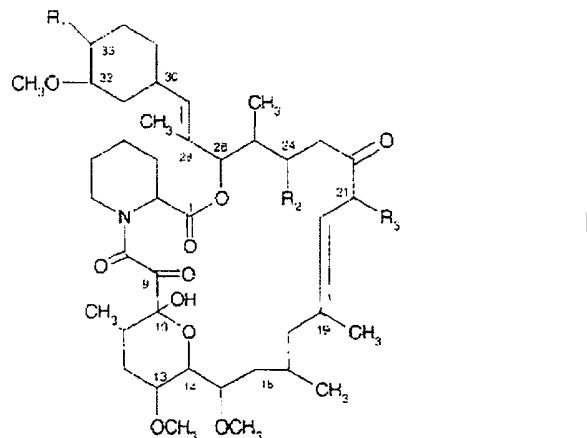
Ein weiterer Teil der Erfindung sind daher pharmazeutische Zusammensetzungen für opige topische Verwendung, enthaltend eine Verbindung der Formel I in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Träger- oder Verdünnungsmitteln.

5

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verwendung von Verbindungen der Formel

10



15

20

25

worin R₁ für eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe, R₂ für Wasserstoff oder eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe und R₃ für Methyl, Ethyl, Propyl oder Allyl stehen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Behandlung von entzündlichen und hyperproliferativen Hauterkrankungen, z.B. von atopischer Dermatitis und Kontakt-Dermatitis, mit Ausnahme von Psoriasis.

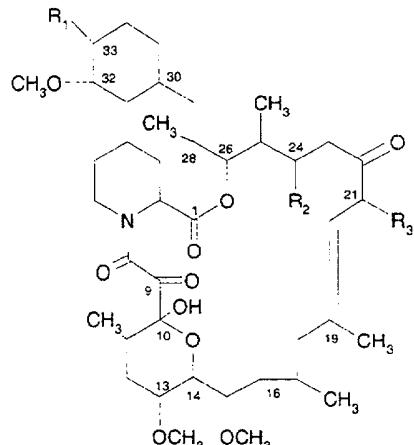
30

2. Verwendung der Verbindung der Formel

35

40

45



50

worin R₁ für eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe, R₂ für Wasserstoff oder eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe und R_{3'} für Propyl oder Allyl stehen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Behandlung von entzündlichen und hyperproliferativen Hauterkrankungen, z.B. von atopischer Dermatitis und Kontakt-Dermatitis, mit Ausnahme von Psoriasis.

KEINE ZEICHNUNG

55