



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

71121

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

C (45) Patentti myönnetty

Patent meddelat 24.11.1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 C 49/747, 45/61, 45/63

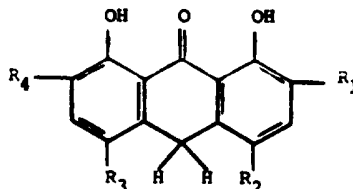
(21) Patentihakemus — Patentansökning	810145
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	20.01.81
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	20.01.81
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	23.07.81
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	14.08.86
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	22.01.80

Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 3002089.4 Toteennäytetty-Styrkt

- (71) DR. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach an der Riss, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Rolf Brickl, Warthausen, Hans Eberhardt, Biberach, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa uusia antipsoriaattisia, substituoituja 1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoneja - Förfarande för framställning av antipsoriasiska substituerade 1,8-dihydroxi-9-(10H)antracenoner

(57) Tiivistelmä

Keksintö kohdistuu uusiin halogeeni- ja/tai trialkyyli-substituoitu-
bin 1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoneihin, joilla on yleiskaava I,
jossa R₁ - R₄, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoitta-
vat halogeeniatomeja, haarautuneita alkyyliryhmiä tai sykloalkyy-
liryhmiä tai 1 - 3 ryhmää ryhmistä R₁ - R₄ tarkoittaa myös vetyato-
mia, ja kahteen menetelmään tällaisten yhdisteiden valmistamiseksi
alkyloimalla tai halogenoimalla vastaavat substituoimattomat 1,8-
dihydroksi-9-(10H)antrasenonit. Keksintö kohdistuu lisäksi lääke-
ainevalmisteisiin, jotka sisältävät edellä mainittuja uusia antra-
senoneja, ja niiden valmistukseen. Uusilla antrasenoneilla on erit-
tään hyvä antipsoriaattinen vaikutus, ne sopivat erittäin hyvin
iholle eivätkä värjää ihoa eivätkä vaatteita.

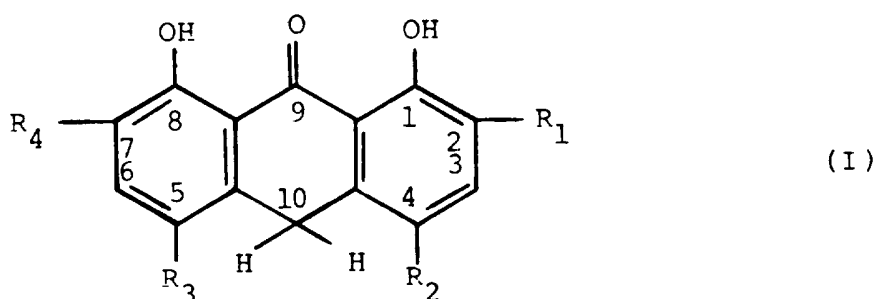


(57) Sammandrag

Uppfinningen avser nya halogen- och/eller trialkylsubstituerade
1,8-dihydroxi-9-(10H)antrasenoner som har den allmänna formeln
I, där R₁ - R₄, vilka kan vara lika eller olika, avser halogen-
atomer, förgrenade alkylgrupper eller cykloalkylgrupper eller
1 - 3 av grupperna R₁ - R₄ avser även en väteatom, och två för-
faranden för framställning av dessa föreningar genom alkylering
eller halogenering av motsvarande osubstituerade 1,8-dihydroxi-
9-(10H)-antrasenoner. Uppfinningen avser vidare läkemedelsprepa-
rat, som innehåller ovannämnda nya antrasenoner och deras fram-
ställning. De nya antrasenonerna har en synnerligen god anti-
sporiatisk verkan, de är synnerligen lämpliga för huden och de
färgar inte huden eller kläder.

Menetelmä valmistaa uusia antipsoriaattisia, substituoituja 1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoneja - Förfarande för framställning av antipsoriasiska substituerade 1,8-dihydroxi-9-(10H)antracenoner

Oheisen keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa uusia antipsoriaattisia, substituoituja 1,8-dihydroksi-9-(10H)-antrasenoneja, joiden kaava (I) on



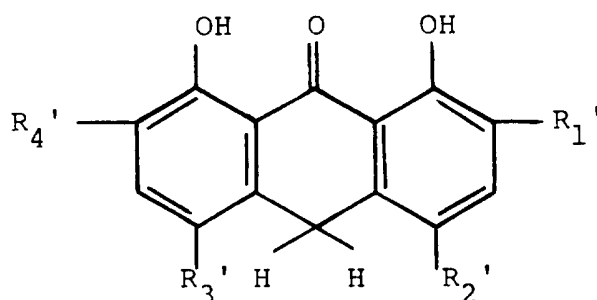
jossa

R₁-R₄, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, tarkoittavat halogeeniatomeja, 1-2 ryhmistä R₁-R₄ tarkoittaa haarautunutta 3-6 hiiliatomista alkyyliryhmää tai dodekyyli- tai sykloheksyyli- tai 1-3 ryhmistä R₁-R₄ voi olla myös vetyatomi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan keksinnön mukaan valmistaa seuraavasti:

a) Yleiskaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa joko yksi ryhmistä R₁-R₄ tarkoittaa halogeeniatomia ja 1-2

ryhmistä tarkoittaa haarautunutta 3-6 hiiliatomista alkyyli-ryhmää tai dodekyyli- tai sykloheksyyli-ryhmää, ja kaikki muut ryhmät vetyatomeja tai 1-2 ryhmistä R_1-R_4 tarkoittaa haarautunutta 3-6 hiiliatomista alkyyli-ryhmää tai dodekyyli- tai sykloheksyyli-ryhmää ja kaikki muut ryhmät vetyatomeja, 1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni, jolla on yleiskaava (II),



(II)

jossa

joko yksi ryhmistä $R_1'-R_4'$ tarkoittaa halogeeniatomia ja kaikki muut ryhmät $R_1'-R_4'$ vetyatomeja, tai kaikki ryhmät $R_1'-R_4'$ tarkoittavat vetyatomeja, saatetaan reagoimaan 3-6 tai 12 hiiliatomisen alkeenin, sykloheksenin tai 3-6 tai 12 hiiliatomisen alkanolin tai sykloheksanolin kanssa 50-150°C:n lämpötilassa liuottimessa happamien aineiden läsnäollessa ja mahdollisesti, jos vielä 2-3 näin muodostuneen yhdisteen ryhmistä $R_1'-R_4'$ on vetyatomeja, liitetään yhdisteeseen edelleen 3-6 tai 12 hiiliatominen alkyyli-ryhmä tai dodekyyli- tai sykloheksyyli-ryhmä edellä kuvatulla tavalla.

Alkylointi tapahtuu joko happojen, kuten fosforihapon, polyfosforihapon, rikkihapon, jääetikan, fosforioksidikloridin läsnäollessa tai kun mukana on Lewis-happoa, kuten vedetöntä alumiinikloridia, rauta(III)kloridia, sinkkikloridia,

fosforipentoksidia, tina(II)kloridia, fosforipentakloridia, liuottimessa. Liuottimina toimivat esimerkiksi eetterit, aromaattiset hiilivedyt, kuten klooribentseeni, nitro-bentseeni, tai fosforioksikloridi tai halogenoidut hiilivedyt, kuten kloroformi tai etyleenikloridi. Reaktio suoritetaan yleensä lämpötiloissa välillä 30 ja 150°C.

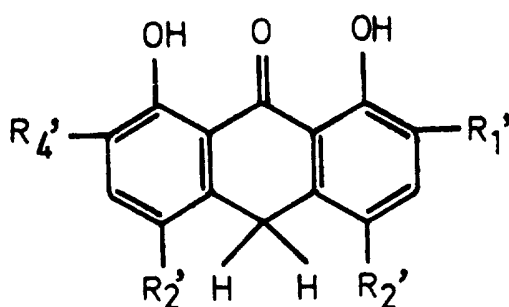
b) Yleiskaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa 1-4 ryhmistä R_1-R_4 tarkoittaa halogeeniatomia ja muut ryhmät samaa kuin edellä 1,8-dihydroksi-9-(10H)-antrasenoni, jolla on yleiskaava (II), jossa ryhmät $R_1'-R_4'$ tarkoittavat joko vetyatomeja tai 1-3 ryhmistä $R_1'-R_4'$ tarkoittaa samaa kuin ryhmät R_1-R_4 edellä halogeeniatomia lukuunottamatta ja loput ryhmistä $R_1'-R_4'$ tarkoittavat vetyatomeja, halogenoidaan liuottimessa ja näin saatu yhdiste mahdollisesti halogenoidaan edelleen askelittain korvaamalla vetyatomit $R_1'-R_4'$ halogeeniatomeilla.

Halogenointi tapahtuu sopivassa liuottimessa, esimerkiksi eetterissä, kuten dietyylieetterissä tai dioksaanissa, jääetikassa, alkoholeissa, halogenoidussa hiilivedyissä, kuten kloroformissa tai metyleenikloridissa tai näiden liuotinten seoksissa. Halogenointiaineina käytetään alkuainemuodossa olevaa halogeenia, sulfuryylihalogenidia tai hypohalogenidia, kuten natriumhypokloriittia tai trifluorimetyylihypokloriittia.

Yllättäen on todettu, että yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on farmakologisten ominaisuuksiensa puolesta eri-

$R_1 - R_4$ 1 - 4 ryhmää tarkoittaa halogeeniatomeja ja muut ryhmät tarkoittavat samaa kuin edellä, valmistamiseksi:

Halogenoidaan yleiskaavan II mukainen 1,8-dihydroksi-9-(10H)-antrasenoni



(II)

jossa

$R_1' - R_4'$ tarkoittavat vetyatomeja tai ryhmistä $R_1' - R_4'$ 1 - 3 ryhmää tarkoittaa samaa kuin edellä ryhmät $R_1 - R_4$, ja muut ryhmät $R_1' - R_4'$ tarkoittavat vetyatomeja.

Halogenointi tapahtuu sopivassa liuottimessa, esimerkiksi eetterissä, kuten dietyylieetterissä tai dioksaanissa, jääetikassa, alkoholeissa, halogenoidussa hiilivedyissä, kuten kloroformissa tai metyleenikloridissa tai näiden liuotinten seoksissa. Halogenointiaineina käytetään alkuainemuodossa olevaa halogeenia, sulfuryylihalogenidia tai hypohalogenidia, kuten natriumhypokloriittia tai trifluorimetyylihypokloriittia.

Yllättäen on todettu, että yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on farmakologisten ominaisuuksiensa puolesta eri-

tyisiä etuja verrattuna sinänsä tunnettuun yleiskaavan II mukaiseen lähtöyhdisteeseen, jossa $R_1' - R_4'$ tarkoittavat vetyatomeja.

Oheisessa tapauksessa lähtöaineena käytettyä, synteettisesti valmistettua 1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia (Ditranol, Antraliini) käytti Galewski 1916 Psoriasiksen ulkoisessa hoidossa. Sitä aikaisemmin oli vuodesta 1878 käytetty krysarobiinia, jota saatiin uuttamalla Andira aroraba L. kasvin Goa-jauheesta. Tämä muodostuu eri aineiden seoksesta, jonka tehokkaana ainesosana on kuitenkin 1,8-dihydroksi-3-metyyli-9-(10H)antrasenoni. Koska tehoaineen määrä Goa-jauheessa aina vaihtelee suuresti, synteettisesti valmistettu 1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni merkitsi oleellista edistymistä hoidossa. Näistä ajoisa lähtien on ditranolia käytetty maailmanlaajuisesti ja hyvällä tuloksella psoriasiksen hoitoon. Varman vaikutuksensa ja puuttuvien systeemisten sivuvaikutusten vuoksi sillä on yhä nykyäänkin paikkansa standardi-terapeuttikana psoriasiksen hoidossa.

Ditranol-hoidon oleellisia haittoja, jotka rajoittavat voimakkaasti liikkuvaa käyttöä ja joiden vuoksi ditranolia käytetään useimmiten klinikalla paikallaan pysyville potilaille, ovat:

- a) ihon ja vaatteiden voimakas, irreversiibeli värjäntyminen,
- b) ditranolin voimakas ihoa ärsyttävä vaikutus, joka ei ole vain epämiellyttävä, vaan joka varomattomasti käytettäessä voi johtaa Köbner-ilmion aiheuttamisen kautta psoriasiksen pahenemiseen.

Ditranolin rakennespesifisyyttä koskevat tutkimukset, joita tekivät ennen kaikkea Krebs ja Schaltegger (Untersuchungen zur Strukturspezifität der Psoriasis-Heilmittel und Dithranol, Hautarzt, sivu 201. 1969). ovat osoittaneet, että antisporiaattiseen vaikutukseen vaaditaan seuraavanlai-

nen minimirakenne:

- a) hydroksiryhmä 1-asemassa;
- b) karbonyyli- vastaavasti antroni-happi 9-asemassa;
- c) kaksi vapaata H-atomia 10-asemassa.

Jos asemaan 2, 3 tai 4 liitetään OH-ryhmä, niin antisporiaattinen teho häviää. Krebs'in ja Schaltegger'in tutkimasta noin 30 yhdisteestä ei yhdelläkään yhdisteellä ollut ditranoliin verrattuna parempaa vaikutusta psoriasiksen hoidossa terapeuttisen indeksin perusteella. Hellier ja Whitefield ovat Englannissa tuoneet esiin psoriasiksen hoitoon 1,8,9-triasetoksiantraseenin (=ditranoltriasetaatti). Tällä on kuitenkin vähäinen ihoa ärsyttävä vaikutus ja se on myös tehottomampi kuin ditranol, so. myöskään tällä yhdisteellä ei päästy todella parempaan terapeuttiseen indeksiin.

Myös K. K. Mustakallion työssä, Acta Dermatovener 59, Supplementum 85, sivu 125 ff (1979), jossa käytettiin kahta substituoitua ditranolia, ei voitu päästä parempaan terapeuttiseen indeksiin: Bis-(formyyliettyli)-ditranol ei tosin ärsyttänyt eikä värjännyt, mutta se oli myös antipsoriaattisesti tehoton, 10-asetyyli-ditranoli värjäsi ja ärsytti ihoa 0,5 % konsentraatiosta lähtien jopa voimakkaammin kuin lähtöyhdiste.

Oheisen keksinnön tavoitteena oli siten välttää ditranoliterapian haitat ja samalla säilyttää antisporiaattinen teho. Jäljempänä tarkemmin kuvatuilla yhdisteillä on ditranol-lähtöyhdisteeseen ja krysarobiini-luonnontuotteen verrattuna seuraavat oleelliset edut:

1. Iho tai vaatteet eivät värjäänny;
2. Ihon ärsytys huomattavasti pienempi;
3. Toksisuus huomattavasti pienempi;
4. Kemiallinen pysyvyys huomattavasti parempi myös valossa, mikä antaa mahdollisuuden valmistaa galeenisesti pysyviä valmisteita;

5. Oma väri vähäinen, so. yhdiste ja siten myös sen valmisteet eivät ole yhtä voimakkaan keltaisia.

Kuten ditranolikin ehkäisevät nämä yhdisteet hiilihydraattiaineenvaihdunnan avainsysteemiä ja hidastavat siten nopeutunutta solunjakaantumista. Nämä yhdisteet sopivat sen vuoksi ihosairauksien, kuten psoriasiksen, hilseen, ittyöosin ja hyperkeratoottisten ihotilojen hoitoon.

Testeissä verrattiin seuraavien tunnettujen yhdisteiden ja uusien yhdisteiden entsyymeihin kohdistuvaa estovaikutusta, ärsyttäviä ominaisuuksia, ihoa ja vaatteita värjäävää vaikutusta ja toksisuutta:

Tunnetut yhdisteet

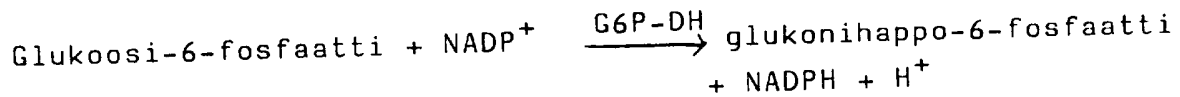
1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni (ditranol) = A
ja
1,8-dihydroksi-3-metyyli-9-(10H)antrasenoni
(krysarobiini) = B

uudet yhdisteet

4,5-dikloori-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni = C
2-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni = D
2-(2-heksyyli)-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni = E
1,8-dihydroksi-4-isopropyyli-9-(10H)antrasenoni = F
1,8-dihydroksi-2,4-di-isopropyyli-9-(10H)-antrasenoni = G
4-kloori-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni = H
2-sykloheksyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni = I
2,7-di-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)-antrasenoni = K

Entsyymejä estävä vaikutus määritettiin mittaamalla glukoosi-6-fosfaattidehydraasia estävä vaikutus.

Tarkkailun kohteena on tasapaino:



(NADP = Nikotiiniamidi-adeniini-dinukleotidi-fosfaatti).

NADPH:n mudoostumisnopeus mittaa entsyymiaktiivisuutta; sitä voidaan seurata ekstinktion kasvuna aikayksikköä kohti aallonpituuksilla 340, 334 tai 366 nm.

Metodiikka

0,925 ml glukoosi-6-fosfaatti-dehydrogenaasia (Fa. Boehringer Mannheim) täytetään tislattulla vedellä 10 ml:ksi (liuos I). 100 mg nikotiiniamidi-adeniini-dinukleotidi-fosfaattia liutoetaan 13 ml:aan tislattua vettä (liuos II). 47,2 mg glukoosi-6-fosfaattia liuotetaan 10 ml:aan tislattua vettä (liuos III). Sen lisäksi valmistetaan seuraavasti puskuriliuos (liuos IV):

0,28 g trietanoliamiini-hydrokloridia ja 1,461 g etyleeni-diamiinitetraetikkahappo-dinatriumsuolaa liuotetaan 1 litraan tislattua vettä ja säädetään pH-arvoon 7,6 natriumhydroksidilla. Tutkittava aine liuotetaan dimetyyliformamiiniin tai etanoliin (liuos V). Tutkitut loppukonsentraatiot: 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,56 ja 0,78 µg/ml.

Inkubaation estovaikutuksen määrittäminen:

0,1 ml liuosta I, 0,1 ml liuosta II, 2,67 ml liuosta IV ja 0,03 ml liuosta V pidetään 120 minuuttia 37°C:ssa. Sen jälkeen lisätään 0,1 ml liuosta III, sekoitetaan hyvin ja mitataan spektrofotometrisesti ekstinktion muutos 3 minuutin aikana aallonpituudella 366 nm. Estovaikutus lasketaan 3 mittauksen keskiarvoista (ekstinktion muutoksena

minuuttia kohti) verrattuna kontrolleihin, joissa inhibiitio-
liuoksena lisätään pelkkää liuotinta. Eri konsentraatioiden
estoarvoista lasketaan tämän jälkeen ED_{50} -arvo Reed'in
ja Muench'in menetelmällä.

Määritellyt arvot on esitetty seuraavassa taulukossa:

Taulukko 1

Yhdiste	ED_{50} / μ g/ml/ Inkubaation estovaikutus 120 min. kuluttua
A	5,60
B	6,86
C	4,63
D	6,32
E	3,61
F	5,35
G	5,67
H	3,85
I	3,94
K	7,77

Uusilla yhdisteillä nähdään olevan suurin piirtein samanlai-
nen ja useassa tapauksessa jonkin verran parempi vaikutus
kuin tunnetuilla yhdisteillä A ja B.

Akuutin toksisuuden määrittäminen:

Akuutti toksisuus määritettiin hiirillä ja rotilla. Määri-
tettiin LD_{50} -arvo, so. se annos, jonka antamisen jälkeen
eläimistä kuoli 50 % 14 päivän kuluessa. Samoin laskettiin,
montako eläintä 10 kuoli tämän tarkkailuajan kuluessa.
Tulokset on koottu seuraavaan taulukkoon 2.

Taulukko 2

Eläin- laji	Applikoin- titapa	Yhdiste A			Yhdiste F			Yhdiste C		Yhdiste K	
		LD ₅₀ mg/kg	Annos mg/kg	Kuollei- den eläin- ten määrä	LD ₅₀ mg/kg	Annos mg/kg	Kuollei- den eläin- ten määrä	Annos mg/kg	Kuollei- den eläin- ten määrä	Annos mg/kg	Kuolleiden eläinten määrä
Hiiri	i.p,	2,42	-	-	52	-	-	2000	1/10	1000	0/10
Hiiri	sc.	2,22	-	-	-	2000	0/10	2000	6/10	1000	0/10
Hiiri	p.o.	-	2000	2/10	-	2000	0/10	2000	0/10	4000	0/10
Rotta	i.p.	5,19	-	-	45	-	-	2000	0/10		
Rotta	sc.	-	1000	2/10	-	2000	0/10	2000	0/10		
Rotta	p.o.	-	2000	1/10	-	2000	0/10	2000	0/10		

Tutkimukset, joissa määritettiin sopivuus iholle, suoritettiin marsuilla ja suuntaa-antavasti myös ihmisillä.

Sopivuusmetodiikka marsuilla:

Marsuja, kanta Perbright White, paino noin 350 g, ravittiin Altromin 3022 valmisrehulla ja vedellä ad lib.

Kokeen aikana eläimiä pidetään yksittäishäkeissä.

Tutkittavia aineita, jotka oli liuotettu hyvin siedettyyn liuottimeen, levitettiin eläimen iholle koealueena, jonka halkaisija oli 3,5 cm, kolmen viikon ajan päivittäin maantaista perjantaihin. Eläimet ajetaan joka maanantai, keskiviikko ja perjantai aamupäivän alussa ja käsittely yhdisteellä tapahtuu iltapäivän alussa. Ihoreaktio arvioidaan suoraan ennen yhdisteen applikointia. Arviointi tapahtuu visuaalisesti ihon punoituksen, ödeeman ja mykoosin suhteen. Arviointi tapahtuu seuraavasti:

- | | |
|-----|--|
| 0 | ei ärsytystä |
| 0,5 | heikkoa punoitusta |
| 1 | selvää punoitusta |
| 2 | voimakasta punoitusta ja alkava ödeema |
| 3 | erittäin voimakasta punoitusta ja ödeema tai alkava nekroosi |

Kunkin eläinryhmän kokonaisarvio annetaan reaktioiden summana.

Herkistävä vaikutus testataan 2 viikkoa iholle sopivuustestin jälkeen laittamalla yhdistettä korvan taakse 1/10 - 1/50 alkuaan käytetystä konsentraatiosta. Tulokset iholle sopivuudesta on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3

Yhdiste	Konsentraatio %	Eläinten määrä	Reaktioiden summa jaettuna eläinten määrällä		
			1.	2.	3. viikon lopussa
A	0,015	6	0,66	0,33	0,33
	0,03	12	1,33	2,16	2,25
C	0,03	12	0	0	0,04
	0,045	6	0,166	0,66	0,41
D	0,03	12	0,083	0,042	0,00
F	0,015	6	0,085	0,085	0,085
	0,045	6	0,085	0,085	0,085
K	0,03	12	0,00	0,042	0,00

Uusilla yhdisteillä C, F, D ja K havaitaan olevan selvästi parempi sonivuus iholle kuin yhdisteellä A.

Kun yhdistettä A käytettiin 0,03 %, 12 eläimestä herkistyi.
3. Yhdisteillä C, D, F ja K ei esiintynyt lainkaan herkistymistä.

Suuntaa-antava siedettävyyys ihmisten iholle:

Metodiikka:

Voiteita, jotka sisälsivät kulloinkin 0,44 % yhdisteitä A, C, D, E, F, G ja K, levitettiin vapaaehtoisten koehenkilöiden kyynärvarsille, peitettiin sideharsolla ja annettiin olla iholle 16 tuntia. 16 tunnin kuluttua valmisteet pestiin pois saippualliuoksella, arvioitiin ihon ärsyyntyminen ja värjäntyminen visuaalisesti ja otettiin valokuvat. Sen jälkeen levitettiin uudelleen valmistetta, jonka annettiin olla iholle seuraavaan päivään asti. Tämän jälkeen reaktiot arvioitiin uudelleen ja suoritettiin uusi käsittely. Kolmen päivän kuluttua (kolmannen käytön jälkeen) niiden valmisteiden, jotka eivät aiheuttaneet lainkaan reaktioita, konsentraatio kaksinker-

taistettiin 0,88 %:iin ja käsittely suoritettiin uudelleen 2 päivän aikana.

Tulokset:

Ditranolia (yhdiste A) sisältävä valmiste aiheutti jo toisen käytön jälkeen punoittavaa, voimakasta ihon ärsyyntymistä ja värjäntymistä ruskeanvioletiksi. Sen sijaan yhdisteillä C, D, E, F ja G ei voitu lainkaan todeta ihon ärsyyntymistä tai värjäntymistä. Sideharso, jolla hoitoalue oli peitetty, oli yhdisteellä A pysyvästi värjäntynyt violetiksi, kun taas yhdisteillä C, D, E, F, G ja K ei voitu todeta lainkaan värjäntymistä. Yhdisteellä A käsitelty ihoalue kesi noin 1 viikon kuluttua, kun taas muilla yhdisteillä käsitellyllä iholla ei voitu todeta mitään muutoksia. Yhdiste B värjää ihoa samalla tavoin kuin yhdiste A, mikä todettiin levittämällä 0,44-prosenttista voidetta.

Toisessa kokeessa levitettiin Mustakallion menetelmällä yhdistettä A konsentraatiossa 1, 2, 4, 8, 16, 32 millimoolia, yhdisteitä C ja K tästä poiketen konsentraatiossa 4, 8, 16, 32, 64, 128 millimoolia valkoisessa vaseliinissa ja annettiin olla iholla 4 tai 16 tuntia siteen alla. Kun yhdisteellä A esiintyi 4 tunnin siteen alla pidon jälkeen konsentraatiosta 2 millimoolia lähtien ja 16 tunnin kuluttua 1 millimoolin konsentraatiosta lähtien ihon värjäntymistä ja ärsyyntymistä, yhdisteillä C ja K ei voitu havaita edes korkeimmassa konsentraatiossa minkäänlaista ihon ärsyyntymistä tai värjäntymistä neljän tunnin eikä 16 tunnin kuluttua. Tämä merkitsee, että uusien yhdisteiden sietokyky on vähintään 64 kertaa parempi.

Tunkeutuminen ihoon ja metablosioituminen

Sian iholla (näitä käytettiin, koska ne ovat suhteellisen samankaltaisia ihmisen ihon kanssa morfologisen rakenteen

ja karvoituksen suhteen) suoritetuissa in vitro läpäisykokeissa voitiin ohutlevykromatograafisesti osoittaa, että yhdsiteet A, C, G ja K tunkeutuvat samasta perusasemasta suurin piirtein yhtä voimakkaasti ihon eri kerroksiin ja metabolisoituvat vastaavalla tavalla. Tämä osoittaa, että keksinnön mukaisten yhdisteiden oleellisesti parempi siedettävyys iholla ei johdu huonommasta läpäisemisestä.

Yhdisteen oma väri

Paikallisesti levitettävissä yhdisteissä värillisyyden on haitta kosmeettisista syistä ja myös mahdollisen vaatteiden likaantumisen vuoksi. Kuvio 1 osoittaa, että näkyvän valon lyhytaaltoisessa osassa (380 nm:sta lähtien) yhdisteillä C ja K on huomattavasti vähäisempi UV-absorptio, so. niillä on heikompi keltainen väri. Sama tulee ilmi myös valmisteiden optisesta vaikutelmasta. Koska sitä paitsi ei tapahdu mitään värjäntymistä, vaatteiden vähäiset tahrat voitiin päinvastoin kuin ditranolilla poistaa helposti, mikä voitiin todeta pesukokeiden avulla.

Valonkestävyys ja valonherkkyys

Koska antisporiaatikoit levitetään myös valolle alttiina oleville ihon kohdille, tutkittiin yhdisteiden kestävyys säteilytyksessä, erityisesti dihalogenoiduilla johdoksilla, joilla on ajateltavissa, että valotettaessa tapahtuu radikaalien muodotumista.

Stabiilisuus säteilytettäessä

Yhdistettä C ja ditranolia (A) säteilytettiin 30 minuuttia liuoksessa (tolueeni tai ksyleeni) 400 watin metallihalogenihöyrylampulla, tyyppi HPM 12, Fa. Phillips. Ditranol hajoaa näissä olosuhteissa lähes kokonaan, kun taas yhdisteellä C ei ohutlevykromatogrammin perusteella voitu osoittaa mitään hajoamista. Lisäksi kromatograafisesti

ei voitu osoittaa lainkaan tolueenin klooraantumista, mikä merkitsisi radikaalien muodostumista yhdisteessä (herkkyys 0,0001 %).

Valolle herkistäminen:

Koska useat halogenoidut aromaattit vaikuttavat valolle herkistävästi, testattiin myös yhdisteen C valolle herkistävyyden in vivo marsuilla.

Metodiikka:

Marsuja käsiteltiin yhdisteen C 0,01-prosenttisella alkoholiliuoksella 3 viikkoa 5 viikoppäivänä. 30 minuutin kuluttua säteytettiin 10 minuuttia 125 watin elohopea-korkeapainelampulla (alppiaurinko). (Säteilytys valittiin niin, että ei esiintynyt vielä lainkaan UV-B punoitusta).

Mitään valolle herkistävää vaikutusta ei voitu osoittaa.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin:

Esimerkki 1

4,5-dikloori-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni

Seokseen, joka sisältää 2,23 l jääetikkaa. 1,11 l kloroformia ja 0,44 l etanolia, johdetaan 0 - -5°C:ssa 235 g klooria (3,3 moolia). Sen jälkeen lisätään annoksittain edelleen 0 - -5°C:ssa 250 g 1,8-dihydroksi-9-(10H)-antrasenonia. Tämän jälkeen sekoitetaan vielä 20 minuuttia. Muodostunut diklooriyhdiste erotetaan imulla, pestään petrolieetterillä ja kloroformilla ja kiteytetään uudelleen tolueenista.

Sp.: 264°C, saanto 156 g (48 % teoreettisesta).

Tällä tavoin valmistettiin:

4,5-dibromi-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni,
sulamispiste: 239°C , saanto: 62 % teoreettisesta.

Käyttämällä 1,5 moolia halogeenia, joka johdettiin 1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonin suspensioon mainitussa liuotinseoksessa, valmistettiin analogisella tavalla:

4-kloori-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni,
sulamispiste: 178°C , saanto: 32 % (4,5-diklooriyhdisteen saanto 28 %)

4-bromi-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni,
sulamispiste: 169°C , saanto: 59 % teoreettisesta (4,5-dibromiyhdisteen saanto 20 %).

Jos 4-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia saatetaan reagoimaan analogisella tavalla bromin kanssa, niin muoostuu:

käytettäessä 1,5 moolia bromia päätuotteena
4-bromi-5-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia,
sp. $236 - 238^{\circ}\text{C}$, saanto: 55 %;

käytettäessä 3 moolia bromia päätuotteena
2,4-dibromi-5-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia,
sp. $160 - 162^{\circ}\text{C}$, saanto: 62 %;

käytettäessä suuri ylimäärä bromia (noin 8 moolia) 4-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonin tribromiyhdistettä,
sp. $232 - 234^{\circ}\text{C}$.

Bromiatomien asemaa ei voitu määrittää vähäisen liukoisuuden takia. Ne ovat luultavasti asemissa 2, 4 ja 7.

Esimerkki 2

2-isopropyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonin ja 4-isopropyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonin seos

Liuosta, joka sisältää 56 g 1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia, 45 ml isopropanolia ja 400 ml fosforihappoa (105 %)

sekoitetaan 2 tuntia 110°C:ssa, minkä jälkeen jäädytetään ja kaadetaan jääveteen. Saostunut aine erotetaan imulla ja erotetaan piihappogeelipylvästä (ajoaineena kloroformi/heptaani 1:1). Saadaan 49,5 g yhdistettä, sp. 109 - 110°C, joka ohutlevykromatograafisesti on yhtenäistä ja jonka alkuaineanalyysi vastaa 1,8-dihydroksi-9-antrasenonin monoisopropyyliyhdisteelle laskettuja arvoja. ¹³C NMR-spektroskopian avulla suoritettu rakenneselvitys osoittaa, että on kysymys seoksesta, jossa on 15 % 2-isopropyyli- ja 85 % 4-isopropyyliyhdistettä. Saanto lähtöyhdisteestä laskettuna on 72 %. 4-isopropyyliyhdiste voidaan eristää kiteyttämällä uudelleen n-heptaanista. Sp. 115 - 117°C.

1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonista ja vastaavista sekundäärisistä alkoholeista valmistettiin analogisella tavalla seuraavat yhdisteet:

4-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni,
sulamispiste: 126 - 127°;

4-isoheksyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni,
sulamispiste: 65°C;

2-sykloheksyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni,
sulamispiste: 145 - 147°C.

Näissä reaktioissa syntyy sivutuotteina myös dialkyyliyhdisteitä, esimerkiksi 2,4-di-isopropyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia ja 2,7-di-isopropyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia sekä 2,7-di-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia.

Analogisella tavalla valmistettiin lisäksi:

4-bromi-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonista 4-bromi-5-isopropyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni, sp.
126 - 130°C.

Reaktiotuote sisältää vielä 25 % 4-bromi-7-isopropyyli-1,9-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia. 4-kloori-1,8-dihydroksi-

9-(10H)antrasenonista valmistettiin 4-kloori-5-isopropyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia, sp. 120 - 123°C.

Esimerkki 3

2-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni

Liuokseen, joka sisältää 11,3 g 1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia, 100 ml kloroformia ja 6 ml väkevää rikkihappoa, johdetaan noin 7 g isobutyleeniä samalla kuumentaen refluksoiden. Tämän jälkeen kaadetaan veteen ja erotetaan orgaaninen faasi. Jatkokäsittely tapahtuu esimerkin 2 mukaisesti. Saadaan 3,9 g 2-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia. Tämä vastaa 27 % teoreettisesta.
Sp.: 126 - 127°C.

Analogisella tavalla saatiin myös seuraavat alkyylilyhdisteet saattamalla reagoimaan vastaavien alkeiden kanssa:

2-isoheksyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni,

Sp.: 65°C;

2-sykloheksyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni,

Sp.: 145 - 147°C;

2-isopropyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni,

sp.: 115 - 117°C.

2-dodekyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonin ja 4-dodekyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonin seos

R_F-arvo: 0,59 (Merck'in DC-valmislevyt 60 F-254, ajoaine: tolueeni kyllästämättä kammiassa)

vertailuna: 1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni, R_F = 0,53 (samat olosuhteet)

Esimerkki 4

2,7-di-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni

Liuokseen, joka sisältää 22,6 g 1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenonia, 150 ml jääetikkaa, 75 ml kloroformia ja

90 ml väkevää rikkihappoa, johdetaan 60°C:ssa sekoittaen 3 tunnin kuluessa noin 50 g isobutyleeniä. Tämän jälkeen jäähdytetään 5°C:een ja kiteytynyt aine erotetaan imulla. Tämä on jo erittäin puhdasta. Noin 5 - 8-prsoenttinen 2-tert.butyyli-1,8-dihydroksi-9-(10H)antrasenoni poistetaan sekoittamalla 1:1 kloroformi/jääetikkaseoksen kanssa ja voidaan käyttää uudelleen.
Saanto: 35 % teoreettisesta,
sulamispiste: 192°C.

Vastaavista alkeeneista voidaan analogisella tavalla valmistaa myös muut disubstituoidut alkyyliyhdisteet.

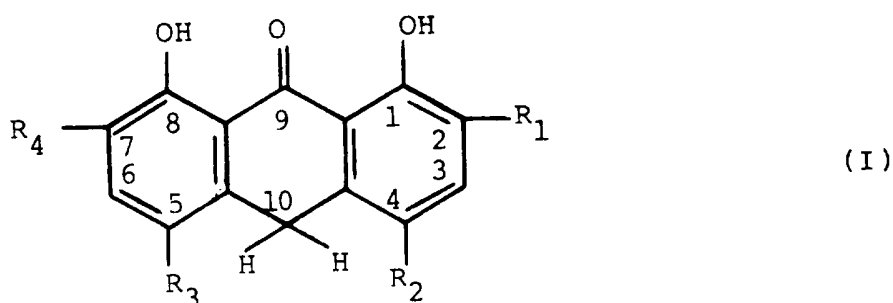
Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan työstää tavanomaisiksi farmaseuttisiksi valmistemuodoiksi, esimerkiksi voiteiksi, geeleiksi, kermoiksi jne. Valmistemuodot sisältävät tehoainetta yleensä konsentraatiossa välillä 0,01 ja 5 %, parhaiten 0,1 - 1 %.

jossa joko yksi ryhmistä $R_1'-R_4'$ tarkoittaa halogeeniatomia ja kaikki muut ryhmät $R_1'-R_4'$ vetyatomeja, tai kaikki ryhmät $R_1'-R_4'$ tarkoittavat vetyatomeja, saatetaan reagoimaan 3-6 tai 12 hiiliatomisen alkeenin, sykloheksenin tai 3-6 tai 12 hiiliatomisen alkanolin tai sykloheksanolin kanssa 50-150°C:n lämpötilassa liuottimessa happamien aineiden läsnäollessa ja mahdollisesti, jos vielä 2-3 näin muodostuneen yhdisteen ryhmistä $R_1'-R_4'$ on vetyatomeja, liitetään yhdisteeseen edelleen 3-6 tai 12 hiiliatomisen alkyyyliryhmä tai dodekyyli- tai sykloheksyyyliryhmä edellä kuvatulla tavalla, tai

b) yleiskaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa 1-4 ryhmistä R_1-R_4 tarkoittaa halogeeniatomia ja muut ryhmät samaa kuin edellä 1,8-dihydroksi-9-(10H)-antrasenoni, jolla on yleiskaava (II), jossa ryhmät $R_1'-R_4'$ tarkoittavat joko vetyatomeja tai 1-3 ryhmistä $R_1'-R_4'$ tarkoittaa samaa kuin ryhmät R_1-R_4 edellä halogeeniatomia lukuunottamatta ja loput ryhmistä $R_1'-R_4'$ tarkoittavat vetyatomeja, halogenoidaan liuottimessa ja näin saatu yhdiste mahdollisesti halogenoidaan edelleen askelittain korvaamalla vetyatomit $R_1'-R_4'$ halogeeniatomeilla.

Patentkrav

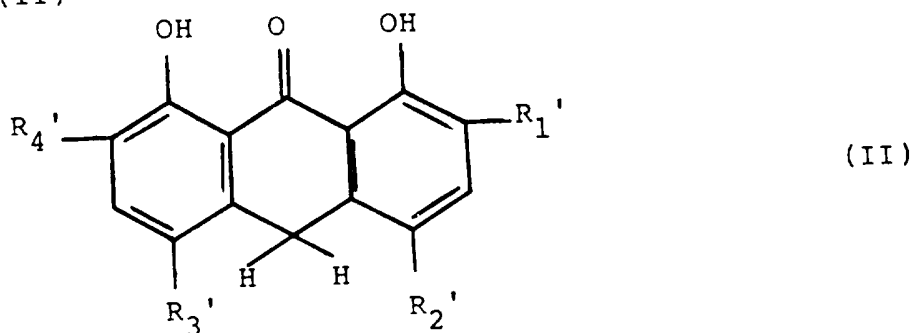
Förfarande för framställning av antipsoriasiska substituerade 1,8-dihydroxi-9-(10H)antracenoner, med formeln (I)



där

R₁-R₄, vilka kan vara likadana eller olika, avser halogenatomer, 1-2 av grupperna R₁-R₄ avser en förgrenad alkylgrupp med 3-6 kolatomer eller en dodecyl- eller cyklohexylgrupp eller 1-3 av grupperna R₁-R₄ kan också avse väteatom, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), där en ur grupperna R₁-R₄ avser en halogenatom och 1-2 av dessa grupper avser en förgrenad alkylgrupp med 3-6 kolatomer eller en dodecyl- eller cyklohexylgrupp och de övriga grupperna avser väteatomer eller 1-2 av grupperna R₁-R₄ avser en förgrenad alkylgrupp med 3-6 kolatomer eller dodecyl- eller cyklohexylgrupp, och de övriga grupperna avser väteatomer, 1,8-dihydroxi-9-(10H)antracenon med den allmänna formeln (II)



där antingen en av grupperna $R_1'-R_4'$ avser en halogenatom och de övriga grupperna en väteatom eller alla grupperna $R_1'-R_4'$ avser väteatomer omsätts med alkener med 3-6 eller 12 kolatomer, cyklohexen, alkanoler med 3-6 eller 12 kolatomer eller cyklohexanol, vid en temperatur av 50-150°C i ett lösningsmedel i närvaro av sura ämnen och eventuellt om ännu 2-3 av grupperna $R_1'-R_4'$ i den så bildade föreningen är väteatomer, ansluts till föreningen ytterligare en alkylgrupp med 3-6 eller 12 kolatomer eller en dodecyl- eller cyklohexylgrupp på ovan angivet sätt, eller

b) för framställning av en förening med den allmänna formeln (I), där 1-4 av grupperna R_1-R_4 avser en halogenatom och de övriga grupperna avser detsamma som ovan 1,8-dihydroxi-9-(10H)-antracenon med den allmänna formeln (II), där grupperna $R_1'-R_4'$ antingen avser väteatomer eller 1-3 av grupper avser detsamma som grupperna R_1-R_4 ovan förutom en halogenatom och de övriga av grupperna $R_1'-R_4'$ avser väteatomer, halogeneras i ett lösningsmedel och den så erhållna föreningen eventuellt, halogeneras ytterligare stegvis genom att ersätta väteatomerna $R_1'-R_4'$ med halogenatomer.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-

Ekstinktio

Fig.1

