



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8600965

Nederland

⑲ NL

---

- ⑤4 1-Hydroxy-8-acyloxy-10-acylantronen, voor de bereiding daarvan, alsmede farmaceutische en cosmetische preparaten.
- ⑤1 Int.Cl<sup>4</sup>.: C07C 69/76, C07D 213/63, C07D 307/58, C07D 333/32, A61K 31/235, A61K 31/33, A61K 7/48.
- ⑦1 Aanvrager: Centre International de Recherches Dermatologiques C.I.R.D. te Valbonne, Frankrijk.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.  
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU  
Joh. de Wittlaan 15  
2517 JR 's-Gravenhage.

- 
- ⑳ Aanvraag Nr. 8600965.
- ㉑ Ingediend 16 april 1986.
- ㉒ Voorrang vanaf 17 april 1985.
- ㉓ Land van voorrang: Frankrijk (FR).
- ㉔ Nummer van de voorrangsaanvraag: 8505785 .
- ㉕ --

- 
- ㉖ Ter inzage gelegd 17 november 1986.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

1-Hydroxy-8-acyloxy-10-acylantronen, voor de bereiding daarvan, alsmede  
farmaceutische en cosmetische preparaten.

---

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op 1-hydroxy-8-acyloxy-  
5 10-acylantronen, nieuwe verbindingen die zijn afgeleid van 1,8-dihydroxy-9-antron of antraline, een werkwijze ter bereiding daarvan en de toepassing daarvan in de geneeskunde en diergeneeskunde en in cosmetica.

In de geneeskunde en diergeneeskunde zijn deze verbindingen middelen ter bestrijding van woekeringen, in het bijzonder bij de behandeling van psoriasis en wratten, en middelen ter bestrijding van ontstekingen bij de behandeling van reumatiek, dermatoses en eczeem.

In cosmetica worden deze verbindingen gebruikt als middelen tegen acne, roos, seborroe en haaruitval.

15 In vergelijking met antraline en bepaalde antralinederivaten zoals beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.299.846 hebben de 1-hydroxy-8-acyloxy-10-acylantronen het voordeel stabiel en minder irriterend te zijn en minder vlekken te geven op huid en kleding, in het bijzonder bij basisch wassen.

20 De 1-hydroxy-8-acyloxy-10-acylantronen zijn anderszijds werkzamer dan de in de Duitse aanvraag nr. 2.154.609 beschreven verbindingen.

De 1-hydroxy-8-acyloxy-10-acylantronen volgens de uitvinding kunnen worden weergegeven met de algemene structuurformule met formule 1 van het formuleblad.

25 In deze structuurformule:

stelt  $R_1$  een waterstofatoom of een onvertakte kleinealkylrest voor,  
stelt  $R_2$  een waterstofatoom, een onvertakte of vertakte alkylrest met 1-6 koolstofatomen of een onvertakte of vertakte alkenylrest met 2-6 koolstofatomen voor,

30 of vormen  $R_1$  en  $R_2$  samen met het koolstofatoom waaraan zij zijn gebonden een cycloalkylrest met 3-6 koolstofatomen,  
en stelt  $R_3$  een onvertakte of vertakte alkylrest met 1-6 koolstofatomen, een onvertakte of vertakte alkenylrest met 2-6 koolstofatomen, een cycloalkylrest met 3-6 koolstofatomen, een 2- of 3-furylrest, een 3- of  
35 4-pyridylrest of een 2-thiënylrest voor.

Onder een onvertakte kleine alkylrest wordt een rest met 1 tot 4 koolstofatomen verstaan.

Van de onder  $R_2$  en  $R_3$  vallende onvertakte en vertakte alkylresten kunnen onder andere worden genoemd de methyl-, ethyl-, propyl-,  
40 isopropyl-, butyl-, isobutyl-, tert.butyl-, pentyl- en isopentyl-

rest.

Onder een onvertakte of vertakte alkenylrest met 1-6 koolstofatomen wordt een allyl-, 1-propenyl- of isopropenylrest verstaan.

Wanneer de resten  $R_1$  en  $R_2$  tezamen een cycloalkylrest vormen, is dit bij voorkeur een cyclopentyl- of cyclohexylrest.

Onder de verbindingen met formule (1) kunnen in het bijzonder de volgende worden genoemd:

- 1-hydroxy-8-acetoxy-10-acetylantron,
- 1-hydroxy-8-hydroxy-10-cyclohexylcarbonylantron,
- 10 - 1-hydroxy-8-isobutyryloxy-10-propionylantron,
- 1-hydroxy-8-acetoxy-10-propionylantron,
- 1-hydroxy-8-propionyloxy-10-propionylantron,
- 1-hydroxy-8-isobutyryloxy-10-cyclohexylcarbonylantron.

De uitvinding heeft eveneens betrekking op een werkwijze ter bereiding van de 1-hydroxy-8-acyloxy-10-acylantronen met formule (1).

Deze verbindingen worden bereid volgens het schema in fig. 1.

De eerste stap van deze synthese bestaat uit de reactie van 1,8-dihydroxy-9-antron (2) of antraline met een zuurchloride (3) in aanwezigheid van een base zoals pyridine, welke wordt uitgevoerd in een organisch oplosmiddel, zoals toluen, in een stikstofatmosfeer en onder uitsluiting van licht en luchtvochtigheid.

Aangezien het zuurchloride een waterstofatoom in  $\alpha$ -positie ten opzichte van de carbonylgroep heeft, wordt verondersteld dat zich als tussenstap een keteen vormt dat met 1,8-dihydroxyantron reageert onder vorming van een adduct dat vervolgens wordt omgezet in het 10-acylderivaat (4).

In de tweede stap wordt het 1,8-dihydroxy-10-acylantron (4) behandeld met een zuuranhydride met formule  $(R_3CO)_2O$ , hetzij zonder verdere toevoeging, hetzij in een organisch oplosmiddel, zoals toluen, of, wanneer het overeenkomstige anhydride moeilijk toegankelijk is, met een zuurchloride  $R_3COCl$ . Teneinde bij voorkeur het op positie 10 mono-geacyleerde derivaat (4) te verkrijgen moet een overmaat zuurchloride ten opzichte van antraline in de orde van 1,5 tot 3 equivalenten worden gebruikt.

Verder kan het, afhankelijk van de aard van het zuurchloride, nuttig zijn het pyridine en het zuurchloride in twee porties toe te voegen teneinde de vorming van di- of triacylproducten te beperken en de reactie te beëindigen wanneer het antraline is omgezet in het 10-mono-acylproduct.

De base, zoals pyridine, moet ook in overmaat ten opzichte van an-

traline worden toegevoegd, waarbij een overmaat van 1,8 tot 3,2 equivalenten het gunstigst blijkt.

Na toevoeging van de eerste portie pyridine en zuurchloride wordt het mengsel gedurende 30 min. tot 2 uren op ongeveer 80 tot 90°C gehouden en na afkoeling tot kamertemperatuur wordt de rest van het pyridine en de rest van het zuurchloride toegevoegd. Het mengsel wordt opnieuw gedurende 1 tot 2 uren op 80 tot 90°C gehouden totdat het antraline volledig is verdwenen. Deze eerste stap kan ook in verdundermilieu verlopen en in dat geval wordt de reactie uitgevoerd bij kamertemperatuur en wordt de hoeveelheid pyridine (bij voorkeur 1,5 tot 2 equivalenten) bij het begin van de reactie in een keer toegevoegd.

Na afkoelen wordt het gevormde pyridiniumchloride door filtreren of extractie met water verwijderd en wordt de toluenefase tot ongeveer 1/5 van het beginvolume geconcentreerd.

Vervolgens wordt het verwachte produkt gezuiverd door middel van chromatografie op silicagel.

De 1,8-dihydroxy-10-acylantronen (4) komen in het algemeen in de eerste elutiefracties terecht. Vervolgens worden met een oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen van stijgende polariteit de eventueel tijdens de reactie gevormde 10-acyl-mono-, di- en triacyloxyderivaten geëluëerd.

In sommige gevallen kan de 10-mono-acylverbindingen door herkristalliseren worden geïsoleerd zonder dat chromatografie nodig is.

In de tweede stap, waarin gebruik wordt gemaakt van een gemakkelijk door afdampen te verwijderen zuuranhydride danwel zuurchloride, wordt de reactie uitgevoerd zonder oplosmiddel bij een temperatuur tussen 80 en 150°C met een grote overmaat anhydride resp. chloride.

Men kan echter ook een oplosmiddel, zoals toluen, gebruiken wanneer het anhydride of het zuurchloride een hoog kookpunt hebben, en dan kunnen ook deze gemakkelijker door afdampen onder verminderde druk worden verwijderd.

In dit laatste geval wordt de reactie uitgevoerd bij een temperatuur tussen 70 en 110°C.

Het verloop van de reactie wordt gevolgd met dunne-laagchromatografie en de reactie wordt gestopt zodra blijkt dat de uitgangsstof is verdwenen en in hoofdzaak 1-hydroxy-8-acyloxy-10-acylantron is gevormd.

Na afloop van de reactie wordt aan het reactiemengsel water toegevoegd en wordt meermalen gewassen, onder andere met natriumbicarbonaatoplossing. De toluenefase wordt daarna op magnesiumsulfaat gedroogd en

vervolgens gefiltreerd. De zuivering van het verwachte produkt geschiedt vervolgens door herkristalliseren, danwel door chromatografie over silicagel waarbij bij voorkeur toluen of een mengsel van toluen en ethylacetaat als loopvloeistof wordt gebruikt.

5 In het algemeen loopt de niet omgezette uitgangsstof vooraan in de chromatografie, gevolgd door de 8,10-diacylverbindingen en tenslotte soms de 1,8,10-triacylderivaten.

De opbrengst aan 1-hydroxy-8-acyloxy-10-acylantron ligt in het algemeen tussen 20 en 50% betrokken op het 1,8-dihydroxy-10-acylantron.

10 De onderhavige uitvinding heeft eveneens betrekking op farmaceutische preparaten voor toepassing in de humane geneeskunde en de diergeneeskunde, alsmede op cosmetische preparaten, die de verbindingen met formule (1) bevatten.

In de geneeskunde en diergeneeskunde zijn de verbindingen volgens 15 de uitvinding krachtige middelen ter bestrijding van woekeringen, in het bijzonder bij de behandeling van psoriasis en wratten, en uitstekende middelen ter bestrijding van ontsteking, vooral bij de behandeling van reuma, dermatoses en eczeem.

In de cosmetica kunnen de verbindingen volgens de uitvinding worden 20 gebruikt bij de behandeling van acne, roos, seborroe en haaruitval.

De cosmetische of farmaceutische preparaten kunnen bijvoorbeeld worden bereid door toevoeging van de werkzame verbinding van formule (1) in een concentratie tussen 0,1 en 5% aan verschillende, algemeen 25 in preparaten voor cosmetische of therapeutische doeleinden gebruikte, vaste of vloeibare, niet-giftige inerte dragers.

De farmaceutische preparaten kunnen worden toegediend langs enterale of parenterale weg of ter plaatse. Voor toediening langs enterale weg hebben de preparaten de vorm van tabletten, poeders, korrels, capsules, pillen, siropen, suspensies of oplossingen. 30

De dosering is afhankelijk van de wijze van toediening en van de gewenste activiteit.

De farmaceutische preparaten kunnen verder nog inerte of eventueel farmacodynamisch actieve toevoegsels bevatten. Tabletten en korrels 35 kunnen bijvoorbeeld bindmiddelen, vulstoffen, dragers of verdunningsmiddelen bevatten.

De vloeibare preparaten kunnen bijvoorbeeld de vorm hebben van een steriele met water mengbare oplossing. Capsules kunnen naast de werkzame verbinding nog een vulstof of een verdikkingsmiddel bevatten. De 40 farmaceutische preparaten voor orale toediening kunnen ook smaakverbe-

teraars en gewoonlijk als conserveermiddel, stabilisator, regulator of emulgator gebruikte stoffen bevatten. Ook kunnen er zouten en buffers aan worden toegevoegd.

De bovenbedoelde dragers en verdunningsmiddelen kunnen organische of anorganische stoffen zijn, bijvoorbeeld gelatine, lactose, zetmeel, magnesiumstearaat, talk, arabische gom, plantaardige of minerale olie, vulstoffen, verdikkingsmiddelen, kleurstoffen, bevochtigingsmiddelen of polyalkyleenglycolen.

Wanneer de farmaceutische preparaten bestemd zijn voor plaatselijke toepassing, hebben deze de vorm van een zalf, pommade, gel, tinctuur, creme, oplossing, lotion, gemicroniseerd poeder, spray, suspensie, shampoo of doordrenkt kussentje.

Zalven en pommades hebben de voorkeur en worden bereid door mengen van de werkzame verbinding volgens de uitvinding met voor behandeling ter plaatse geschikte niet-giftige inerte dragers.

Hieronder volgen ter illustratie, en zonder dat dat enige beperking inhoudt, verscheidene voorbeelden voor de bereiding van de verbindingen volgens de uitvinding, alsmede verscheidene voorbeelden van preparaten voor geneeskundig en cosmetisch gebruik.

#### 20 Voorbeeld 1

##### Bereiding van 1-hydroxy-8-acetoxy-10-acetylantron

##### a) 1,8-Dihydroxy-10-acetylantron

Aan een oplossing van 56,5 g gezuiverd antraline (0,25 mol) in 1750 ml watervrij toluen wordt onder roeren bij kamertemperatuur 25 27,3 ml watervrij pyridine (0,34 mol) en vervolgens druppelsgewijs met behulp van een druppeltrechter 21,4 ml acetylchloride (0,3 mol) toegevoegd. Tijdens het toevoegen vindt een licht exotherme reactie plaats en na afloop van de toevoeging wordt het mengsel gedurende 1 uur op ongeveer 90°C gehouden. Na afkoelen wordt weer bij 30-35°C 27,3 ml pyridine en vervolgens druppelsgewijs 21,4 ml acetylchloride toegevoegd. 30 Het mengsel wordt vervolgens gedurende 1 uur op 85-90°C geroerd. Nadat is gecontroleerd dat het antraline is omgezet in het 10-acylderivaat, wordt het reactiemengsel weer op kamertemperatuur gebracht en vervolgens driemaal met water (250 ml) gewassen. De toluenlaag wordt afgescheiden, gedroogd op natriumsulfaat en vervolgens tot ongeveer 300 ml 35 ingedampt. De oplossing wordt vervolgens op een silicagelkolom gebracht en deze wordt geelueerd met toluen en een mengsel van toluen en dichloormethaan (1:1). De eerste fracties worden opgevangen en onder verminderde druk geconcentreerd. De verkregen vaste stof wordt herkristalliseerd uit toluen en daarbij worden 21 g heldergele kristallen van 40

1,8-dihydroxy-10-acetylantron verkregen, met een smeltpunt van 146°C.

Analyse :  $C_{16}H_{12}O_4$

Ber. : C : 71,63 H : 4,51 O : 23,85

Gev. : 71,44 4,34 23,97.

5 b) 1-Hydroxy-8-acetoxy-10-acetylantron

Een geroerde oplossing van 3 g 1,8-dihydroxy-10-acetylantron, verkregen als hierboven, in 20 ml azijnzuuranhydride wordt onder inerte atmosfeer en onder afscherming van licht gedurende 4 1/2 uren op een temperatuur tussen 85 en 95°C gehouden. De oplossing wordt vervolgens  
10 onder verminderde druk geconcentreerd. Het residu wordt opgelost in 30 ml dichloormethaan en de oplossing wordt op een silicagelkolom gebracht. Na elutie met dichloormethaan wordt in de eerste fracties 0,8 g niet-omgezette uitgangsstof opgevangen, en vervolgens wordt door elutie met een mengsel van dichloormethaan en ethylacetaat (95:5) het verwacht-  
15 te produkt geïsoleerd.

Na afdampen van het oplosmiddel en herkristalliseren uit isopropylether wordt 1,3 g 1-hydroxy-8-acetoxy-10-acetylantron verkregen in de vorm van gele kristallen met een smeltpunt van 128°C.

Elementair-analyse :  $C_{18}H_{14}O_5$

20 Ber. : C : 69,67 H : 4,55 O : 25,78

Gev. : 69,14 4,60 26,08.

Voorbeeld II

Bereiding van 1-hydroxy-8-acetoxy-10-cyclohexylcarbonylantron

a) 1,8-Dihydroxy-10-cyclohexylcarbonylantron

25 Aan een oplossing van 50 g antraline (0,22 mol) in 2 liter water-vrij toluen en 44 ml pyridine wordt bij kamertemperatuur onder roeren in 30 min. 44 ml cyclohexaancarbonszuurchloride (1,5 mol) toegevoegd. Het reactiemengsel wordt gedurende 4 uren bij kamertemperatuur ge-  
roerd.

30 Het als neerslag gevormde pyridiniumchloride wordt door filtratie verwijderd en vervolgens met toluen gewassen. De verzamelde toluen-fracties worden onder verminderde druk ingedampt en de achterblijvende vaste stof wordt in 2 liter dichloormethaan opgelost.

35 De verkregen oplossing wordt met 500 ml aangezuurd water en vervolgens driemaal met water gewassen en tenslotte gedroogd op natriumsulfaat.

40 Na afdampen van het oplosmiddel onder verminderde druk wordt een vaste stof verkregen die wordt opgelost in 150 ml warme 1,2-dichloorethaan. De oplossing wordt gefiltreerd en vervolgens met een ijsbad afgekoeld; de gevormde oranje-gele kristallen worden afgezogen en vervol-

gens gedroogd (opbrengst 31 g).

Na nogmaals herkristalliseren uit 1,2-dichloorethaan wordt 25 g 1,8-dihydroxy-10-cyclohexylcarbonylantron met een smeltpunt van 220°C verkregen.

5 Analyse :  $C_{21}H_{20}O_4$

Ber.	: C : 74,98	H : 5,99	O 19,03
Gev.	: 74,78	5,91	19,22.

b) 1-Hydroxy-8-acetoxy-10-cyclohexylcarbonylantron

Een oplossing van 5 g 1,8-dihydroxy-10-cyclohexylcarbonylantron, 10 verkregen als hierboven, in 100 ml azijnzuuranhydride, wordt onder afscherming van licht en luchtvochtigheid gedurende 3 uren op een temperatuur van 90°C geroerd. Daarna wordt de oplossing onder verminderde druk geconcentreerd. Het verkregen produkt wordt opgelost in 50 ml dichloormethaan en op een silicagelkolom gebracht. Door elueren met di- 15 chloormethaan wordt uit de eerste elutiefractionen na indampen 1,2 g niet-omgezette uitgangsstof geïsoleerd.

Uit de volgende fracties wordt na indampen 1,5 g 1-hydroxy-8-acetoxy-10-cyclohexylcarbonylantron geïsoleerd.

Door herkristalliseren uit een toluen-hexaanmengsel worden na 20 drogen 1,1 g gele kristallen verkregen met een smeltpunt van 154°C.

Elementair-analyse :  $C_{23}H_{22}O_5$

Ber.	: C : 73,00	H : 5,86	O 21,14
Gev.	: 73,08	5,85	21,15

Voorbeeld III

25 Bereiding van 1-hydroxy-8-isobutyryloxy-10-propionylantron

a) 1.8-dihydroxy-10-propionylantron

Aan een suspensie van 56,6 g gezuiverd antraline (0,25 mol) in 1750 ml watervrij toluen wordt bij kamertemperatuur 27,3 ml watervrij pyridine (0,34 mol) en vervolgens druppelsgewijs in ongeveer 20 minuten 30 26,2 ml propionylchloride (0,3 mol) toegevoegd. Vervolgens wordt het mengsel gedurende 1 uur op ongeveer 85°C gehouden. Na afkoelen tot kamertemperatuur worden nogmaals 27,3 ml pyridine en 26,2 ml propionylchloride toegevoegd en wordt het mengsel gedurende 1 uur op 85°C gehouden.

35 Het als neerslag gevormde pyridiniumchloride wordt afgefiltreerd en vervolgens met toluen gewassen. De verzamelde toluenfracties worden tot ongeveer 1 liter geconcentreerd, gewassen en gedroogd op magnesiumsulfaat. Vervolgens wordt de oplossing onderworpen aan chromatografie op silicagel waarbij als loopvloeistof eerst een mengsel van hexaan 40 en toluen en vervolgens toluen wordt gebruikt.

Na indampen van de verschillende fracties worden de fracties met 1,8-dihydroxy-10-propionylantron verzameld en bij kamertemperatuur opgelost in toluen. Door toevoegen van hexaan slaat het verwachte produkt neer en dit wordt door afzuigen geïsoleerd.

- 5 Na drogen worden 54,6 g bleek-gele kristallen van 1,8-dihydroxy-10-propionylantron verkregen, met een smeltpunt van 154°C.

Analyse :  $C_{17}H_{14}O_4$

Ber. : C : 72,33 H : 4,99

Gev. : 72,14 5,06.

- 10 b) 1-Hydroxy-8-isobutyryloxy-10-propionylantron

Een geroerde oplossing van 10 g 1,8-dihydroxy-10-propionylantron, verkregen als hierboven, in 50 ml isoboterzuuranhydride wordt onder inerte atmosfeer en onder afscherming van licht gedurende 2 uren op een temperatuur tussen 100 en 120°C gehouden. De oplossing wordt vervolgens  
15 onder verminderde druk geconcentreerd.

Het verkregen produkt wordt daarna opgelost in 50 ml dichloormethaan en de oplossing wordt op een silicagelkolom gebracht. Door elueren met dichloormethaan worden eerst de uitgangsstof en vervolgens het verwachte produkt geïsoleerd.

- 20 Na indampen van de elutiefractionen wordt 2,5 g residu verkregen dat wordt herkristalliseerd uit isopropylether. Aldus wordt 1,5 g 1-hydroxy-8-isobutyryloxy-10-propionylantron verkregen in de vorm van een gele vaste stof met een smeltpunt van 111°C.

Elementair-analyse :  $C_{21}H_{20}O_5$

25 Ber. : C : 71,57 H : 5,73 O : 22,70

Gev. : 71,27 5,84 22,89.

#### Voorbeeld IV

##### Bereiding van 1-hydroxy-8-acetoxy-10-propionylantron

Een oplossing van 3 g 1,8-dihydroxy-10-propionylantron, verkregen  
30 als in voorbeeld III (a), in 30 ml azijnzuuranhydride wordt onder roeren en onder afscherming van licht en luchtvochtigheid gedurende 2 uren op een temperatuur tussen 90 en 100°C gehouden.

De oplossing wordt onder verminderde druk ingedampt en het verkregen produkt wordt opgelost in dichloormethaan.

- 35 De oplossing wordt vervolgens op een silicagelkolom gebracht. Door elueren met dichloormethaan worden allereerst 0,8 g van de niet omgezette uitgangsstof en vervolgens het verwachte produkt geïsoleerd. Na afdampen van het oplosmiddel en herkristalliseren uit een mengsel van hexaan en dichloormethaan wordt 1,5 g 1-hydroxy-8-acetoxy-10-propionyl-  
40 antron verkregen in de vorm van gele kristallen met een smeltpunt van

106°C.

Elementair-analyse :  $C_{19}H_{16}O_5$

Ber. : C : 70,36 H : 4,97 O : 24,67

Gev. : 70,47 4,95 24,48.

#### 5 Voorbeeld V

##### Bereiding van 1-hydroxy-8-propionyloxy-10-propionylantron

Een oplossing van 100 g 1,8-dihydroxy-10-propionylantron, verkregen als in voorbeeld III (a), en 100 ml propionylchloride in 1300 ml watervrij toluen wordt onder roeren en onder afscherming van licht gedurende 4 uren op 80°C en daarna gedurende 1 nacht op kamertemperatuur 10 gehouden. Vervolgens wordt nog eens 50 ml propionylchloride toegevoegd en wordt het mengsel 8 uren op 80°C gehouden. Het reactiemengsel wordt dan onder verminderde druk ingedampd en het residu in 300 ml dichloormethaan opgenomen. De dichloormethaanfase wordt gewassen met water, 15 gedroogd op magnesiumsulfaat en op een silicagelkolom gebracht.

Door elueren met dichloormethaan worden allereerst 17 g niet-omgezette uitgangsstof en vervolgens 37 g van het verwachte produkt geïsoleerd. Na tweemaal herkristalliseren uit isopropylether wordt 25 g 1-hydroxy-8-propionyloxy-10-propionylantron verkregen in de vorm van 20 gele kristallen met een smeltpunt van 125°C.

Elementair-analyse :  $C_{20}H_{18}O_5$

Ber. : C : 70,99 H : 5,36 O : 23,64

Gev. : 71,16 5,28 23,76.

#### Voorbeeld VI

##### 25 Bereiding van 1-hydroxy-8-isobutyryloxy-10-cyclohexylcarbonylantron

Een oplossing van 5 g 1,8-dihydroxy-10-cyclohexylcarbonylantron, verkregen als in voorbeeld II (a), in 100 ml watervrij toluen en 15 ml isoboterzuuranhydride wordt onder inerte atmosfeer gedurende 6 uren gekookt onder terugvloei-cooling. Het mengsel wordt op een silicagelkolom 30 gebracht en geëluëerd met dichloormethaan. Een deel van het isoboterzuuranhydride en het isoboterzuur wordt aldus verwijderd. Na concentreren van de elutiefractionen kristalliseert een deel van de niet-omgezette uitgangsstof uit. Dit wordt afgezogen en gedroogd. Aldus wordt 1 g uitgangsstof geïsoleerd. Het filtraat wordt opnieuw op een silicagelkolom 35 gebracht en geëluëerd met toluen, vervolgens met mengsels van toluen en dichloormethaan welke achtereenvolgens 20%, 50% en 75% dichloormethaan bevatten en tenslotte met zuiver dichloormethaan. De fracties die het verwachte produkt bevatten worden verzameld en drooggedampd. Dit levert 1,5 g ruw produkt op. Door herkristalliseren uit 40 een mengsel van toluen en hexaan wordt 1 g 1-hydroxy-8-isobutyryloxy-

10-cyclohexylcarbonylantron verkregen in de vorm van gele kristallen met een smeltpunt van 146°C.

Elementair-analyse :  $C_{25}H_{26}O_5$

Ber. : C : 73,86 H : 6,45 O : 19,68

5 Gev. : 74,15 6,49 19,40.

Voorbeelden van farmaceutische en cosmetische preparaten

Voorbeeld VII : Niet-oplosbaar tablet van 0,5 g

	- 1-hydroxy-8-propionyloxy-10-propionylantron	0,100 g
	- lactose	0,082 g
10	- stearinezuur	0,003 g
	- gezuiverde talk	0,015 g
	- zoetstof	qs
	- kleurstof	qs
	- rijstzetmeel qs tot	0,500 g.

15 Dit tablet wordt bereid door direkt droogpersen van het mengsel van de bestanddelen.

Voorbeeld VIII : Niet-oplosbaar tablet van 0,8 g

	- 1-hydroxy-8-isobutyryloxy-10-propionylantron	0,200 g
	- lactose	0,200 g
20	- arabische gom, 20% in water	0,080 g
	- vloeibare paraffine	0,004 g
	- gezuiverde talk	0,016 g
	- zetmeel qs tot	0,800 g.

25 Dit tablet wordt verkregen door vochtig granuleren van het mengsel van 1-hydroxy-8-isobutyryloxy-10-propionylantron, zetmeel, lactose en 20% arabische gom in water.

De korrels worden vervolgens gedroogd en gezeefd en daarna vermengd met de paraffine en de talk.

Voorbeeld IX : Granules in zakjes van 3 g

30	- 1-hydroxy-8-acetoxy-10-propionylantron	0,150 g
	- saccharose	2,220 g
	- methylcellulose	0,030 g
	- gezuiverd water	0,600 g.

35 De door mengen van de vier bestanddelen verkregen brij wordt nat gegranuleerd en vervolgens gedroogd.

Voorbeeld X : Capsules van 1 g bevattende 0,5 g werkzame verbinding

Inhoud van de capsule : oliesuspensie

	- 1-hydroxy-8-acetoxy-10-cyclohexylcarbonylantron	0,050 g
	- levertraan qs tot	0,500 g.

40 Het omhulsel van de capsule wordt vervaardigd door gieten en dro-

gen van een geschikt mengsel bestaande uit gelatine, glycerol, water en conserveermiddel. De suspensie wordt in de capsule gebracht waarna deze wordt gesloten.

Voorbeeld XI : Capsule met 0,3 g poeder

5 Samenstelling van het poeder :

- |   |          |
|---|----------|
| - 1-hydroxy-8-propionyloxy-10-propionylantron | 0,050 g  |
| - maizetmeel                                  | 0,500 g  |
| - lactose qs tot                              | 0,300 g. |

Het poeder wordt verpakt in een capsule bestaande uit gelatine,  
10 titaandioxide en een conserveermiddel.

Voorbeeld VII : Hydrofobe zalf

- |   |          |
|---|----------|
| - 1-hydroxy-8-propionyloxy-10-propionylantron | 1,00 g   |
| - vaseline                                    | 49,00 g  |
| - ceresine                                    | 15,00 g  |
| 15 - vaseline-olie                            | 35,00 g. |

Voorbeeld XIII : Niet-ionische emulsie voor plaatselijke toediening

- |  |           |
|--|-----------|
| - 1-hydroxy-8-isobutyryloxy-10-propionylantron | 0,70 g    |
| - watervrij eucerine                           | 70,00 g   |
| - vaseline-olie                                | 10,00 g   |
| 20 - conserveermiddel qs                       |           |
| - steriel gedemineraliseerd water qs tot       | 100,00 g. |

Voor een goede stabiliteit moet deze emulsie koel en in het donker worden bewaard.

Voorbeeld XIV : Watervrij gel

- |  |           |
|--|-----------|
| 25 - 1-hydroxy-8-propionyloxy-10-propionylantron | 1,50 g    |
| - "Aerosil 200" (silica) van de firma DEGUSSA    | 7,00 g    |
| - isopropylmyristaat qs tot                      | 100,00 g. |

Voorbeeld XV : Melk in twee componenten die voor gebruik tot een emulsie worden gemaakt

30 Eerste component

- |   |          |
|---|----------|
| - 1-hydroxy-8-propionyloxy-10-propionylantron   | 2,00 g   |
| - "Miglyol 812" (triglyceriden van octaanzuur en decaanzuur) van de firma DYNAMIT NOBEL, qs tot | 20,00 g. |

Tweede component

- |  |          |
|--|----------|
| 35 - "Tween 80" (sorbitan-mono-oleaat, geëpoxydeerd met 20 mol epoxyethaan) van de firma ATLAS | 10,00 g  |
| - conserveermiddel qs  |          |
| - steriel gedemineraliseerd water qs tot   | 80,00 g. |

De eerste component wordt geroerd teneinde de werkzame verbinding  
40 in suspensie te brengen en vervolgens worden voor toediening van de

melk de twee componenten gemengd.

Voorbeeld XVI : Stift

	- 1-hydroxy-8-propionyloxy-10-propionylantron	5,00 g
	- cacaoboter	12,50 g
5	- ozokerietwas	18,50 g.
	- gezuiverde witte paraffine	6,25 g
	- vaseline-olie	12,75 g
	- isopropylmyristaat qs tot	100,00 g.

Voorbeeld XVII : Preparaat tegen haaruitval en roos

10	- 1-hydroxy-8-acetoxy-10-cyclohexylcarbonylantron	0,50 g
	- tin(II)chloride	0,30 g
	- isopropylmyristaat qs tot	100,00 g.

Conclusies

1. 1-Hydroxy-8-acyloxy-10-acylantronen, met het kenmerk, dat deze voldoen aan de algemene structuurformule (1), van het formuleblad, 5 waarin:

R<sub>1</sub> een waterstofatoom of een onvertakte kleine alkylrest voorstelt,

R<sub>2</sub> een waterstofatoom, een onvertakte of vertakte alkylrest met 1-6 koolstofatomen of een onvertakte of vertakte alkenylrest met 10 2-6 koolstofatomen voorstelt,

of R<sub>1</sub> en R<sub>2</sub> samen met het koolstofatoom waaraan zij zijn gebonden een cycloalkylrest met 3-6 koolstofatomen voorstellen, en R<sub>3</sub> een onvertakte of vertakte alkylrest met 1-6 koolstofatomen, een onvertakte of vertakte alkenylrest met 2-6 koolstofatomen, een cy- 15 cloalkylrest met 3-6 koolstofatomen, een 2- of 3-furylrest, een 3- of 4-pyridylrest of een 2-thiënylrest voorstelt.

2. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de onder de symbolen R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub> vallende onvertakte of vertakte alkylradicalen een methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, tert.bu- 20 tyl-, pentyl- of isopentylrest zijn.

3. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de onvertakte of vertakte alkenylrest een allyl-, 1-propenyl- of isopropenylrest is.

4. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de cy- 25 cloalkylrest een cyclopentyl- of cyclohexylrest is.

5. Verbindingen volgens een van de conclusies 1 t/m 4, met het kenmerk, dat deze behoren tot de groep:

- 1-hydroxy-8-acetoxo-10-acetylantron,
- 1-hydroxy-8-acetoxo-10-cyclohexylcarbonylantron,
- 30 - 1-hydroxy-8-isobutyryloxy-10-propionylantron,
- 1-hydroxy-8-acetoxo-10-propionylantron,
- 1-hydroxy-8-propionyloxy-10-propionylantron, en
- 1-hydroxy-8-isobutyryloxy-10-cyclohexylcarbonylantron.

6. Werkwijze voor de bereiding van de verbindingen met formule (1) 35 volgens een van de conclusies 1 t/m 5, met het kenmerk, dat deze de volgende stappen omvat:

(1) reactie van 1,8-dihydroxyantron in een organisch oplosmiddel en in aanwezigheid van een base met 1,5 tot 3 equivalenten van een zuurchloride met de formule (3),

40 waarin R<sub>1</sub> en R<sub>2</sub> dezelfde betekenis hebben als in conclusie 1,

(2) behandeling van het verkregen 1,8-dihydroxy-10-acylantron met een zuuranhydride met de formule  $(R_3CO)_2O$  of een zuurchloride  $R_3COCl$ , hetzij zonder oplosmiddel hetzij met een organisch oplosmiddel, waarbij er van het anhydride of het zuurchloride een overmaat is ten opzichte van het 1,8-dihydroxy-10-acylantron, en isolering van het 1-hydroxy-8-acyloxy-10-acylantron wanneer wordt vastgesteld dat deze verbinding in hoofdzaak is gevormd.

7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat in de eerste stap pyridine in een overmaat van 1,8 tot 3,2 equivalenten ten opzichte van 1,8 dihydroxyantron wordt gebruikt.

8. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de eerste reactiestap gedurende 30 minuten tot 2 uren wordt uitgevoerd bij een temperatuur van ongeveer 80-90°C.

9. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat wanneer de tweede stap zonder oplosmiddel wordt uitgevoerd, de reactietemperatuur ligt tussen 80 en 150°C.

10. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat de tweede stap wordt uitgevoerd in aanwezigheid van toluen bij een temperatuur tussen 70 en 110°C.

11. Cosmetisch of farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat dit als werkzaam bestanddeel ten minste een verbinding met formule (1) volgens een van de conclusies 1 t/m 5 of een verbinding verkregen volgens een van de conclusies 6 t/m 10 en een geschikte drager of een geschikt bindmiddel bevat.

12. Preparaat volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat het het werkzame bestanddeel in een concentratie tussen 0,1 en 5 gew.%, betrekken op het gewicht van het preparaat bevat.

13. Toepassing van ten minste een verbinding volgens een van de conclusies 1 t/m 5 of een verbinding verkregen volgens een van de conclusies 6 t/m 10 voor de bereiding van een farmaceutisch preparaat voor humaan of veterinair gebruik ter behandeling van psoriasis en wratten en ter behandeling van reuma, dermatoses en eczeem.

+++++

1.

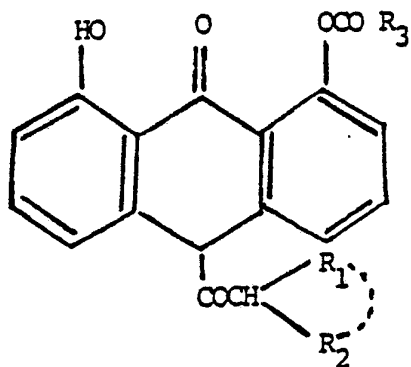


fig. 1

