



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 57743

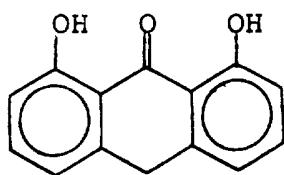
C (45) Patentti myönnetty 10.10.1980
Patent meddelat

(51) Kv. Ik.³ / Int. Cl.³ C 07 C 49/747

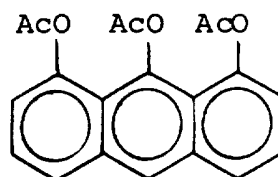
(21) Patentihakemus — Patentansökan	791058
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	29.03.79
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	29.03.79
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	
(44) Nähtävöksiäminen ja kuulutusjulkaisu pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.06.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	

- (71) Orion-yhtymä Oy, Nilsiäkatu 10-14, 00510 Helsinki 51, Suomi-Finland(FI)
- (72) Kimmo Kalervo Mustakallio, Helsinki, Aino Kyllikki Pippuri, Espoo, Erkki Juhani Honkanen, Helsinki, Suomi-Finland(FI)
- (74) Berggren Oy Ab
- (54) Menetelmä uusien psoriasista vastaan käytettävien 1,8-dihydroksi-10-asyyli-9-antronien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya 1,8-dihydroxi-10-acyl-9-antroner mot psoriasis

1,8-dihydroksi-9-antronia eli antralinia (ditranolia) on käytetty vuodesta 1916 alkaen psoriasiksen ja tiettyjen muiden ihosairauksien hoidossa. Antralinin käyttöön liittyy kuitenkin useita haittatekijöitä. Antralini on ensinnäkin voimakkaasti ihoa tulehduttavaa. Lisäksi se värjää ihon, hiukset sekä vaatteet voimakkaan violetinruskeiksi, mikä seikka esteettiseltä kannalta rajoittaa sen käyttöä. Näiden haitallisten seikkojen eliminoimiseksi on antraliniesta valmistettu eräitä johdoksia, kuten esimerkiksi 1,8,9-tri-asetoksiantraseeni (Exolan^R). Exolan^R ei värjää eikä tulehduta ihoa läheskään samassa määrin kuin antralini. Sen antipsoriasisteho on kuitenkin alentunut niin huomattavasti, ettei se ole saavuttanut merkittävää käyttöä lääketieteessä.

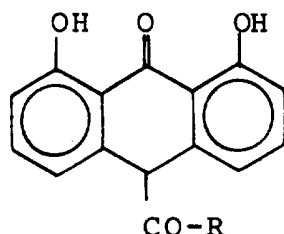


Antralini



Exolan^R

On yllättäen tehty havainto, että yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä, 1,8-dihydroksi-10-asyyli-9-antroneilla,



I

joissa R tarkoittaa alempaa alkyyli-ryhmää (C_2-C_4), ihoa tulehduttavat sekä värjäävät ominaisuudet ovat huomattavasti vähentyneet. Keksinnön mukaisten yhdisteiden antipsoriasisvaikutus on kuitenkin vielä varsin hyvä ja ne tarjoavat näin ollen psoriasiksen hoidossa huomattavia etuja antraliniin sekä Exolan^R:in verrattuna. Tunnetaan aikaisemmin yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa R = metyyli (J. Med. Chem. 21, 1978, 26). Ei ole kuitenkaan esitetty, että tällä yhdisteellä olisi antipsoriasisvaikutus.

Keksinnön mukaisia uusia kaavan I mukaisia 1,8-dihydroksi-10-asyyli-9-antroneja voidaan valmistaa analogisella tavalla, jolla on valmistettu edellä mainittua tunnettua yhdistettä, jossa R = metyyli, antamalla alifaattisen happokloridin, $R-COCl$, jossa R tarkoittaa samaa kuin yllä, reagoida antralinin kanssa orgaanisen amiinin, kuten pyridiinin, läsnäollessa inertissä liuottimessa, kuten bentseenissä, palautuslämpötilassa käyttäen 10-20 tunnin reaktioaikaa.

Keksinnön mukaiset uudet antronijohdokset soveltuvat käytettäväksi esim. vaseliini- tai parafiinipohjaisina voiteina, joissa vaikuttavan aineen pitoisuus voi vaihdella 0,5-5%.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä.

Esimerkki 1

1,8-dihydroksi-10-propionylyli-9-antroni.

Seokseen, jossa on 50,9 g (0,225 moolia) antraliniä 1575 ml:ssa bentseeniä sekä 27,5 ml pyridiiniä, lisätään sekoittaen 24,9 g (0,269 moolia) propionylikloridia. Reaktioseosta keitetään palautuksella 20 tuntia samalla sekoittaen. Liuos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään etikahaposta. Saanto 27,6 g (43,5 % teoreettisesta). Sp. = 149-154°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 12,28$ (s, 2H), 6,85-7,70 (m, 6H), 5,20 (s, 1H), 2,09 (q, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 0,81 (t, 3H, $J = 7\text{Hz}$).

Esimerkki 2

1,8-dihydroksi-10-butyryyli-9-antroni.

Seokseen, jossa on 50,9 g (0,225 moolia) antralinia 1575 ml:ssa bentseeniä sekä 27,5 ml pyridiiniä, lisätään sekoittaen 28,6 g (0,27 moolia) butyryylikloridia. Reaktioseosta keitetään palautuksella 10 tuntia samalla sekoittaen. Liuos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään etikahaposta. Saanto 17,0 g (25,5 % teoreettisesta). Sp. = 138-141°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 12,23$ (s, 2H), 6,77-7,65 (m, 6H), 5,15 (s, 1H), 2,00 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 1,34 (m, 2H), 0,60 (t, 3H, $J = 7\text{Hz}$).

Esimerkki 3

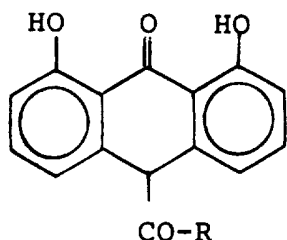
1,8-dihydroksi-10-valeryyli-9-antroni.

Seokseen, jossa on 5,34 g (0,0236 moolia) antralinia 165 ml:ssa bentseeniä sekä 2,9 ml pyridiiniä, lisätään sekoittaen 3,4 g (0,028 moolia) valeryylikloridia. Reaktioseosta keitetään palautuksella 18 tuntia samalla sekoittaen. Liuos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään etikahaposta. Saanto 1,56 g (21,3 % teoreettisesta). Sp. = 124-128°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 12,53$ (s, 2H), 6,92-7,78 (m, 6H), 5,26 (s, 1H), 1,96 (t, 2H, $J = 7\text{Hz}$), 0,68-1,38 (m, 7H).

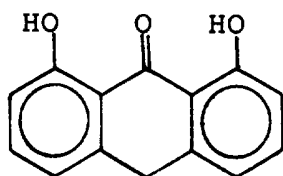
Patenttivaatimus

Menetelmä psoriasista vastaan käytettävien 1,8-dihydroksi-10-asyyli-9-antronien valmistamiseksi, joilla on kaava



I

jossa R tarkoittaa 2-4 hiiliatomia sisältävää alkyyli ryhmää, tunnettu siitä, että 1,8-dihydroksi-9-antroni, jolla on kaava



II

saatetaan reagoimaan happokloridin kanssa, jolla on kaava

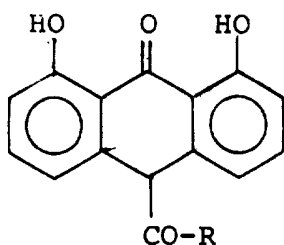


III

jossa R tarkoittaa samaa kuin yllä, inertissä liuottimessa, kuten bentseenissä, orgaanisen amiinin, kuten pyridiinin, läsnäollessa, palautuslämpötilassa käyttäen 10-20 tunnin reaktioaikaa.

Patentkrav

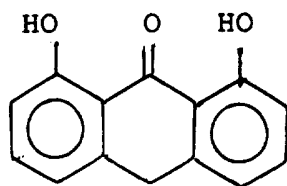
Förfarande för framställning av för användning mot psoriasis avsedda 1,8-dihydroxi-10-acyl-9-antroner med formeln



I

vari R betecknar en alkylgrupp med 2-4 kolatomer, k ä n n e t e c k n a t av att 1,8-dihydroxi-9-antron med formeln

57743



II

omsättes med en syraklorid med formeln



III

vari R har samma betydelse som ovan, i ett inert lösningsmedel, såsom bensen, i närvaro av en organisk amin, såsom pyridin, vid återflödestemperatur med användning av en reaktionstid av 10-20 timmar.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—