

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 154207 B



(21) Patentansøgning nr.: 1735/84

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 49/747

(22) Indleveringsdag: 30 mar 1984

C 07 C 45/72

(41) Alm. tilgængelig: 19 nov 1984

(44) Fremlagt: 24 okt 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 18 maj 1983 FI 831739

(71) Ansøger: *ORION-YHTYMAE OY; Nilsiaenkatu 10; SF-00510 Helsinki 51, FI

(72) Opfinder: Pekka Juhani *Kairisalo; FI, Aino Kyllikki *Pippuri; FI, Erkki Juhani *Honkanen; FI

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 1,8-dihydroxy-10-acyl-9-anthrone

(56) Fremdragne publikationer

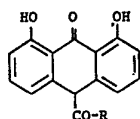
Produkterne af fremgangsmåden kan fx bruges i stifter til behandling af psoriasis, der som bæremateriale indeholder blandinger af flydende paraffin, fast paraffin og mikrokrySTALLINSK voks.

(57) Sammendrag:

1735-84

Fremgangsmåde til fremstilling af 1,8-dihydroxy-10-acyl-9-anthrone

Kendte 1,8-dihydroxy-10-acyl-9-anthrone, navnlig til brug ved behandling af psoriasis og med formlen



hvor R er C₂₋₄ alkyl, fremstilles ud fra 1,8-dihydroxy-9-anthron og et syreklorid RCl ved at man i reaktionsmediet erstatter den kendte anvendelse af pyridin med 2,6-dimetylpyridin. Der opnås herved at man i stedet for det karcinogene benzen kan bruge fx toluen, xylene eller klorerede kulbrinter som opløsningsmiddel og arbejde ved reaktionstemperaturer mellem -10 og +20°C, hvorved mængden af forureninger nedsættes og rensningsprocessen bliver simplere.

DK 154207 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde af den i krav 1's indledning angivne art til fremstilling af 1,8-dihydroxy-10-acyl-9-anthrone med den sammesteds viste almene formel I, hvor R er en C₂₋₄alkylgruppe.

1,8-Dihydroxy-9-anthrone som er substitueret i 10-stillingen har i nogle år været anvendt til at erstatte dithranol der siden 1916 har været kendt og anvendt til behandling af psoriasis og som kraftigt misfarver hud og klæder og kraftigt bevirker betændelsestilstande i huden.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Ifølge finsk patentskrift nr. 57743 har man fremstillet sådanne anthrone med den almene formel I ved at omsætte anthralin i kogende benzen med et syreklorid idet der også er pyridin til stede. Syrekloridet bruges i et overskud på 20%. Reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 10 timer og produktet krystalliseres fra eddikesyre. Udbyttet af denne fremgangsmåde er fx kun 25,5% af det teoretisk mulige.

Det er den foreliggende opfindelses formål at tilvejebringe en fremgangsmåde ved hvilken det er muligt at opnå betydelige fordele, herunder at der, som det fremgår af krav 1, arbejdes ved så lave reaktionstemperaturer som -10°C til +20°C og at man undgår at anvende benzen, et stof som er kraftigt karcinogent; man kan fx bruge toluen, der er mindre skadeligt. Eftersom der indgår 2,6-dimetylpyridin i reaktionsblandingen, kan udbyttet af slutproduktet forøges til det dobbelte eller tredobbelte i sammenligning med fremgangsmåden ifølge finsk patentskrift nr. 57743.

Opfindelsen er baseret på den iagttagelse at anvendelse af 2,6-dimetylpyridin i stedet for pyridin gør det muligt at nedsætte reaktionstemperaturen, at anvende toluen, xylen eller en kloreret kulbrinte såsom diklormetan eller tetraklorætan i stedet for benzen og endog at tredoble udbyttet i sammenligning med den kendte fremgangsmåde. Hvis desuden syrekloridet bruges i et overskud på 100% kan reaktionen fuldføres på 2 timer.

Af den omstændighed at der kan anvendes de ovennævnte lave reaktionstemperaturer, på fra -10°C til $+20^{\circ}\text{C}$, følger det at der kun går en ringe mængde urenheder over i den færdige 1,8-dihydroxy-10-acyl-9-anthron. Rensningen bliver dermed en simpel proces i sammenligning med den tilsvarende rensningsproces ved den kendte fremgangsmåde. Acetonitril eller 2-propanol er egnet til anvendelse som omkrystallisations-opløsningsmiddel sammen med eller i stedet for eddikesyre.

De forbindelser der fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan bruges i fx vaselin- eller paraffinbaserede hudcremer i koncentrationer på 0,5-5%, i stifter beregnet til hudpleje i koncentrationer på fx 2-8% og i geler og i filmdannende opløsninger.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

Butyrylchlorid i en mængde på 207 ml (213 g, 2,0 mol) sættes i løbet af 2 timer ved en temperatur på -5°C til 0°C til en blanding indeholdende 2500 ml toluen, 226 g (1,0 mol) 1,8-dihydroxy-9-anthron og 232 ml (214 g, 2,0 mol) 2,6-dimetylpyridin.

Blandingen omrørtes ved en temperatur på -5°C til 0°C i yderligere 2 timer efter tilsætningens fuldførelse.

Derefter opvarmedes blandingen til $+40^{\circ}\text{C}$, hydrokloridet af 2,6-dimetylpyridin frafiltreredes og det meste af toluenet afdampedes ved nedsat tryk. Der sættes 2300 ml isopropanol til remanensen, blandingen afkøledes til -10°C og bundfaldet

udvandt ved filtrering. Omkrystallisation blev foretaget fra acetonitril, hvorpå der vandtes et udbytte på 222 g 1,8-dihydroxy-10-butyryl-9-anthron, svarende til et udbytte på 75% af det teoretisk mulige.

5

Eksempel 2

Fremgangsmåden var ganske analog med den i eksempel 1 beskrevet, blot med den forskel at der brugtes xylen i stedet for toluen. Udbyttet var det samme som i eksempel 1, dvs. 75%.

10

Eksempel 3

Propionylchlorid i en mængde på 86,9 ml (92,5 g, 1 mol) sættes i løbet af ca. 2 timer ved en temperatur på -5°C til 0°C til en blanding indeholdende 1200 ml toluen, 113 g (0,5 mol) 1,8-dihydroxy-9-anthron og 116 ml (107 g, 1 mol) 2,6-dimetylpyridin. Der blev omrørt i yderligere to timer efter til-

15

20

sætningen. Den som produkt vundne 1,8-dihydroxy-10-propionyl-9-anthron fraskiltes ved den i eksempel 1 beskrevet fremgangsmåde. Udbyttet androg 120 g svarende til 82% af det teoretisk mulige.

25

Eksempel 4

Ud fra 1,8-dihydroxy-9-anthron og valerylchlorid under anvendelse af valerylchlorid i et overskud på 100% og ved iøvrigt at gå frem som beskrevet i eksempel 1 vandtes 1,8-dihydroxy-10-valeryl-9-anthron som produkt i et udbytte på 53%.

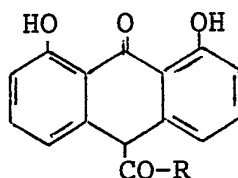
30

35

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 1,8-dihydroxy-10-acyl-9-anthrone, navnlig til brug ved behandling af psoriasis og med den almene formel

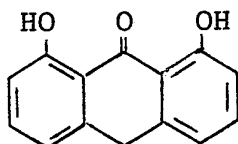
5



I

10

hvor R er en alkylgruppe med 2-4 kulstofatomer, ved omsætning af 1,8-dihydroxy-9-anthron med formelen



II

15

med et syreklorid med formelen RCOCl , hvor R har den ovenfor angivne betydning, k e n d e t e g n e t ved at omsætningen udføres i toluen, xylen eller en kloreret kulbrinte ved en temperatur fra -10°C til $+20^{\circ}\text{C}$, og at der også indgår 2,6-dimetylpyridin i reaktionsblandingen.

20

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at syrekloridet anvendes i et overskud på 100%.

25

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at syrekloridet tilsættes i løbet af 2 timer og at der omrøres i yderligere to timer.

30

35