



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 287 482 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 C 43/23
C 07 C 41/18

DEUTSCHES PATENTAMT

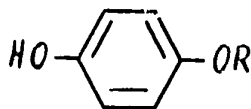
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 C / 279 843 7	(22)	21.08.85	(44)	28.02.91
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE				
(72)	Schwabe, Konrad, Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Redslob, Joachim; Breitfeld, Dagmar; Zeisig, Reinhard, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Tschiersch, Bruno, Dr. sc. Dipl.-Biol.; Wohlrab, Wolfgang, Dr. sc. Dipl.-Biol.; Wozniak, Klaus-Dieter, Prof. Dr. sc.; Beyer, Claus, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Nowak, Christian, Dr. rer. nat. Dipl.-Biol.; Projan, Anne, Dr. rer. nat. Dipl.-Biol.; Krüger, Wolfgang, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE				
(73)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Forschungsbereich Biowissenschaften und Medizin, Zentralinstitut für Krebsforschung, O - 1115 Berlin-Buch; Martin-Luther-Universität, Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, O - 4020 Halle (S.); VEB Jenapharm, Außenstelle Magdeburg, O - 3018 Magdeburg, DE				
(74)	Forschungsbereich Biowissenschaften und Medizin, AG Patent- und Neuererwesen, Robert-Rössle-Straße 10/2, O - 1115 Berlin-Buch, DE				
(54)	Verfahren zur Herstellung von Hydrochinonmonoalkylethern				

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Hydrochinon-monoalkylethern. Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren für Hydrochinon-monoalkylether zu finden, das mit hoher Ausbeute wirtschaftlich arbeitet. Monoazylverbindungen des Hydrochinons werden mittels Alkylhalogeniden in Gegenwart von Alkali- oder Erdalkalikarbonaten verethert, und anschließend wird die Azylschutzgruppe durch Erhitzen mit alkoholischer Natron- oder Kalilauge in Stickstoffatmosphäre wieder abgespalten. Anwendung findet das Verfahren zur Herstellung von wertvollen Pharmazeutika, insbesondere Antimelanompräparaten, Depigmentierungsmitteln für die Dermatologie und Kosmetik.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Hydrochinon-monoalkylethern der allgemeinen Formel I,

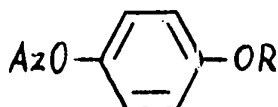


I

in welcher

R = Alkyl, wie Allyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Crotyl-, Ethyl-, Isobutyl-, n-Amyl-, Propargyl-, n-Butyl-, Benzyl- oder tert. Butyl-

bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß Monoazylverbindungen des Hydrochinons mittels Alkylhalogeniden in Gegenwart von Alkali- oder Erdalkalikarbonaten, bevorzugt Kalium- oder Natriumkarbonat, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel II,



II

in welcher

Az = Azyl, wie Benzoyl-, Benzyloxykarbonyl-, p-Nitrobenzyloxykarbonyl-, t-Amyloxykarbonyl-, t-Butyloxykarbonyl-, Phthaloyl-, p-Toluensulfonyl- oder Benzhydryloxykarbonyl-

bedeutet (R siehe Formel I), verethert werden und schließlich die Azylschutzgruppe durch Erhitzen mit alkoholischer Natron- oder Kalilauge in Stickstoffatmosphäre abgespalten wird.

Anwendungsgebiete der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Hydrochinonmonoalkylethern. Anwendungsgebiete sind die pharmazeutische und chemische Industrie und die Dermatologie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die weltweite Zunahme maligner Melanome und die völlig unbefriedigenden Ergebnisse der derzeitigen adjuvanten Therapieverfahren erfordern zwingend die Entwicklung effektiverer und selektiv wirkender Medikamente zur Behandlung des malignen Melanoms. Die international als Standardtherapie des Melanoms eingesetzte DTIC-Monotherapie erreicht beim disseminierten Melanom eine Ansprechrate von nur 20%.

Als einen ersten Versuch, die spezifische biochemische Eigenschaft vieler Melanomzellen – den Gehalt an Tyrosinase – für eine selektive Melanomtherapie nutzbar zu machen, kann man die Behandlung von Melanompatienten mit dem Hydrochinon-monomethylether ansehen, da diese Verbindung als Substrat der Tyrosinase in den Melanomzellen enzymatisch zu zytotoxischen chinoiden Strukturen giftig wird (B. D. G. Morgan, T. O. Neill, D. L. Dewey, A. R. Galpino und P. A. Riley, Clin. Oncology 7 [1981], 227–234; Hydroxyanisole, recent Advances in Anti-Melanoma Therapy [Ed. P. A. Riley], IRL Press, Eynsham, Oxford OX8 1 JJ, UK [1984]).

Es ist bekannt, Hydrochinonmonoalkylether mittels Alkylhalogeniden in Gegenwart von Basen herzustellen. Nachteil dieses Verfahrens ist die gleichzeitige Bildung von Mono- und Diethern mit entsprechend niedrigen Ausbeuten an den gewünschten Monoethern.

Einfacher und einheitlicher verläuft die Synthese bei Verwendung einer Schutzgruppe (Europa-Patent 0017767). Man geht z. B. von Hydrochinonmonomethyl- bzw. -benzylether aus, verethert diesen an der freien Hydroxylgruppe und spaltet anschließend die Schutzgruppe wieder ab. Die Schwierigkeiten treten bei dieser Synthesefolge jedoch bei der spezifischen Abspaltung der Schutzgruppe auf. Die Entfernung des Methylrestes gelingt nur unter sehr drastischen Bedingungen, z. B. mit Essigsäure-/Bromwasserstoffsäure unter Rückfluß und mit Reaktionszeiten von mehreren Tagen. Auch eine Spaltung der zweiten Etherbindung tritt ein, so daß solche Verfahren unwirtschaftlich sind. Die Abspaltung der Benzylschutzgruppe geschieht durch katalytische Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle. Hierbei können Folgereaktionen eintreten und die Methodik ist aufwendig und unwirtschaftlich.

In der DE-OS 3151589 wird ein Verfahren zur Herstellung der Monoether von Diphenolen durch Einführung des tertiären Butylrestes als Schutzgruppe vorgeschlagen. Nach Umsetzung mit Halogenverbindungen in Gegenwart von Basen zu Diethern wird die Schutzgruppe durch verdünnte wäßrige anorganische Säuren bei Temperaturen von 30 bis 100°C wieder abgespalten. Nachteil dieses Verfahrens ist jedoch, daß die Veretherung des Diphenols mit dem tert. Butylrest nach eigenen Erfahrungen nur sehr niedrige Ausbeuten liefert (Klarmann et al., J. Am. Chem. Soc. 54 [1932] 303; v. Braun und Schwarz, Liebigs Ann. 481 [1930], 56; Marcinkiewics et al., J. Chromatogr. 10 [1963] 42; Pospisil und Taimr, Coll. Czech. Commun. 29 [2] [1964] 381).

Monoalkylether des Hydrochinons wurden auch durch Umsetzung von Hydrochinon mit einem Alkohol in Gegenwart eines Übergangsmetallsalzes im Autoklaven unter Druck und erhöhten Temperaturen hergestellt (Brit. Pat. 2087389). Als Nachteil dieses Verfahrens muß die Verwendung eines Autoklaven angesehen werden.

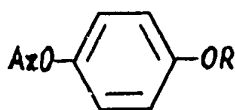
Die Monoazylgruppe als Schutzgruppe für die Herstellung von Monoalkylethern der Diphenole ist bisher nicht beschrieben. Bekannt ist lediglich die Monoazylierung von Diphenolen an sich (z. B. Darstellung des Hydrochinonmonobenzoats nach Witt u. Johnson, Ber. 26 [1893] 1909).

Ziel der Erfindung

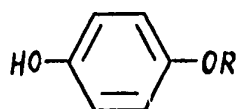
Das Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von Hydrochinonmonoalkylethern zu entwickeln, welches mit hoher Ausbeute wirtschaftlich arbeitet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Monoazylverbindungen des Hydrochinons mittels Alkylhalogeniden in Gegenwart von Alkali- oder Erdalkalikarbonaten, bevorzugt Kalium- oder Natriumkarbonat, zu den Verbindungen der Formel II verethert und schließlich die Azylschutzgruppe durch Erhitzen mit alkoholischer Natron- oder Kalilauge in Stickstoffatmosphäre unter Bildung der Monoalkylether der Formel I wieder abgespalten.



II



I

Az = Azyl, z. B. Benzoyl-, Benzyloxykarbonyl-, p-Nitrobenzyloxykarbonyl-, t-Amyloxykarbonyl-, t-Butyloxykarbonyl-, Phthaloyl-, p-Toluensulfonyl-, Benzhydrylkarbonyl-;

R = Alkyl, z. B. Allyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Crotyl-, Ethyl-, Isobutyl-, n-Amyl-, Propargyl-, n-Butyl-, Benzyl-, tert. Butyl-.

Überraschenderweise wird unter den erfindungsgemäßen Bedingungen der Veretherung die Azylschutzgruppe nicht angegriffen. Die Abspaltung der Azylschutzgruppe führt zu hohen Ausbeuten an Endprodukt.

Die Vorteile dieses neuen Verfahrens liegen in folgendem: Die Einführung der Azyl-Schutzgruppe am Hydrochinon erfolgt im Gegensatz zur Einführung einer Alkylether-Schutzgruppe mit hoher Ausbeute. Da die rohe Monoazylverbindung im allgemeinen rein anfällt, kann ohne Umkristallisation weiter gearbeitet werden.

Die Veretherung der freien Hydroxylgruppe am geschützten Diphenol erfolgt ebenfalls mit sehr guter Ausbeute. Dieses Zwischenprodukt II kann im allgemeinen ohne Umkristallisation entazyliert werden.

Die nach dem erfindungsgemäß beschriebenen Verfahren hergestellten Monoalkylether des Hydrochinons können zur Chemotherapie des Melanoms eingesetzt werden, da sie durch das in Melanomen in erhöhtem Maße enthaltene Enzym Tyrosinase zu zytotoxischen chinoiden Verbindungen giftig werden. Im Vergleich zu dem bisher bekannten Antimelanompräparat Hydrochinonmonomethylether, das auch klinisch eingesetzt wurde (B. D. G. Morgan, T. O'Neill, D. L. Dewey, A. R. Galpine und P. A. Riley, Clin. Oncology 7 [1981] 227-234), werden einige der hier beschriebenen Hydrochinonmonoalkylether durch Tyrosinase wesentlich schneller zu chinoiden Produkten giftig. Die dargestellten Hydrochinonmonoalkylether bewirken an Melanomzellkulturen im Vergleich zu Nichtmelanomzellen eine weitaus stärkere Hemmung der DNS-Synthese. Ebenso führen einige der hier dargestellten Hydrochinonmonoalkylether in Therapieversuchen an tierischen Melanommodellen zu signifikanten Tumorstillhaltungen, die gleich oder höher sind, als die durch das klinisch eingeführte Präparat DTIC (Dacarbazin) bewirkten Hemmungen. Vorteilhaft ist ferner bei dem hier vorgestellten Therapieverfahren das Fehlen einer Leukozytendepression.

Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren kann weiterhin zur Synthese von Depigmentierungsmitteln für die Dermatologie und die Kosmetik dienen. Im Gegensatz zu herkömmlichen Depigmentierungsmitteln zeigen einige der hier dargestellten Hydrochinonmonoalkylether stärkere Depigmentierungen bei geringeren Nebeneffekten.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch folgende Ausführungsbeispiele veranschaulicht:

Ausführungsbeispiele

1. Beispiel

1.1. Benzoylhydrochinonallylether

5g rohes, bei 50°C getrocknetes Hydrochinonmonobenzoat (Darstellung z. B. nach Witt und Johnson, Ber. 26 [1893] 1909; gründliches Waschen des Rohproduktes mit warmem Wasser ist ausreichend; die Rohausbeute beträgt 79% d. Th.) werden zusammen mit 7g trockenem Kaliumkarbonat in 100ml Azeton (getrocknet über Zeosorb 3A) eingetragen. Innerhalb von 8 Std. werden 10ml Allylbromid unter starkem Rühren und Kochen unter Rückfluß kontinuierlich zugetropft. Danach wird noch 2 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird filtriert, das abgesaugte Salz mehrmals mit Azeton ausgewaschen und das Filtrat zur Trockne verdampft.

Rohausbeute: 5,25g (86% d. Th.). R_f : 0,7 (Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 95:5, Merck-Kieselgelplatte mit UV-Indikator F_{254}).

1.2. Hydrochinonmonoallylether

10g der nach 1.1. gewonnenen Verbindung werden in 100 ml EtOH in der Wärme gelöst. Es werden 100 ml 5 % NaOH unter N₂-Einleitung zugegeben. Man läßt 15 Min. unter Rückfluß kochen, kühlt ab und stellt die Lösung mit halbkonz. HCl auf etwa pH 5,0 ein. Man extrahiert mit 150 ml CHCl₃ aus und wäscht die CHCl₃-Phase zweimal mit je 100 ml gesättigter Bikarbonat-Lösung, um die entstandene Benzoesäure abzutrennen. Die CHCl₃-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft. Man erhält 5,5g Rohprodukt, das aus 180 ml n-Hexan umkristallisiert wird. Ausbeute: 4,0g (67,8% d. Th.). F. 36–37°C. R_f: 0,46 (Laufmittel CHCl₃/EtOH 95:5, Merck-Kieselgelplatte mit UV-Indikator F₂₅₄). Das Produkt ist rein weiß und watteförmig.

2. Beispiel

2.1. Benzyloxykarbonyl-hydrochinon-allylether

5g rohes Benzyloxykarbonyl-hydrochinon (Darstellung z. B. nach H. S. Olcott, J. Amer. Chem. Soc. 59 [1937] 392) werden in 130 ml Azeton gelöst und dazu werden 5g Kaliumkarbonat in gepulverter Form gegeben. Nach Zusatz der ersten Teilmenge Allylbromid (3,2 ml) erhitzt man am Rückfluß und tropft dann während der nächsten 3 Std. nochmals 3,2 ml Allylbromid kontinuierlich zu. Nach Kontrolle auf quantitative Umsetzung (dünnschichtchromatografisch) wird der Feststoff abgesaugt, mit Azeton gewaschen und die Azetonlösung eingedampft. Der Rückstand wird in CHCl₃ aufgenommen, zweimal mit 10% NaOH und einmal mit Wasser gewaschen sowie über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des CHCl₃ wird in MeOH aufgenommen und das Lösungsmittel erneut abgezogen. Man erhält 5,49g Rohprodukt (Ausbeute 94% d. Th.). R_f: 0,75 (Laufmittel CHCl₃/EtOH 9:1, Merck-Kieselgelplatten mit UV-Indikator F₂₅₄). Eine kleine Probe wurde aus EtOH umkristallisiert. F. 123–125°C

2.2. Hydrochinon-monoallylether

1,9g des nach 2.1. erhaltenen Rohproduktes werden in 19 ml EtOH in der Wärme gelöst. Dazu gibt man unter Einleitung von N₂ 19 ml 5 % NaOH. Man läßt 15 Min. unter Rückfluß kochen, schüttelt die abgekühlte Lösung mit CHCl₃ aus, um den entstandenen Benzylalkohol abzutrennen und stellt die wäßrige Phase mit halbkonz. HCl auf etwa pH 5,0 ein. Man schüttelt erneut mit CHCl₃ aus. Die CHCl₃-Phase wird zweimal mit gesättigter Bikarbonatlösung (je 100 ml) ausgeschüttelt. Danach wird die CHCl₃-Phase mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird aus n-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 0,76g (67,8% d. Th.). F. 36–37°C. Das Endprodukt ist rein weiß und watteförmig.

3. Beispiel

3.1. Benzoylhydrochinon-n-propylether

10g rohes, bei 50°C getrocknetes Hydrochinonmonobenzoat (Darstellung vgl. Beispiel 1.1.) werden zusammen mit 14g trockenem Kaliumkarbonat in 200 ml Azeton (getrocknet über Zeosorb 3 Å) eingetragen. Innerhalb von 8 Std. werden 20,4 ml n-Propylbromid unter starkem Rühren und Kochen unter Rückfluß kontinuierlich zugetropft. Danach wird noch 2 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird filtriert, das abgesaugte Salz mehrmals mit Azeton ausgewaschen und das Filtrat zur Trockne verdampft. Rohausbeute: 10,1g (84% d. Th.). Eine kleine Probe ergibt nach Umkristallisation aus n-Hexan einen F. von 95–96°C.

3.2. Hydrochinon-n-propylether

10g der nach 3.1. gewonnenen Verbindung werden in 10 ml EtOH in der Wärme gelöst. Es werden 100 ml 5 % NaOH unter N₂-Einleitung zugegeben. Man läßt 15 Min. unter Rückfluß kochen, kühlt ab und stellt die Lösung mit halbkonz. HCl auf etwa pH 5,0 ein. Man extrahiert mit 150 ml CHCl₃ aus und wäscht die CHCl₃-Phase zweimal mit je 100 ml gesättigter Bikarbonat-Lösung, um die entstandene Benzoesäure abzutrennen. Die CHCl₃-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft. Man erhält 5,7g Rohprodukt, das aus 190 ml n-Hexan umkristallisiert wird. Ausbeute: 4,2g (71% d. Th.). F. 54°C.

Anwendungsbeispiele

Die nach dem erfindungsgemäß beschriebenen Verfahren hergestellten Monoalkylether des Hydrochinons können zur Chemotherapie des malignen Melanoms eingesetzt werden. Melanomzellen enthalten im Gegensatz zu anderen Körperzellen ein spezifisches Enzym, die Tyrosinase, oftmals in erhöhter Aktivität, welches L-Tyrosin zu L-DOPA hydroxyliert, zu L-DOPA-Chinon oxidiert und über weitere Zwischenstufen Melanin bildet. Die intermediär entstehenden chinoiden Verbindungen sind zytotoxisch. Ebenso werden auch tyrosinanaloge Verbindungen zu chinoiden Produkten umgesetzt. Die hier dargestellten Hydrochinon-monoalkylether werden durch isolierte Tyrosinasen aus Melanomen (Harding-Passey-Melanom der Maus, melanotisches Goldhamstermelanom M Mel 1, humanes melanotisches Melanom 2080) weitaus schneller zu chinoiden Verbindungen umgesetzt als der bisher gegen Tyrosinase untersuchte Hydrochinon-mono-methylether (Tab. 1–4). Einige der nach dem erfindungsgemäß beschriebenen Verfahren hergestellten Hydrochinon-monoalkylether hemmen den ³H-Thymidin-Einbau in die DNS von kultivierten Melanomzellen stärker als den ³H-Thymidin-Einbau in die DNS von Nichtmelanomzellen. Diese Hemmdifferenzen sind stärker als die durch Hydrochinon-monomethylether hervorgerufenen (Tab. 5).

In Therapieversuchen an tierischen Melanomzellen bewirken namentlich der Hydrochinon-monoallyl- und -n-propylether Tumorstillwachstumshemmungen, die etwa gleich (Tab. 6) oder stärker sind als die durch Hydrochinon-monomethylether gefundenen (Tab. 7–8). Tab. 8 zeigt einen im Vergleich zu DTIC (Dacarbazin) stärkeren Tumorstillhemmeffekt der Hydrochinonmonoalkylether.

Tab. 1 Bildung chinoider Produkte aus Hydrochinonmonoalkylethern unter dem Einfluß von Tyrosinase (isoliert aus dem Harding-Passey-Melanom der Maus) in vitro

	Extinktion (475 nm)* Inkubationszeit: 240 Min.
Hydrochinon-monoallylether	0,330
Hydrochinon-monocrotylether	0,313
Hydrochinon-mono-n-propylether	0,262
Hydrochinon-monoethylether	0,202
Hydrochinon-monoisobutylether	0,182
Hydrochinon-monoamylether	0,148
Hydrochinon-monopropargylether	0,123
Hydrochinon-mono-n-butylether	0,110
Hydrochinon-monomethylether	0,102

* Versuchsansatz: Es werden 5×10^{-7} Mole Substrat in 2,9 ml Phosphatpuffer (pH 7,2) gelöst und 0,2 ml Tyrosinaselösung hinzugegeben. Bei schwerer löslichen Verbindungen wurde das Substrat in 10% DMSO-haltigem Puffer gelöst.

Tab. 2 Sauerstoffaufnahme bei der Einwirkung von Tyrosinase (Harding-Passey-Melanom der Maus) auf Hydrochinon-monoalkylether (Relativmessungen)

	Inkubationszeit: 240 Min.* ml O ₂ -Aufnahme
Hydrochinon-mono-n-propylether	1,04
Hydrochinon-monoallylether	0,86
Hydrochinon-monoisobutylether	0,74
Hydrochinon-monomethylether	0,65

* Versuchsansatz: In einer WARBURG-Apparatur werden zu einer Lösung von 4×10^{-5} Molen Substrat in 9 ml Phosphatpuffer (pH 7,2) 2 ml Tyrosinaselösung gegeben.

Tab. 3 Bildung chinoider Produkte aus Hydrochinonmonoalkylethern unter dem Einfluß von Tyrosinase (isoliert aus dem melanotischen Goldhamstermelanom M Mel 1)

	Extinktion (475 nm) Inkubationszeit: 240 Min.
Hydrochinon-mono-n-butylether	0,076
Hydrochinon-monoisopropylether	0,048
Hydrochinon-monoisobutylether	0,034
Hydrochinon-monoallylether	0,026
Hydrochinon-monomethylether	0,022

Tab. 4 Bildung chinoider Produkte aus Hydrochinon-monoalkylethern unter dem Einfluß von Tyrosinase (isoliert aus humanem melanotischem Melanom 2080, gezüchtet auf der nude Maus)

	Extinktion (475 nm) Inkubationszeit: 240 Min.
Hydrochinon-mono-n-propylether	0,375
Hydrochinon-monoallylether	0,270
Hydrochinon-monomethylether	0,071

Tab. 5 Signifikante Differenz ($P = 0,05$) zwischen der prozentualen H-Thymidin-Inkorporationshemmung von Melanom- und Nichtmelanomzellen in Kultur unter der Einwirkung von 10^{-4} M Hydrochinon-monoalkylethern

	B 16-Melanom	Harding-Passey-Mel.
Hydrochinon-monoisopropylether	43 %	63 %
Hydrochinon-mono-n-propylether	38 %	74 %
Hydrochinon-monomethylether	nicht sig.	58 %

Tab. 6 Therapieeffekte an syngenem Melanommodellen – B 16-Melanom und Harding-Passey-Melanom

Substanz	Dosis mg/kg	Therapieeffekt TVI ¹⁾	ILS ²⁾	3)	4)	Nebenwir- kungen LD ⁵⁾	KGR ⁶⁾	Melanom- modell
Hydrochi- non-mono- allylether	14 × 150	66**	10	0/10	0/10	0	+	HPi. m.
	9 × 250	62*	24*	0/10	0/10	0	+	B 16i. m.
Hydrochi- non-mono- methylether	9 × 150		15	0/10	0/10	+	+	B 16i. p.
	9 × 150	55**	25*	0/10	0/10	0	+	B 16i. m.

Erklärungen:

- 1 TVI = Hemmung des Tumolvolumens.
- 2 ILS = Verlängerung der Überlebenszeit.
- 3 tumorfrei/Gesamtanzahl.
- 4 toxisch gestorben/Gesamtanzahl.
- 5 LD = Leukozytendepression
0 = keine Reduktion unter Normalwert
+ = Reduktion bis $4 \times 10^9/L$.
- 6 KGR = Körpergewichtsreduktion
0 = keine Reduktion
+ = Reduktion bis 10%.

statistischer Vergleich gegenüber Kontrollen:

ohne * = nicht signifikant
* = signifikant, alpha 0,05
** = signifikant, alpha 0,01

Tab. 7 Einfluß einer intratumoralen Behandlung des Harding-Passey-Melanoms der Maus mit Hydrochinonmonoalkylethern

Substanz	Dosis mg/kg KG/d	Behandlungstage	Tumorzunahme 17. Tag 22. Tag nach Behandlungsbeginn	
Hydrochinonmonoallylether	50	14.–17., 20.–24. Tag nach i. m. Implantation des Tumors	39 %	34 %
Hydrochinonmonomethylether	50	14.–17., 20.–24. Tag nach i. m. Implantation des Tumors	0	7 %
DTIC (Dacarbazin)	50	14.–17., 20.–24. Tag nach i. m. Implantation des Tumors	11 %	46 %

Tab. 8 Einfluß von Hydrochinon-monoalkylethern auf die Tumormasse des A Mel 3 Goldhamstermelanoms

Substanz	Dosis mg/kg KG	(N)	Tumormasse (g)		Therapie ¹⁾	TVI ²⁾
			Kontrollen	(N)		
Hydrochinon-mono-n-propylether	75	(18)	9,01 ± 2,32	(12)	2,21 ± 1,47	76 %
Hydrochinon-monoallylether	50	(8)	12,52 ± 1,12	(12)	3,87 ± 2,75	69 %
Hydrochinon-monoisobutylether	40	(11)	11,36 ± 3,75	(3)	6,66 ± 2,71	44 %
Hydrochinon-mono-n-butylether	75	(18)	16,56 ± 3,57	(12)	9,03 ± 3,01	46 %
Hydrochinon-mono-methylether	75	(18)	16,56 ± 3,57	(12)	6,48 ± 4,10	61 %
DTIC (Dacarbazin)	50	(16)	8,65 ± 1,54	(37)	6,17 ± 2,61	29 %

1 Therapie: Dosis in 0,2 bzw. 0,4 ml Lösungsmittel täglich i. p. für 2 Wochen, außer Samstag/Sonntag.

2 TVI: Tumormasseminderung gegenüber den Kontrollen.