

Brevet N°
du
Titre délivré
26 OCT. 1984



Monsieur le Ministre de l'Economie Nationale
Service de la Propriété Industrielle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

30 011.12LU.1

I. Requête

la société dite : ORION-YHTYMA OY (1)
Nilsiankatu 10, F - 00510 Helsinki 51

représentée par Monsieur Léon BINTENER (2)
96 Rue des Romains, STRASSEN (Luxembourg)

dépose ce **6 AVR. 1984** (3)
à **15⁰⁰** heures, au Ministère de l'Economie Nationale, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
"PROCEDE POUR LA PREPARATION DE 1,8-DIHYDROXY-10-ACYL-
9-ANTHRONES, EN PARTICULIER POUR UNE UTILISATION
DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS."

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) : (5)
Pekka J. KAIRISALO, Vartioharjuntie 4 D 16 - 00950 Helsinki 95
Aino K. PIPPURI, Soukantie 16 A 37 - 02360 Espoo 36
Erkki J. HONKANEN, Kuusitie 13 - 01400 Vantaa 40

- 2. la délégation de pouvoir, datée de Bruxelles le 28 mars 1984
- 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires
- 4. planches de dessin en deux exemplaires
- 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg.

le revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6) brevet **831 729** déposée(s) en (7) **FINLANDE**
le 18 mai 1983 (8)

au nom de Orion-yhtymä Oy (9)
élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg (10)
Monsieur Léon BINTENER, 96 Rue des Romains, STRASSEN (Luxembourg)
solicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à _____ mois.

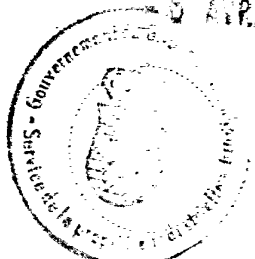
Le

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Economie Nationale, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :

6 AVR. 1984

à **15⁰⁰** heures



Pr. le Ministre de l'Economie Nationale,
p. d.
Le Chef du Service de la Propriété Industrielle.

4 68007
(1) Nom, premier domicile adressé — 2 s'il y a lieu — représenté par lui — agissant en qualité de mandataire — 3 date de dépôt en lettres — 4 titre de l'invention — 5 mots et chiffres — 6 Brevet tenu au dépôt — 7 pays — 8 date — 9

Mémoire descriptif déposé à l'appui de la demande de brevet d'invention pour :

"PROCÉDE POUR LA PRÉPARATION DE
1,8-DIHYDROXY-10-ACYL-9-ANTHRONES,
EN PARTICULIER POUR UNE UTILISATION
DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS."

formée par

la société dite : Orion-yhtymä Oy à Nilsiäkatu 10
SF - 00510 Helsinki 51

Inventeurs : Pekka J. KAIRISALO, Vartioharjuntie 4 D 16, 00950 Helsinki 95

Aino K. PIPPURI, Soukantie 16 A 37, 02360 Espoo 36

Erkki J. HONKANEN, Kuusitie 13, 01400 Vantaa 40

Priorité : Finlande, le 18 mai 1983, n° 831739

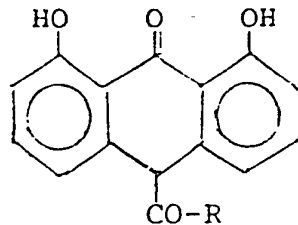
=====

30011.12LU.1

La présente invention est relative à un procédé pour la préparation de 1,8-dihydroxy-10-acyl-9-anthrones. On a utilisé des 1,8-dihydroxy-9-anthrones substituées en position 10 depuis quelques années pour remplacer le di-
 5 thranol, connu depuis 1916 et utilisé pour le traitement du psoriasis et qui tache fortement la peau et les vêtements et induit de fortes inflammations cutanées.

La formule structurale des 1,8-dihydroxy-10-acyl-9-anthrones est la suivante :

10



15

dans laquelle R est un groupe alcoyle ayant 2 à 4 atomes de carbone. On a préparé ces composés selon le Brevet Finnois FI 57743 en faisant réagir de l'anthraline dans du
 20 benzène, à ébullition avec un chlorure d'acide, en présence de pyridine également. Le chlorure d'acide est utilisé en un excès de 20 %. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 10 heures et le produit est séparé par cristallisation à partir de l'acide acétique. Avec cette méthode
 25 le rendement n'est, par exemple, que de 25,50 %.

La présente invention a pour objet de fournir un procédé permettant d'obtenir d'importants avantages. La température de réaction peut être réduite jusqu'à une valeur aussi basse que -10°C et dans tous les cas, il est
 30 possible d'utiliser de très faibles températures de réaction, par exemple, la température ambiante. De plus, on peut éviter l'utilisation du benzène, fortement carcinogène et employer par exemple du toluène qui est moins nocif. De plus, le rendement peut être doublé ou triplé par rap-
 35 port à celui que donne la méthode du Brevet Finnois FI 57743.

On peut obtenir les avantages décrits plus haut, grâce au procédé conforme à la présente invention qui met en oeuvre de la 2,6-diméthyl-pyridine.

La présente invention repose sur l'observation
5 selon laquelle le remplacement de la pyridine par la 2,6-diméthyl-pyridine permet d'abaisser la température de réaction, d'utiliser du toluène, du xylène ou des hydrocarbures chlorés, comme du dichlorométhane et du tétrachloroéthane à la place du benzène et même de tripler le rendement par
10 rapport au rendement fourni par la méthode connue. Si de plus, le chlorure d'acide est mis en oeuvre en un excès de 100 %, la réaction peut être achevée en deux heures.

Grâce à la faible température de réaction indiquée plus haut, qui peut par exemple, être comprise entre
15 -10°C et $+20^{\circ}\text{C}$, il en résulte que la quantité d'impuretés passant dans la 1,8-dihydroxy-10-acyl-9-anthrone, est faible. La purification est donc une procédure simple par rapport à celle qui est impliquée dans la méthode connue. On peut utiliser de l'acétonitrile ou du 2-propanol en tant
20 que solvant de recristallisation, avec l'acide acétique ou à la place de celui-ci.

Les composés préparés conformément à la présente invention peuvent être utilisés, par exemple, dans des crèmes pour la peau, à base de vaseline ou de paraffine,
25 à des concentrations de 0,5 à 5 %, dans des bâtons pour les soins de la peau, à des concentrations de, par exemple, 2 à 8 % et dans des gels et des solutions filmogènes.

EXEMPLE 1

On ajoute du chlorure de butyryle à raison de
30 207 ml (213 g, 2,0 moles) en une période de deux heures, à une température inférieure à 0°C , à un mélange qui contient 2500 ml de toluène, 226 g (1,0 mole) de 1,8-dihydroxy-9-anthrone et 232 ml (214 g, 2,0 moles) de 2,6-diméthylpyridine.

35 Le mélange est agité à une température inférieure

à 0°C, pendant 2 heures supplémentaires après l'addition.

Le mélange est chauffé ensuite à +40°C, le chlorhydrate de la 2,6-diméthylpyridine est séparé par filtration et la plus grande partie du toluène est évaporée sous
5 pression réduite. On ajoute 2300 ml d'isopropanol au résidu, on refroidit le mélange à -10°C et récupère le précipité en le filtrant. Une recristallisation est effectuée à partir d'acétonitrile et fournit 222 g de 1,8-dihydroxy-10-butryl-9-anthrone. Cela constitue un rendement de 75 %.

10 EXEMPLE 2

On répète la procédure qui est décrite dans l'Exemple 1, sauf que l'on utilise du xylène à la place du toluène. Le rendement est le même que celui de l'Exemple 1, à savoir 75 %.

15 EXEMPLE 3

Du chlorure de propionyle en une quantité de 86,9 ml (92,5 g, 1 mole) est ajouté en une période de 2 heures environ, à une température inférieure à 0°C, à un mélange contenant 1200 ml de toluène, 113 g (0,5 mole) de
20 1,8-dihydroxy-9-anthrone et 116 ml (107 g, 1 mole) de 2,6-diméthylpyridine. L'agitation est poursuivie pendant 2 heures supplémentaires après l'addition.

La 1,8-dihydroxy-10-propionyl-9-anthrone ainsi obtenue est séparée selon la procédure qui est décrite dans
25 l'Exemple 1. Le rendement est de 120 g (82 %).

EXEMPLE 4

A partir de 1,8-dihydroxy-9-anthrone et de chlorure de valéryle en un excès de 100 % et en procédant par ailleurs selon la méthode qui est décrite dans l'Exemple 1,
30 on obtient la 1,8-dihydroxy-10-valéryl-9-anthrone avec un rendement de 53 %.

EXEMPLE 5

On préparé des compositions pharmaceutiques à partir des constituants suivants, avec les quantités indiquées.
35

paraffine liquide	40 - 60 %
paraffine solide	40 - 60 %
cire microcristalline	0,5 - 5 %

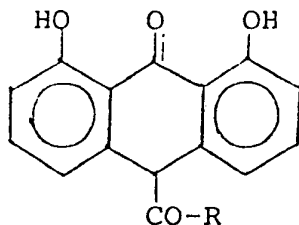
De plus, on mélange environ 2 à 8 % de 1,8-dihydroxy-10-butryl-9-anthrone avec la composition support présentée ci-dessus. On moule des bâtons conçus pour les soins de la peau à partir de ce mélange et l'on observe que les propriétés d'utilisation des bâtons sont bonnes et que de plus, le médicament contenu dans les bâtons demeure
10 inchangé, en particulier, il n'est pas oxydé.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au
15 contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDEICATIONS

1.- Procédé pour la préparation de 1,8-dihydroxy-10-acyl-9-anthrone, utilisable en particulier dans le traitement du psoriasis, représentée par la formule ci-après :

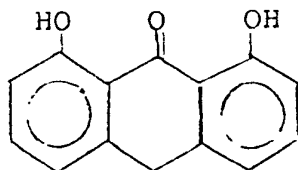
5



10

dans laquelle R est un groupe alcoyle ayant 2 à 4 atomes de carbone, utilisant, en tant que matières de départ de la 1,8-dihydroxy-9-anthrone représentée par la formule ci-après :

15



20

et un chlorure d'acide ayant la formule ci-après : RCl , où R est tel que défini plus haut, caractérisé en ce que de la 2,6-diméthylpyridine est utilisée dans le mélange réactionnel.

25

2.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant mis en oeuvre est du toluène, du xylène ou des hydrocarbures chlorés, comme du dichlorométhane ou du tétrachloroéthane.

30

3.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le chlorure d'acide est utilisé en un excès de 100 %.

35

4.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la température de réaction est de -10° à $+20^{\circ}C$, que le chlorure d'acide est ajouté en une période de deux heures et que l'agitation est poursuivie pendant deux heures supplémentaires.

5.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient :

1,8-dihydroxy-10-acyl-9-anthrone	2 - 8 %
paraffine liquide	40 - 60 %
5 paraffine solide	40 - 60 % et
cire microcristalline	0,5 - 5 %.