

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157931 B

(21) Patentansøgning nr.: 1780/84

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 491/048

(22) Indleveringsdag: 04 apr 1984

(41) Alm. tilgængelig: 06 okt 1984

(44) Fremlagt: 05 mar 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 apr 1983 GB 8309165 18 okt 1983 GB 8327815

(71) Ansøger: SOCIETE DE *CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.); Paris, FR

(72) Opfinder: Andre *Esanu; FR

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

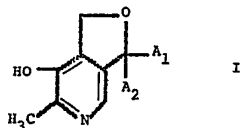
(54) 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4,c)-pyridin-derivater og terapeutisk acceptable syreadditions-salte deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende disse

(56) Fremdragne publikationer

GB off. g. skrift nr. 2008582, 2092586

(57) Sammendrag: 1780-84

1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivater med formlen



hvor A_1 og A_2 uafhængigt betegner en række carbonhydrid-grupper, som kan være substituerede med en lang række substituent, samt terapeutisk acceptable syreadditions-salte deraf fremstilles ved oxidation af den sekundære alkohol α^4 , 3-o-isopropyliden-1-methyl-5-(1-hydroxy-1- A_1)-methylpyridin, omsætning af den derved opnåede keton med en forbindelse XA_2 , hvor X er Br eller I, i nærvær af Mg i diethylether under kogning og behandling af den derved opnåede tertiære alkohol med en sur forbindelse til brydning af isopropyliden-ringen og 3,4-cyclisering.

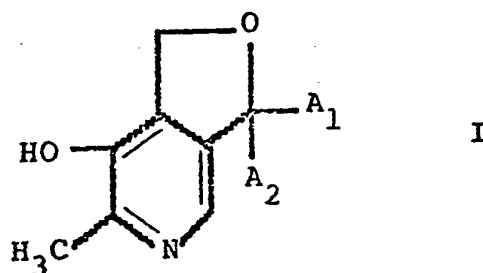
Forbindelserne, der har meget lav toxicitet, er anvendelige som diuretica med senkning af blodtrykket og god beskyttelse af nyrerne, samt som anti-histaminmidler.

DK 157931 B

Den foreliggende opfindelse angår 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivater og terapeutisk acceptable syreadditionssalte deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende disse.

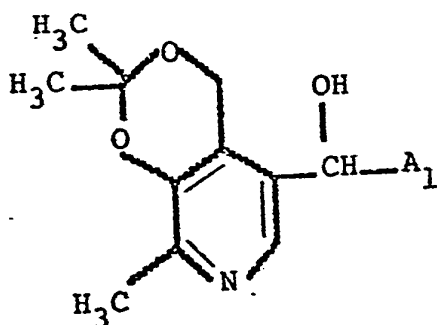
5 Fra de britiske patentansøgninger nr. GB-A 2 008 582 og nr. GB-A 2 092 586 kendes furo-(3,4-c)-pyridin-derivater, der har nyttig diuretisk, blodtrykssænkende og blodlipidniveau-sænkende virkning. Disse forbindelser har imidlertid ikke antihistaminvirkning, således som det overraskende er tilfældet for furo-(3,3-c)-pyridin-derivaterne ifølge den foreliggende opfindelse.

1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivater ifølge opfindelsen har den i krav 1's kendetegnende del nærmere beskrevne almene formel (I):



Forbindelserne ifølge opfindelsen har interesse på grund af deres terapeutiske aktivitet, hovedsageligt inden for områderne diurese, sænkning af blodtryk og beskyttelse af nyrerne, samt endvidere som anti-histaminmidler.

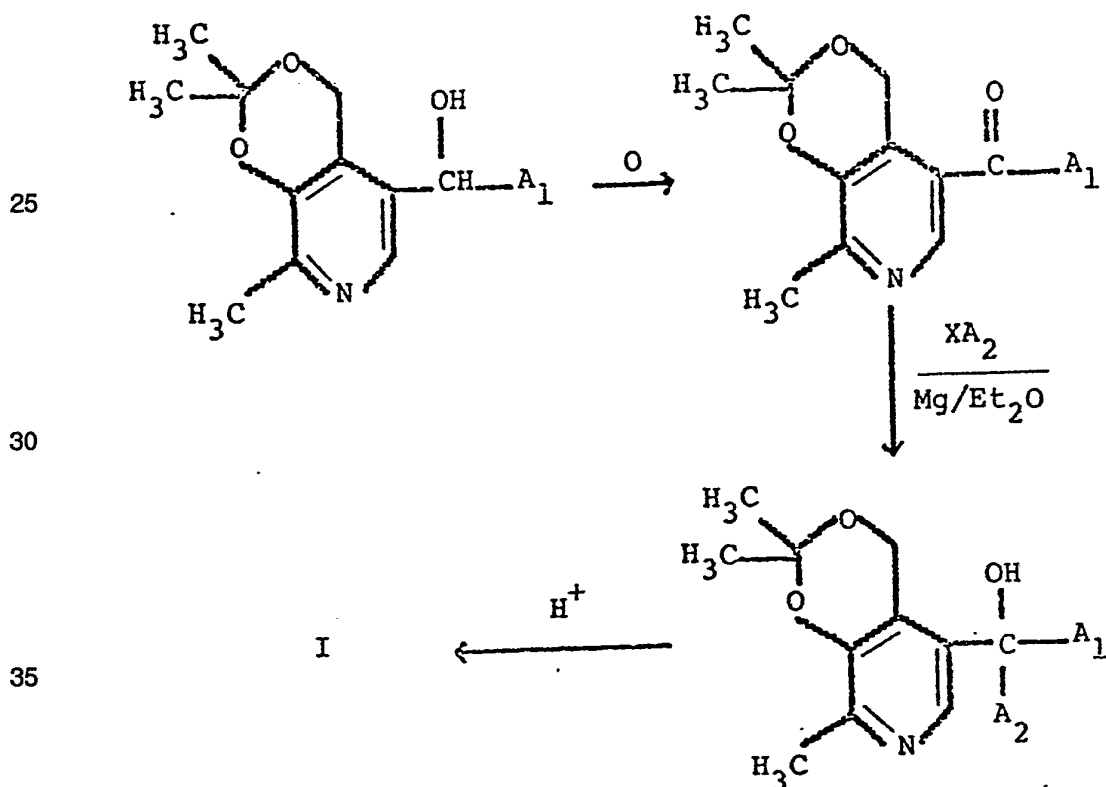
Fremstilling af 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivater med den ovenfor anførte almene formel (I) foregår ved, at man (i) oxiderer den sekundære alkohol α^4 , 3-O-isopropyliden-1-methyl-5-(1-hydroxy-1- A_1)-methylpyridin med formelen:



5

under anvendelse af sædvanligt kendte fremgangsmåder, såsom f.eks. ved hjælp af mangan-dioxid, hvilket fører til en keton, (ii) at man derpå omsætter den således opnåede keton med en forbindelse med den almene formel XA_2 , hvori X betegner Br eller I, og hvori A_2 har den ovenfor anførte betydning, i nærvær af magnesiumdiethylether under kogning, og endelig (iii) behandler den derved fremkomne tertiære alkohol med et surt middel til fremkaldelse af åbningen af isopropyliden-ringen og 2,4-cycliseringen. Den sekundære alkohol, der anvendes som udgangsmateriale, er omtalt i fransk patentansøgnings-skrift nr. 82 543 tilhørende ansøgeren.

20 Fremgangsmåden kan belyses ved følgende reaktionsskema:



25

30

35

Opfindelsen angår ligeledes farmaceutiske præparater bestående af et 1-furo-(3,4-c)-pyridin-derivat med den ovenfor anførte almene formel (I) eller et terapeutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf i sammenblanding med et farmaceutisk acceptabelt strækkemiddel eller bærerstof.

Opfindelsen belyses ved de i det følgende anførte eksempler.

EKSEMPEL 1

1,3-dihydro-3,3,6-trimethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Man hældte i en treliter reaktor, der var udrustet med midler til omrøring, opvarmning og afkøling, og som forinden var underkastet en gennemstrømning med nitrogen, 3,47 g (0,143 mol) magnesium. Derpå tilsattes langsomt og under omrøring 7,3 g (0,143 mol) methyliodid opløst i 400 ml destilleret diethylether. Blandingen blev holdt under tilbagesvaling i 2-3 timer og derpå afkølet til 10-15 °C, hvorpå man langsomt tilsatte 22,8 g (1,11 mol α^4 , 3-O-isopropyliden-pyrioxal, som var opløst i 600 ml destilleret diethylether. Blandingen blev omrørt i 12 timer ved stuetemperatur, hvorpå diethylether blev dampet af under reduceret tryk (slut på fremstillingen af den sekundære alkohol, der anvendes som udgangsmateriale). Derpå hældte man på en gang ind i reaktoren 450 ml tørt methylenchlorid sammen med 30,5 g (0,142 mol) pyridiniumchlorochromat og 2,35 g (0,0285 mol) rent og tørt natriumacetat, og blandingen blev holdt under omrøring i 2 timer ved stuetemperatur, og derpå yderligere i nogle minutter efter tilsætning af 200 ml tør diethylether. Den organiske fase blev efter fjernelse af uopløselige bestanddele filtreret og inddampet til tørhed, hvilket

førte til et olieagtigt reaktionsprodukt (afslutningen på (ii)). Dette reaktionsprodukt blev opløst i 400 ml diethylether og behandlet under omrøring i 12 timer ved stuetemperatur med en blanding, der var blevet opnået ved tilbagesvaling i 2 timer af 400 ml diethylether, 20 g (0,14 mol) methyliodid og 3,45 g (0,14 mol) magnesium. Diethyletheren blev afdampet under reduceret tryk. Efter afkøling tilsatte man 0,5 l chloroform samt dråbe for dråbe og under omrøring 150 ml 2 N saltsyre. Man fortsatte omrøringen i 2 timer, og blandingen blev dekanteret, bundfaldet blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat, genopløst i diethylether, omkrystalliseret, vasket og tørret (afslutningen af (iii)). Den således opnåede forbindelse blev derpå behandlet med 100 ml koncentreret saltsyre ved stuetemperatur og under omrøring i 12 timer. Det således opnåede bundfald blev behandlet to gange med ethanol og omkrystalliseret fra acetone. Udbytte 15,9 g (67%) af et lysegult reaktionsprodukt, der smeltede ved 247 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{10}H_{13}NO_2$, HCl. Produktet udviste en god opløselighed i vand ved stuetemperatur.

EKSEMPEL 2

1,3-dihydro-3-phenyl-3,6-dimethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin.

Denne forbindelse blev opnået på samme måde som beskrevet i eksempel 1, idet man dog erstattede methyliodid med phenylbromid i trin (i). Udbytte: 69% af et flødefarvet produkt, der smeltede ved 245 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse var i god overensstemmelse med formlen $C_{15}H_{15}NO_2$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur.

EKSEMPEL 31,3-dihydro-3-(p-chlorphenyl)-3,6-dimethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

5

Denne forbindelse blev opnået som beskrevet i eksempel 1, idet man dog anvendte p-chlorphenylbromid i stedet for methyliodid i trin (i). Udbytte: 63% af et hvidt, krystallinsk pulver, der smeltede ved 228 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formelen $C_{15}H_{14}ClNO_2$ HCl. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur.

10

EKSEMPEL 4

15

1,3-dihydro-3-(p-fluorphenyl)-3,6-dimethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Denne forbindelse blev opnået på samme måde som beskrevet i eksempel 1, idet man dog anvendte p-fluorphenylbromid i stedet for methyliodid i trin (i). Udbytte: 71% af et hvidt, krystallinsk pulver, der smeltede ved 238 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formelen $C_{15}H_{14}FNO_2$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur, men opløselig i 0,1 N HCl.

20

25

EKSEMPEL 51,3-dihydro-3-(α -thienyl)-3,6-dimethyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

30

Denne forbindelse blev opnået på samme måde som beskrevet i eksempel 1, idet man dog anvendte α -thienylchlorid i stedet for methyliodid. Udbyttet var 74% af et beige-farvet produkt, som smeltede ved 198 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med

35

formlen $C_{13}H_{13}NO_2S$, HCl. Forbindelsen var opløselig i vand.

EKSEMPEL 6

5

1,3-dihydro-3-ethyl-3 (m-trifluormethyl)-phenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Denne forbindelse blev fremstillet på samme måde som beskrevet i eksempel 1, idet man dog erstattede methyl-iodid med phenylbromid. Udbytte: 66% af et hvidt, krystallinsk produkt, der smeltede ved 234 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{16}H_{17}NO_2$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur.

15

EKSEMPEL 7

1,3-dihydro-3-ethyl-3-(p-chlorphenyl)-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

20

Denne forbindelse blev opnået på samme måde som beskrevet i eksempel 1, idet man dog erstattede n-propylbromidet med methyliodid. Udbytte 77% af et flødefarvat produkt, som smeltede ved 215 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse var i god overensstemmelse med formlen $C_{16}H_{16}ClNO_2$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur.

25

30

35

EKSEMPEL 81,3-dihydro-3-ethyl-3-m-trifluormethylphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

5

Denne forbindelse blev fremstillet på samme måde som beskrevet i eksempel 1, idet man dog erstattede methyliodid med m-trifluormethylbromid. Udbytte: 69% af et hvidt, krystallinsk produkt, der smeltede ved 207-208 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{16}H_{16}F_3NO_2$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur, men opløselig i 0,1 N HCl.

10

EKSEMPEL 91,3-dihydro-3-vinyl-3-(p-methylthio-phenyl)-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

15

Denne forbindelse blev opnået som beskrevet i eksempel 1, idet man dog erstattede methyliodidet med p-methylthio-phenylbromid i trin (i) og med vinylbromid i trin (iii). Udbytte: 63% af et flødefarvet krystallinsk produkt, der smeltede ved 200 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{17}H_{17}NO_2S$, HCl. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur, men opløselig i dimethylsulfoxid.

20

25

EKSEMPEL 10

30

1,3-dihydro-3-propyl-3-p-chlorphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-puridin

35

Denne forbindelse blev opnået som beskrevet i eksempel 1, idet man dog erstattede methyliodidet med p-chlor-phenylbromid i trin (i) og med propyliodid i trin (iii). Udbytte: 61% af et hvidt, krystallinsk produkt, der

smeltede under dekomponering ved 188-190 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{17}H_{18}ClNO_2$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur, men opløselig i 0,1 N HCl.

5

EKSEMPEL 11

1,3-dihydro-3-dimethylaminopropyl-3-p-chlorphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

10

Denne forbindelse blev fremstillet som beskrevet i eksempel 10, idet man dog erstattede propyliodidet med dimethylaminopropylbromid. Udbytte: 56% af et hvidt, krystallinsk produkt, der smeltede ved 212 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{19}H_{23}N_2O_2Cl$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur, men opløselig i dimethylsulfoxid.

15

EKSEMPEL 12

20

1,3-dihydro-3,3-diphenyl-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin

Denne forbindelse blev opnået som beskrevet i eksempel 1, idet man dog erstattede metyliodidet med p-phenylbromid i såvel trin (i) som (ii). Udbytte: 66% af et hvidt, krystallinsk pulver, der smeltede ved 260 °C (Tottoli) under dekomponering, og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{20}H_{17}NO_2 \cdot HCl$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur.

30

35

EKSEMPEL 131,3-dihydro-3,3-di(p-fluorphenyl)-6-methyl-7-hydroxy-
furo-(3,4-c)-pyridin

5

Denne forbindelse blev opnået som beskrevet i eksempel 1, idet man dog erstattede methyliodidet med p-fluorphenylbromid i trinnene (i) og (iii). Udbytte: 71% af et hvidt, krystallinsk produkt, der smeltede ved 236-239 °C (Tottoli), og hvis elementæranalyse viste god overensstemmelse med formlen $C_{20}H_{15}N_2NO_2$. Forbindelsen var uopløselig i vand ved stuetemperatur, men opløselig i dimethylsulfoxid.

10

15 Toxicitet

20

Toxiciteten af forbindelserne ifølge opfindelsen er blevet bestemt på rotter og mus ved peroral indgift. Man kunne ikke fastlægge en værdi for LD_{50} , eftersom man ikke iagttog nogen dødfald ved dosering på 5 g/kg på rotter og på 2 g/kg for mus.

25

Man gennemførte en sub-akut toxicitetsundersøgelse på rotter og på hunde ved doseringer på 10, 60 og 360 mg/kg i gennem 6 uger ved peroral indgift: man iagttog hverken dødsfald eller nogen variation af de faktorer, der lod sig måle.

Farmakologi

30

Den interesse, der er knyttet til forbindelserne ifølge opfindelsen, er blevet anskueliggjort af forskellige farmakologiske undersøgelser.

35

1°) Undersøgelse af den urinære eliminering hos rotter

Denne undersøgelse blev gennemført på Wistar-hanrotter, som vejede 250-260 g.

5

16 hold på hver otte dyr blev anvendt: et hold blev kontrol, et blev behandlet med tienilsyre som en referencetforbindelse, og 14 hold blev behandlet med forbindelserne ifølge opfindelsen, idet alle dyr i disse 15 hold fik samme dosering på 50 mg/kg/dag.

10

Dyrene blev behandlet i 3 dage og anbragt i et metabolisme-bur, som var udstyret til opsamling af urinerne. Under behandling blev der ikke givet hverken føde eller vand for at undgå enhver kontaminering. De opsamlede rumfang blev målt efter 6 timers forløb og efter 24 timers forløb. Efter 6 timers forløb fik hvert dyr indgivet 25 ml/kg fysiologisk serum. På den fjerde dag modtog dyrene en sidste behandling, og man udtog blod ved retro orbital sinus under svag anæsthesi med diethylether. De herved opnåede resultater er anført i efterfølgende tabel 1.

15

20

2°) Indvirkning på blodtrykket

25

Denne undersøgelse blev gennemført på rotter, der led af et fremkaldt højt blodtryk, idet man anvendte den af Goldblatt angivne metode og under sammenligning med Indapamin. Metoden skal ikke nærmere beskrives, eftersom den er velkendt, og undersøgelsen viste, at ved de samme terapeutiske doseringer havde forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse samme indvirkning på nedsættelsen af blodtrykket hos rotterne.

30

35

3°) Indvirkning på eksperimentelt fremkaldt hyperlipæmi
hos kaniner

Denne undersøgelse blev gennemført i overensstemmelse med
5 den metode, der er angivet af C.B. Ammerman and Coll.;
Am. J. Phys. (1961) 200, 75-79.

Ved denne metode fremkalder udtrykkelsen af drikkevand i
5 dage hos kaniner en forøget hepatisk biosyntese af
10 kolesterol. Efter den sjette dag udtages der blod i
abdomen aorta til måling af totallipider, triglycerider,
totalcholesterol, HDL-cholesterol (enzymatisk metode
efter elektroforese på celluloseacetat). Leverne blev
udtaget og vejet. I samtlige tilfælde skete indgiften
15 direkte i svælget fra den tredje dag til den femte dag.
Dette eksperiment blev gennemført samtidigt på 15 hold på
hver 6 dyr, 2 kontrolhold (normal kontrol og kontrol uden
føde), et referencehold (dyr uden føde men behandlet med
tienylsyre) og de sidste 12 hold med 13 af forbindelserne
20 ifølge opfindelsen. Disse sidstnævnte 13 hold modtog 50
mg/kg/dag. De opnåede resultater er anført i
efterfølgende tabel 2, hvor bogstaverne A til F betegner:

- A: vægten af lever i g,
25 B: totallipider i g/l,
C: triglycerider i g/l,
D: totalcholesterol i g/l,
E: HDL-cholesterol i g/l,
F: LDL-cholesterol i g/l.

30

35

TABEL 1

Peroral indgift af 50 mg/kg/dag	Rumfang (ml)		
	0-6h	6-24h	0-24h
Kontrol	5,7	14,1	19,8
Tienilsyre	8,0	8,9	16,7
Eks. 1	10,2	10,6	20,8
Eks. 2	10,2	10,6	20,6
Eks. 3	10,4	10,9	20,7
Eks. 5	10,0	10,8	20,5
Eks. 7	10,3	11,0	20,9
Eks. 8	10,1	10,8	20,3
Eks. 10	8,8	10,0	20,1
Eks. 12	10,1	10,8	21,0
Eks. 13	10,1	10,6	20,2

TABEL 2

13

	Lever- vægt	Plasmaværdier Cholesterol i lipoproteinerne					Totalchole- sterol
		A	B	C	D	E	
Kontrol	3,52		5,18	1,49	0,83	0,18	4,73
Kontrol (uden) føde	2,52		11,10	1,23	2,66	0,41	6,81
Tienilsyre	2,80		12,28	1,97	2,48	0,23	15,72
Eks. 1	2,63		11,05	1,48	2,51	0,31	8,01
Eks. 2	2,79		11,67	1,53	2,47	0,30	7,93
Eks. 5	2,72		11,44	1,57	2,50	0,24	8,17
Eks. 7	2,65		11,56	1,61	2,50	0,28	7,79
Eks. 8	2,66		12,10	1,62	2,46	0,29	8,16
Eks. 10	2,77		11,86	1,44	2,49	0,25	8,19
Eks. 12	2,70		11,93	1,49	2,47	0,27	8,24
Eks. 13	2,78		11,97	1,48	2,46	0,27	7,85

DK 157931B

Man vil bemærke som konklusion af de forskellige eksperimenter, at forbindelserne ifølge opfindelsen har en regulær diuretisk indvirkning, som er noget bedre end kendte diuretica tilhørende samme kemiske familie (thiazider). Ved human terapi udviser de ligeledes en virkning på sænkning af blodtrykket, hvilket er ret almindeligt for diuretica, men begrænset til patienter, som udviser hypertension. En anden vigtig kendsgerning er en signifikant sænkning af lipidindholdet i blodet: dette er en særdeles gunstig virkning, eftersom de patienter, der behandles med diuretica, i almindelighed ligeledes lider af arteriosclerose eller andre kredsløbsforstyrrelser, hvori en sænkning af indholdet af lipider er højst ønskværdige. Af denne grund kan man betragte forbindelserne ifølge opfindelsen som værende diuretica, der tilbyder en bedre beskyttelse af patienten.

Kliniske eksperimenter

Man gennemførte et klinisk eksperiment på 127 patienter under anvendelse af forbindelserne fra eksemplerne 2, 3 og 4. Hver patient blev behandlet på følgende måde: På dagene 1,3,5 og 7 blev der indgivet (ved et dobbelt blindforsøg) en enkelt dosis på 100 mg eller 200 mg eller 400 mg af den udvalgte forbindelse eller en tilsvarende mængde af placebo kl. 10 om formiddagen efter fuldstændig vandladning. Urinen blev opsamlet i de følgende 24 timer til bestemmelse af diuresen. Der blev ikke givet nogen behandling på dagene 2, 4 og 6. Diuresen blev forøget med 130-164% ved en dosering på 100 mg, med 192-248% med en dosering på 200 mg og 288-371% ved en dosering på 400 mg (procentangivelserne foretaget beregnet på virkningen af placebo) med en bedre tolerance, end der opnås ved forbindelserne ifølge den tidligere patentansøgning, fransk patentansøgning nr. 82 543.

4°) Undersøgelser for anti-histamin virkning, (ødem eller histamin vabler) og anti-allergi virkning (PCA)

Metoder

5

1. - Virkning på plantar trædepude hos rotter fremkaldt af histamin.

10

Hanrotter af typen Sprague Dawley (Charles River) ved vægten 140-160 g holdes på vandholdig diæt i 18 timer - 8 dyr pr. hold.

15

Forbindelserne indgives per oralt i et rumfang på 1 ml/100 g 30 minutter før prøven. De afprøves i en mængde på 1/10 af deres LD₅₀ værdi målt på mus.

20

. Tidspunktet 0: måling af rumfanget af den venstre bagpote ved plehysmografi, derpå injektion i trædepuden på 0,1 ml histamin, hydrochlorid med koncentrationen 0,5%.

25

. Tidspunktet 1 time: måling af inflammationen.

Reference: Inflammation induced by histamin, serotonin bradykinine in rat; antagonists and mecanism of action. Maling HM.

J. Pharmac. and exp. Ther (1974) 191 (2) side 300-310.

2.- Histaminfremkaldt vaskulær hypermeabilitet i huden

30

. På tidspunktet for intravenøs injektion af et farvestof modtager dyrene 2 injektioner af histamin under huden (0,025 µg/0,1 ml) i to lokaliter på ryggen modsat stederne for immumserum. På tidspunktet 30 minutter behandles de således dannede vabler på samme måde som dem, der er opnået med immumserum.

35

Reference: Tilpasning af metoden beskrevet af BITTEAU B.
et HERTZ f. Fiche technique nr. 18.
J. de Pharmacologie Paris, 10 (1), side 69-72 (1979).

5 3.- Passiv hudanaphylakse (PCA)

Hanrotter af typen Sprague Dawley med vægten 180-200 g, 6
dyr per hold.

10 . Injektion i to lokaliteter på ryggen, som forinden er
barberet, af et homologt immunserum (0,1 ml) fortyndet
til 1/4.

15 . Fremkaldelse 48 timer senere ved intravenøs injektion
af 1 ml af en opløsning af ovalbumin (0,5%) og af Evans
blue (0,5%) i fysiologisk saltvandsopløsning. Konsekven-
sen af dannelsen af komplekset IgE-antigen er en
udtrængning af plasmaproteiner og dannelse af vabler i
20 huden, et fænomen, som kan gives kvantitativt udtryk ved
måling af deres overflade (S) og deres farvning (efter
ekstraktion i 24 timer i et formamid medium ved 65%):
optisk densitet (OD).

25 . Dyrene fastes i 18 timer før påvirkningen: forbindel-
serne indgives intraperitonealt før indgivelsen af
farvestoffet.

De ved ovenfor beskrevne forsøg opnåede resultater er
samlede i efterfølgende tabel.

30

35

Resultater

Produkt	Trædepude-ødem		Passiv hud anafylakse		
	dosis mg/kg	% variation	dosis mg/kg	overflade vab- ler	Farv- ning OD
Eksempel 1	50	- 22*	100	0	- 14 N
Eksempel 2	50	- 30**	100	- 29***	- 38**
Eksempel 3	50	- 13 NS	50	- 13*	- 10 N
	50	Histamin-overflade- vabler: 21*** OD = - 12 NS	50	- 21**	- 19 N
Eksempel 4	50	- 20*	50	- 27*	- 23*
Eksempel 5	50	- 17*	50	- 29**	- 34**
Eksempel 6	50	- 41***, - 31***	100	- 14 NS	- 6 N
Eksempel 7	100	- 25**	100	+ 14 NS	+ 79*p
Eksempel 8	100	- 21*	100	- 30*	- 20*
Eksempel 9	100	Histamin-overflade- vabler: - 22** OD = - 8 NS	100	- 15 NS	- 20*
Eksempel 10	50	- 48***	100	- 11 NS	0
Eksempel 11	50	- 37***	50	- 17 NS	- 22*
Eksempel 12	100	- 35***			

Resultater (fortsat)

Produkt	Trædepude-ødem		Passiv hud anafylakse		
	dosis mg/kg	% variation	dosis mg/kg	overfla- de vab- ler	Farv- ning OD
PO	50	- 27**	100	0	+ 47 N
Eksempel 13	100	Histamin-overflade- vabler: 0 OD = -4	100	- 26*	- 37*
GB 2 008 582	100	- 5 NS	100	0	- 10 N
GB 2 092 586 Eksempel 1	100	+ 2 NS	100	- 7 NS	- 5 N

NS : ikke signifikant

* : signifikant

** : meget signifikant

***: i højeste grad signifikant

Anvendelsesform

Den foretrukne indgivelsesmetode inkluderer tabletter og gelatinekapsler. For tabletterne med doseringsenheder på 50 eller 100 mg aktiv bestanddel sammen med et passende bærerstof såsom f.eks. stivelse.

5

Posologi

Det er ved human terapi i almindelighed tilrådeligt at indgive 100-400 mg per dag i det mindste i en uge, i almindelighed fra 2-3 uger.

10

15

20

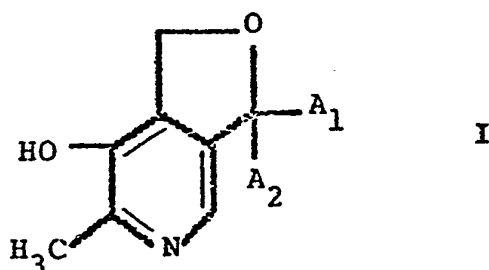
25

30

35

P a t e n t k r a v :

1. 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivater eller terapeutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel



hvor A_1 og A_2 hver for sig betegner en mættet eller umættet ligekædet C_1 - C_5 Carbonhydridgruppe, en thienylgruppe, en phenylgruppe, en phenylalkylgruppe eller en phenylalkenylgruppe, idet hver af grupperne A_1 og A_2 kan være usubstitueret eller substitueret med et eller flere chlor- eller fluoratomer, trifluormethylgrupper, C_1 - C_5 alkylgrupper, C_1 - C_5 alkoxygrupper, C_1 - C_5 alkylthiogrupeer eller dialkylamingrupeer, hvori hver alkylgruppe indeholder 1-5 carbonatomer.

2. Farmaceutiske præparater, k e n d e t e g n e t ved, at de som aktiv bestanddel indeholder et 1,3-dihydro-6-methyl-7-hydroxy-furo-(3,4-c)-pyridin-derivat eller et terapeutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf ifølge krav 1 i kombination med et farmaceutisk acceptabelt strækkemiddel eller bærerstof.