



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl. 3: C 07 C 103/46

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

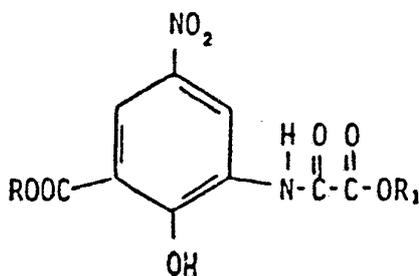
⑪

640 509

<p>⑳ Gesuchsnummer: 13312/77</p> <p>㉑ Anmeldungsdatum: 01.11.1977</p> <p>㉓ Priorität(en): 17.11.1976 US 742438</p> <p>㉔ Patent erteilt: 13.01.1984</p> <p>㉕ Patentschrift veröffentlicht: 13.01.1984</p>	<p>㉗ Inhaber: The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)</p> <p>㉘ Erfinder: Charles Mack Hall, Kalamazoo/MI (US) John Brenton Wright, Kalamazoo/MI (US)</p> <p>㉙ Vertreter: E. Blum & Co., Zürich</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

⑤④ Verfahren zur Herstellung von 3'-Nitrooxanilat-Derivaten.

⑤⑦ Es werden 3'-Nitrooxanilat-Derivate der Formel



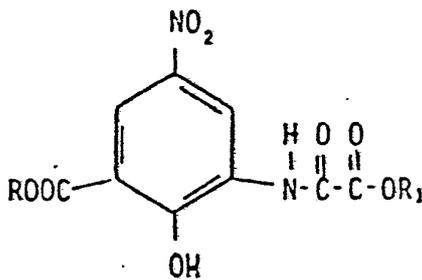
worin

R Wasserstoff, ein physiologisch akzeptables Metall- oder Aminkation oder Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und R₁ Wasserstoff, ein physiologisch akzeptables Metall- oder Aminkation oder Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man 3-Amino-5-nitrosalicylsäure oder ein Säurederivat davon in einem organischen Lösungsmittel und einer Base mit einer den Rest -CO-CO-OR₁ abgebenden Verbindung umsetzt.

Die erhaltenen Verbindungen können zur prophylaktischen Behandlung von Allergien eingesetzt werden.

PATENTANSPRÜCHE

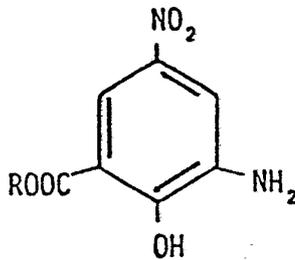
1. Verfahren zur Herstellung von 3'-Nitrooxanilat-Derivaten der Formel



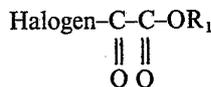
worin bedeuten:

R Wasserstoff, ein physiologisch akzeptables Metall- oder Aminkation oder einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und

R₁ Wasserstoff, ein physiologisch akzeptables Metall- oder Aminkation oder einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



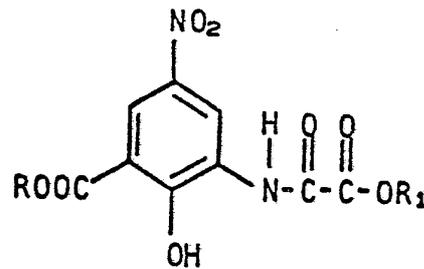
worin R die angegebene Bedeutung besitzt, in einem organischen Lösungsmittel und einer Base mit einer Verbindung der Formel



worin R₁ weiter oben definiert ist, umgesetzt und die erhaltenen Verbindungen, in welchen R und/oder R₁ Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen, in welchen R und/oder R₁ verschieden von Wasserstoff sind, in die freien Säuren überführt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 3'-Nitrooxanilat-Derivate, die in Arzneimitteln zur prophylaktischen Behandlung von für Allergien und anaphylaktische Reaktionen reagin- oder nichtreagininduzierter Natur sensibilisierten Menschen und Säugetieren verwendet werden können. Vorzugsweise werden die betreffenden Verbindungen zusammen mit pharmazeutischen Trägern zur oralen oder parenteralen Verabreichung oder Inhalation verschnitten oder konfektioniert. Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen weisen die folgende Formel auf



worin bedeuten:

R ein Wasserstoffatom, ein physiologisch akzeptables Metall- oder Aminkation oder einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und

R₁ ein Wasserstoffatom, ein physiologisch akzeptables Metall- oder Aminkation oder einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen.

In bevorzugten Verbindungen steht R₁ für einen Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen.

In weiteren bevorzugten, erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen besitzt R dieselbe Bedeutung wie R₁.

Ebenfalls sind Verbindungen bevorzugt, in welchen R für ein Wasserstoffatom steht, oder Verbindungen, in welchen R Wasserstoff ist und R₁ einen Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Arzneimittel, welche diese Verbindungen enthalten, können auf oralem oder parenteralem Wege oder durch Inhalation und zweckmässigerweise einem festen, flüssigen, insbesondere nichtwässrigen flüssigen Träger verabreicht werden.

Die bevorzugte erfindungsgemäss herstellbare Verbindung ist eine solche der angegebenen Formel, worin R für Wasserstoff steht und R₁ einen Äthylrest darstellt.

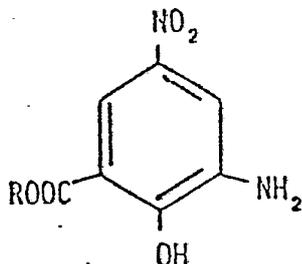
Unter einem «Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen» ist ein Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl- oder Octylrest oder ein Isomeres hiervon zu verstehen. Beispiele für Isomere sind Isopropyl-, tert.-Butyl-, Neopentyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 2-Methylhexyl- und 2,2,4-Trimethylpentylreste.

Der Ausdruck «physiologisch akzeptables Aminalsalz» bezieht sich auf Amine, die bei Verabreichung an Säugetiere und Menschen in Verbindung mit dem Säureteil der Verbindungen der angegebenen Formeln von den Säugetieren und Menschen in im wesentlichen nicht toxischer Weise akzeptiert und toleriert werden. Beispiele für solche Amine sind primäre, sekundäre oder tertiäre Amine, wie Methylamin, Dimethylamin, Triäthylamin, Äthylamin, Dibutylamin, Triisopropylamin, N-Methylhexylamin, Decylamin, Dodecylamin, Allylamin, Crotylamin, Cyclopentylamin, Dicyclohexylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, α-Phenyläthylamin, β-Phenyläthylamin, Äthylendiamin, Diäthylentriamin, Adamantylamine und ähnliche aliphatische, cycloaliphatische und araliphatische Amine mit bis zu (einschliesslich) 18 Kohlenstoffatomen, sowie heterocyclische Amine, wie Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperazin und kurzkettenige Alkylderivate hiervon, z. B. 1-Methylpiperidin, 4-Äthylmorpholin, 1-Isopropylpyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 1,4-Dimethylpiperazin, 2-Methylpiperidin und dergleichen, ferner Amine mit wasserlöslichmachenden oder hydrophilen Gruppen, z. B. Mono-, Di- und Triäthanolamin, Äthyl-diäthanolamin, N-Butyläthanolamin, 2-Amino-1-butanol, 2-Amino-1-äthyl-1,3-propandiol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol, Tris-(hydroxymethyl)-aminoäthan, N-Phenyläthanolamin, N-(p-tert.-Amylphenyl)-diäthanolamin, Galactamin, N-Methylglucamin, N-Methylglucosamin, Ephedrin, Phenylephedrin, Epinephrin, Procain und dergleichen.

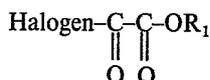
Der Ausdruck «physiologisch akzeptables Metall» umfasst insbesondere Alkalimetalle, wie Natrium und Kalium,

Erdalkalimetalle, wie Calcium und Magnesium, und sonstige akzeptable Metalle, wie Aluminium.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der beschriebenen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin R die angegebene Bedeutung besitzt, in einem organischen Lösungsmittel und einer Base mit einer Verbindung der Formel



worin R_1 weiter oben definiert ist, umgesetzt und die erhaltenen Verbindungen, in welchen R und/oder R_1 Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Erfindungsgemäss erhaltene Verbindungen, in welchen R und/oder R_1 von Wasserstoff verschieden ist, können in die entsprechenden freien Säuren überführt werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen.

Beispiel 1

Äthyl-2'-hydroxy-3'-carboxy-5'-nitrooxanilat-hemihydrat 21,62 g (0,1 Mol) 3-Amino-5-nitrosalicylsäure-mono-hydrat werden mit 250 ml Benzol versetzt, worauf das Benzol zusammen mit dem vorhandenen Wasser als azeotrop entfernt wird. Der hierbei erhaltene Rückstand wird mit 100 ml trockenem Dimethylformamid und 100 ml trockenem Äthylacetat versetzt. Danach wird die Lösung in einem Eisbad auf 0 bis 5°C gekühlt und mit 12,14 g (0,12 Mol) Triäthylamin und dann mit 16,38 g (0,12 Mol) Äthoxyoxalylchlorid versetzt. Nun wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur stengelassen. Der hierbei ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert. Danach wird das Äthylacetat aus dem Filtrat im Vakuum abdestilliert. Der hierbei erhaltene Destillationsrückstand wird in einen Liter Wasser gegossen, worauf der dabei gebildete Niederschlag abfiltriert wird. Hierbei erhält man 26,9 g eines Feststoffs eines Fp. von 174°C (unter Zersetzung). Beim Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser erhält man ein reines Produkt eines Fp. von 176°C (unter Zersetzung).

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{11}H_{10}N_2O_8 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ ergibt folgende Werte:

	C	H	N
ber.	43,00	3,61	9,13%
gef.:	42,74	3,54	9,19%

Beispiel 2

Entsprechend Beispiel 1 werden durch Umsetzung von 3-Amino-5-nitrosalicylsäure mit Methoxyoxalylchlorid, Propoxyoxalylchlorid, Butoxyoxalylchlorid, Pentoxyoxalylchlorid, Hexoxyoxalylchlorid, Heptoxyoxalylchlorid, Octoxyoxalylchlorid, Isopropoxyoxalylchlorid, tert.-Butoxyoxalylchlorid, Neopentoxyoxalylchlorid, 2,2-Dimethylbutoxyoxalylchlorid, Isoheptoxyoxalylchlorid bzw. 2,2,4-Trimethylpentoxyoxalylchlorid Verbindungen der an-

gegebenen Formel hergestellt, worin R für ein Wasserstoffatom steht und R_1 einen Methyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Isopropyl-, tert.-Butyl-, Neopentyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 2-Methylhexyl- bzw. 2,2,4-Trimethylpentylrest darstellt.

Beispiel 3

Äthyl-2'-hydroxy-3'-carboxy-5'-nitrooxanilat

Das in Beispiel 1 hergestellte Monooxamat wird zusammen mit Benzol auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Entfernung des Azeotrops Benzol/Wasser bleibt als Rückstand Äthyl-2'-hydroxy-3'-carboxy-5'-nitrooxanilat zurück.

Beispiel 4

2'-Hydroxy-3'-carboxy-5'-nitrooxanilsäure

Äthyl-2'-hydroxy-3'-carboxy-5'-nitrooxanilat bzw. sein Monohydrat wird 30 min lang mit einem Überschuss an 2n Natriumhydroxidlösung gerührt. Danach wird die Lösung durch Zugabe von 1n Salzsäure angesäuert. Der hierbei ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

Beispiel 5

Tris-(hydroxymethyl)-methylammonium-2'-hydroxy-3'-carboxy-5'-nitrooxanilat

2'-Hydroxy-3'-carboxy-5'-nitrooxanilsäure wird in einer wässrigen Lösung eines Äquivalents Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan gelöst, worauf die Lösung zur Trockene eingedampft wird. Der hierbei angefallene Verdampfungsrückstand wird durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel oder durch Verreiben mit Äthanol gereinigt.

Beispiel 6

Vor der Umsetzung der Nitrosalicylsäure des Beispiels 1 mit Äthoxyoxalylchlorid wird der 3'-Carboxylrest mit n-Propanol und einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure unter Rückfluss verestert. Anschliessend wird nach dem Verfahren, wie es in Beispiel 1 beschrieben ist, mit Äthoxyoxalylchlorid umgesetzt. Nach den folgenden Reaktionsstufen erhält man eine Verbindung der angegebenen Formel, worin R für einen Propylrest steht und R_1 einen Äthylrest darstellt.

Beispiel 7

Entsprechend Beispiel 6 erhält man Verbindungen der allgemeinen Formel, worin R und R_1 verschiedene Alkylreste darstellen. Beispiele für solche Verbindungen sind:

R	R_1
CH_3	iso- C_3H_7
n- C_8H_{17}	C_2H_5
neo- C_5H_{11}	tert.- C_4H_9
n- C_6H_{13}	n- C_7H_{15}

Beispiel 8

Die Verbindungen des Beispiels 7 werden entsprechend Beispiel 4 hydrolysiert, wobei man die Disäure erhält.

Beispiel 9

Die Disäure des Beispiels 8 wird entsprechend Beispiel 5 in ein physiologisch akzeptables Metall- oder Aminsalz überführt.

Verbindungen der angegebenen Formel, worin R oder R_1 für ein Wasserstoffatom oder ein physiologisch akzeptables Metall- oder Aminkation steht und der jeweils andere Rest einen Alkylrest darstellt, erhält man ebenfalls ohne Schwierigkeiten.

Die genannten Arzneimittel können zur Verabreichung an Menschen und Säugetiere in Form von Dosiereinheiten oder Einheitsdosierungen, z. B. als Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, sterile parenterale Lösungen oder Suspensionen, Augentropfen, orale Lösungen oder Suspensionen und Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Öl-Emulsionen jeweils mit geeigneten Mengen an mindestens einer Verbindung der angegebenen Formel verwendet werden. Bevorzugt werden die Arzneimittel mit einer Verbindung der angegebenen Formel, worin R_1 für einen Äthylrest steht, oral verabreicht. Verbindungen der angegebenen Formel, worin R_1 ein Wasserstoffatom darstellt, sind ebenso gut wirksam.

Zur oralen Verabreichung kann man entweder feste oder fließfähige Dosiereinheiten zubereiten. Zur Herstellung fester Arzneimittel, z. B. von Tabletten, werden die Verbindungen der angegebenen Formel mit üblichen Verdünnungs- oder Streckmitteln, z. B. Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat, Magnesiumaluminiumsilikat, Calciumsulfat, Stärke, Lactose, Akaziengummi, Methylcellulose und funktionell ähnliche Materialien gemischt. Kapseln erhält man durch Vermischen der Verbindungen mit einem inerten pharmazeutischen Verdünnungsmittel oder Streckmittel und Einfüllen des erhaltenen Gemisches in Hartgelatine kapseln geeigneter Grösse. Weichgelatine kapseln erhält man durch maschinelle Einkapselung einer Aufschlämmung der Verbindung in einem geeigneten Pflanzenöl, heller flüssiger Vaseline oder einem sonstigen inerten Öl.

Es können auch fließfähige Dosiereinheiten zur oralen Verabreichung, z. B. Sirupe, Elixiere und Suspensionen zubereitet werden. Die wasserlöslichen Formen können zusammen mit Zucker, einem aromatischen Geschmacksstoff und einem Konservierungsmittel zur Bildung eines Sirups gelöst werden. Elixiere erhält man z. B. durch Verwendung eines wässrig-alkoholischen (wässrig-äthanolischen) Trägers mit geeigneten Süßungsmitteln, wie Zucker und dem Natriumsalz des Benzoessäuresulfimids zusammen mit einem aromatischen Geschmacksstoff.

Suspensionen kann man mit einem wässrigen Träger mit Hilfe eines Suspendiermittels, z. B. Akaziengummi, Tragant, Methylcellulose und dergleichen, erhalten.

Zur parenteralen Verabreichung können fließfähige Dosiereinheiten unter Verwendung der betreffenden Verbindung und eines sterilen Trägers, vorzugsweise Wasser, zubereitet werden. Die Verbindung kann je nach dem Träger und der benötigten Konzentration im Träger entweder suspendiert oder gelöst werden. Bei der Zubereitung von Lösungen können die betreffenden Verbindungen in für Injektionszwecke geeignetem Wasser gelöst und vor dem Einfüllen in geeigneten Phiole oder Ampullen und Verschliessen derselben filtrationssterilisiert werden. Zweckmässigerweise werden in dem Träger Hilfsmittel, z. B. Lokalanästhetiker, Konservierungsstoffe und Puffer, mitgelöst. Zur Verbesserung der Stabilität können die Arzneimittel nach dem Einfüllen in die Phiole und Entfernen des Wassers im Vakuum gefroren werden. Das trockene lyophilisierte Pulver wird dann gewöhnlich luftdicht in der Phiole verschlossen. Zur Wiederaufbereitung der flüssigen Verabreichungsform vor Gebrauch kann der trockene lyophilisierte Pulver enthaltende Phiole eine Wasser zu Injektionszwecken enthaltende Phiole beige packt werden. Parenterale Suspensionen erhält man praktisch in derselben Weise, jedoch mit der Ausnahme, dass die betreffende Verbindung, anstatt gelöst zu werden, in dem Träger suspendiert wird. In diesem Falle ist eine Filtrationssterilisation allerdings nicht möglich. Vielmehr lässt sich die jeweilige Verbindung durch Einwirkenlassen von Äthylenoxid vor dem Suspendieren im sterilen Träger sterilisieren. Zweckmässigerweise wird zur besseren und gleichmässigeren Verteilung der jeweiligen Verbindung dem

Arzneimittel in Suspensionsform ein oberflächenaktives Mittel oder Netzmittel einverleibt.

Zur Behandlung allergischer Zustände der Nase, z. B. von Rhinitis, können zur Berührung mit dem Naseninneren geeignete Arzneimittel inhaliert werden.

Arzneimittel zur Inhalation lassen sich grundsätzlich in drei Arten einteilen:

1. Pulvermischung, wobei das Pulver vorzugsweise mikropulverisiert ist und eine Teilchengrösse von vorzugsweise etwa 1 bis etwa 5 μm aufweist.
2. Wässrige Lösung, die mit einem Vernebelungsmechanismus versprüht wird und
3. Aerosole mit einem flüchtigen Treibmittel in einem unter Druck stehenden Behälter.

Die Pulver kann man in höchst einfacher Weise durch Vermischen einer Verbindung der angegebenen Formel in einem festen Träger, der mit dem Lungengewebe verträglich ist, vorzugsweise Lactose, erhalten. Die Pulver werden in der Regel in einer zur Freigabe einer abgemessenen Pulvermenge beim Inhalieren durch den Mund geeigneten Vorrichtung abgepackt.

Wässrige Lösungen erhält man z. B. durch Auflösen einer Verbindung der angegebenen Formel in Wasser und Zusatz von Salz zur Herstellung einer isotonischen Lösung sowie anschliessendes Puffern auf einen beim Inhalieren akzeptablen pH-Wert. Die Lösungen können in einer Sprühvorrichtung oder einer Vernebelungsvorrichtung dispergiert und beim Inhalieren in den Mund gesprüht werden.

Aerosole erhält man gewöhnlich durch Auflösen einer Verbindung der angegebenen Formel in Wasser oder Äthanol, Vermischen der Lösung mit einem flüchtigen Treibmittel und Einfüllen des Ganzen in einen Druckbehälter mit einem Dosierventil zur Freigabe einer gegebenen Menge Behälterinhalt.

Als Treibmittel werden vorzugsweise verflüssigte Treibmittel eines K_p unter 18,3 °C bei Atmosphärendruck verwendet. Zur Verwendung zusammen mit zur Herstellung von Aerosolen für medizinischen Gebrauch vorgesehenen Arzneimitteln sollte das verflüssigte Treibmittel nicht toxisch sein. Verwendbare verflüssigte Treibmittel sind bevorzugt niedrige Alkane mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, z. B. Butan und Pentan, oder niedrige Alkylchloride, z. B. Methyl-, Äthyl- oder Propylchlorid. Weitere geeignete verflüssigte Treibmittel sind fluorierte und fluorchlorierte niedrige Alkane, wie sie unter den verschiedensten Handelsbezeichnungen im Handel erhältlich sind. In geeigneter Weise können auch Gemische der genannten Treibmittel zum Einsatz gelangen. Beispiele für solche Treibmittel sind Dichlordifluormethan, Dichlortetrafluoräthan, Trichlormonofluormethan, Dichlormonofluormethan, Monochlordifluormethan, Trichlortrifluoräthan, Difluoräthan und Monochlortrifluormethan.

Unter dem Ausdruck «Dosiereinheit» oder «Einheitsdosis» sind physikalisch abgrenzbare und als Dosiereinheiten oder Einheitsdosen für Mensch und Tier geeignete Einheiten, von denen jede eine gegebene Menge aktiven Materials, die auf die Herbeiführung des gewünschten therapeutischen Effekts abgestellt ist, Verdünnungsmittel, Träger oder Streckmittel enthält, zu verstehen. Die Vorschriften für die neuen Dosiereinheiten oder Einheitsdosen bestimmen sich nach und sind direkt abhängig von

- a) den einzigartigen Eigenschaften des aktiven Materials und dem jeweils angestrebten Erfolg und
- b) den der Kunst des Konfektionierens eines aktiven Materials durch Verabreichung an Mensch und Tier innewohnenden Beschränkungen.

Beispiele für geeignete Dosiereinheiten oder Einheitsdosen sind Tabletten, Kapseln, Pillen, beschichtete Tablet-

ten, Pulvertütchen, Oblaten, Granulate, Oblatenkapseln, Teelöffelvoll, Esslöffelvoll, Tropfervoll, Ampullen, Phiolen, Aerosole mit Dosierventilen, unterteilte Mehrfache irgendeiner der genannten Verabreichungsformen und sonstige Verabreichungsformen.

Zur Behandlung bedient man sich in der Regel einer wirksamen, jedoch nicht toxischen Menge einer Verbindung der angegebenen Formel. Die Dosierung der betreffenden Verbindung bei der Behandlung richtet sich nach dem Verabreichungsweg und der Wirksamkeit der speziellen Verbindung. Zur Verhinderung allergischer Zustände beim Menschen bedient man sich zweckmässigerweise einer Dosierung von etwa 0,05 bis etwa 10 mg einer Verbindung der angegebenen Formel in einer einzelnen Dosis, wobei diese Dosis auf parenteralem Wege oder durch Inhalieren verabreicht wird. Vorzugsweise beträgt die Einzeldosis etwa 0,5 bis etwa 5 mg an einer Verbindung der angegebenen Formel. Bei oraler Verabreichung beträgt die Einzeldosis zweckmässigerweise etwa 0,5 bis etwa 30, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 20 mg an einer Verbindung der angegebenen Formel. Diese verabreichende Dosis kann bis zu viermal pro Tag genommen werden.

Wenn eine wiederholte Verabreichung erforderlich ist, können die Verbindungen der angegebenen Formel, die eine relativ kurze Aktivitätszeit aufweisen, entsprechend der US-Patentanmeldung mit der Ser. No. 382 762 als Primär- und dann Erhaltungsdosis verabreicht werden.

Die Verabreichung der Arzneimittel an Mensch und Tier bietet eine Möglichkeit zur prophylaktischen Behandlung allergischer und anaphylaktischer Zustände reagin- oder nicht-reagininduzierter Natur. Dies bedeutet, dass die genannten Arzneimittel bei Verabreichung an sensibilisierte Individuen vor dem Inberührunggelangen derselben mit Substanzen (Antigenen) gegenüber denen sie allergisch reagieren, eine sonst auftretende allergische Reaktion verhindern. Die Behandlung von Allergien reagininduzierter Natur ist bevorzugt.

So kann man die Verbindungen der angegebenen Formel beispielsweise zur Behandlung von Zuständen, wie Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, Nahrungsmittelallergie, Urtikaria, angeborenem oder stressinduziertem Asthma, anaphylaktoider Reaktionen und dergleichen, verwenden. Bevorzugt behandelbare Zustände sind Bronchialasthma, allergische Rhinitis, Nahrungsmittelallergie und Urticaria, insbe-

sondere Bronchialasthma, allergische Rhinitis und Nahrungsmittelallergie, ganz besonders Bronchialasthma und allergische Rhinitis.

Aktivitäts-Tests

5 A. Unter Beachtung der unterschiedlichen Löslichkeit der einzelnen Verbindungen und der Aktivität der jeweils getesteten Verbindung (ermittelt beispielsweise nach den in vivo durchgeführten passiven Hautanaphylaxietest bei Ratten) wird jeweils eine geeignete Menge der einzelnen Verbindungen der Beispiele 1 bis 9 in den Beispielen 10 bis 17 anstelle der a. a. O. verwendeten aktiven Verbindungen zum Einsatz gebracht. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen eine anti-allergische Aktivität.

15 B. Der passive Hautanaphylaxietest bei Ratten wird wie folgt durchgeführt:

Weibliche, 250 g schwere Sprague-Dawley-Ratten werden mit hitzelabilen und einen passiven Hautanaphylaxietiter von 1:128 aufweisenden ratten-anti-ovalbumin-homocytropen Antikörpern hautsensibilisiert. Nach einer 72stündigen Latenzperiode werden den Versuchstieren i. v. 4 mg Ovalbumin (OA) + 5 mg des Farbstoffs Evansblau und die Testverbindung verabreicht. Wenn die Testverbindung oral verabreicht wird, wird eine Lösung oder Suspension der Testverbindung in 0,25%iger wässriger Methylcellulose-25 lösung zu einem geeigneten Zeitpunkt vor dem eigentlichen Testbeginn verabreicht. 30 Minuten später wird das extravaskuläre Blauwerden, das von einer Antigen/Antikörper-Kombination an der betreffenden Hautstelle herrührt, festgestellt. Antikörperverdünnungen werden derart zum Einsatz gebracht, dass bei Kontrolltieren ein 4 mm Fleck der geringstnachweisbare Fleck ist. Vier oder fünf niedrigere Verdünnungen werden dazu verwendet, um bei jedem Tier einen Antikörperbereich festzulegen. Für jede Variable bei dem Versuch werden vier bis fünf Versuchstiere benutzt. Die 35 prozentuale Inhibierung beim passiven Hautanaphylaxietest errechnet sich aus einem Vergleich der Fleckenergebnisse der behandelten Ratten mit den Fleckenergebnissen der Kontrollratten. Das Fleckenergebnis ist die Gesamtzahl an nachweisbaren Flecken dividiert durch die Anzahl Versuchstiere. 40 Eine Verbindung der angegebenen Formel, bei der R für ein Wasserstoffatom steht und R₁ einen Äthylrest darstellt, ist bei oraler Verabreichung wirksam und zeigt bei einer Gabe von 50 mg/kg 2 h vor dem Antigentest eine merkliche Aktivität.