



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 103/375
C 07 C 121/78

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

618 420

⑫① Gesuchsnummer: 7485/75

⑦③ Inhaber:
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

⑫② Anmeldungsdatum: 10.06.1975

⑫③ Priorität(en): 10.06.1974 US 477816

⑦② Erfinder:
John Brenton Wright, Kalamazoo/MI (US)
Anthony Arthur Sinkula, Kalamazoo/MI (US)
Charles Mack Hall, Kalamazoo/MI (US)

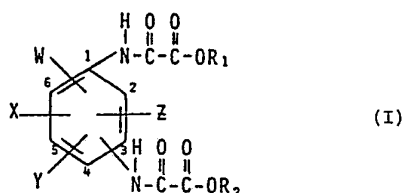
⑫④ Patent erteilt: 31.07.1980

⑫⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.07.1980

⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Verfahren zur Herstellung von neuen Phenylen-dioxamaten.

⑤⑦ Es werden neue Phenylen-dioxamate der folgenden Formel

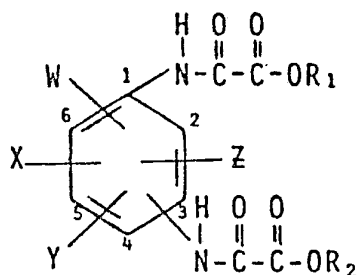


worin die Substituenten in Anspruch 1 definiert sind, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man eine entsprechend substituierte m- oder p-Diaminophenylverbindung mit einem den Rest R_1 bzw. R_2 enthaltenden Oxalsäure-Esterhalogenid bzw. einem Di- R_1 bzw. R_2 -oxalat umsetzt. Die Verbindungen der Formel I werden durch Hydrolyse in die entsprechenden Halbsäuren überführt. Aus diesen kann man Mono-Metall- oder Mono-Aminsäuren herstellen.

Die erhaltenen Verbindungen können zur Behandlung von Allergien verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

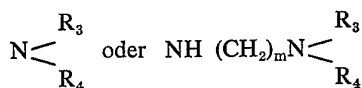
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel



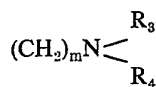
und deren Mono-Metall- und Monoaminsalzen, in der W, X, Y, und Z, die gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Cyano bedeuten, wobei die Cyano-

gruppe in m-Stellung zu den beiden Gruppen -NH-CO-CO-

-OR₁ und -NH-CO-CO-OR₂ steht, oder $\text{C}=\text{O}-\text{Q}$ sind, worin Q OD,



darstellt, worin D Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl,



oder ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminkation ist, m 2 oder 3 bedeutet und R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl darstellen oder unter Einschluss des Stickstoffatoms, mit dem sie verbunden sind, unter Bildung eines Heterocyclus mit vier bis sechs Ringkohlenstoffatomen zusammentreten können, die -NH-CO-CO-OR₂-Gruppe in 3- oder 4-Stellung ist und R₁ und R₂, die gleich sind, C₁-C₄-Alkyl, Hexyl, Benzyl oder Phenäthyl bedeuten, mit der Massgabe, dass wenn einer der Substituenten W, X, Y und Z Cyano ist, R₁ und R₂ nicht Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeuten, mit den weiteren Massgaben, dass

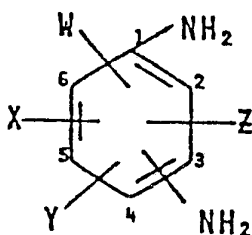
(a) mindestens einer der Reste W, X, Y und Z von Wasserstoff verschieden sein muss,

(b) wenn -NH-CO-CO-OR₂ sich in 4-Stellung befindet,

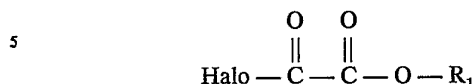
(1) wenn W, X und Y Wasserstoff sind, Z nicht Alkyl, Alkoxy oder Halogen sein kann,

(2) W, X, Y und Z keine Kombination von Alkyl, Alkoxy und Halogen sein kann, und

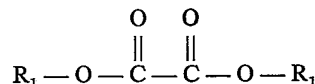
(c) wenn -NH-CO-CO-OR₂ sich in 3-Stellung befindet, und wenn W, X und Y Wasserstoff sind, Z nicht in 4-Stellung sein darf, wenn Z Alkyl, Alkoxy oder Halogen ist, dadurch gekennzeichnet, dass man ein substituiertes Phenylendiamin der Formel



in der W, X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben, NH₂ in drei- oder vier-Stellung ist, wie weiter oben angegeben, mit einem Oxalsäure-Esterhalogenid der Formel



worin R₁ = R₂ ist und Halo Halogen bedeutet, in Gegenwart eines Lösungsmittels und einer Base umgesetzt, oder dass man das substituierte Phenylendiamin mit einem Dioxalat der Formel

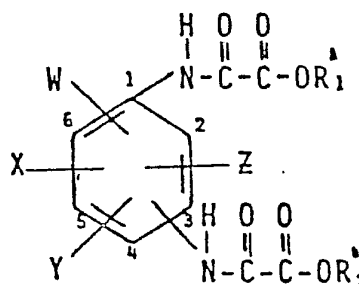


umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, worin R₁ und R₂ gleich sind und C₁-C₄-Alkyl, Hexyl, Benzyl oder Phenäthyl bedeuten, umestert, wobei Verbindungen entstehen, in welchen R₁ und R₂ verschieden sind.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart eines zusätzlichen Lösungsmittels vorgenommen wird.

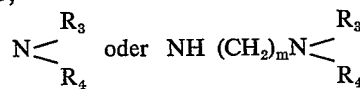
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



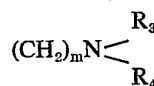
(IA)

in der W, X, Y und Z, die gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Cyano bedeuten, wobei die Cyanogruppe in m-Stellung zu den beiden Gruppen -NH-

-CO-CO-R₁ und -NH-CO-CO-OR₂ steht, oder $\text{C}=\text{O}-\text{Q}$ sind, worin Q OD,



darstellt, worin D Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl,



oder ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminkation ist, m 2 oder 3 bedeutet und R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl darstellen oder unter Einschluss des Stickstoffatoms, mit dem sie verbunden sind, unter Bildung eines Heterocyclus mit vier bis sechs Ringkohlenstoffatomen zusammentreten können, die -NH-CO-CO-OR₂'-Gruppe in 3- oder 4-Stellung ist und eines von R₁' und R₂' Wasserstoff und das andere C₁-C₄-Alkyl, Hexyl, Benzyl oder Phenäthyl bedeutet, mit der Massgabe, dass wenn einer der Substituenten W, X, Y und Z Cyano ist, keiner der Reste R₁' und R₂' Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeutet, mit der weiteren Massgabe, dass

(a) mindestens einer der Reste W, X, Y und Z von Wasserstoff verschieden sein muss,

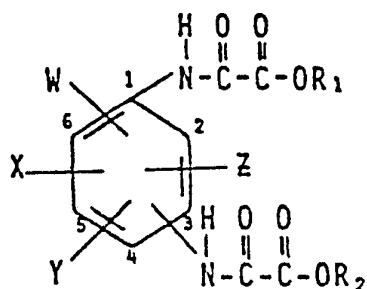
(b) wenn -NH-CO-CO-OR₂' sich in 4-Stellung befindet,

- (1) wenn W, X und Y Wasserstoff sind, Z nicht Alkyl, Alkoxy oder Halogen sein kann,
 (2) W, X, Y und Z keine Kombination von Alkyl, Alkoxy, und Halogen sein kann, und
 (c) wenn -NH-CO-CO-OR₂ sich in 3-Stellung befindet, und wenn W, X und Y Wasserstoff sind, Z nicht in 4-Stellung sein darf, wenn Z Alkyl, Alkoxy oder Halogen ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel I, worin R₁ und R₂ in Anspruch 1 definiert sind, herstellt, und diese unter Herstellung einer Halbsäure der Formel IA hydrolysiert.

5. Verfahren gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltenen Verbindungen der Formel IA, die als Halbsäure vorliegen, durch Umsetzung mit entsprechenden Basen in Metall- oder Mono-Aminsälsalze überführt.

Es wurde gefunden, dass neue m-Phenylendioxamate der nachfolgend angegebenen allgemeinen Formel I wertvolle Verbindungen zur prophylaktischen Behandlung von Menschen und Tieren darstellen, die Allergie und allen anaphylaktischen Reaktionen einer reagin oder nicht-reagin vermittelnden Natur gegenüber sensibilisiert sind. Ausserdem stellen diese Verbindungen Zwischenprodukte für die Säuren und physiologisch verträglichen Salze dar, die die gleiche biologische Wirkung haben. Die genannten Verbindungen können mit pharmazeutischen Trägern für orale, parenterale Anwendung, für die Inhalation oder für rektale Anwendungsformen formuliert werden.

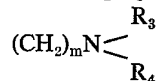
Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen weisen die folgende Formel auf



und deren Mono-Metall- und Monoaminsalzen, in der W, X, Y, und Z, die gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Cyano bedeuten, wobei die Cyano-

gruppe in m-Stellung zu den beiden Gruppen -NH-CO-CO-OR₁ und -NH-CO-CO-OR₂ steht, oder C(=O)-Q sind, worin Q OD,

darstellt, worin D Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl,

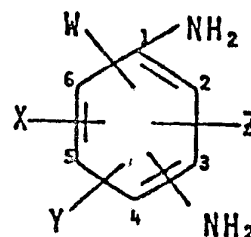


oder ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminkation ist, m 2 oder 3 bedeutet und R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl darstellen oder unter Einschluss des Stickstoffatoms, mit dem sie verbunden sind, unter Bildung eines Heterocyclus mit vier bis sechs Ringkohlenstoffatomen zusammentreten können, die -NH-CO-CO-OR₂-Gruppe in 3- oder 4-Stellung ist und R₁ und R₂, die gleich sind, C₁-C₄-Alkyl, Hexyl, Benzyl oder Phenäthyl

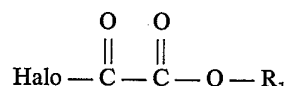
bedeuten, mit der Massgabe, dass wenn einer der Substituenten W, X, Y und Z Cyano ist, R₁ und R₂ nicht Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeuten, mit den weiteren Massgaben, dass

- (a) mindestens einer der Reste W, X, Y und Z von Wasserstoff verschieden sein muss,
 (b) wenn -NH-CO-CO-OR₂ sich in 4-Stellung befindet,
 (1) wenn W, X und Y Wasserstoff sind, Z nicht Alkyl, Alkoxy oder Halogen sein kann,
 (2) W, X, Y und Z keine Kombination von Alkyl, Alkoxy und Halogen sein kann, und
 (c) wenn -NH-CO-CO-OR₂ sich in 3-Stellung befindet, und wenn W, X und Y Wasserstoff sind, Z nicht in 4-Stellung sein darf, wenn Z Alkyl, Alkoxy oder Halogen ist.

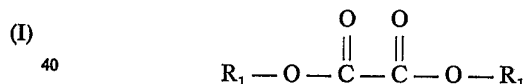
Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein substituiertes Phenylendiamin der Formel



in der W, X, Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben, NH₂ in drei- oder vier-Stellung ist, wie weiter oben angegeben, mit einem Oxalsäure-Esterhalogenid der Formel



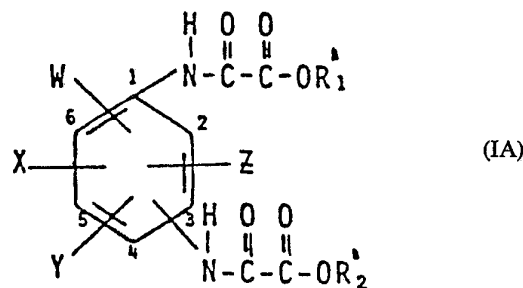
worin R₁ = R₂ ist und Halo Halogen bedeutet, in Gegenwart eines Lösungsmittels und einer Base umgesetzt, oder dass man das substituierte Phenylendiamin mit einem Dioxalat der Formel



gegebenenfalls mit einem zusätzlichen Lösungsmittel, umgesetzt.

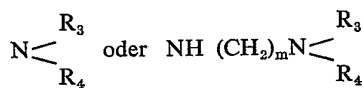
Erhaltene Verbindungen der Formel I, worin R₁ und R₂ oben definiert sind, können umgeestert werden, wobei Verbindungen entstehen, in denen R₁ von R₂ verschieden ist.

Ebenfalls bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

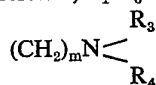


in der W, X, Y und Z, die gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Halogen, Trifluormethyl oder Cyano bedeuten, wobei die Cyanogruppe in m-Stellung zu den beiden Gruppen

-NH-CO-CO-OR₁ und -NH-CO-CO-OR₂ steht, oder C(=O)-Q sind, worin Q OD,



darstellt, worin D Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl,



oder ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminkation ist, m 2 oder 3 bedeutet und R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl darstellen oder unter Einschluss des Stickstoffatoms, mit dem sie verbunden sind, unter Bildung eines Heterocyclus mit vier bis sechs Ringkohlenstoffatomen zusammentreten können, die -NH-CO-CO-OR₂'-Gruppe in 3- oder 4-Stellung ist und eines von R₁' und R₂' Wasserstoff und das andere C₁-C₄-Alkyl, Hexyl, Benzyl oder Phenäthyl bedeutet, mit der Massgabe, dass wenn einer der Substituenten W, X, Y und Z Cyano ist, keiner der Reste, R₁' und R₂' Alkyl mit 1-4 C-Atomen bedeutet, mit den weiteren Massgaben, dass

(a) mindestens einer der Reste W, X, Y und Z von Wasserstoff verschieden sein muss,

(b) wenn -NH-CO-CO-OR₂' sich in 4-Stellung befindet,

(1) wenn W, X und Y Wasserstoff sind, Z nicht Alkyl, Alkoxy oder Halogen sein kann,

(2) W, X, Y und Z keine Kombination von Alkyl, Alkoxy und Halogen sein kann, und

(c) wenn -NH-CO-CO-OR₂' sich in 3-Stellung befindet, und wenn W, X und Y Wasserstoff sind, Z nicht in 4-Stellung sein darf, wenn Z Alkyl, Alkoxy oder Halogen ist.

Diese Verbindungen der Formel IA werden erhalten, indem man zuerst, wie weiter oben beschrieben, eine Verbindung der Formel I herstellt und diese dann zu einer Halbsäure hydrolysiert.

Bei der Definition der Substituenten der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formeln I und IA sind Disclaimer enthalten. Diese Disclaimer mussten eingefügt werden, da die durch die Disclaimer ausgeschlossenen Verbindungen bereits im Schweizer Patent Nr. 605 662 (erteilt am 31. Dezember 1977) beschrieben sind.

Die erhaltenen Halbsäuren der Formel IA können durch Umsetzung mit entsprechenden Basen in Mono-Metall- oder Mono-Aminsalze überführt werden.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen W Wasserstoff ist, in denen W und X Wasserstoff sind oder in denen W, X und Y Wasserstoff sind. Diese Verbindungen, sowie auch die erhaltenen Verbindungen der Formel IA werden zur Gruppe I gezählt.

Weitere Gruppen von bevorzugten Verbindungen, die weiter unter der Gruppe II zugerechnet werden, sind solche, in denen

W Wasserstoff

X, Y und Z, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Hydroxy, Nitro, Halogen, Trifluormethyl, Cyano, wenn sich die Cyanogruppe in m-Stellung zu den beiden Gruppen -NH-CO-CO-OR₁ und

-NH-CO-CO-OR₂ befindet, oder $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ C=O \end{array}$ bedeuten, worin Q die in Gruppe I angegebene Bedeutung hat, jedoch D, wenn es Alkyl darstellt, nicht mehr als drei Kohlenstoffatome haben sollte,

-NH-CO-CO-OR₂ in 3- oder 4-Stellung ist und

R₁ und R₂ bzw. R₁' und R₂' die in Gruppe I angegebene Bedeutung haben;

Verbindungen, in denen W und X Wasserstoff bedeuten, Y und Z die in Gruppe II angegebene Bedeutung haben, -NH-CO-CO-OR₂ in 3- oder 4-Stellung ist und R₁ und R₂ bzw. R₁' und R₂' die in Gruppe II angegebene Bedeutung haben;

Verbindungen, in denen W, X und Y Wasserstoff bedeuten und Z die in Gruppe II angegebene Bedeutung hat, -NH-CO-CO-OR₂ in 3- oder 4-Stellung ist und R₁ und R₂ bzw. R₁' und R₂' die in Gruppe II angegebene Bedeutung haben.

Weitere Gruppen von bevorzugten Verbindungen, die weiter unten der Gruppe III zugerechnet werden, werden gebildet von: Verbindungen, in denen

W und X Wasserstoff,

Y und Z, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, Nitro, Fluor, Chlor, Trifluormethyl, Cyano, wenn die Cyanogruppe in m-Stellung zu beiden Gruppen -NH-CO-CO-OR₁ und -NH-CO-CO-OR₂

steht, oder $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ C=Q \end{array}$ bedeuten,

worin Q die in Gruppe I angegebene Bedeutung hat,

-NH-CO-CO-OR₂ in 3 oder 4-Stellung ist und

R₁ und R₂ bzw. R₁' und R₂', die gleich oder verschieden sind, C₁-C₄-Alkyl, Cycloalkyl mit vier bis sieben Kohlenstoff-

atomen, Benzyl oder Phenäthyl bedeuten;

Verbindungen, in denen W, X und Y Wasserstoff sind und Z die in Gruppe III angegebene Bedeutung hat, -NH-CO-CO-OR₂ in 3- oder 4-Stellung ist und R₁ und R₂ bzw. R₁' und R₂' die in Gruppe III angegebene Bedeutung haben.

Weitere Gruppen von bevorzugten Verbindungen, die weiter unten der Gruppe IV zugerechnet werden, werden gebildet von Verbindungen, in denen W und X Wasserstoff ist, Y und Z die in Gruppe III angegebene Bedeutung hat, -NH-CO-CO-OR₂ in 3-Stellung ist und R₁ und R₂ bzw. R₁'

und R₂' die in Gruppe III angegebene Bedeutung haben;

Verbindungen, in denen W, X und Y Wasserstoff ist und Z, die Stellung von -NH-CO-CO-OR₂ sowie R₁ und R₂ bzw. R₁' und R₂' wie in Gruppe IV definiert sind.

Weitere Gruppen von bevorzugten Verbindungen, die weiter unten der Gruppe V zugerechnet werden, werden gebildet von: Verbindungen, in denen

W und X Wasserstoff bedeuten,

Y und Z die Gruppe IV angegebene Bedeutung haben, wobei Y und Z sich in der 2- oder 5-Stellung befinden und

$\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ C=Q \end{array}$ gleich $\begin{array}{c} O \\ \parallel \\ C=OD \end{array}$ ist, wobei D die in Gruppe IV angegebene Bedeutung hat, -NH-CO-CO-OR₂ in 3-Stellung ist und R₁ und R₂ bzw. R₁' und R₂', die gleich oder verschieden sind, C₁-C₄-Alkyl, Cycloalkyl mit fünf bis sechs Kohlen-

stoffatomen, Benzyl oder Phenäthyl bedeuten;

Verbindungen, in denen W, X und Y Wasserstoff ist und Z, die Stellung -NH-CO-CO-OR₂, sowie R₁ und R₂ bzw. R₁' und R₂' wie in Gruppe V definiert sind.

Bevorzugte Gruppen von R₁ und R₂ bzw. R₁' und R₂' sind die weiter oben angegebenen Gruppen I, II, III, IV, V sowie die Untergruppen, in denen R₁ gleich R₂ ist.

Von diesen Verbindungen werden die symmetrischen Ester von 2-Chlor-5-cyan-, 2-Chlor-5-trifluormethyl-, 2-Chlor-5-acetyl-, 5-Cyan-, 5-Nitro- und 5-Carboxy-phenylen-1,3-dioxamaten bevorzugt. Besonders bevorzugte Ester dieser Verbindungen sind die Dibenzyl- und Diphenäthylester. Die Wirkungsdauer kann bedeutend erhöht werden, wenn diese bevorzugten Ester benutzt werden.

Unter «Halogen» versteht man Fluor, Chlor, Brom und Jod, und unter «C₁-C₆-Alkyl» Methyl, Äthyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl und deren Isomere. Einige Beispiele für diese Isomere sind Isopropyl, tert. Butyl, Neopentyl, 2,3-Dimethylbutyl.

Unter einem «physiologisch verträgliches Metall- oder Aminkation» ist ein Metall oder Amin zu verstehen, das Säugetieren gegenüber nicht toxisch ist. Einige Beispiele für derartige Metalle sind die Alkali-Metalle, wie Lithium, Natrium und Kalium, die Erdalkali-Metalle, wie Magnesium

und Calcium, sowie andere Metalle, wie Aluminium, Zink und Eisen. Einige Beispiele für geeignete prim. sec. und tert. Amine sind Methylamin, Dimethylamin, Triäthylamin, Äthylamin, Dibutylamin, Triisopropylamin, N-Methylhexylamin, Decylamin, Dodecylamin, Allylamin, Crotylamin, Cyclopentylamin, Dicyclohexylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, α -Phenyläthylamin, β -Phenyläthylamin, Äthylendiamin, Diäthylentriamin und dergleichen aliphatische, cycloaliphatische und araliphatische Amine, die bis zu etwa 18 Kohlenstoffatome enthalten, ebenso wie heterocyclische Amine, wie Piperidin, Morpholin, Pyrrolidin, Piperazin und deren niedere Alkyl-Derivate, z.B. 1-Methyl-piperidin, 4-Äthylmorpholin, 1-Isopropylpyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 1,4-Dimethylpiperazin, 2-Methylpiperidin, 1,4-Dimethylpiperazin, 2-Methylpiperidin und dergleichen ebenso wie Amine, die wasserlösliche oder hydrophile Gruppen enthalten, wie z.B. Mono-, Di-, und Triäthanolamin, Äthyläthanolamin, N-Butyläthanolamin, 2-Amino-1-butanol, 2-Amino-2-äthyl-1,3-propanol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, N-Phenyläthanolamin, N-(p-tert-Amylphenyl)-diäthanolamin, Galactamin, N-Methylglucamin, N-Methylglucosamin, Ephedrin, Phenylephrin, Epinephrin, Procain und dergleichen. Unter die Gruppe der Amine fallen auch quaternäre Amine, wie Ammonium, Tetramethylammonium, Tetraäthylammonium, Benzyltrimethylammonium, Phenyltriäthylammonium und dergleichen.

Die neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z.B. nach den Verfahren der US-PS 3 639 249, Spalte 3 bis Spalte 5. Durch W, X, Y und Z substituierte m- oder p- Diaminophenylverbindungen stellen geeignete Ausgangsmaterialien dar, die man erfindungsgemäss mit einem R_1 -substituierten Oxalsäure-Esterhalogenid — wobei R_1 nicht Wasserstoff oder ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminkation sein soll — vorzugsweise dem Chlorid, in einem geeigneten Lösungsmittel und einer Base zu einem Dioxamat der Formel I umsetzt. Der Ester kann unter Anwendung bekannter Mittel und Bedingungen umgeestert werden. Führt man die Umesterung z.B. mit weniger als den stöchiometrischen Mengen durch, so erhält man in einfacher Weise Ester, in denen R_1 von R_2 verschieden ist. Nach Bildung des Esters kann man mit weniger als den stöchiometrischen Mengen Reagenzien die entsprechende Halbsäure und das Metall- oder Amin- Halbsalz bilden, wobei die andere Hälfte des Moleküls von der ersten Hälfte verschieden ist, jedoch im Bereich von R_1 und R_2 liegt.

Die geeigneten, durch W, X, Y und Z substituierten 3- oder 4-Aminoanilin-Ausgangsmaterialien können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Je nach dem Substituenten, seiner Stellung und der Stellung der Oxamid-Gruppe kann die Substitution des Benzolringes am Benzol selbst, oder am Nitro- benzol, Nitro- anilin, Dinitrobenzol oder Aminoanilin stattfinden, wobei diese Methoden auch kombiniert werden können. Die Reduktion der Nitro- zur Amino-Gruppe kann leicht katalytisch, z.B. mit Raney-Nickel, Palladium auf Tierkohle oder Platin in Gegenwart von Wasserstoff erreicht werden. Man kann auch mit chemischen Mitteln die Nitro-Gruppe zur Amino-Gruppe reduzieren, z.B. mit Stanno-chlorid in konzentrierter Salzsäure und Eisen in Essigsäure mit Äthanol.

Zur Herstellung der einzelnen $\text{C}=\text{O}-\text{Q}$ -Substituenten kann man die entsprechenden Diamino- oder Di-nitrobenzoesäuren z.B. in die Ester, Amide usw., in an sich bekannter Weise umwandeln. Dies geschieht vor der Herstellung der Dioxamate aus den substituierten Diamino-Ausgangsverbindungen.

Zur Herstellung von substituiertem Anilin-Ausgangsmaterial wird es mit einem Alkyloxalylhalogenid oder Di-alkyloxalat umgesetzt. Bei Verwendung eines Alkyloxalylhaloge-

nids wird die Reaktion in Gegenwart einer Base und eines Lösungsmittels, gewöhnlich in an sich bekannter Weise, durchgeführt. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind: Dimethylformamid, Dioxan und Tetrahydrofuran, für geeignete Basen: Triäthylamin, N-Methylmorpholin, Dimethylpiperazin und N-Methylpiperidin. Bei Verwendung von Dialkyloxalat wird das Ausgangsmaterial oder dessen substituiertes Analogon zusammen mit Dialkyloxalat oder einem zusätzlichen Lösungsmittel, wie Xylol oder Diphenylester falls gewünscht, erhitzt, wobei sich das Dioxamat bildet. Die Temperatur liegt vorzugsweise im Bereich von etwa 25°C bis Rückflusstemperatur des Systems.

Die durch W, X, Y, und Z substituierten neuen Dioxamid-Verbindungen sind als Beispiele in den Tabellen I und II der DT-OS 2 362 409 erläutert. Die auf Tabelle I zurückbezogenen Verbindungen der Tabelle VII sollen auch von der vorliegenden Erfindung umfasst werden. Jedoch alle Verbindungen, die nicht den Ausnahmen a) - c) des Anspruchswortlautes entsprechen, sollen vom Anspruchswortlaut ausgeschlossen sein. Beispiele für solche Verbindungen sind Verbindungen, in denen -NH-CO-CO-OR₂ in 4-Stellung ist, und W, X, Y und Z die Bedeutung von nur Alkyl, nur Halogen oder nur Alkoxy oder deren Kombinationen haben, z.B. in denen W und X Wasserstoff, Y Chlor und Z Äthyl oder in denen W Wasserstoff, X Chlor, Y Methoxy und Z Propyl ist. Ist -NH-CO-CO-OR₂ in 3-Stellung, werden 4-Alkoxy, 4-Alkyl und 4-Halogen nicht von dieser Erfindung umfasst, wie weiter oben angegeben ist.

Die weiter oben als Beispiele angegebenen Verbindungen können in Dioxamate der Formel I übergeführt werden, in denen R_1 gleich R_2 ist, wobei R_1 folgende Bedeutung haben kann.

TABELLE I

CH₃
C₃H₇
tC₄H₉
C₆H₁₃
Benzyl,
Phenäthyl.

TABELLE II

Die Verbindungen der Tabelle I können in an sich bekannter Weise in unsymmetrische Ester ($R_1 \neq R_2$) übergeführt werden.

TABELLE III

Die Verbindungen der Tabelle I und II können in an sich bekannter Weise in Halbester übergeführt werden, wenn entweder R_1 oder R_2 Wasserstoff oder ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminkation ist.

Durch die folgenden Beispiele soll die Erfindung näher erläutert werden. Hieraus sind keine Beschränkungen herzu-leiten.

Beispiel 1

*Dihexyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamat*a) *n-Hexyl-oxalylchlorid*

Zu 100 g Oxalylchlorid tropft man unter Rühren 30,4 g (0,3 Mol) n-Hexanol zu, erhitzt die Mischung unter Rückfluss 3 Stunden, destilliert überschüssiges Oxalylchlorid unter vermindertem Druck ab und destilliert den Rückstand durch eine 7,62 cm Vigreux-Kolonne. Man erhält 47,4 g (82%) einer farblosen Flüssigkeit, die bei 93°C (13 mm) siedet. Dieses Material wird direkt für die folgende Reaktion benutzt.

b) *Dihexyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamat*

Eine Lösung, die 5,70 g (0,034 Mol) 4-Chlor-3,5-diaminobenzonitril, 16 cm³ trockenes Dimethylformamid und 8,30 g

(0,082 Mol) Triäthylamin enthält, wird in einem Eisbad auf eine Temperatur unterhalb von 5°C gekühlt, danach langsam n-Hexyloxalylchlorid, 15,79 g (0,082 Mol), der Mischung unter Rühren zugefügt, wobei man versucht, die Temperatur unterhalb von 15°C zu halten. Der Reaktionskolben wird dann mit einem Trockenrohr ausgerüstet und 1 Stunde im Eisbad gerührt. Danach nimmt man das Eisbad weg und rührt die Mischung 24 Stunden bei Raumtemperatur. Die Mischung giesst man dann in 300 cm³ Wasser, wobei sich unter heftigem Rühren eine braune halbfeste Masse bildet. Diese Festsubstanz filtriert man ab, löst sie in Essigester und gibt sie in einen Rundkolben. Das Lösungsmittel verdampft man auf einem Rotationsverdampfer, setzt Benzol zu und verdampft es mehrere Male aus dem Kolben, um das gesamte vorhandene H₂O zu entfernen. Das Produkt wird dann in einen Kühlschrank gestellt, wo es über Nacht fest wird. TLC des Produktes auf Siliciumdioxidgel unter Verwendung von 10% Methanol in Benzol zeigt an, dass das Produkt eine Mischung darstellt mit einer Hauptkomponente. Das Produkt gibt man oben auf eine 500 g Siliciumdioxidgel-Kolonnie, die man mit Benzol eluiert. Man sammelt die aus der Kolonne austretenden Fraktionen, die die Hauptkomponente der Produktmischung enthält, vereinigt sie und verdampft das Lösungsmittel. Umkristallisation des Rückstandes aus Hexan ergibt 4,64 g (28%) weisser, wachsartiger Flocken, Smp. bei 82 bis 84°C. Nach zwei weiteren Umkristallisationen aus Hexan steigt der Smp. auf 83,3 bis 84,5°C.

Analyse für: C₂₃H₃₀ClN₃O₆

berechnet: C 57,56 H 6,30 Cl 7,39 N 8,75

gefunden: C 57,80 H 6,43 Cl 7,52 N 9,03

IR (Nujol Mull): 3350 (NH) 3100 (NH/=CH) 2240 (C≡N) 1725, 1710 (C=O) 1585, 1550, 1510 (C=C/Amid II) 1435, 1315, 1280, 1250, 1180 (CH/C-H/C-O) cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): δ 10,87 (s, 2, NH), δ 9,96 (s, 2, aromatisch), δ 4,43 (t, 4, CH₂C₅H₁₁), δ 2,40-0,43 (m, 22, C₅H₁₁).

Beispiel 2

Hexyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamat, Monokaliumsalz

Eine Suspension von Dihexyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamat rührt man mit einem Äquivalent wasserfreiem Kaliumacetat unter Rückfluss in wässriger Lösung 4 Stunden, filtriert die Mischung heiss, um nichtumgesetztes Dihexyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamat zu entfernen und engt das wässrige Filtrat so lange ein, bis die Mischung leicht trüb wird. Nach Kühlen im Kühlschrank wird die Mischung filtriert. Man erhält so das Monokaliumsalz des Hexyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamats.

Beispiel 3

Dibenzyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamat

a) Benzyl-oxalylchlorid

Eine Mischung von 90 g (1 Mol) Oxalsäure, 400 cm³ Benzol und 108 g (1 Mol) Benzylalkohol wird miteinander gerührt und 3 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt. Dann setzt man auf die Apparatur eine Dean-Stark-Falle und erhitzt die Mischung 2 Stunden unter Rückfluss. Die theoretische Menge Wasser wird erhalten. Man destilliert die Hälfte des Volumens an Benzol ab, filtriert die Mischung heiss und kühlt das Filtrat auf Raumtemperatur ab. Das unlösliche Material ist Oxalsäure, das Gewicht 45 g.

Das abgekühlte Filtrat rührt man bei Raumtemperatur, fügt 261,8 g (2,2 Mol) Thionylchlorid zu, erhitzt die Lösung 3 Stunden unter Rückfluss, destilliert das Benzol ab, und destilliert den öligen Rückstand durch eine 7,62 cm-Vigreux-Kolonnie, wobei man eine geringe Menge eines Vorlaufs er-

hält, der bei 100 bis 112°C bei 20 mm überdestilliert. Das restliche Öl wird unter Hochvakuum destilliert. Man erhält 40,6 g eines klaren farblosen Öls, das bei 95 bis 98°C bei 0,150 mm siedet.

Das IR-Spektrum stimmt mit dem für die erwartete Verbindung überein.

b) Dibenzylloxalat

Eine Suspension von 90 g (1,0 Mol) wasserfreier Oxalsäure in 224 g (ca. 2,02 Mol) Benzylalkohol und 400 cm³ Benzol versetzt man unter Rühren mit 0,25 g konzentrierter H₂SO₄. Die Mischung erhitzt man unter Rühren etwa 4 Stunden unter Rückfluss, wobei man eine Dean-Stark-Wasserfalle benutzt, um das gebildete H₂O zu entfernen. Es werden etwa 38 cm³ H₂O gesammelt und etwa 210 cm³ Benzol abdestilliert. Die erhaltene konzentrierte Benzollösung gibt einen silbrigen Niederschlag beim Abkühlen auf Raumtemperatur über Nacht. Den Niederschlag filtriert man ab, wäscht ihn mit Benzol und trocknet ihn im Vakuum. Gewicht: 118,6 g, Smp. 83 bis 84°C. Weitere 42,5 g Dibenzylloxalat werden aus dem Filtrat und den Waschwässern isoliert. Gesamtausbeute 161,1 g (ca. 60%).

c) Monobenzylloxalat, Kaliumsalz

Dibenzylloxalat (54,0 g, 0,2 Mol) werden in 200 cm³ Wasser suspendiert, das 19,6 g (0,2 Mol) Kaliumacetat (wasserfrei) enthält. Die Mischung erhitzt man unter sehr heftigem Rühren schnell auf Rückflusstemperatur, so dass das verflüssigte Dibenzylloxalat vollständig in der auf Rückflusstemperatur befindlichen wässrigen Schicht emulgiert wird. Das Erhitzen auf Rückflusstemperatur und das schnelle Rühren setzt man 4 Stunden fort, kühlt dann die Mischung ohne Rühren etwa 45 Minuten. Zu dieser Zeit hat sich die zu Beginn ölige untere Schicht zu einem festen Kuchen abgesetzt. Die klare überstehende Flüssigkeit wird abdekantiert und gekühlt. Das Monobenzylloxalat-Kaliumsalz, das über Nacht auskristallisiert ist, wird abfiltriert, mit drei kleinen Portionen Eiswasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Gewicht = 10,06 g, Smp. 247°C (Zers.). Das Filtrat und das Wasser gibt bei Verdampfen im Vakuum zur Trockne und Umkristallisation aus 25 cm³ heissem Wasser weitere 10,02 g des gewünschten Monokaliumsalzes.

Analyse für: C₉H₇O₄K

berechnet: C 49,51 H 3,23

gefunden: C 49,65 H 3,13

d) Monobenzyl-oxalylchlorid

Eine Suspension von 40,1 g (0,184 Mol) Kalium-monobenzylloxalat in 130 cm³ Benzol rührt man gründlich, während man 24,2 g (0,204 Mol) SOCl₂ innerhalb von 15 Minuten zutropft. Die Mischung wird vorsichtig auf Rückflusstemperatur erhitzt, um übermässiges Schäumen des viskosen Materials zu vermeiden. Die Mischung erhitzt man etwa 2½ Stunden unter Rückfluss, bis sich das Kaliumsalz gelöst hat und eine gelatinöse KCl enthaltende Mischung vorliegt. Das KCl filtriert man ab, wäscht es mit Benzol und dampft das Filtrat zu einem sirupartigen Rückstand ein. Destillation des Rückstands im Vakuum gibt 32,78 g (90%) eines bei 60 bis 61°C (0,05 mm) siedenden Materials.

e) Dibenzyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamat

Zu einer Lösung von 1,17 g (0,007 Mol) 4-Chlor-3,5-diaminobenzonitril in 5 cm³ Dimethylformamid und 25 cm³ Essigester gibt man unter Rühren 1,68 g (0,0166 Mol) Triäthylamin, rührt die Lösung weiter und fügt 3,30 g (0,0166 Mol) Benzylloxalylchlorid in 10 cm³ trockenem Essigester zu. Die erhaltene Mischung rührt man bei Raumtemperatur und lässt sie über Nacht stehen.

Den gebildeten Niederschlag filtriert man ab und engt das Filtrat im Vakuum zu einem Öl ein, das man in 100 cm³ Wasser giesst und 30 Minuten verreibt. Das Wasser dekantiert man ab und die Festsubstanz kristallisiert man aus Ätha-

nol um. Man erhält so 1,95 g (57%) cremefarbiger Nadeln, die bei 108 bis 110°C schmelzen.

Analyse für: $C_{25}H_{18}N_3ClO_6$

berechnet: C 61,04 H 3,69 Cl 7,21 N 8,54

gefunden: C 61,19 H 3,99 Cl 7,29 N 8,36

Die IR- und NMR-Spektren stimmen mit der in Aussicht genommenen Struktur überein.

Beispiel 4

Benzyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamat, Mono-THAM-Salz

Eine Suspension von Dibenzyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamat in Wasser behandelt man mit einem Äquivalent Tris(hydroxymethyl)aminomethan, rührt die Suspension bei Raumtemperatur so lange, bis der grösste Teil der Festsubstanz in Lösung gegangen ist, filtriert die Mischung und engt das Filtrat im Vakuum bei Raumtemperatur ein. Den Rückstand löst man in einer kleinen Menge Wasser und fügt am Rückflusspunkt wasserfreies Äthanol zu, bis die Lösung leicht trüb wird. Beim Stehen im Kühlschrank fällt aus der Lösung eine Festsubstanz aus, die man abfiltriert und mit einer kleinen Menge Äthanol wäscht.

Beispiel 5

Diphenäthyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamat

a) *Phenäthyl-oxalylchlorid*

Zu einer Lösung von 100 g Oxalylchlorid tropft man 36,65 g (0,3 Mol) Phenäthylalkohol unter Rühren zu, erhitzt die Lösung 3 Stunden unter Rückfluss und destilliert überschüssiges Oxalylchlorid ab. Den Rückstand destilliert man durch eine 15,24 cm Spiralen-gepackte Kolonne, wobei man 54 g (85%) eines farblosen Öls erhält, das bei 105°C bei 0,25 mm siedet.

Die IR-Spektren stimmen mit der angenommenen Struktur überein.

b) *Diphenäthyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenylen)-dioxamat*

Eine Lösung von 5,03 g (0,03 Mol) 4-Chlor-3,5-diaminobenzonitril in 25 cm³ trockenem Dimethylformamid und 180 cm³ Essigester rührt man bei Raumtemperatur, fügt dann der Lösung unter fortgesetztem Rühren zunächst 7,29 g (0,072 Mol) Triäthylamin und dann langsam 15,31 g (0,072 Mol) Phenäthyl-oxalylchlorid zu. Die Mischung rührt man bei Raumtemperatur 2½ Stunden und lässt sie dann über Nacht stehen.

Den gebildeten Niederschlag filtriert man ab, und das Filtrat dampft man im Vakuum zur Trockne ein. Den öligen Rückstand gibt man in 400 cm³ Wasser und rührt 15 Minuten. Dann dekantiert man das Wasser ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Man erhält 11 g (71%) gelber Plättchen, die bei 116 bis 117°C schmelzen. Bei Umkristallisation von 1 g des Produktes erhält man 850 mg Material, das bei 119 bis 120°C schmilzt.

Analyse für: $C_{27}H_{22}ClN_3O_6$

berechnet: C 62,37 H 4,27 Cl 6,82 N 8,08

gefunden: C 62,00 H 4,28 Cl 6,85 N 8,05

Beispiel 6

Diäthyl-N,N'-(2-chlor-5-phenyl-m-phenylen)-dioxamat

a) *2-Chlor-5-phenyl-m-phenylendiamin*

Eine Lösung von 2,79 g (0,01 Mol) 4-Chlor-3,5-dinitrobiphenyl [R. C. Hall und C. S. Giam, J. Agr. Food Chem. 20 (3) 546-52 (1972)] in 200 ccm Dioxan hydriert man bei 3 Atmosphären in Gegenwart von Raney-Nickel-Katalysator. Den Katalysator filtriert man ab und den Rückstand engt man unter vermindertem Druck ein. Danach kristallisiert

man den Rückstand aus Äthanol-Wasser um, wobei man 1,12 g (51%) eines bei 142 bis 144,5° Grad Celsius schmelzenden Materials erhält. Durch weitere Umkristallisation kann man den Schmelzpunkt auf 146-47° Grad Celsius erhöhen.

Analyse für: $C_{12}H_{11}ClN_2$

berechnet: C 65,91 H 5,07 Cl 16,21 N 12,81

gefunden: C 65,75 H 5,26 Cl 15,52 N 12,76

b) *Diäthyl-N,N'-(2-chlor-5-phenyl-m-phenylen)-dioxamat*

Eine Lösung von 7,45 g (0,034 Mol) 2-Chlor-5-phenyl-m-phenylendiamin in 16 ccm trockenem Essigester und 8,30 g (0,082 Mol) Triäthylamin, auf unterhalb von 5° Celsius gekühlt, tropft man unter Rühren 11,20 g (0,082 Mol) Äthyl-oxalylchlorid zu. Es werden weitere 20 ccm Essigester zugeben und die Mischung in einem Eisbad für eine weitere Stunde und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die Mischung verdünnt man auf ein Volumen von 200 ccm durch Zusatz von Essigester, filtriert die Festsubstanz ab und wäscht sie mit Wasser. Das Essigesterfiltrat gibt nach Eindampfen zur Trockne weiteres Material.

Die Festteilchen werden vereinigt und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält so 11,66 g (78%) langer dünner roségefärbter Nadeln, die bei 204°-205°C schmelzen.

Analyse für: $C_{20}H_{19}ClN_2O_6$

berechnet: C 57,36 H 4,57 Cl 8,46 N 6,69

gefunden: C 57,38 H 4,52 Cl 8,51 N 6,73

Pharmazeutische Kompositionen können Verbindungen der allgemeinen Formeln I und IA enthalten.

Auf die Verbindungen der Formel I bzw. IA, die in den pharmazeutischen Kompositionen enthalten sind, und zur prophylaktischen Behandlung einer durch Reagin oder nicht durch Reagin hervorgerufenen Allergie verwendet werden, sind die eingangs unter a) - c) angegebenen Ausnahmen nicht anwendbar. Infolgedessen fallen jene Verbindungen, die aus den Tabellen I, II und VII der DT-OS 2 362 409 gestrichen wurden, weil sie unter die Ausnahmen des Produktspruchs fielen, unter den breiten Begriff der pharmazeutischen Kompositionen und deren Anwendung. Die Verbindungen der Tabellen I, II und VII, die wegen der Ausnahmen gestrichen wurden, sind durch Bezugnahme umfasst.

Die neuen Verbindungen sind für die Applikation bei Menschen und Tieren in Einheitsdosierungsformeln vorgesehen, wie Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulvern, Granulat, sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen, Augentropfen, oralen Lösungen oder Suspensionen, sowie Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Ölemulsionen, die geeignete Mengen einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I enthalten. Die bevorzugte Applikationsmethode ist Inhalation in die Lunge mittels einer Aerosol-Flüssigkeit oder Pulver für die Insufflation oder die orale Anwendung. Für die orale Anwendung können entweder feste oder flüssige Einheitsdosierungsformen hergestellt werden. Zur Herstellung fester Kompositionen, wie Tabletten, wird die Verbindung der Formel I mit konventionellen Ingredienzien wie Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat, Magnesiumaluminiumsilicat, Calciumsulfat, Stärke, Lactose, Acacia, Methylcellulose, und funktionell ähnlichen Materialien als pharmazeutisches Verdünnungsmittel oder Träger vermischt. Zur Herstellung von Kapseln wird die Verbindung der Erfindung mit einem inerten pharmazeutischen Verdünnungsmittel vermischt und die so erhaltene Mischung in einer Hartgelatine kapsel geeigneter Grösse eingefüllt. Weiche Gelatine kapseln werden durch maschinelle Verkapselung einer Aufschlemmung der Verbindung gemäss Formel I bzw. IA mit einem geeigneten Pflanzenöl, leichtem flüssigem Petrolatum oder anderem inerten Öl hergestellt. —

Flüssige Einheitsdosierungsformen für orale Applikation, wie Sirupe, Elixiere und Suspensionen können ebenfalls her-

gestellt werden. Die wasserlöslichen Formen können in einem wässrigen Vehikel zusammen mit Zucker, aromatischen Aromastoffen und Konservierungsmitteln zu einem Sirup gelöst werden. Zur Herstellung eines Elixiers verwendet man ein hydroalkoholisches (Äthanol) Vehikel zusammen mit geeigneten Süsstoffen, wie Zucker und Saccharin, zusammen mit einem aromatischen Geschmacksingrediens.

Suspensionen kann man mit einem wässrigen Vehikel und einem Suspensionsmittel, wie Acacia, Tragant, Menthylcellulose und dergleichen, herstellen.

Für die parenterale Anwendung können flüssige Einheitsdosierungsformen unter Verwendung einer Verbindung der Formel I bzw. IA und eines sterilen Vehikels hergestellt werden, wobei Wasser bevorzugt wird. Die Verbindung der Formel I bzw. IA kann entweder in dem Vehikel suspendiert oder gelöst sein, was von dem Vehikel und der Konzentration abhängt. Zur Herstellung von Lösungen kann die neue Wirksubstanz in Wasser für die Injektion gelöst und steril gefiltert werden, bevor sie in ein geeignetes Fläschchen oder Ampulle eingefüllt und verschlossen wird. Zweckmäßig werden Adjuvantien, wie Lokalanästhetika, Konservierungsmittel und Puffersubstanzen in dem Vehikel gelöst. Um die Stabilität zu erhöhen, kann man die Komposition nach dem Einfüllen in das Fläschchen einfrieren u. das Wasser im Vakuum entfernen. Das trockene lyophilisierte Pulver wird dann in dem Fläschchen festeingeschlossen und in einem Begleitfläschchen Wasser für die Injektion beigegeben, um die Flüssigkeit vor dem Gebrauch zu ersetzen. Parenterale Suspensionen können praktisch in der gleichen Weise hergestellt werden. Da aber die Wirksubstanz in dem Vehikel suspendiert und nicht gelöst wird, kann man zur Sterilisation nicht die Filtration anwenden. Zur Sterilisation kann die Verbindung vor der Suspension in dem sterilen Vehikel Äthylenoxyd ausgesetzt werden. Zweckmäßig wird der Komposition ein oberflächenaktives Mittel oder ein Netzmittel einverleibt, um die gleichmäßige Verteilung der Wirksubstanz zu erleichtern.

Man kann auch rectal anwendbare Suppositorien benutzen, um die neue Wirksubstanz freizusetzen. Diese Dosierungsform ist von besonderem Interesse, wenn die Säugetiere nicht in üblicher Weise mit anderen Dosierungsformen, z.B. oral oder durch Insufflation, behandelt werden können, wie das bei kleinen Kindern oder geschwächten Personen der Fall ist. Die Wirksubstanz kann in irgendeine der bekannten Suppositorien-Basen in an sich bekannter Weise eingearbeitet werden. Einige Beispiele für solche Basen sind, Kakaobutter, Polyäthylenglycole (Carbowaxe), Polyäthylensorbitanmonostearate und deren Mischungen mit anderen verträglichen Materialien, um den Schmelzpunkt oder die Auflösungsgeschwindigkeit zu modifizieren. Diese rectal anwendbaren Suppositorien können ein Gewicht von etwa 1-2,5 g haben. Der Vorzug wird Kompositionen gegeben, die für die Inhalation in die Lunge geeignet sind. Zur Behandlung allergischer Konditionen der Nase, wie Rhinitis, wird Kompositionen, die für den Kontakt mit der Nasenschleimhaut (nasal linings) geeignet sind, der Vorzug gegeben, z.B. Pulvern, Lösungen oder Suspensionen oder Aerosolen.

Unter der Bezeichnung «Einheitsdosierungsform» sind hier physikalisch unterschiedliche Einheiten zu verstehen, die als Einheitsdosierungen für Menschen und Tiere geeignet sind, wobei eine jede Einheit eine vorbestimmte Menge Wirkmaterial enthält, die so berechnet ist, dass mit ihr der gewünschte therapeutische Effekt in Kombination mit dem erforderlichen pharmazeutischen Verdünnungsmittel, Träger oder Vehikel, erzeugt wird. Die Aufzählung der neuen Einheitsdosierungsformen für die Verbindungen der Formel I bzw. IA hängen ab von a) den spezifischen Eigenschaften des Wirkmaterials und dem spezifischen Effekt, der erreicht werden soll und b) den bekannten Begrenzungen, die mit dem

Vermischen eines solchen Wirkmaterials für die Anwendung bei Menschen und Tieren verbunden sind, wie das im Einzelnen weiter ausgeführt ist. Dies sind Merkmale der Erfindung. Einige Beispiele für geeignete Einheitsdosierungsformen sind, Tabletten, Kapseln, Pillen, Suppositorien, Pulverpäckchen, Briefchen, Granulat, Kachets, Teelöffeleinheiten, Esslöffeleinheiten, Tropfeneinheiten, Ampullen, Fläschchen, Aerosole mit Dosierungsauslässen usw. sowie getrennt angeordnete Vielfache dieser Beispiele.

Zur Behandlung wird eine wirksame jedoch nicht toxische Menge der Verbindung benutzt, die Dosierung der Wirksubstanz hängt von der Applikationsart und der Wirkungsstärke der speziellen Verbindung ab. Eine Dosierungsmenge für Menschen von etwa 0,001 bis etwa 20 mg, vorzugsweise von etwa 0,01 bis etwa 5,0 mg Wirksubstanz in Einzeldosis parenteral oder durch Inhalation appliziert, ist wirksam in der Verhinderung allergischer Anfälle. Die oralen und rectalen Dosen betragen etwa 0,1 bis etwa 250 mg, vorzugsweise etwa 1,0 bis etwa 100 mg Verbindung in einer Einzeldosis. Die Dosierung kann bis zu viermal am Tag angewandt werden.

Die Anwendung der neuen Kompositionen bei Menschen und Tieren liefert eine Methode zur prophylaktischen Behandlung von Allergie oder allen anaphylaktischen Reaktionen einer Reagin oder Nicht-Reagin vermittelnden Natur. Mit anderen Worten: Werden diese Kompositionen einem sensibilisierten Menschen appliziert, bevor er mit Substanzen (Antigenen) in Berührung kommt, denen gegenüber er allergisch ist, wird dadurch die allergische Reaktion verhindert, die sonst eintreten würde.

Die neuen Verbindungen können zur prophylaktischen Behandlung von chronischen Krankheiten benutzt werden, wie Bronchialasthma, allergische Rhinitis, Nahrungsmittelallergie, Heufieber, Urticaria, Auto-immun-Krankheiten, durch Gebrauch induziertes Asthma (exercise induced asthma), durch Stress induziertes Asthma, systemische Anaphylaxis sowie die Vogelliebhaberkrankheit (bird fancier's disease).

Ratten-Test

Der Ratten-passiv-cutan-anaphylaxis-test wird in folgender Weise durchgeführt:

Weibliche 250 g Sprague-Dawley-Ratten werden Hautsensibilisiert mit Ratten-Anti-ovalbumin homocytotropischem Antikörper, der hitzelabil ist und einen passiven Cutan-anaphylaxis-titer von 1 : 128 aufweist. Nach 72 Stunden Latenzperiode werden die Tiere i.v. mit 4 mg Ovalbumin (OA) plus 5 mg Evans-blau-Farbstoff erregt. Die Testverbindung wird über den oralen Weg, suspendiert in 0,25 % Methylcellulose, verabreicht. 30 Minuten später zeigt sich die extravasculäre Blaufärbung (bluing), die von der Antigen-Antikörper-Kombination bei der Hautgegend(site)resultiert. Es werden solche Antikörperverdünnungen benutzt, dass in den Kontrolltieren ein 4 mm Fleck der niedrigste bestimmbare Fleck ist, und es werden 4 oder 5 niedrigere Dilutionen benutzt, um einen Antikörperbereich in jedem Tier zu erzielen. 4 bis 5 Tiere werden für jede Veränderliche in dem Experiment eingesetzt. Die Prozentuale Inhibition des PCA-Versuchs wird durch Vergleich der Anzahl von Flecken (spot scores) bei behandelten Ratten mit der Anzahl der Flecken bei Kontrollratten berechnet. Die Fleckenzahl ist die totale Anzahl von bestimmbaren Flecken, geteilt durch die Anzahl der Tiere.

Die Inhibitionsdosis 50 für Dibenzyl-N,N'-(2-chlor-5-cyano-m-phenyl)-dioxamat ist 0,5 bis 1,0 mg/kg bei Anwendung über den oralen Weg.

Eine weitere Untergruppe der neuen Verbindungen bilden die Verbindungen, in denen W und X Wasserstoff ist, -NH-CO-CO-OR₂ in 3-Stellung steht, Y 5-Acetyl ist, Z in 2-Stellung ist und die Bedeutung von Wasserstoff, Chlor, Brom,

Fluor, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy hat und R₁ und R₂ bzw. R₁' und R₂' die in Gruppe I angegebene Bedeutung haben.

Durch Bezugnahme sollen auch die Verbindungen der Beispiele 3-18 der DT-OS 2 362 409 umfasst werden. R₁ und R₂ bzw. R₁' und R₂' entsprechen, dem allgemeinen Umfang der Verbindungen der Gruppe I. Nur die Verbindungen die

nicht innerhalb der eingangs bezeichneten Ausnahmen liegen, werden als neue Verbindungen umfasst.

Bei wiederholter Applikation können diejenigen neuen Verbindungen, die eine relativ kurze Wirkungsdauer aufweisen, mit einer Anfangs(priming)-Dosis-Erhaltungsdosis-Regel (regimen), wie es in DT-OS 2 362 409, S. 58, Z. 13-Ende der Seite, angegeben ist, appliziert werden.