



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 27 735 T2** 2006.07.20

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 952 159 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 27 735.3**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 107 392.5**

(96) Europäischer Anmeldetag: **23.04.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.10.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **19.10.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **20.07.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07K 14/655** (2006.01)

A61K 38/31 (2006.01)

A61K 31/15 (2006.01)

C07C 251/86 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9800970

27.04.1998

HU

(73) Patentinhaber:

**Biostatin Gyogyszerkutato-Fejlesztó Kft.,
Budapest, HU**

(74) Vertreter:

**Patentanwälte Isenbruck Bösl Hörschler
Wichmann Huhn, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Keri, Dr., Gyorgy, 1021 Budapest, HU; Szolcsanyi,
Dr., Janos, 7624 Pecs, HU; Pinter, Dr., Erika, 7624
Pecs, HU; Helyes, Dr., Zsuzsanna, 7628 Pecs, HU;
Erchegyí, Dr., Judit, 1033 Budapest, HU; Horvath,
Dr., Aniko, 1038 Budapest, HU; Horvath, Judit,
7624 Pecs, HU; Teplan, Dr., Istvan, 1025 Budapest,
HU; Orfi, Dr., Laszlo, 1161 Budapest, HU**

(54) Bezeichnung: **Die Verwendung von Somatostatin-Derivaten und/oder von Phenylhydrazon-Derivaten**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

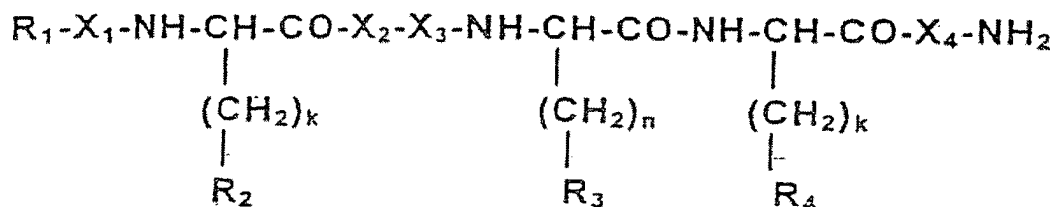
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von Phenylhydrazon-Derivaten zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen mit neurogenen oder nicht-neurogenen entzündungshemmenden und analgetischen Wirkungen.

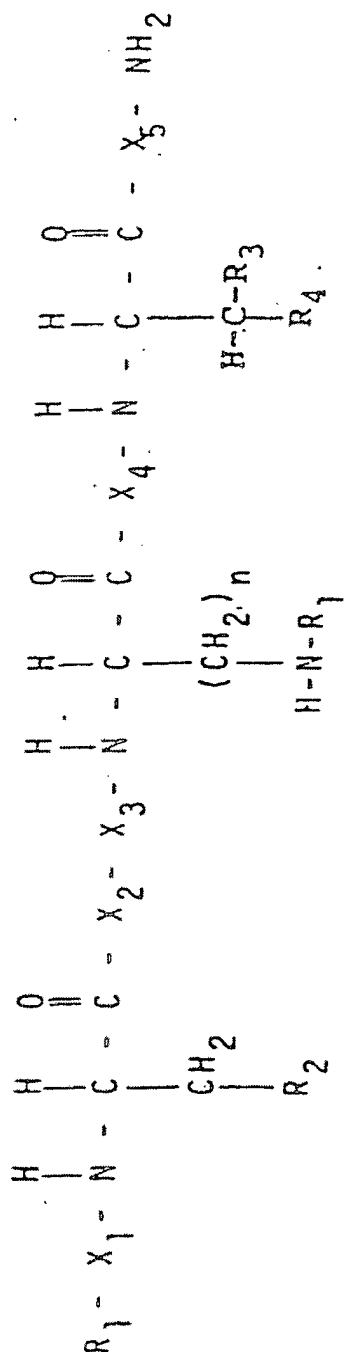
[0002] Es ist bekannt, dass Somatostatin, ein Tetradekapeptid, das in der Natur vorkommt, und dessen synthetische Analoga die Freisetzung des Wachstumshormons inhibieren, und zusätzlich inhibieren bzw. kontrollieren diese jeweils eine Reihe anderer endokriner Sekretionen (z. B. Glucagon, Insulin, Gastrin, Prolactin, Secretin, Cholecystokinin) und auch zellulären Funktionen [Reichlin, D.: Somatostatin. N. Engl. J. Med., 309, 1495–1501 (1983)]. Es ist aus der Literatur auch bekannt, dass, gleichzeitig mit den vorstehend beschriebenen endokrinen Wirkungen, Somatostatin und eine merkliche Zahl seiner bekannten Analoga auch eine ziemlich starke inhibierende Wirkung auf das Zellwachstum haben [Schally, A. V.: Cancer Res. 48, 6977–6985 (1988); US 4,650,787; EP 0,215,171 und EP 0,175,644]. Die therapeutische Verwendbarkeit sowohl des natürlichen Hormons als auch der vorstehenden Analoga ist durch deren breites Aktivitätsspektrum merklich beschränkt. Außerdem hat Somatostatin eine kurze Halbwertszeit, das bedeutet, dass es im Organismus innerhalb einer sehr kurzen Zeit zersetzt wird. Somit könnte die Behandlung verschiedener Krankheitsbilder merklich durch selektiv wirkende Analoga mit längerer Halbwertszeit verbessert werden.

[0003] Es ist auch bekannt, dass Verbindungen der Formel (I)



die einzige Gruppe an selektiv wirkenden Somatostatinpeptid-Analoga darstellen. Diese Verbindungen hemmen die Teilung von Tumorzellen sowohl unter in vitro- als auch in vivo-Bedingungen sehr stark, zeigen jedoch keine der endokrinen Wirkungen von Somatostatin oder anderen bekannten Peptidanaloga [Keri, Gy.: Biochem. Res. Comm. 191, 681–687 (1993); US 5,480,870 entsprechend EP-A1 505 680].

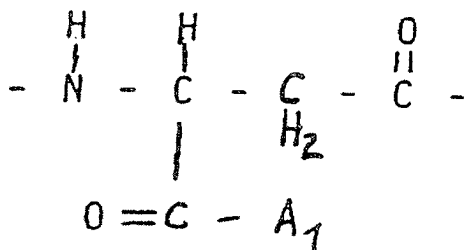
[0004] So sind aus EP-A1 505 680 Octapeptid- oder Heptapeptid-Amid-Derivate der allgemeinen Formel bekannt



(Ia)

wobei

X_1 für einen aromatischen D-Aminosäurerest oder ein Derivat davon steht, das Halogen und/oder Hydroxyl Ring-substituiert ist; oder ein D-Phenylglycyl, p-Hydroxyphenylglycyl, o-Aminobenzoyl, m-Aminobenzoyl, D-Tetrahydroisochinolylcarbonyl oder Sarcosylalanyl ist; oder eine



Gruppe,

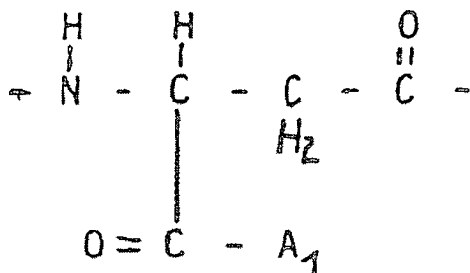
wobei in letzterer

A_1 den Rest eines aromatischen, heterocyclischen oder aliphatischenamins mit einer primären oder sekundären Aminogruppe bedeutet oder eine primäre oder sekundäre aromatische, heterocyclische oder aliphatische

Aminogruppe bedeutet oder eine Alkoxy-, Aryloxy- oder Aralkyloxygruppe bedeutet;

X₂ einen aromatischen Aminosäurerest oder ein Derivat davon, das durch Halogen und/oder Hydroxyl Ring-substituiert ist; oder eine Histidylgruppe darstellt;

X₃ eine D-Tryptophyl, o-Aminobenzoyl, m-Aminobenzoyl, Aspartyl, D-Aspartyl, β-Aspartyl, β-D-Aspartyl oder Aminosuccinylgruppe bedeutet; oder eine



Gruppe,

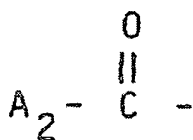
wobei in letzterer

A₁ wie vorstehend definiert ist;

X₄ für einen Aminosäurerest mit einer Alkyl- oder Aralkylseitenkette oder ein Derivat davon, das durch eine Hydroxyl- oder Methylgruppe in β-Position substituiert ist; oder eine Prolyl- oder β-Alanylgruppe; oder eine Valenzbindung steht;

X₅ einen aromatischen Aminosäurerest oder ein Derivat davon, das durch Halogen und/oder Hydroxyl Ring-substituiert ist; oder eine Threonylgruppe bedeutet;

R₁ Wasserstoff oder eine



Gruppe darstellt,

wobei in letzterer

A₂ Wasserstoff oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe, gegebenenfalls durch ein Halogen substituiert, bedeutet;

R₂ Wasserstoff, -S- oder eine -S-Acetamidomethyl-, Phenyl- oder p-Hydroxyphenylgruppe bedeutet;

R₃ für Wasserstoff oder Hydroxyl steht;

R₄ eine Phenyl- oder p-Hydroxyphenylgruppe; oder -S- oder eine -S-Acetamidomethylgruppe bedeutet, wenn die Bedeutung von R₂ dieselbe Gruppe ist; oder eine Methylgruppe, wenn R₃ Hydroxyl ist, wobei, falls R₂ und R₄ jeweils -S- sind, jeweils eine Bindung davon zu einer einzigen Bindung vereint ist, die eine Brücke zwischen R₂ und R₄ darstellt, und

n 1, 2, 3 oder 4 ist,

und Säureadditionssalze davon.

[0005] Für diese Verbindungen wurden als Verwendungen nur die Behandlung von Tumoren und die Inhibierung von Tyrosinkinase-Aktivität angegeben.

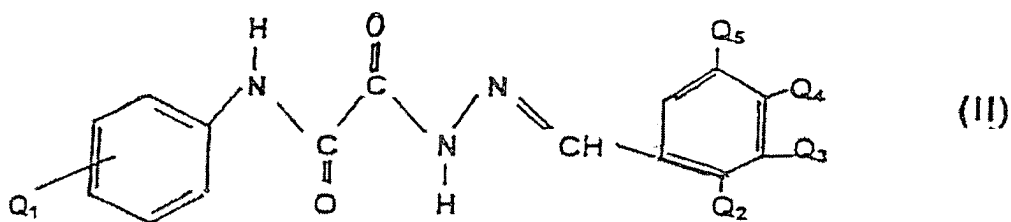
[0006] Beide Verbindungsgruppen inhibieren die Teilung von Tumorzellen stark, wobei jedoch die Heptapeptide keine endokrinen Wirkungen zeigen, während die Octapeptide solche Wirkungen zeigen.

[0007] In DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US, ELI-AKIM R ET AL, XP002111543 wurde über die Untersuchung der Wirkung von Octreotid als synthetisches Analogon von Somatostatin auf die Modulation des Essigsäuremodells von experimenteller Colitis berichtet.

[0008] In DATABASE MEDLINE US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US, BONNER G G ET AL, XP002111544 wurden vier Isomere des Somatostatin-Analogons H-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-Pen-Thr-NH₂ (CTAP) mit beta-MePhe in 1-Position hergestellt und auf Opioidbindung im Rattenhirn, biologische Aktivität in MVD- und GPI-Bioassays und die Inhibierung von Schmerz bei einem Warmwasser-Schwanz-Zuck-Test bei Mäusen untersucht.

[0009] Außerdem ist es bekannt, dass bestimmte Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht, nämlich die so genannten „Peptidomimetika“, die bestimmte funktionelle Gruppen tragen, die für ein bestimmtes Peptid charakteristisch sind, in der Lage sind, eine Wechselwirkung mit den Peptidrezeptoren einzugehen und da-

durch eine biologische Wirkung, ähnlich der des Peptids, auszuüben. Die Verbindungen der Formel (II)



inhibieren bekanntermaßen die Teilung von Tumorzellen stark, ähnlich wie Somatostatin-Analoga (HU 214,061).

[0010] Aus WO 95/19169 ist außerdem die spezielle Verwendung von solchen Phenylhydrazon-Verbindungen, in denen in der vorstehenden Formel Q_1 Wasserstoff, Hydroxyl, Halogen oder Alkoxy sein kann, Q_5 für Wasserstoff steht und Q_2 , Q_3 und Q_4 Wasserstoff, Hydroxyl, Halogen, Alkoxy oder Dialkylamino darstellen, gegen Störungen der Zellproliferation, wie Krebserkrankungen, Störungen der Proliferation von Blutgefäßen und fibrotischen Erkrankungen, bekannt.

[0011] In DATABASE CHEMABS Online CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, Zugangsnr. 80:26888 HCA XP002133157 ist die Verwendung von Phenylhydrazonderivaten der Formel $p\text{-RC}_6\text{H}_4\text{NHCOCONHN:CHC}_6\text{H}_4\text{R}_1$ mit $R = \text{H}$, Methyl, Methoxy oder Ethoxy und $R_1 = \text{H}$ oder Nitro als Bakterizide, Fungizide, Tuberculostatika, Desinfektionsmittel und Antiseptika angegeben.

[0012] Für ähnliche Phenylhydrazonderivate, in denen der vorstehende Rest R notwendigerweise für eine Ethoxygruppe steht, wurde die tuberculostatische Aktivität in DATABASE CHEMABS Online CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, Zugangsnr. 75:129444 HCA XP002133158 angegeben.

[0013] Aus DE 34 09 415 A1 sind Arzneimittel bekannt, die N"-Phenyl-alkyl-malonsäurehydrazide, N"-Phenyl-alkyl-bernsteinsäurehydrazide und N'-Phenyl-alkyl-Glutarsäurehydrazide enthalten, die eine inhibierende Aktivität auf Prostaglandine und Lipoxygenase in Kombination mit Analgetika haben, und als entzündungshemmende Mittel verwendbar sind, wobei somit die ersteren alleine keine entzündungshemmenden Wirkungen haben.

[0014] Zusammenfassend wurde für keine der vorstehend genannten bekannten Verbindungen der vorstehend genannten Druckschriften eine entzündungshemmende oder analgetische Aktivität berichtet, geschweige denn der neurogenen und nicht-neurogenen Art.

[0015] Es ist auch bekannt, dass alle entzündlichen Prozesse, die im Organismus auftreten, mehr oder weniger neurogene Komponenten beinhalten. Eine außerordentliche Wichtigkeit wird der neurogenen Entzündung in dem Pathomechanismus der folgenden Krankheiten zugeschrieben:

- a) Entzündung mit hauptsächlich allergischem Ursprung in den Schleimhäuten der Atemwege: Rhinitis, Bronchitis und Bronchialasthma;
- b) Arthritisserkrankungen;
- c) allergische Bindehautentzündung, Urticaria;
- d) Entzündungen des Magen-Darm-Systems, Colitis;
- e) Psoriasis.

[0016] Derzeit ist kein Medikament bekannt, das neurogene Entzündungen verlässlich inhibieren könnte, wodurch die Möglichkeit einer effizienten Behandlung der vorstehenden Krankheitsbilder gegeben wäre. Es wurden seit Jahren Untersuchungen im Zusammenhang mit den klassischen nicht-steroiden entzündungshemmenden Medikamenten durchgeführt, aber keines der untersuchten Natriumsalicylat (250 mg/kg i.v.), Amidopyridin (200 mg/kg p.o.), Phenylbutazon (100 mg/kg i.v.), Flufenamsäure (20 mg/kg i.v.) oder Indomethacin (10 mg/kg p.o.) zeigten irgendeine merkliche inhibierende Wirkung. Steroide inhibieren neurogene Entzündungen in so hohen Dosen, die toxische Wirkungen induzieren. Opiate alleine erwiesen sich als wirksam, jedoch kann deren praktische Verwendung wegen der Gefahr verschiedener Nebenwirkungen nicht in Betracht gezogen werden [Szolcsányi, J.: Neurogenic inflammation: reevaluation of axon reflex theory. In: Neurogenic Inflammation. P. Gepetti und P. Holzer (Hrsg.), CRP Press, Boca Raton Florida 35–44 (1996); Capsaicin and neurogenic inflammation: History and early findings. In: Antidromic vasodilatation and neurogenic inflammation. L. A. Chahl und J. Szolcsányi: Systemic anti-inflammatory effect induced by antidromic stimulation of the dorsal roots in the rat. Neuroscience Letters 212, 1–4 (1996)].

[0017] In früheren Studien wurde bewiesen, dass die Vorbehandlung mit Somatostatin die experimentell induzierte neurogene Entzündung verhinderte, aber wegen seines breiten Spektrums an Aktivität (endokrine Wirkung, Modulation von kardiovaskulären und Magen-Darm-Funktionen, Beeinflussung von kognitiven und Verhaltensprozessen) und seiner kurzen Halbwertszeit kann es von einem therapeutischen Standpunkt nicht in Betracht gezogen werden.

[0018] Es wurde gezeigt, dass Somatostatin in den peripheren Enden von Capsaicin-sensitiven primären afferenten Neuronen (CSPAN) gefunden werden kann und durch die Wirkung der Stimulation freigesetzt wird. Capsaicin (8-Methyl-N-vanillyl-6-nonenamid), die scharfe Substanz von rotem Pfeffer, stimuliert selektiv oder, in höheren Dosen, stimuliert selektiv eine Untergruppe an primären afferenten Neuronen (kleine, dunkle Nervenzellen des Typs B). Auf der Basis dieser Eigenschaft wird diese Unterpopulation an Neuronen unter dem Namen „Capsaicin-sensitive primäre afferente Neuronen“ (CSPAN) in der Literatur verzeichnet [Szolcsányi, J., Pörszász, R., Pethő, G.: Capsaicin and pharmacology of nociceptors. In: Peripheral neurons in nociception: physiopharmacological aspects. J. M. Besson, G. Giallaur, I. Ollat (Hrsg.), John Libbey, Eurotext, Paris 109–124 (1994); Maggi, C.A.: Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. Progr. Neurobiol. 45, 1–98 (1995)]. Capsaicin-sensitive primäre sensorische Neuronen bilden etwa die Hälfte der Nervenzellpopulation von sensorischen Ganglien. Diese Gruppe beinhaltet C-polymodale Nociceptoren in einer Menge von etwa 60 bis 70% von C-Afferentation der Haut sowie als perivaskuläre chemozeptive Interzeptoren der Schleimhäute (Bindhaut, Atemwege, Urogenitalsystem etc.) und der Eingeweide (Herz, Niere, Magen etc.), die durch chemische Schmerzstimuli (Bradykinin, Säuren, Capsaicin) angeregt werden können. Eine gemeinsame Eigenschaft dieser nocizeptiven Afferenten ohne nicht-myelierte Fasern oder mit einer dünnen Myelinschicht des A-Deltafaserbereichs ist, dass unter der Wirkung von Stimuli, Tachykinine (Substanz P, Neurokinin A), Calcitonin Gen-bezogene Peptide (CGRP) [C. A. Maggi: Tachykinins and calcitonin gene related peptide (CGRP) as cotransmitters released from peripheral endings of sensory nerves. Progress in Neurobiology 45, 1–98 (1995)] und Somatostatin aus deren peripheren Enden freigesetzt werden. Tachykinine rufen Plasmaextravasation und neurogene Entzündungen an den Venolen hervor, wohingegen CGRP hauptsächlich Vasodilatation der Arteriolen und eine Erhöhung der Mikrozirkulation hervorruft [L.A. Chahl: Antidromic vasodilatation and neurogenic inflammation. Pharmacol. Ther. 37, 275–300 (1988)]. Somit stellen die Capsaicin-sensitiven peptidergen sensorischen Nervenenden und die terminalen Varikositäten gleichermaßen sowohl eine nocizeptive afferente Funktion als auch eine efferente Funktion zur Verfügung, die eine lokale Gewebsantwort auslösen. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Signalwirkung von neuropathischen oder entzündlichen und Heiß-Stimulus- oder Reiz-verursachten Schmerzen [Szolcsányi, J.: Actions of capsaicin on sensory receptors. In: Capsaicin in the Study of Pain, J. N. Wood (Hrsg.), Academic Press, London 1–26 (1993)].

[0019] Das Ziel der Erfindung ist es, pharmazeutische Zusammensetzungen zu entwickeln, die gleich nützlich sind, sowohl neurogene als auch nicht-neurogene Entzündungen zu inhibieren und Schmerz zu lindern.

[0020] Die Erfindung basiert auf der Erkenntnis, dass das vorstehende Ziel durch Verwendung der Verbindungen der Formel (II) erreicht werden kann, das heißt, dass die Entwicklung von neurogenen und nicht-neurogenen Entzündungen verhindert und eine Linderung von Schmerz erreicht werden kann. Diese Erkenntnis ist überraschend, da derzeit keine Familie an Verbindungen bekannt ist, die, wenn sie als Wirkstoff verwendet wird, verlässlich neurogene Entzündungen verhindern kann. Obwohl, wie vorstehend dargelegt, Somatostatin experimentell induzierte neurogene Entzündungen verhindert, kann es therapeutisch wegen seines breiten Spektrums an Aktivität (endokrine Wirkungen, Modulation von kardiovaskulären und Magen-Darm-Funktionen, Beeinflussung von kognitiven und Verhaltensprozessen) und seiner kurzen Halbwertszeit nicht in Betracht gezogen werden.

[0021] Somit betrifft die Erfindung die Verwendung von Oxaniloylhydrazon-artigen Peptoiden der Formel (II), wobei

Q₁ Wasserstoff, Hydroxylgruppe, Halogen, Nitrogruppe, Aminogruppe, C₁₋₄ Alkylgruppe oder C₁₋₄ Alkoxygruppe bedeutet;

Q₂ für Wasserstoff, Hydroxylgruppe, Halogen oder Nitrogruppe steht;

Q₃ Wasserstoff, Hydroxylgruppe, Halogen, Nitrogruppe, -CF₃-Gruppe, C₁₋₄ Alkylgruppe oder C₁₋₄ Alkoxygruppe bedeutet;

Q₄ und Q₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxylgruppe, Halogen, Nitrogruppe, -CF₃-Gruppe, C₁₋₄ Alkylgruppe oder C₁₋₄ Alkoxygruppe; oder C₁₋₃ Dialkylaminogruppe bedeuten, und Salze dieser Verbindungen zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die neurogene oder nicht-neurogene entzündungshemmende und analgetische Wirkungen besitzen.

[0022] Es wurde nunmehr überraschend erkannt, dass Verbindungen der Formel II zum Verhindern der Entwicklung von neurogenen und nicht-neurogenen Entzündungen verwendet werden können. Diese Erkenntnis ist für den Fachmann überraschend, da die zitierten Dokumente keinen Hinweis auf diese Möglichkeit enthalten. Somit ist das Aktivitätsgebiet der Erfindung von dem der genannten Veröffentlichungen vollständig verschieden.

[0023] Die nachstehenden Verbindungen können bevorzugt als aktive Komponenten verwendet werden:
 3'-(Nitro)-phenylamino-2-oxoacetyl-3'',4''-di(hydroxy)-phenylhydrazon (HDL-2722),
 4'-(N,N-dimethylamino)-phenylamino-2-oxoacetyl-3'',4''-di(hydroxy)-phenylhydrazon (HDL-422),
 3'-(Hydroxy)-phenylamino-2-oxoacetyl-3'',4''-di(hydroxy)-phenylhydrazon (HDL-622),
 4'-(Ethoxy)-phenylamino-2-oxoacetyl-3'',4''-di(hydroxy)-phenylhydrazon (HDL-1322),
 4'-(Ethoxy)-phenylamino-2-oxoacetyl-4''-(N,N-dimethylamino)-phenylhydrazon (HDL-1325),
 4'-(Nitro-phenylamino-2-oxoacetyl-3'',4''-di(hydroxy)-phenylhydrazon (HDL-2222)
 3'-(Nitro)-phenylamino-2-oxoacetyl-3''-hydroxy-phenylhydrazon (HDL-2734) und
 3'-(Nitro)-phenylamino-2-oxoacetyl-4''-hydroxy-phenylhydrazon. (Bezeichnungen in Klammern beziehen sich auf die Kodierung der Verbindungen)

[0024] Eine gemeinsame Eigenschaft der nach dem erfinderischen Verfahren hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzungen ist es, dass sie die neurogene Entzündung stärker inhibieren als natürliches Somatostatin und dass sie unter Gebrauchsbedingungen stabiler als Somatostatin sind. Im Gegensatz zu Somatostatin und anderen bekannten Somatostatin-Analoga ist eine weitere vorteilhafte Eigenschaft der Verbindungen, dass sie selektiv sind, keine endokrinen Wirkungen hervorrufen und gleichzeitig die Entwicklung von Entzündungen merklich inhibieren und außerdem eine erhebliche analgetische Wirkung haben. Das ist von außerordentlicher Wichtigkeit, da sie, im Gegensatz zu den bisher verwendeten Zusammensetzungen, keine ernsthaften toxischen Wirkungen während der entzündungshemmenden und analgetischen Behandlungen zeigen.

[0025] Die Herstellung von Verbindungen der Formel (II) ist aus US 08/179,142 und 08/179,570 und aus HU 214,061 bekannt.

[0026] Erfindungsgemäß können pharmazeutische Zusammensetzungen, die zum Inhibieren von neurogenen und nicht-neurogenen Entzündungen und zur Schmerzlinderung verwendbar sind, durch Mischen der Verbindungen der Formel (II), der Salze oder Metallkomplexe davon mit Trägern und/oder Hilfsstoffen, die herkömmlicherweise in der pharmazeutischen Industrie verwendet werden, und sodann Umwandeln des Gemischs in eine pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt werden.

[0027] Die pharmazeutische Zusammensetzung kann jedes therapeutisch verwendbare Lösungsmittel (z. B. Wasser, wässrige Lösungen, enthaltend Thioalkohol und/oder Polyalkohol, wie Polyethylenglykol und/oder Glycerin); Salze (z. B. Natriumchlorid zum Anpassen des physiologischen osmotischen Drucks; Eisen-, Kobalt-, Zink- oder Kupferchloride und ähnliches zum Ergänzen der Spurenelemente); Füllstoffe und Träger (z. B. Lactose, Kartoffelstärke, Talkum, Magnesiumcarbonat, Calciumcarbonat, Wachse, pflanzliche Öle, Polyalkohole); Hilfsmittel zum Fördern des Auflöses (wie bestimmte polare organische Lösungsmittel, im Falle von Wasser in der Regel Ethanol, Polyalkohole, am häufigsten Polyethylenglycol oder Glycerin und/oder Komplexbildende Mittel, z. B. Cyclodextrine, Kronenether, natürliche Proteine, Saponine und Ähnliches); tablettenauflösende Mittel (künstliche oder natürliche Polymere, die in Wasser stark quellen, z. B. Carboxymethylcellulose); Komplexbildende Mittel, die üblicherweise in Retardzusammensetzungen angewendet werden (wie wasserunlösliche oder wenig lösliche Cyclodextrin-Derivate, künstliche und natürliche Polymere, Kronenether und Ähnliches); pH-einstellende Verbindungen, wie anorganische oder organische Puffer; geschmacksverbessernde Mittel (Cyclodextrine und/oder Kronenether); und Aromastoffe (Rübenzucker, Fruchtzucker oder Traubenzucker, Saccharin, Invertzucker); Antioxidationsmittel (z. B. Vitamin C) und Substanzen, die die Wirksamkeit der Wirkung der Verbindungen der Formel (II) fördern, enthalten.

[0028] Die Verbindungen der Formel (II) sind auch in Aerosol-Zusammensetzungen verwendbar, die die Absorption durch die Hautoberfläche oder die Lungen bezwecken.

[0029] Zur Herstellung von Tabletten, Dragees, oder Hartgelatine kapseln können beispielsweise Lactose, Mais-, Weizen- oder Kartoffelstärken, Talkum, Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Calciumcarbonat, Stearinsäure und deren Salze als Träger verwendet werden. Zur Herstellung von Weichgelatine kapseln können z. B. pflanzliche Öle, Fette, Wachse oder Polyalkohole mit einer geeigneten Dichte als Träger verwendet werden. Zur Herstellung von Lösungen und Sirups können z. B. Wasser, Polyalkohole, wie Polyethylenglycol und

Glycerin, Rübenzucker, Traubenzucker etc. verwendet werden. Parenterale Zusammensetzungen können Wasser, Alkohol, Polyalkohole oder pflanzliche Öle als Träger enthalten. Zäpfchen können z. B. Öle, Wachse, Fette oder Polyalkohole mit einer geeigneten Dichte als Träger enthalten.

[0030] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurden, werden geeigneterweise in einer täglichen Dosis von 0,5 bis 5000, vorzugsweise 1 bis 500, insbesondere 5 bis 150 µg/kg Körpergewicht verwendet.

[0031] Die Hauptvorteile der Erfindung sind wie folgt:

- a) Sie sorgt für eine Abschwächung von Entzündungen sowohl neurogenen als auch nicht-neurogenen Ursprungs bei einer gleichzeitigen Ausübung einer analgetischen Wirkung.
- b) Die erfindungsgemäßen Verbindungen rufen keine endokrinen Wirkungen hervor, die als ernste Nebenwirkungen während der entzündungshemmenden oder analgetischen Behandlung auftreten würden.

[0032] Die Aktivität der pharmazeutischen Zusammensetzungen, die erfindungsgemäß hergestellt wurden, wurde durch die nachstehenden Untersuchungen bewiesen.

1. Studie der entzündungshemmenden Wirkung

1.1 Untersuchung der neurogenen entzündungshemmenden Wirkung

[0033] 30 Minuten nach akuter bilateraler Denervation der unteren Gliedmaßen (Durchtrennung der Saphenus- und der mit dem Ischias verbundenen Nerven), wurden 50 mg/kg des Farbstoffs Evans Blau in die Schwanzvene von Nembutal anästhesierten (Pentobarbital, 40 mg/kg i.p.) Wistar Ratten (150–220 g Körpergewicht; 5 bis 7 Tiere in jeder Gruppe) verabreicht. Die vorbehandelten Tiere erhielten gleichzeitig und intraperitoneal jeweils verschiedene Dosen an Somatostatin (SS), Octreotid, TT-232 (nur als Vergleichsverbindung), VZ-927, VZ-1021 oder VZ-934. 10 Minuten später wurden beide Füße der Ratten mit 1%igem Senföl bestrichen. Senföl ruft durch eine selektive Stimulation der peripheren Enden der CSPANs und Freisetzen der Mediatoren, die darin anwesend sind (hauptsächlich Tachykinine und CGRP) eine so genannte neurogene Entzündung hervor. Diese neurogene Entzündung tritt als eine Vasodilatation in Bereich der Arteriolen und in Form einer Plasma-Extravasation auf der venulen Seite auf. Da der Farbstoff Evans Blau an Serumalbumin in dem vaskulären Bett gebunden wird, ist dessen Präzipitation und Ansammlung in der oberen Hautoberfläche des Fußes proportional zum Ausmaß an Plasma-Extravasation. Somit wird eine quantitative Stimmung der Intensität der Entzündung möglich. Nach dem Bestreichen mit Senföl ließ man die Tiere bluten, die Haut auf der Rückseite des Fußes wurde herausgeschnitten und deren Gewicht wurde bestimmt. Die Menge an während 72 Stunden Inkubationszeit in Formamid extrahiertem Farbstoff wurde bei 620 nm auf einem Spectrophotometer (Spectromon 195) bestimmt. Die Menge (ausgedrückt als µg) an extravasatiertem Evans Blau, bezogen auf 1 g Feucht-Gewebe, wurde mittels der nachstehenden Formel berechnet:

$$\text{Evans Blau } (\mu\text{g/g}) = E \times V \times k/m$$

wobei

- E die Lichtabsorption in Lösung ist,
- V das Volumen (ml) der Lösung bedeutet,
- m das Gewicht (mg) der herausgeschnittenen Haut aus der Rückseite der Fußhaut ist; und
- k eine auf Basis von Verdünnungsreihen bestimmte Konstante, die für die Farbstofflösung charakteristisch ist, ist.

[0034] Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst und in [Fig. 1](#) dargestellt. Es kann Tabelle 1 entnommen werden, dass das Heptapeptid-Analogon, das Verbindungen der Formel (I) (TT-232, VZ-927, VZ-924, VZ-1021, VZ-934) darstellt, die durch Senföl hervorgerufene neurogene Entzündung in einer Dosis von 20 µg/kg 20 Minuten nach i.p. Verabreichung erheblich inhibiert; wohingegen Octreotid, ein bekanntes und in der klinischen Praxis verwendetes Octapeptid-Somatostatin-Analogon, sich als inaktiv herausgestellt hat.

[0035] [Fig. 2](#) zeigt die Dosis/Wirkungs-Beziehung. Es ist zu sehen, dass die höchste entzündungshemmende Wirkung, die durch TT-232 ausgelöst wird, etwa das doppelte der stärksten Wirkung, die durch Somatostatin hervorgerufen werden kann, ist. Auf Basis eines gleichwirksamen Dosis-Verhältnisses ist TT-232 bei einer etwa 8-fach geringeren Dosis wirksam. Daher ist TT-232 eine vorteilhaftere entzündungshemmende Verbindung als Somatostatin, sowohl vom Gesichtspunkt der intrinsischen Aktivität als auch der Affinität her. [Fig. 2.a](#)

zeigt, dass das Inhibieren der Entzündung, die durch eine intravenöse Dosis von 2,5 µg/kg hervorgerufen wurde, sogar 2 Stunden nach Verabreichen 35 % war.

[0036] Die aktive Substanz HDL 2722 (50 µg) ergab eine 62 % Inhibierung der durch 1 %iges Senföl hervorgerufenen neurogenen Entzündung (Plasmaextravasation).

Tabelle 1

Wirkungen von Somatostatinanaloga auf die durch 1 %iges Senföl hervorgerufene neurogene Entzündung

	Kontrolle	Somatostatin	Octreotid	TT-232	VZ-927	VZ-924	VZ-1021	VZ-934
Evans Blau Extravasation	169,525 SEM:* 10,81	127,39 SEM: 24,32 p=3,76 E-2	162,826 SEM: 16,921 p=0,186	61,68 SEM: 3,72 p=1,82 E-4	67,07 SEM: 6,75 p=2,73 E-5	75,26 SEM: 6,23 p=4,4 E-4	76,72 SEM: 8,33 p=7,69 E-4	93,7 SEM: 15,07 p=9,1 E-3
Abnahme %		24,85	3,952	63,616	60,44	55,62	54,72	44,7

*SEM: Standardfehler des Mittelwertes

1.2 Untersuchung der inhibierenden Wirkung auf nicht-neurogene, sogenannte eindeutig chemische Entzündung

1.2.1. Inhibierung der nicht-neurogenen Entzündung, hervorgerufen durch Dextran

[0037] Dieser Test basiert auf der Tatsache, dass eine nicht-neurogene, sogenannte eindeutig chemische Entzündung durch chemische Anregung (z. B. durch Dextran, Carrageenin, Formalin) an einem chronisch denervierten Teil des Körpers über wenigstens 5 Tage nach der Durchtrennung des Nerven hervorgerufen werden kann. Diese chemischen Mittel setzen entzündungshervorrufende Substanzen (Histamin, Bradykinin, PAF, Prostaglandine und Leukotriene) aus Immunocyten, hauptsächlich aus Mastzellen, frei.

[0038] Es wird eine Dextranlösung (0,1 ml, 0,5 %) in beide Füße unterhalb der plantaren Haut von Wistar Ratten (5 bis 7 Tiere in jeder Gruppe) verabreicht, die mit Nembutal (40 mg/kg i.v.) 5 Tage nach der bilateralen Denervation (Durchtrennung der Saphenus- und mit dem Ischias verbundenen Nerven) der unteren Gliedmaßen betäubt wurden. Die vorbehandelten Tiere erhielten Somatostatin (SS), Octreotid oder die Vergleichsverbindung TT-232 (10 µg/kg i.p.) 10 Minuten vorher. Vor dem Verabreichen von Dextran (0 Minuten-Wert), und sodann jeweils nach 10, 20 und 30 Minuten, wurde das Anschwellen der Füße unter Verwendung eines Plethysmometers (Ugo Basil) gemessen. Dextran löst die sog. eindeutig chemische Entzündung in den Füßen nach Entfernung der Nervenversorgung (Innervation) durch die Transmitter, die aus den Mastzellen freigesetzt werden, aus.

[0039] Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst und [Fig. 3](#) dargestellt. Es kann beobachtet werden, dass die Vorbehandlung mit TT-232 (10 µg/kg) die Dextran-induzierte nicht-neurogene Entzündung sogar 40 Minuten nach der Vorbehandlung merklich verhindert. Octreotid war in derselben Dosis vollständig inaktiv.

Tabelle 2

Wirkung von Somatostatin-Analoga auf die mit 0,5 %igem Dextran induzierte nicht-neurogene Entzündung

	Kontrolle	Somatostatin	Octreotid	TT-232
10 Minuten Fußschwellung %	32,97 SEM: 2,8	19,5 SEM: 3,37 p=8,88 E-3	31,36 SEM: 3,96 p=0,67	24,4 SEM: 5,065 p=0,048
20 Minuten Fußschwellung %	49,695 SEM: 3,27	34,2 SEM: 4,35 p=9,828 E-4	47,7 SEM: 5,56 p=0,343	34,39 SEM: 1,6 p=4,69 E-4
30 Minuten Fußschwellung %	56,68 SEM: 3,69	39,13 SEM: 3,14 p=1,485 E-4	54,8 SEM: 4,55 p=0,127	29,43 SEM: 4,405 p=3,012 E-4

[0040] Das vorstehend beschriebene Experiment wurde in der Weise wiederholt, dass die entzündungshemmende Wirkung der Vergleichsverbindung TT-232 mit 2 anderen bekannten entzündungshemmenden Substanzen (Diclofenac und Meloxicam) mit nicht-peptidischer Struktur verglichen wurde. Eine Dosis/Wirkungs-Beziehung wurde für jede Substanz bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.a zusammengefasst. Es zeigt sich, dass im Vergleich zu den Kontrollergebnissen, die den einzelnen Substanzen entsprechen, TT-232 die Fußschwellung in jedem Fall wirksamer verminderte, wohingegen die Konzentration nur ein Tausendstel der jeder der anderen wirksamen Substanzen betrug.

1.2.2. Inhibierung der durch Bradykinin induzierten nicht-neurogenen Entzündung

[0041] Nach chronischer Denervation (siehe 1.2.1.) erhielt jede Gruppe von 5 Ratten verschiedene Dosen (jeweils 1, 2,5, 5, 10 oder 20 µg i.v.) der Vergleichsverbindung TT-232 und gleichzeitig Evans Blau (50 mg/kg i.v.). 10 Minuten später wurde Bradykinin unter die plantare Haut der unteren Gliedmaßen von Ratten injiziert. Nach 15 Minuten ließ man die Tiere bluten und die Menge an extravasatiertem Evans Blau (ausgedrückt als µg/kg bezogen auf das Feucht-Gewebe) wurde wie vorstehend (1.1.) beschrieben, bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.b zusammengefasst.

Tabelle 2.b

Wirkung von TT-232 auf die durch Bradykinin induzierte nicht-neurogene Entzündung (Evans Blau Extravasation)

	TT-232 (µg/kg)				
Kontrolle (Puffer)	1	2,5	5	10	20
127,35±7,11	98,21±7,44	85,02±7,33	81,95±7,64	86,31±8,74	77,4±4,59
	p=0,02	p=0,002	p=0,001	p=0,006	p=0,0001

Tabelle 2.a

Wirkung von TT-232, Diclofenac und Meloxicam auf die nicht-neurogene Entzündung, induziert durch 0,5 %iges Dextran (Fußschwellung %)

TT-232	10 Minuten	20 Minuten	30 Minuten
Kontrolle 1 (Puffer)	27,57±4,79	49,79±4,55	64,22±3,99
0,5 µg/kg	27,63±3,5 p=0,96	39,94±3,07 p=0,16	41,33±5,95 p=0,01
1,0 µg/kg	20,51±2,92 p=0,17	38,07±3,12 p=0,048	44,32±3,18 p=0,0038
2,5 µg/kg	20,54±5,16 p=0,15	33,02±4,46 p=0,024	39,59±4,76 p=0,007
5,0 µg/kg	17,29±3,13 p=0,047	27,81±2,39 p=0,001	35,95±2,97 p=0,001
10 µg/kg	17,60±2,05 p=0,04	27,59±2,5 p=0,002	36,40±1,71 p=0,0007
20 µg/kg	19,56±1,71 p=0,08	29,73±1,7 p=0,003	37,67±2,33 p=0,001
Diclofenac			
Kontrolle 2 (physiol. Kochsalzlösung)	34,52±2,73	56,65±3,05	64,60±2,83
5 mg/kg	28,98±1,85 p=0,04	48,73±4,84 p=0,38	53,07±3,95 p=0,053
10 mg/kg	24,35±3,31 p=0,051	35,20±2,92 p=0,0005	42,61±3,55 p=0,001
20 mg/kg	21,87±2,84 p=0,009	31,10±2,36 p=0,00014	33,90±2,23 p=0,0000873
30 mg/kg	26,02±1,79 p=0,017	35,36±2,79 p=0,0006	40,20±1,73 p=0,0002
Meloxicam			
Kontrolle 3 (Placebo)	40,31±4,24	56,07±4,32	68,90±4,9
0,2 mg/kg	27,60±3,56 p=0,05	39,99±3,65 p=0,01	45,81±2,9 p=0,001
0,5 mg/kg	27,24±3,56 p=0,01	38,86±2,86 p=0,004	44,92±2,99 p=0,0003
1 mg/kg	24,34±2,57 p=0,007	36,46±3,44 p=0,004	46,63±3,2 p=0,002
10 mg/kg	20,39±2,26 p=0,002	33,36±1,85 p=0,001	39,34±3,75 p=0,0002

2. Studie der analgetischen Wirkung

2.1. Untersuchung der analgetischen Wirkung durch die vegetativen Reflexantworten von anästhesierten Tieren

[0042] Dieser Test basiert auf der synchronen Aufzeichnung verschiedener Komponenten von sogenannten pseudo-affektiven Reflexantworten, die in Tieren durch schmerzauslösende Stimuli [Lim, R.K.S.: J. Comp. Neurol 118, 269–294 (1962)] unter Urethan-Anästhesie induziert werden können.

[0043] Ein merklicher Blutdruckanstieg von 45mmHg als eine mittlere Antwort auf ein blutdrucksteigerndes Mittel, ein Anstieg der Herzfrequenz auf 85 (als ein Mittelwert) und Hyperpnoe (die Anzahl an Atemzügen steigt durchschnittlich um 61 pro Minute) kann bei den Kontrolltieren in Reaktion auf starke chemonociceptive Stimuli (Bestreichen der unteren Gliedmaßen mit 1 %igem Senföl oder Auftropfen einer Capsaicinlösung in einer Konzentration von 100 µg/ml in das Auge) unter Urethan-Anästhesie beobachtet werden.

[0044] Der Blutdruck, die Herzfrequenz und die Atmung von unversehrten Wistar Ratten (5 bis 7 Tiere in jeder Gruppe mit einem Körpergewicht von 250 bis 350 g) wurden kontinuierlich 40 Minuten lang durch eine arterielle Kanüle und einer 2-fach verzweigenden Trachea-Kanüle aufgezeichnet. 10 Minuten vor Beginn der Messung erhielten die vorbehandelten Tiere jeweils 10 µg/kg Somatostatin (SS), Octreotid oder die Vergleichsverbindung TT-232 intraperitoneal. Beide unteren Gliedmaßen der Tiere wurden mit Senföl in der 3. Minute bestrichen und in der 23. Minute wurde Capsaicinlösung in deren Augen getropft. Die vegetativen Antworten, die auf diese nociceptiven Stimuli erfolgten, wurden unter Verwendung eines speziellen Computerprogramms beurteilt.

[0045] Unsere Ergebnisse sind in Tabellen 3 und 4 und in [Fig. 4](#), [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) gezeigt. Aus den Ergebnissen kann gesehen werden, dass ein erheblicher Anstieg an Blutdruck, Tachycardie und ein Anstieg der Atmungsfrequenz bei den Kontrolltieren unter dem Einfluss von Senföl oder Capsaicin auftrat. Eine Vorbehandlung mit TT-232 (10 µg/kg i.p., 10 Minuten vor Verwendung des Senföls) lieferte einen praktisch vollständigen Schutz gegen diese pseudoeffective Reflextriade, die durch Senföl und Capsaicin hervorgerufen wird, wohingegen Octreotid sich als komplett inaktiv herausgestellt hat.

Tabelle 3 Vegetative Reflexantworten nach Bestreichen der Füße mit Senföl

	Kontrolle	Somatostatin	TT-232	Octreotid
Anstieg an durchschnittlichem arteriellen Druck	45,4 SEM: 3,059	21 SEM: 4,25 p=0,023	4,86 SEM: 2,17 p=0,00121	43,2 SEM: 6,24 p=0,835
Anstieg an Herzfrequenz	84,8 SEM: 15,63	22,2 SEM: 3,9 p=0,0099	13,71 SEM: 4,8 p=0,0016	81,2 SEM: 8,27 p=0,89
Anstieg an Atmungsfrequenz	60,75 SEM: 14,01	20,2 SEM: 3,2 p=0,0385	12 SEM: 2,91 p=0,0029	45 SEM: 9,66 p=0,43

Tabelle 4 Vegetative Reflexantworten nach Eintropfen von Capsaicinlösung in das Auge

	Kontrolle	Somatostatin	TT-232	Octreotid
Anstieg an durchschnittlichem arteriellen Druck	55 SEM: 3,605	25,6 SEM: 6,47 p=0,0465	13 SEM: 1,476 p=0,000675	47,13 SEM: 3,107 p=0,114
Anstieg an Herzfrequenz	143 SEM: 13,57	27,4 SEM: 5,41 p=0,0016	22,88 SEM: 6,4 p=0,00076	127 SEM: 13,34 p=0,87
Anstieg an Atmungsfrequenz	47,5 SEM: 6,19	26 SEM: 4,52 p=0,0082	17,85 SEM: 2,94 p=0,0051	42 SEM: 4,93 p=0,68

2.2. Untersuchung der analgetischen Wirkung durch Messung des mechanischen nociceptiven Schwellenwerts

[0046] Der mechanische nociceptive Schwellenwert wurde unter Verwendung des Randall-Selitto-Tests (Ugo Basil Ausrüstung) an nicht-anästhesierten Tieren untersucht. Vor Beginn des Experiments wurden die Tiere mehrere Male getestet, um diese an die experimentellen Bedingungen zu gewöhnen. Die Tiere erhielten die Vergleichsverbindung TT-232 in verschiedenen Konzentrationen (1,25, 2,5, 5, 10 µg i.v.) und nach 15 Minuten wurde Carrageenin (0,1 ml einer 1 %igen Lösung) in die plantare Haut der unteren Gliedmaßen der Tiere injiziert.

ziert. Der Anstieg des nociceptiven Grenzwerts, die analgetische Wirkung, betrug jeweils 30, 37, 50 oder 60 % 30 Minuten nach Verabreichen des Carrageenins.

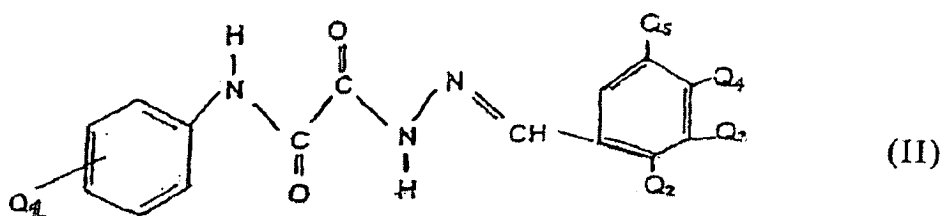
3. Die in vitro Inhibierung der Freisetzung von "sensorischen" Neuropeptiden, die aus der Trachea von Ratten freigesetzt werden

[0047] Nach dem Ausbluten wurden die Tracheen von jeweils 2 Ratten entfernt und in ein Organbad (1,8 ml) gegeben und es wurde mit Sauerstoff gesättigte Krebslösung (95 % Sauerstoff und 5 % Kohlendioxid) bei 37 °C 60 Minuten lang (mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min) durchgeleitet. Nach Beendigung des Durchflusses wurde die Badlösung 3 Mal (vor der Stimulierung, stimuliert und nach der Stimulierung) für 8 Minuten gewechselt. Die Freisetzung der sensorischen Neuropeptide aus den Gewebeproben wurde durch elektrische (40 V, 0,1 ms, 10 Hz, 120 s) und chemische (10^{-7} M Capsaicin) Stimulation in Gegenwart oder Abwesenheit von TT-232 (200 nM, 500 nM) induziert. Die Fraktionen wurden in eiskalten Röhrchen gesammelt; das Feuchtgewicht der Tracheen wurde gemessen. Die Konzentrationen an Substanz P (SP), Calcitonin-geknüpftem Peptid (CGRP) und Somatostatin (SOM) wurden unter Verwendung eines speziellen Radioimmunoassays (RIA) bestimmt, der in unserem Labor entwickelt wurde und als die Menge an Peptid, die aus einem Gramm Gewebe freigesetzt wurde, ausgedrückt werden. Die Messgrenzen waren: 2 fmol/Röhrchen für SP; 1 fmol/Röhrchen CGRP; und 2 fmol/Röhrchen für SOM [Németh, J.: Acta Physiol. Hung. 84, 313–315 (1996); Helyes, Zs.: Br. J. Pharmacol. 121, 613–615 (1997)].

[0048] Die Mengen an jeweils SP (6 fmol/mg), CGRP (0,69 fmol/mg) und SOM (0,51 fmol/mg), die unter dem Einfluss der elektrischen Stimulation freigesetzt wurden, wurden bei 500 nM TT-232 auf 3,8 fmol/mg an SP, 0,36 fmol/mg an CGRP und 0,39 fmol/mg an SOM vermindert, was einer Inhibierung von jeweils 36, 48 und 42 % entspricht. 500 nM TT-232 verminderten die durch Capsaicin hervorgerufenen Freisetzungen von SP und SOM (jeweils 79 % und 74 %) erheblich; diese Inhibierung war geringer (27 %) im Falle von CGRP. TT-232 (200 nM) verminderte die durch Capsaicin hervorgerufene Freisetzung von SP um 44 % und die SOM-Freisetzung um 48 %. Die basale, nicht-stimulierte Freisetzung von Neuropeptiden wurde durch die Vergleichsverbindung TT-232 nicht beeinflusst.

Patentansprüche

1. Die Verwendung von Verbindungen (Phenylhydrazon-Derivaten) der allgemeinen Formel (II)



worin

Q₁ Wasserstoff, Hydroxylgruppe, Halogen, Nitrogruppe, Aminogruppe, N,N-di(Ci₄ alkylamino)-Gruppe, C 1.4 Alkylgruppe oder Cj₄ Alkoxygruppe bedeutet; Q₂ Wasserstoff, Hydroxylgruppe, Halogen oder Nitrogruppe bedeutet;

Q₃ Wasserstoff, Hydroxylgruppe, Halogen, Nitrogruppe, -CF₃-Gruppe, C 1.4 Alkylgruppe oder Ci₄ Alkoxygruppe bedeutet;

Q₄ und Q₅ voneinander getrennt Wasserstoff, Hydroxylgruppe, Halogen, Nitrogruppe, -CF₃-Gruppe, Ci₄ Alkylgruppe oder CL/.₄ Alkoxygruppe; oder N,N-di(Ci₃ Alkylamino)-Gruppe bedeuten, gegebenenfalls in der Form von ihren Salzen und/oder Metallkomplexen als aktive Substanzen für die Herstellung von Heilstoffen für die Inhibierung von neurogenen und/oder nicht-neurogenen Entzündungen und/oder für die Linderung von Schmerz.

2. Die Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Verbindung der Formel (II) Verbindungen verwendet werden, in deren Formula Q_j in Stellung 3 oder 4 des bezüglichen Phenylringes ist und nur Q₃ und/oder Q₄ ist/sind Substituentgruppen, wobei Q₂ und Q₅ für Wasserstoff stehen.

3. Die Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Verbindung der Formel (II) 3'-(Nitro)-phenylamino-2-oxoacetyl-3'',4''-di(hydroxy)-phenylhydrazone verwendet wird.

4. Die Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Verbindung der For-

mel (II) ein Glied verwendet wird, das aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:

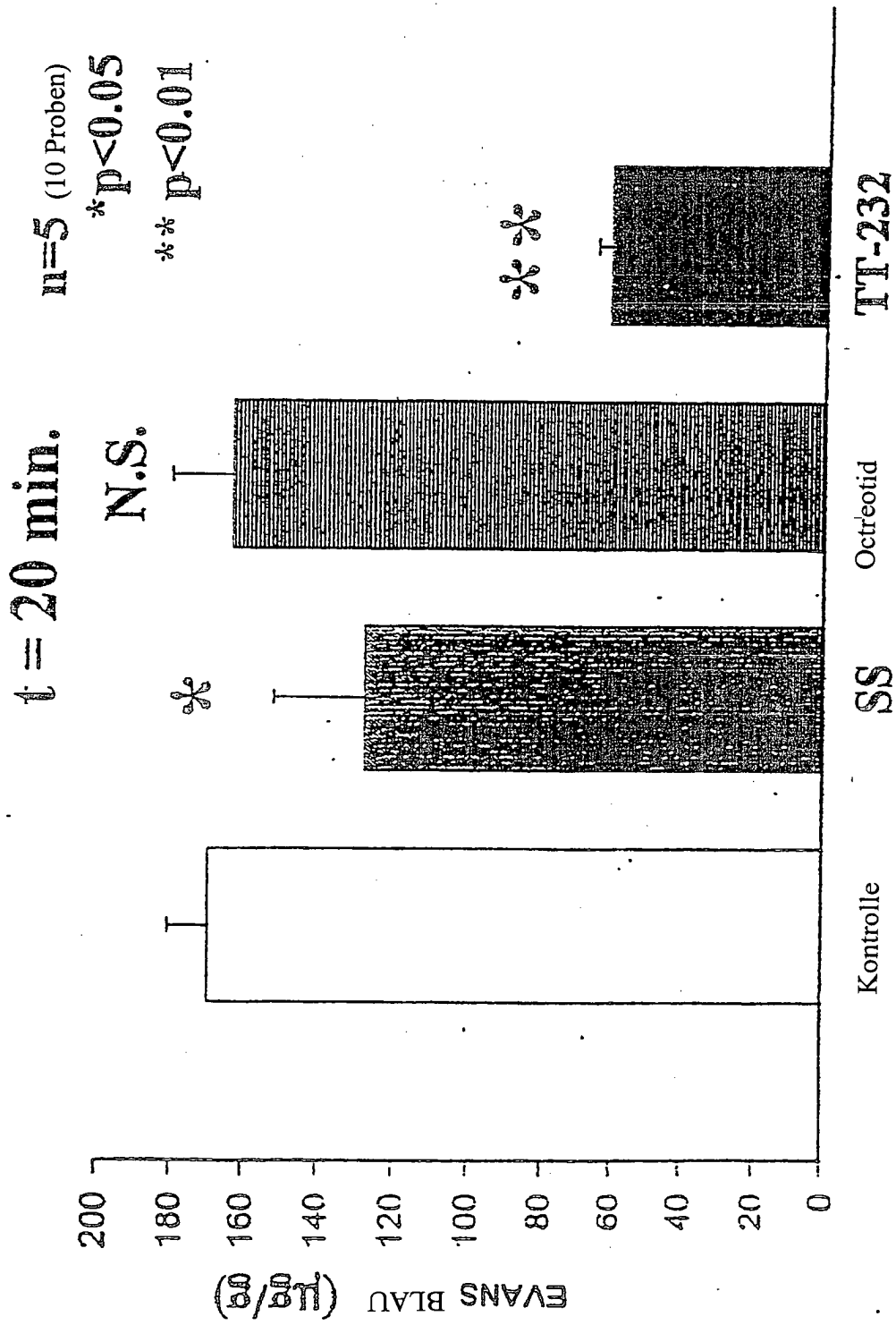
3'-(Nitro)-phenylamino-2-oxoacetyl-3'',4''-di(hydroxy)-phenylhydrazon (HDL-2722),
4'-(N,N-dimethylamino)-phenylamino-2-oxoacetyl-3'',4''-di(hydroxy)-phenylhydrazon (HDL-422),
3'-(Hydroxy)-phenylamino-2-oxoacetyl-3'',4''-di(hydroxy)-phenylhydrazon (HDL-622),
4'-(Ethoxy)-phenylamino-2-oxoacetyl-3'',4''-di(hydroxy)-phenylhydrazon (HDL-1322)
4'-(Ethoxy)-phenylamino-2-oxoacetyl-4''-(N,N-dimethylamino)-phenylhydrazon (HDL-1325),
4'-(Nitro)-phenylamino-2-oxoacetyl-3'',4''-di(hydroxy)-phenylhydrazon (HDL-2222)
3'-(Nitro)-phenylamino-2-oxoacetyl-3''-hydroxy)-phenylhydrazon (HDL-2734) und
3'-(Nitro)-phenylamino-2-oxoacetyl-4''-(hydroxy)-phenylhydrazon.

5. Die Verwendung der Verbindungen nach Patentansprüchen 1 bis 4 der Formel (II) für die Herstellung von Heilmitteln für die Inhibierung von neurogenen und/oder nicht-neurogenen Entzündungen.

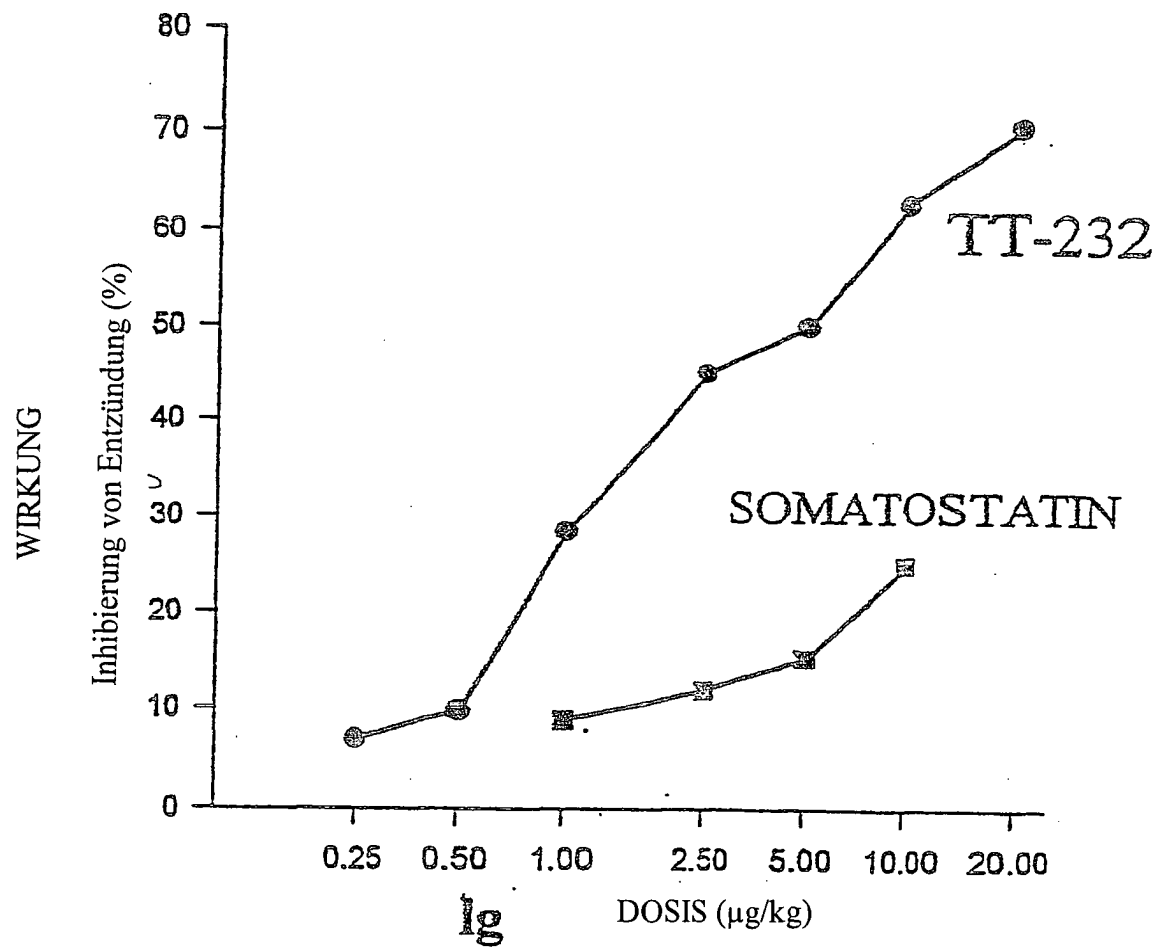
6. Die Verwendung der Verbindungen nach den Patentansprüchen 1 bis 5 der Formel (II) für die Herstellung von Heilmitteln für die Linderung von Schmerz.

Es folgen 7 Blatt Zeichnungen

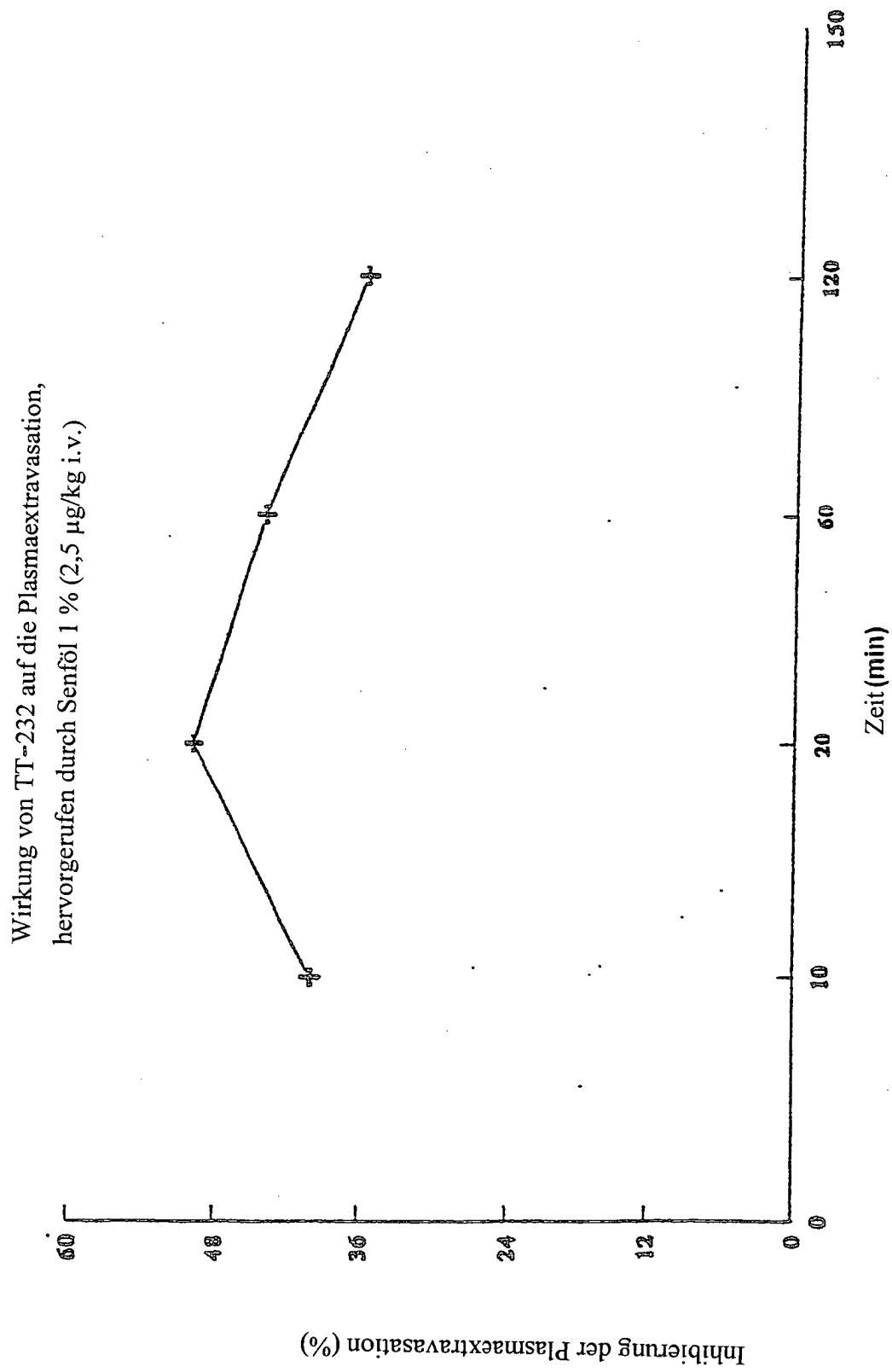
Anhängende Zeichnungen



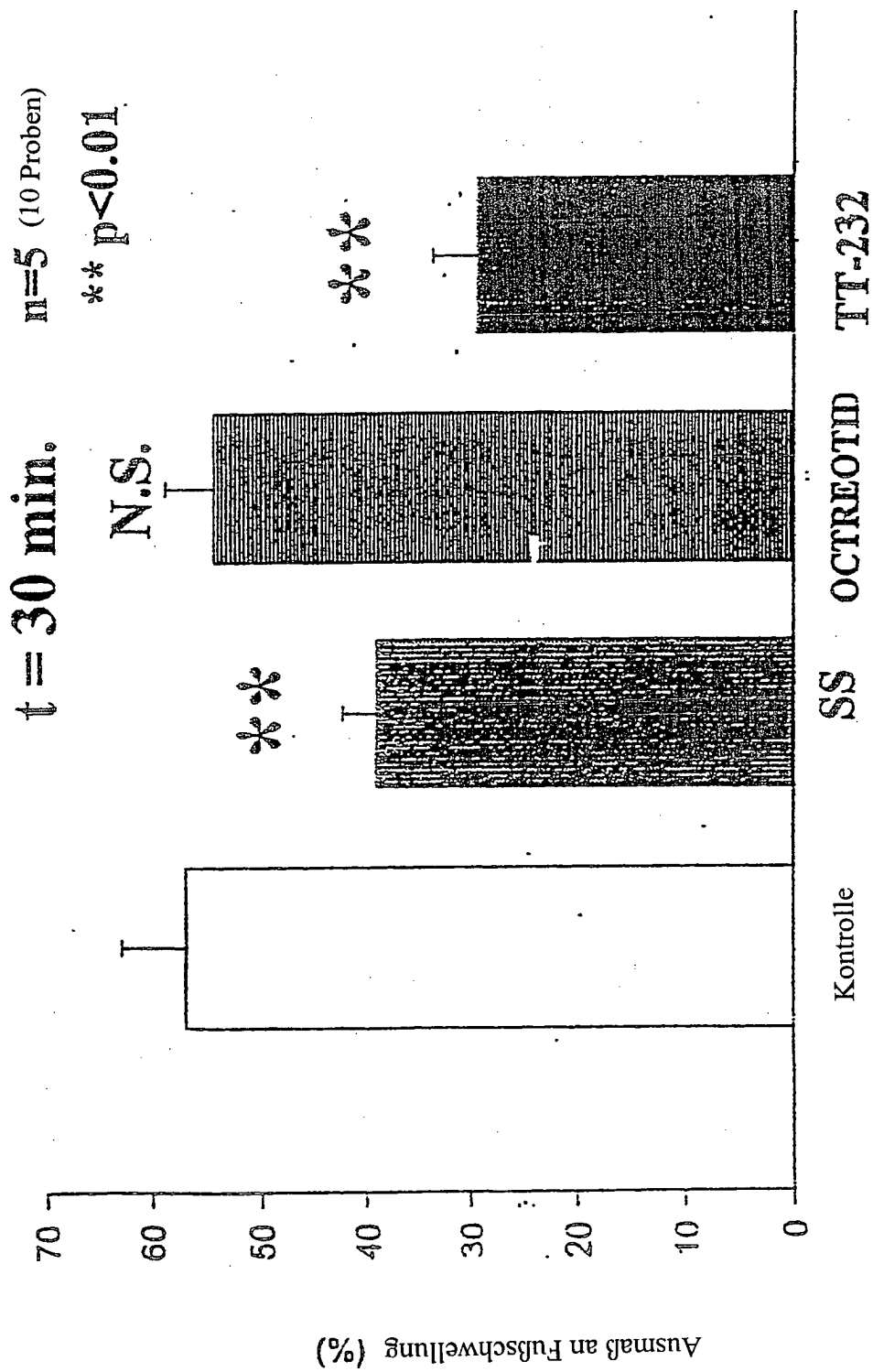
FIGUR 1



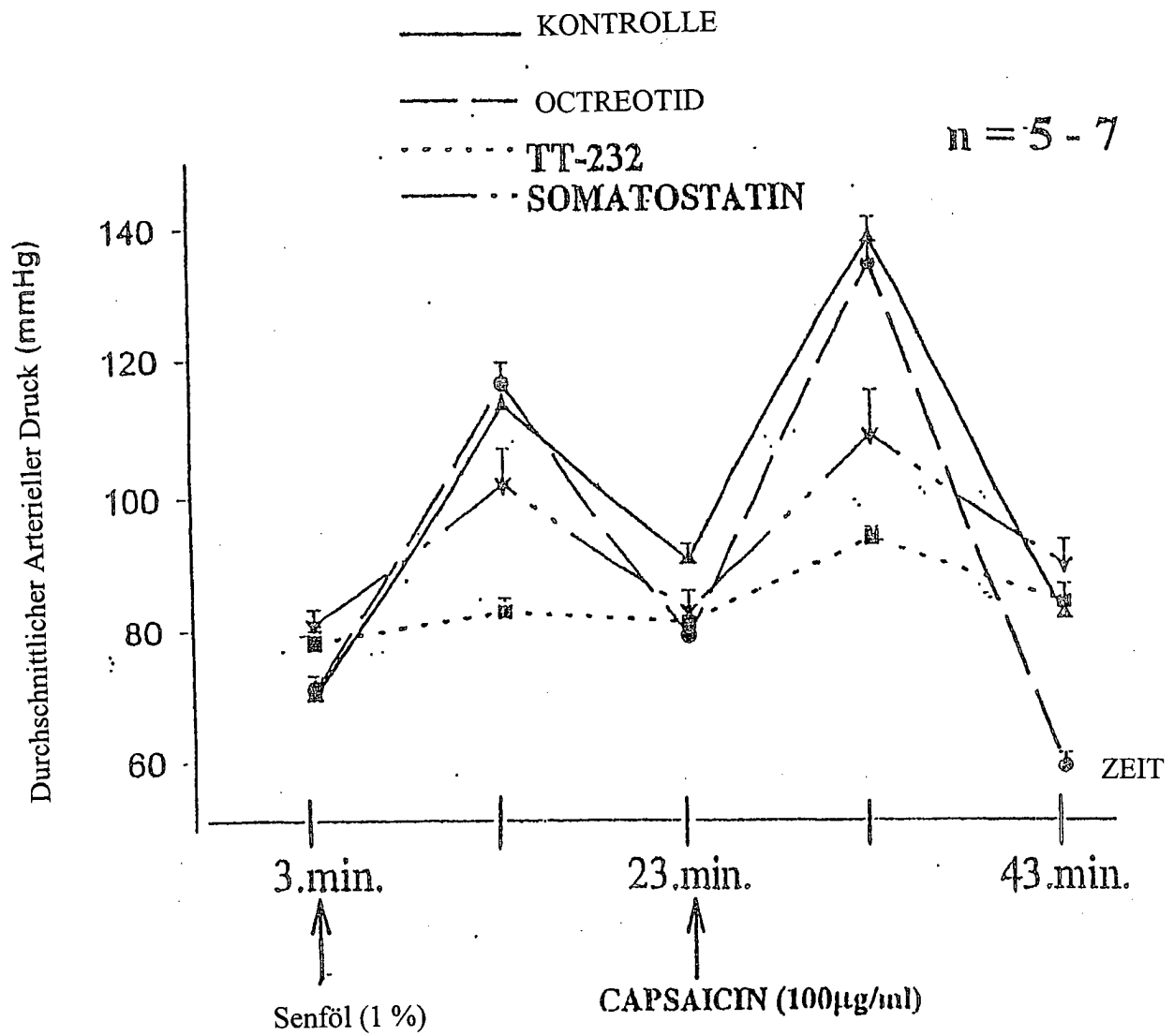
FIGUR 2



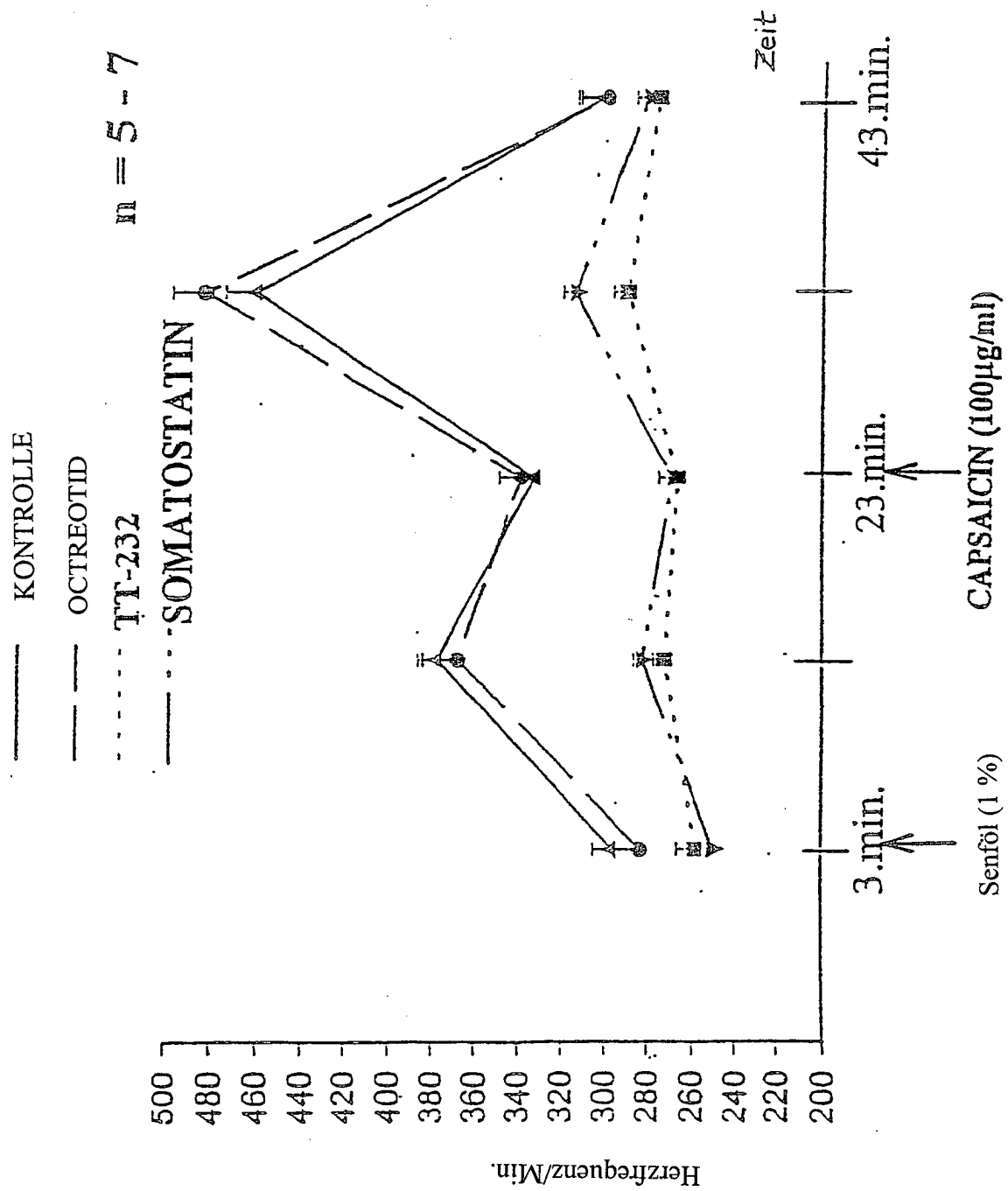
FIGUR 2.a



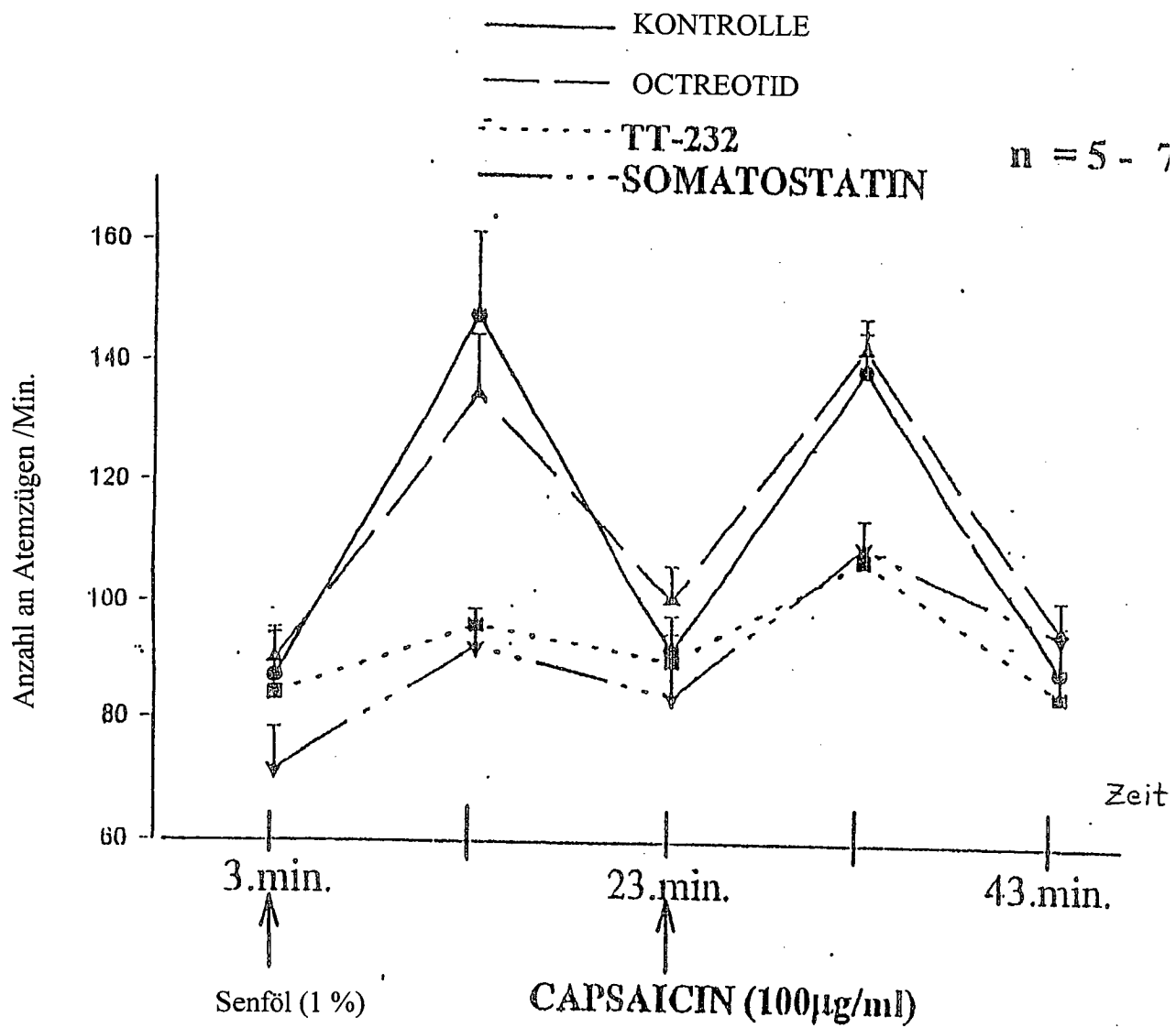
FIGUR 3



FIGUR 4



FIGUR 5



FIGUR 6