



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT A5**

626 613

⑬ Gesuchsnummer: 12825/73

⑬ Inhaber:
The Wellcome Foundation Limited, London NW1
(GB)

⑭ Anmeldungsdatum: 06.09.1973

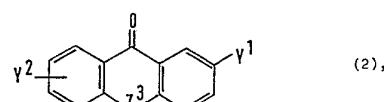
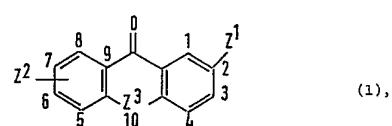
⑭ Erfinder:
Harold Francis Hodson, Hayes/Kent (GB)
John Frederick Batchelor, Beckenham/Kent (GB)
John Henry Gorvin, London (GB)

⑭ Patent erteilt: 30.11.1981

⑭ Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

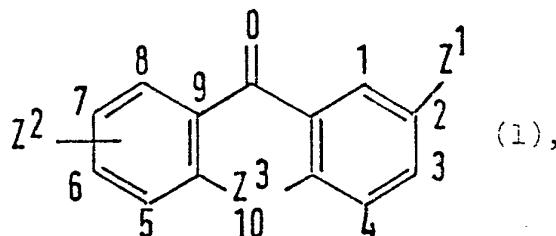
⑮ Verfahren zur Herstellung von mindestens einen Tetrazolring enthaltenden polycyclischen Verbindungen.

⑮ Mindestens einen Tetrazolring enthaltende polycyclische Verbindungen der Formel 1, worin die Reste Z¹, Z² und Z³ die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, werden erhalten, indem man Verbindungen der Formel 2, worin die Reste Y¹ und Y² die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder einem Salz davon umsetzt, oder indem man Verbindungen der Formel 2, worin die Reste Y¹ und Y² die im Patentanspruch 10 angegebene Bedeutung haben, mit salpetriger Säure umsetzt, oder indem man Verbindungen der Formel 2, worin die Reste Y¹ und Y² die im Patentanspruch 19 angegebene Bedeutung haben, mit salpetriger Säure umsetzt und das gebildete Nitrosierungsprodukt reduziert. Die Verbindungen werden gegebenenfalls in ihre Salze oder, sofern mindestens einer der Substituenten Z¹ und Z² eine Carboxalgruppe ist, in ihre Ester oder Amide durch Veresterung oder Amidierung übergeführt. Die Verbindungen wirken beim Säugetier als Hemmer bei bestimmten allergischen Reaktionen.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von mindestens einen Tetrazolring enthaltenden polycyclischen Verbindungen der Formel 1



worin bedeuten:

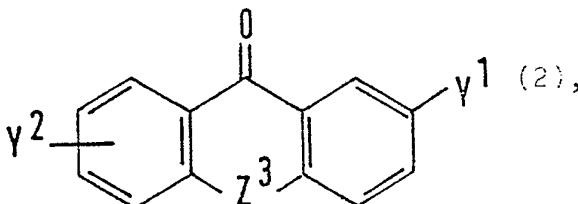
die eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine 5-(1-R)Tetrazolyl- oder 5-(2-R)Tetrazolyl-Gruppe, die andere eine Carboxyl-, 5-(1-R)Tetrazolyl- oder 5-(2-R)Tetrazolyl-Gruppe, wobei R Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist;

Z^3 eine Bindung, Sauerstoff, eine Carbonylgruppe oder die Gruppe NR^1 , worin R^1 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist;

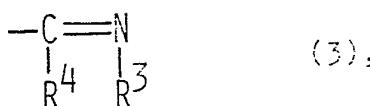
wobei Z^2 auch Wasserstoff, Halogen, eine Nitro- oder Cyanogruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxy- oder Acylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylanteil bedeuten kann, wenn Z^3 eine Bindung oder die Gruppe NR^1 bedeutet;

sowie von deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel 2



worin Y^1 eine Gruppe Z^1 oder eine Gruppe der Formel 3



und Y^2 eine Gruppe Z^2 oder eine Gruppe der Formel 3 bedeuten, wobei mindestens eine der Gruppen Y^1 und Y^2 eine Gruppe der Formel 3 ist, und

worin R^3 und R^4 zusammen eine Bindung bedeuten oder worin R^3 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und R^4 eine Alkoxy- oder Alkylthiogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die Gruppe $-NH-NH_2$ oder die Aminogruppe bedeuten oder worin R^3 eine Hydroxylgruppe und R^4 die Aminogruppe bedeuten oder worin R^3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und R^4 Halogen bedeuten, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder einem Salz davon umgesetzt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltenen Verbindungen in ihre Salze überführt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen Z^3 eine Bindung oder eine Gruppe NR^2 , worin R^2 eine

Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, bedeutet und Z^2 in 7-Stellung steht.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen Z^3 Sauerstoff, eine Carbonylgruppe oder die Gruppe NH bedeutet, und Z^2 in 6-Stellung steht.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen R Wasserstoff bedeutet.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen die eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine 5-Tetrazolylgruppe, die andere eine 5-Tetrazolyl- oder Carboxylgruppe ist.

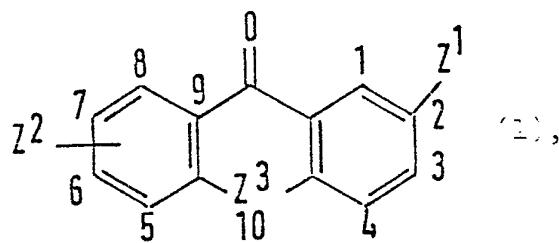
7. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,6-Di-(5-tetrazolyl)anthrachinon, 2,7-Di-(5-tetrazolyl)fluoren or 2,6-Di-(6-tetrazolyl)acridon herstellt.

8. Verwendung von nach dem Verfahren nach Anspruch 1 hergestellten Verbindungen der Formel 1, bei denen eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine freie Carboxylgruppe ist, zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen mit einer veresterten Carboxylgruppe durch Veresterung.

9. Verwendung von nach dem Verfahren nach Anspruch 1 hergestellten Verbindungen der Formel 1, bei denen eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine freie Carboxylgruppe ist, zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen mit einer Säureamidgruppe durch Amidierung.

10. Verfahren zur Herstellung von mindestens einen Tetrazolring enthaltenden polycyclischen Verbindungen der Formel 1

30



worin bedeuten:

die eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine 5-(1-R)Tetrazolyl- oder 5-(2-R)Tetrazolyl-Gruppe, die andere eine Carboxyl-, 5-(1-R)Tetrazolyl- oder 5-(2-R)Tetrazolyl-Gruppe, wobei R Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist;

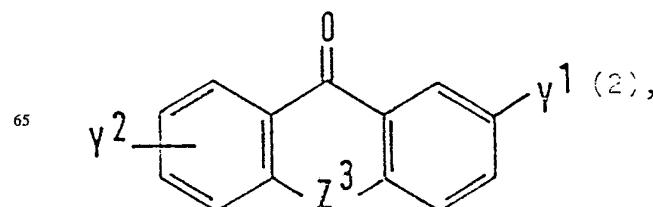
Z^3 eine Bindung, Sauerstoff, eine Carbonylgruppe oder die Gruppe NR^1 , worin R^1 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist;

wobei Z^2 auch Wasserstoff, Halogen, eine Nitro- oder Cyanogruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxy- oder Acylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylanteil bedeuten kann, wenn Z^3 eine Bindung oder die Gruppe NR^1 bedeutet;

sowie von deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel 2

60



worin Y^1 eine Gruppe Z^1 oder eine Gruppe der Formel 3



und Y^2 eine Gruppe Z^2 oder eine Gruppe der Formel 3 bedeuten, wobei mindestens eine der Gruppen Y^1 und Y^2 eine Gruppe der Formel 3 ist, und worin R^3 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und R^4 die Gruppe $-\text{NH}-\text{NH}_2$ bedeuten, mit salpetriger Säure umsetzt.

11. Verfahren nach Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltenen Verbindungen in ihre Salze überführt.

12. Verfahren nach Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen Z^3 eine Bindung oder ein Gruppe NR^2 , worin R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, bedeutet und Z^2 in 7-Stellung steht.

13. Verfahren nach Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen Z^3 Sauerstoff, eine Carbonylgruppe oder die Gruppe NH bedeutet, und Z^2 in 6-Stellung steht.

14. Verfahren nach Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen R Wasserstoff bedeutet.

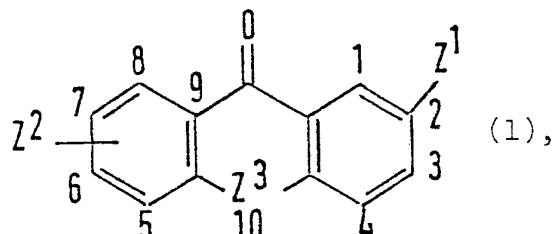
15. Verfahren nach Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen die eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine 5-Tetrazolylgruppe, die andere eine 5-Tetrazolyl- oder Carboxylgruppe ist.

16. Verfahren nach Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,6-Di-(5-tetrazolyl)anthrachinon, 2,7-Di-(5-tetrazolyl)fluoren oder 2,6-Di-(5-tetrazolyl)acridon herstellt.

17. Verwendung von nach dem Verfahren nach Anspruch 10 hergestellten Verbindungen der Formel 1, bei denen eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine freie Carboxylgruppe ist, zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen mit einer veresterten Carboxylgruppe durch Veresterung.

18. Verwendung von nach dem Verfahren nach Anspruch 10 hergestellten Verbindungen der Formel 1, bei denen eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine freie Carboxylgruppe ist, zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen mit einer Säureamidgruppe durch Amidierung.

19. Verfahren zur Herstellung von mindestens einen Tetrazolring enthaltenden polycyclischen Verbindungen der Formel 1



worin bedeuten:

die eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine 5-(1-H)Tetrazolyl- oder 5-(2-H)Tetrazolyl-Gruppe, die andere eine Carboxyl-, 5-(1-R)Tetrazolyl- oder 5-(2-R)Tetrazolyl-Gruppe, wobei R Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist;

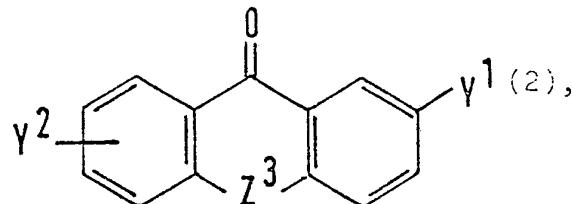
Z^3 eine Bindung, Sauerstoff, eine Carbonylgruppe oder die Gruppe NR^1 , worin R^1 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist;

wobei Z^2 auch Wasserstoff, Halogen, eine Nitro- oder Cyano Gruppe, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen

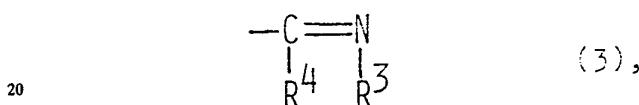
oder eine Alkoxy- oder Acylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylanteil bedeuten kann, wenn Z^3 eine Bindung oder die Gruppe NR^1 bedeutet;

sowie von deren Salzen,

5 dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel 2



15 worin Y^1 eine Gruppe Z^1 oder eine Gruppe der Formel 3



und Y^2 eine Gruppe Z^2 oder eine Gruppe der Formel 3 bedeuten, wobei mindestens eine der Gruppen Y^1 und Y^2 eine

25 Gruppe der Formel 3 ist, und worin R^3 Wasserstoff und R^4 eine Aminogruppe bedeuten, mit salpetriger Säure umsetzt und das dabei gebildete Nitrosierungsprodukt zur entsprechenden Tetrazolylverbindung reduziert.

20. Verfahren nach Patentanspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man die erhaltenen Verbindungen in ihre Salze überführt.

21. Verfahren nach Patentanspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen Z^3 eine Bindung oder eine Gruppe NR^2 , worin R^2 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, bedeutet und Z^2 in 7-Stellung steht.

22. Verfahren nach Patentanspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen Z^3 Sauerstoff, eine Carbonylgruppe oder die Gruppe NH bedeutet, und Z^2 in 6-Stellung steht.

23. Verfahren nach Patentanspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen R Wasserstoff bedeutet.

24. Verfahren nach Patentanspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel 1 herstellt, bei denen die eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine 5-Tetrazolylgruppe, die andere eine 5-Tetrazolyl- oder Carboxylgruppe ist.

25. Verfahren nach Patentanspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,6-Di-(5-tetrazolyl)anthrachinon, 2,7-Di-(5-tetrazolyl)fluoren oder 2,6-Di-(5-tetrazolyl)acridon herstellt.

26. Verwendung von nach dem Verfahren nach Anspruch 19 hergestellten Verbindungen der Formel 1, bei denen eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine freie Carboxylgruppe ist, zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen mit einer veresterten Carboxylgruppe durch Veresterung.

27. Verwendung von nach dem Verfahren nach Anspruch 19 hergestellten Verbindungen der Formel 1, bei denen eine der Gruppen Z^1 und Z^2 eine freie Carboxylgruppe ist, zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen mit einer Säureamidgruppe durch Amidierung.

65 Es wurde gefunden, dass mindestens einen Tetrazolring enthaltende Verbindungen, wie sie in den Oberbegriffen der Patentansprüche 1, 10 und 19 definiert sind, sowie deren Salze, Ester und Amide bei Säugetieren und bei tierischen Präpara-

ten als Hemmer bei allergischen Reaktionen wirken, welche mit reaginen Antikörpern der Art, wie sie für das Asthma bei Menschen verantwortlich sind, in Zusammenhang stehen, und dass diese Wirkung der Unterdrückung der Freisetzung von anaphylaktischen Mediatoren zuzuschreiben ist.

Geeignete Verbindungen der eingangs erwähnten Art sind unter anderem die 2-Z¹, 7-Z²-Fluorenone, die 2-Z¹, 6-Z²-Anthracinone, die 2-Z¹, 6-Z²-Xanthone, die 2-Z¹, 6-Z²-Acridone und die 2-Z¹, 7-Z²-N-Alkylacridone, worin eine der Gruppen Z¹ und Z² eine 5-Tetrazolylgruppe und die andere Gruppe eine 5-Tetrazolyl- oder Carboxylgruppe bedeuten.

Geeignete Ester der Verbindungen der Formel 1 sind unter anderem die Alkylester mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, geeignete Amide unter anderem die N-Alkyl- und die N,N-Dialkylamide, worin die Alkylgruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome besitzen.

Die Hemmwirkung der Verbindungen der Formel 1 lässt sich wie folgt demonstrieren:

a) In Versuchen, welche die Empfindlichkeit der passiven cutanen Anaphylaxe (PCA Test) verwenden, wobei die Hautreaktion gemessen wird, welche als Resultat einer Wechselwirkung zwischen einem intravenös injizierten spezifischen Antigen und einem zellfixierten reaginen Antikörper, welcher zuvor in die Haut eines Säugetieres injiziert worden war, vorliegt (siehe z. B.: Z. Ovary: Fedn. Proc. Am. Soc. exp. Biol. 24, 94 [1965]),

b) durch Messen der ausgeschütteten Histaminmenge nach einem Antigenangriff bei peritonealen Mastzellen aktiv sensivierter Ratten (siehe z. B.: 1. Acta Pharmacol. et Toxicol. 30 supp. 1 [1971], 2. Thorax, 27/1, 38 [1972]),

c) durch Messen der ausgeschütteten Histaminmenge aus zerkleinertem menschlichen Lungengewebe, welches passiv in vitro mit Reaginen sensitiviert wurde, sobald es mit dem homologen Antigen angegriffen wurde (siehe z. B.: (Br. Med. J. 3, 272 [1968]). Die Wirkung der Säuren der Formel 1 wurde wie oben beschrieben bewiesen, wobei die Lösungen der Anionen verwendet wurden.

Der Einfachheit halber werden nachfolgend die Verbindungen der Formel 1, worin mindestens eine der Gruppen Z¹ oder Z² eine Alkylcarboxylatgruppe bedeutet, als Ester der Verbindung der Formel 1 bezeichnet. Ebensö werden als Amide der Verbindung der Formel 1 Verbindungen bezeichnet, worin entweder Z¹ oder Z² oder beide einen gegebenenfalls substituierten Carboxyamidrest bedeuten. Unter Salzen der Verbindung der Formel 1 sind Salze gemeint, bei denen entweder Z¹ oder Z² oder beide eine Carboxylat- oder Tetrazolylsalz-Gruppe bedeuten.

Pharmazeutisch verwendbare Salze der Verbindungen der Formel 1 umfassen die Ammoniumsalze, die Alkalimetallsalze, wie beispielsweise Natrium und Kaliumsalze, die Erdalkalimetallsalze, wie beispielsweise die Magnesium- und Calciumsalze, sowie die Salze organischer Basen, beispielsweise die Aminosalze, wie das Triäthanolamin oder das Diäthylaminoäthylamin, Piperazin und Morphin. Besonders geeignet sind vor allem die wasserlöslichen Salze der Verbindung der Formel 1, wobei diese vorzugsweise eine Löslichkeit in Wasser von mindestens 1 mg/ml Wasser haben sollten.

Die antiallergische Wirkung der Salze der Verbindungen der Formel 1 beruht auf dem Anion und die Art des Kations beeinflusst nicht die Wirksamkeit. Für medizinische Zwecke muss das Kation jedoch pharmazeutisch verwendbar sein.

Pharmazeutisch verwendbare Kationen in Verbindungen der Formel 1 sind unter anderem Wasserstoff, das Ammoniumion, die Alkalimetallkationen, wie beispielsweise Natrium oder Kalium, die Erdalkalimetallkationen, wie beispielsweise Calcium und Magnesium, sowie die Kationen organischer Basen, wie beispielsweise die Alkylammonium-Kationen von Al-

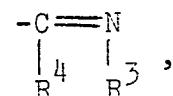
kylaminen, wie beispielsweise Triäthanolamin und Diäthylamin, Piperazin und Morphin.

Bevorzugte substituierte Carboxamidgruppen sind unter anderem die N-Alkyl- und N,N-Dialkyl-substituierten Carboxamidgruppen, bei denen der Alkylanteil eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ist.

Die eingangs erwähnten Verbindungen werden erfindungsgemäß nach den in den Kennzeichen der Ansprüche 1 und 10 definierten Verfahren hergestellt.

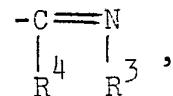
Verbindungen der Formel 1, bei denen die eine der Gruppen Z¹ und Z² eine Carboxylgruppe ist, können auf übliche Weise in ihre Salze, Ester oder Amide übergeführt werden. Dies geschieht in der Regel durch Behandlung der isolierten Säure. In gewissen Fällen ist es jedoch möglich, solche Derivate ohne vorherige Isolierung der Carbonsäure entweder durch geeignete Wahl der Komponenten oder durch Bildung des gewünschten Derivates in einem Reaktionsgemisch der Säure ohne deren vorherige Isolierung, herzustellen.

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren wird mindestens einmal eine Gruppe der Formel



welche eine Vorstufe für eine Tetrazolylgruppe ist, in eine Tetrazolylgruppe übergeführt.

Wird dabei als Reagens Stickstoffwasserstoffsäure oder ein Salz davon verwendet, so ist die Vorstufe für die Tetrazolylgruppe eine Gruppe



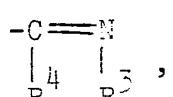
worin R³ und R⁴ zusammen eine Bindung (Nitril) bilden, oder R³ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen

und R⁴ eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (Imidoester), eine Thioalkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen (Imidothioester), die Gruppe -NH-NH₂ (Amidazon) oder eine Aminogruppe (Amidin) oder worin R³ eine Hydroxylgruppe und R⁴ eine Aminogruppe (Amidoxim) oder R³

eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen und R⁴ ein Halogen (Imidohalogenid) bedeuten. Im Fall der Amidoxime und Nitrile können nur Tetrazolylverbindungen und im Fall der Imidohalogenide nur Alkyltetrazolylverbindungen hergestellt werden. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem polaren

aprotischen flüssigen Medium unter Verwendung eines Salzes der Stickstoffwasserstoffsäure durchgeführt.

Wird salpetrige Säure verwendet, so ist die Vorstufe für die Tetrazolylgruppe die Gruppe



worin R³ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen und R⁴ die Gruppe -NH-NH₂ (Amidazon) oder R³ Wasserstoff und R⁴ eine Aminogruppe (Amidin) bedeuten. Im letzteren Fall wird eine Reduktion des intermediär gebildeten Nitrosierungsproduktes mit oder ohne vorheriger Isolierung unter Verwendung von beispielsweise Natriummanganal um erforderlich, um die entsprechende Tetrazolylbindung zu ergeben.

Die so hergestellten Tetrazolylverbindungen der Formel 1 lassen sich als freie Säure oder als ein Tetrazolylsalz isolieren.

Diese beiden Formen können auf bekannte Weise und wie nachfolgend für die Carbonsäuren der Formel 1 und ihre Salze beschriebene Weise ineinander übergeführt werden.

Die 5-(1- und 2-Alkyl)tetrazolylverbindungen der Formel 1 lassen sich aus den entsprechenden Tetrazolylverbindungen der Formel 1 oder ihren Salzen durch Alkylierung herstellen.

Die Salze der Verbindung der Formel 1 lassen sich aus einem Reaktionsgemisch auf die für die Isolierung von Salzen aus ihrer Lösung aus einem polaren Medium bekannte Weise isolieren. Vorzugsweise werden die Salze der Verbindung der Formel 1 vor ihrer Weiterverarbeitung zu pharmazeutischen Zubereitungen auf herkömmliche Weise gereinigt.

Die Ester und Amide der Säuren der Formel 1 lassen sich ebenfalls auf bekannte Weise herstellen, einschliesslich der Veresterung der Säure oder des Säurechlorids mit einem Alkyl- oder Arylalkohol, wobei der entsprechende Alkyl- oder Arylester entsteht. So kann beispielsweise die Umsetzung der Säure und des Säurechlorids mit Ammoniak oder einem Amin das entsprechende Amid oder das substituierte Amid ergeben. Die Verbindungen der Formel 1, worin die Gruppen Z¹ und Z² verschieden sind und eine Säure-, Ester-, Amid- und Salzfunktion aufweisen, können auf die obengenannte Weise und auch gegebenenfalls durch partielle Hydrolyse hergestellt werden.

Die nach dem vorliegenden Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel 1 eignen sich zur Behandlung oder Prophylaxe von allergischen Zuständen bei Säugetieren, beispielsweise von Asthma und anderen allergisch bedingten Bronchialaffektionen, Heufieber (allergische Rhinitis), Conjunktivitis, Urticaria und Ekzemen. Im besonderen sind sie von grosser Wirksamkeit bei dem hypersensitiven Asthma Typ I, welches durch Reagine bewirkt wird (sogenanntes

«Extrinsic Asthma») und dem sogenannten «Intrinsic Asthma», bei dem keine Sensibilität gegen ein Extrinsic-Antigen aufgezeigt werden kann.

Die Stärke einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosis einer Verbindung der Formel 1 hängt natürlich von der Art und dem Schweregrad der zu behandelnden Allergie ab, ebenso wie von der speziellen Verbindung der Formel 1 und ihrer Darreichungsform. Im allgemeinen liegen die Dosen zwischen 2 µg bis 100 mg pro kg Körpergewicht eines Säugetieres.

Im Fall einer der oben beschriebenen allergischen Affektionen, beispielsweise bei allergischem Asthma, reicht eine geeignete Dosis von 20 µg bis 0,5 mg, vorzugsweise von 0,1 µg bis 0,5 mg, beispielsweise ungefähr 0,1 mg einer Verbindung der Formel 1 pro kg Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, wenn eine nachfolgend beschriebene pulmonare Anwendung erfolgen soll. Im Fall einer intravenösen Darreichung reicht eine angemessene Dosierung von 0,2 bis 10 mg, vorzugsweise 1 bis 6 mg, einer Verbindung der Formel 1 pro kg Körpergewicht des Patienten, im Fall einer oralen Zubereitung liegt die Dosis bei 1 bis 50 mg, vorzugsweise 10 bis 40 mg, einer Verbindung der Formel 1 pro kg Körpergewicht des Patienten.

Ist an eine Zubereitung zur Darreichung in der Nase oder am Auge, beispielsweise zur Behandlung einer allergischen Rhinitis, gedacht, so reicht eine passende Dosis von 0,5 bis 25 mg einer Verbindung der Formel 1.

Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Verbindung enthalten eine Verbindung der Formel 1 als Wirkstoff und können aber auch pharmazeutisch verwendbare Trägerstoffe und gegebenenfalls andere therapeutisch wirksame Zusätze enthalten. Die Zubereitungsarten umfassen Zubereitungen zur oralen, rektalen, ophthalmischen, pulmonaren, nasalen, dermatologischen, lokalen oder parenteralen (einschliesslich der subkutanen, intramuskulären und intravenösen) Darreichung, obwohl die jeweils geeignete Darreichungsform

von der Art und dem Schweregrad der zu behandelnden Krankheit und von der Art des verwendeten Wirkstoffes abhängt. Die Substanzen werden im allgemeinen in Form von Dosierungseinheiten angeboten und können nach in der Pharmazie allgemein bekannten Methoden hergestellt werden.

Die pharmazeutischen Zubereitungen der Verbindungen der Formel 1 zur oralen Darreichung können in Form von Einzeldosierungseinheiten, wie beispielsweise Kapseln, Cachets oder Tabletten, vorliegen, wobei jede einzelne Einheit eine vorbestimmte Menge Wirkstoff enthält. Ferner können die Zubereitungen als Pulver oder Granulat oder als Lösung oder Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit, einer nicht-wässrigen Flüssigkeit, einer Öl in Wasser-Emulsion oder einer Wasser in Öl-Emulsion vorliegen. Diese Zubereitungsformen können alle auf übliche Weise hergestellt werden. In allen Fällen wird jedoch der Wirkstoff mit dem Trägerstoff, der aus einem oder mehreren Ingredientien bestehen kann, zusammen gebracht.

Im günstigen Fall enthält jede Einzeldosiszubereitung jeweils 50 bis 500 mg Wirksubstanz.

Eine besonders vorteilhafte Art einer pharmazeutischen Zubereitung für die vorliegenden Verbindungen, insbesondere zur Behandlung von allergischem Asthma, ist eine Zubereitung, die sich zur pulmonaren Anwendung über die Mundhöhle eignet.

Vorzugsweise ist die Zubereitungsform derart, dass die den Wirkstoff enthaltenden Teilchen einen Durchmesser von nur 0,5 bis 7 µ, vorzugsweise 1 bis 6 µ, aufweisen und so in die Lungen der Patienten gelangen. Vorzugsweise liegen diese Zubereitungen in Form eines trockenen Pulvers zur Darreichung mittels eines Pulverinhalators oder als selbstzerstäubende Pulverzubereitungen vor. Am günstigsten ist es, wenn die Pulver in den oben beschriebenen Zubereitungen wirkstoffenthaltende Teilchen aufweisen, die mindestens zu 98 Gew.-% einen Durchmesser aufweisen, der grösser als 0,5 µ ist, und mindestens zu 95 Gew.-% einen Durchmesser von weniger als 7 µ aufweisen. Am vorteilhaftesten ist es, wenn mindestens 95 Gew.-% der Teilchen einen Durchmesser von mehr als 1 µ und mindestens 90%, bezogen auf die Anzahl der Teilchen, einen Durchmesser von weniger als 6 µ aufweisen.

Die Zubereitungen in Form von trockenen Pulvern enthalten vorzugsweise ein festes, feingepulvertes Verdünnungsmittel und liegen im allgemeinen in Form einer teilbaren Kapsel, beispielsweise aus Gelatine, vor.

Die selbstzerstäubenden Zubereitungen können entweder pulverdispensierende Zubereitungen oder Zubereitungen sein, bei denen der Wirkstoff in Form von Tröpfchen einer Lösung oder einer Suspension dispensiert wird. Die selbstzerstäubenden, pulverdispensierenden Zubereitungen enthalten ein flüssiges Treibmittel mit einem Siedepunkt von weniger als 18 °C bei Atmosphärendruck. Im allgemeinen kann das Treibmittel 50 bis 99,9 Gew.-% der Zubereitung ausmachen, während der Wirkstoff 0,1 bis 20 Gew.-%, beispielsweise ungefähr 2 Gew.-%, der Zubereitung ausmacht.

Der pharmazeutisch verwendbare Trägerstoff in solch einer selbstzerstäubenden Zubereitung kann auch noch andere Bestandteile zusätzlich zum Treibmittel enthalten, insbesondere ein flüssiges nichtionisches oder festes anionisches, oberflächenaktives Mittel oder ein festes Verdünnungsmittel mit vorzugsweise der gleichen Teilchengrösse wie der Wirkstoff oder beide. Die oberflächenaktiven Mittel können bis zu 20 Gew.-% der Zubereitung ausmachen, obwohl sie jedoch vorzugsweise unter 1 Gew.-% der Zubereitung liegen.

Die nach dem vorliegenden Verfahren hergestellten Verbindungen können auch in Form einer selbstzerstäubenden Zubereitung vorliegen, worin der Wirkstoff in Lösung ist. Solche selbstzerstäubenden Zubereitungen enthalten einen Wirkstoff, ein Treibmittel und ein Ko-Lösungsmittel sowie vor-

zugsweise noch einen als Antioxydans wirkenden Stabilisator. Die Ko-Lösungsmittel können 5 bis 40 Gew.-% der Zubereitung ausmachen, obwohl ihr Anteil vorzugsweise weniger als 20 Gew.-% der Zubereitung betragen sollte.

Die vorliegenden Verbindungen können auch in Form einer wässrigen oder verdünnten alkoholischen Lösung, gegebenenfalls auch als sterile Lösung, zur Verwendung in einem Nebulisator oder Zerstäuber vorliegen.

Die Zubereitungen der nach dem vorliegenden Verfahren hergestellten Verbindungen für die parenterale Darreichung enthalten für gewöhnlich sterile wässrige Lösungen des Wirkstoffes, wobei diese Lösungen vorzugsweise mit dem Blut der zu behandelnden Patienten isotonisch sind.

Die pharmazeutischen Zubereitungen der vorliegenden Verbindungen, die für lokale Anwendungen gedacht sind, umfassen Zubereitungen, die sich zur Anwendung auf der Haut, am Auge, in der Nase und im Mund eignen.

Die Zubereitungen für die Verwendung auf der Haut umfassen Lotionen und Crèmes, welche wiederum flüssige oder halbflüssige Emulsionen, entweder Öl in Wasser oder Wasser in Öl, enthalten, welche vorzugsweise 0,2 bis 5 Gew.-/Vol.-% des Wirkstoffes enthalten. Vorzugsweise sollten die Crèmes oder Salben ein Konservierungsmittel enthalten, wie beispielsweise Methylhydroxybenzoat.

Zubereitungen für die Anwendung am Auge sind unter anderem Augentropfen, welche den Wirkstoff in wässriger oder öliger Lösung, oder als Salbe, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,2 bis 5 Gew.-/Vol.-% enthalten. Diese Lösungen sind vorzugsweise fungistatisch und bakteriostatisch und werden von Vorteil steril hergestellt.

Zubereitungen für die Anwendung in der Nase umfassen Pulver, selbstzerstäubende und Spray-Zubereitungen, ähnlich den für die pulmonare Verwendung bereits beschriebenen Zubereitungen. Die Zubereitungen für die Nase haben jedoch bei ihrer Dispergierung etwas grössere Teilchen in der Grössenordnung von 10 bis 200 μ . Eine andere Zubereitungsform für die Anwendung in der Nase ist ein grobes Pulver mit einer Teilchengrösse von 20 bis 500 Mikron, welches wie Schnupftabak verwendet wird, d. h. durch eine rasche Inhalation durch die Nase aus einem Behälter, welcher nahe unter die Nase gehalten wird. Eine andere Zubereitungsform, welche sich zur Anwendung in der Nase eignet, sind die Nasentropfen, welche 0,2 bis 5 Gew.-/Vol.-% Wirksubstanz in wässriger oder öliger Lösung enthalten.

Zubereitungsformen, welche sich zur lokalen Anwendung im Mund eignen, sich unter anderem Lutschtabletten, welche 10 bis 100 mg Wirksubstanz in einer Geschmacksgrundlage, beispielsweise für gewöhnlich Zucker und Gummi arabicum oder Tragacanth, enthalten. Ferner können Pastillen mit einem Wirkstoffgehalt von 10 bis 100 mg in einer inertnen Grundlage, wie beispielsweise Gelatine und Glycerin oder Zucker und Gummi arabicum, vorliegen.

Andere therapeutische Bestandteile, welche sich für die Einarbeitung in die obenbeschriebenen Zubereitungsformen eignen, insbesondere für die Zubereitungen, welche für die Behandlung von allergischem Asthma gedacht sind, sind unter anderem Bronchodilatoren, wie beispielsweise Isoprenalin, Adrenalin, Orciprenalin, Isoäthanin sowie deren physiologisch verwendbaren Säureadditionssalze, insbesondere Isoprenalin-sulfat. Im allgemeinen wird solch ein Bronchodilator in diesen Zubereitungen in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-% des vorliegenden Wirkstoffes verwendet.

Beispiel 1

2,6-Di-(5-tetrazolyl)anthrachinon

a) Anthrachinon-2,6-dicarboxamid

5,0 g Anthrachinon-2,6-dicarbonsäure wurden 45 Minuten mit 50 ml Thionylchlorid und 0,25 ml Dimethylformamid ge-

kocht. Die erhaltene klare Lösung wurde zur Trockne eingedampft und das zurückbleibende Säurechlorid mit Ammoniak (Dichte 0,880 bei 15 °C) behandelt. Nach Stehen während 30 Minuten wurde das rohe Amid abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, Schmelzpunkt 420 °C (Zers.).

b) 2,6-Dicyanoanthrachinon

10,0 ml Thionylchlorid wurden in 1-ml-Portionen zu 100 ml Dimethylformamid bei -30 °C unter Röhren zugesetzt. Zu der erhaltenen Lösung wurden 4,74 g Anthrachinon-2,6-dicarboxamid auf einmal zugegeben und die Temperatur des Gemisches durch Einsetzen in ein Eisbad langsam auf 5 °C ansteigen gelassen. Nach 30 Minuten bei dieser Temperatur wurde das Gemisch während 30 Minuten auf 65 °C erhitzt. Das heterogene Gemisch wurde dann in Eiswasser gegossen, der Feststoff abfiltriert, getrocknet und aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert. Ausbeute 2,60 g, Schmelzpunkt 392 °C (Zers.) in einem evakuierten Rohr.

c) 2,6-Di-(5-tetrazolyl)anthrachinon

2,06 g 2,6-Dicyanoanthrachinon, 1,30 g Natriumazid, 1,07 g Ammoniumchlorid und 100 ml Dimethylformamid wurden 24 Stunden zusammen bei 105 bis 110 °C gerührt. Das Gemisch wurde in überschüssige verdünnte Salzsäure gegossen, das feste Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde mit 100 ml 2%iger Kaliumbicarbonatlösung behandelt und etwas unlösliches Material abfiltriert. Das Filtrat wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert, auf den Siedepunkt erhitzt, um den gelatinösen Niederschlag zu koagulieren, das Rohprodukt abfiltriert, getrocknet und aus Dimethylformamid umkristallisiert, Zersetzung bei etwa 300 °C.

Beispiel 2

5-(7-Propoxycarbonyl-2-fluorenon)tetrazol

35 a) Dipropylfluoren-2,7-dicarboxylat (Schmelzpunkt 146,5 bis 148 °C) wurde aus Fluoren-2,7-dicarbonsäure durch Veresterung mit Propanol in Gegenwart von Schwefelsäure hergestellt. Dieser Diester wurde zur 7-Propoxycarbonylfluoren-2-carbonsäure (Schmelzpunkt 250 bis 252 °C) 40 unter Verwendung von Natriumhydroxyd in Gegenwart von Propanol hydrolysiert. Dieser Halbester wurde mit Thionylchlorid behandelt und ergab das entsprechende Säurechlorid. Letzteres wurde durch Behandlung mit wässrigem Ammoniak zum entsprechenden Amid (Schmelzpunkt 278 bis 279 °C) umgesetzt.

45 b) 3,8 g 7-Propoxycarbonylfluoren-2-carboxamid wurden unter Erwärmen in 50 ml Dimethylformamid gelöst, die Lösung gerührt und auf -25 °C gekühlt. 7,55 ml Thionylchlorid wurden tropfenweise während 10 Minuten zugesetzt und das Gemisch auf 0 °C erwärmen gelassen, bei dieser Temperatur 60 Stunden gehalten und dann mit einem Gemisch von Eis und Wasser behandelt. Der hellgelbe Feststoff wurde filtriert, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und ergab 7-Propoxycarbonylfluoren-2-carbonitril vom Schmelzpunkt 198 bis 199 °C.

50 c) 2 g dieses Nitrils, 450 mg Natriumazid und 400 mg Ammoniumchlorid in 20 ml Dimethylformamid wurden unter Röhren 18 Stunden auf 100 °C erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt, in 200 ml Wasser gegossen und mit 2n-Salzsäure bis 60 zur sauren Reaktion angesäuert. Der gelatinöse Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen und nochmals in wässrigem Natriumbicarbonat gelöst. Die Lösung wurde filtriert und dann mit 2n-Salzsäure angesäuert. Der erhaltene Feststoff wurde filtriert, in wässrigem 2n-Ammoniak gelöst, mit Salzsäure nochmals ausgefällt und dann filtriert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum erhielt man 5-(7-Propoxycarbonyl-2-fluorenon)tetrazol, Schmelzpunkt 227 bis 228 °C (Zers.).

Beispiel 3

Herstellung von 2,7-Di-(5-tetrazolyl)fluorenon

a) Herstellung von 2,7-Dicyanofluorenon

Ein Gemisch von 14,92 g 2,7-Dibromfluorenon und 9,35 g Kupfer(I)cyanid in 40 ml Dimethylformamid wurde unter Rückfluss 5 Stunden lang erhitzt. Das heiße Gemisch wurde zu einer Lösung von 38 g Eisen(III)chlorid in 57 ml Wasser und 9,5 ml konzentrierter Salzsäure zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden auf einem Dampfbad erhitzt filtriert, nochmals mit einer ähnlichen wässrigen sauren Lösung von Eisen(III)chlorid behandelt, dann filtriert, gut mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 2,7-Dicyanofluorenon als einen gelben Feststoff, Schmelzpunkt über 300 °C.

b) Herstellung von 2,7-Di-(5-tetrazolyl)fluorenon

Ein Gemisch von 4,6 g 2,7-Dicyanofluorenon, 2,6 g Natriumazid und 2,6 g Ammoniumchlorid in 25 ml Dimethylformamid wurde gerührt und 10 Stunden auf 100 °C erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt, mit überschüssiger 2n-Salzsäure behandelt, der Feststoff filtriert, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und aus einem Gemisch von Methylformamid und Wasser umkristallisiert. Dieses Produkt wurde in überschüssigem wässrigem 0,1n-Natriumhydroxyd gelöst, die Lösung filtriert und mit Salzsäure angesäuert. Der erhaltene Niederschlag wurde filtriert, mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet und ergab 2,7-Di-(5-tetrazolyl)fluorenon, Schmelzpunkt über 300 °C.

Beispiel 4

Herstellung von 2,6-Di-(5-tetrazolyl)xanthon

2,6-Dicyanoxanthon (alternative Nomenklatur 9-Oxazanthien-2,6-dicarbonitril), hergestellt (a) durch Anwendung der Sandmeyer-Reaktion auf 2,6-Diaminoxanthon oder (b) durch Dehydratisieren von Xanthon-2,6-dicarboxamid mit Thionylchlorid in Dimethylformamid bei -65 °C, wurde in Dimethylformamid mit 1 Teil Natriumazid und 1 Teil Ammoniumchlorid 24 Stunden bei 115 °C erhitzt. Nach Zugabe von Wasser und verdünnter Salzsäure erhielt man 2,6-Di-(5-tetrazolyl)xanthon, Schmelzpunkt >400 °C, das in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich, aber in verdünnter Natriumbicarbonatlösung leicht löslich war.

Beispiel 5

Herstellung von 2,6-Di-(5-tetrazolyl)acridon

2,6-Diaminoacridon wurde unter Anwendung der Sandmeyer-Reaktion in Acridon-2,6-dicarbonitril umgewandelt, Schmelzpunkt >350 °C. Zu einer Suspension von 0,52 g Natriumazid und 0,43 g Ammoniumchlorid in 10 ml trockenem Dimethylformamid wurden 0,98 g des Dicarbonitrils nach 8stündigem Erhitzen bei 100 °C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in verdünnte Salzsäure, die Eis enthielt, gegossen und der Niederschlag erhalten. Kristallisation aus Dimethylformamid ergab 2,6-Di-(5-tetrazolyl)acridon, Schmelzpunkt >400 °C.

Beispiel 6

10-Methyl-2,7-di-(5-tetrazolyl)acridon

Nach einem ähnlichen Verfahren, wie in Beispiel 2 beschrieben, wurde 10-Methyl-2,7-di-(5-tetrazolyl)acridon vom Schmelzpunkt >400 °C erhalten.

Das Dicarbonitrilzwischenprodukt wurde aus 2,7-Diamino-N-methylacridon durch die Sandmeyer-Reaktion hergestellt.

Beispiel 7

5-(7-Butylfluoren-2-yl)tetrazol

Ein Gemisch aus 800 mg 7-Butylfluoren-2-carbonsäure, 5 ml Thionylchlorid und 2 Tropfen Dimethylformamid wurde 5 zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wurde auf 0 °C gekühlt und mit wässrigem Ammoniak (Dichte 0,880 bei 15 °C) behandelt. Das erhaltene Gemisch wurde eine Stunde bei Zimmertemperatur und dann 15 Minuten bei 100 °C ge-10 röhrt. Es wurde dann abgekühlt, filtriert und ergab 7-Butylfluoren-2-carboxamid, Schmelzpunkt 185 bis 190 °C.

650 mg des obigen Amids wurden in 11 ml Dimethylformamid gelöst, die Lösung auf -20 °C gekühlt, gerührt und tropfenweise mit 1,5 ml Thionylchlorid behandelt. Nach Rühren während weiteren 30 Minuten bei -20 °C wurde die Lösung während 1 Stunde auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen und dann in 50 ml Eiswasser gegossen. Das erhaltene amorphe Produkt wurde in Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung gut mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende amorphe Nitril wurde in 10 ml Dimethylformamid gelöst, mit 200 mg Natriumazid und 180 mg Ammoniumchlorid behandelt und unter Rühren 20 Stunden bei 110 °C erhitzt. Das Gemisch wurde in 50 ml Wasser gegossen, mit Salzsäure ange-25 säuert, der Feststoff filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus Äthanol erhielt man reines 5-(7-Butylfluoren-2-yl)tetrazol, Schmelzpunkt 233 bis 234 °C (Zers.).

Beispiel 8

5-(7-Bromfluoren-2-yl)tetrazol

Ein Gemisch von 850 mg 7-Bromfluoren-2-carbonsäure, 5 ml Thionylchlorid und 2 Tropfen Dimethylformamid wurde 30 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wurde auf 0 °C gekühlt und mit wässrigem Ammoniak behandelt. Das Gemisch wurde zuerst 16 Stunden bei Zimmertemperatur und dann 30 Minuten bei 100 °C gerührt, dann gekühlt und filtriert. Es ergab 7-Bromfluoren-2-carboxamid, Schmelzpunkt 270 bis 274 °C.

40 700 mg dieses Amids wurden in 11 ml heissem Dimethylformamid gelöst und die Lösung auf -20 °C gekühlt. Sie wurde dann gerührt und tropfenweise mit 1,5 ml Thionylchlorid behandelt. Während der Zugabe begann sich ein gelber Feststoff abzusetzen. Das Gemisch wurde eine weitere Stunde bei -20 °C und dann 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und darauf auf 50 ml Eiswasser gegossen. Der gelbe Feststoff wurde filtriert, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Er ergab 7-Bromfluoren-2-carbonitril, Schmelzpunkt 205 bis 210 °C. 500 mg dieses Nitrils in 10 ml Dimethylformamid wurden mit 200 mg Natriumazid und 180 mg Ammoniumchlorid behandelt, das Gemisch gerührt und 20 Stunden bei 110 °C erhitzt. Das Gemisch wurde dann in 50 ml Wasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert, der gelbe Feststoff filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt 5-(7-Bromfluoren-2-yl)tetrazol, Schmelzpunkt 290 bis 295 °C (Zers.).

Beispiel 9

Herstellung von

2,6-Di-(5-tetrazolyl)acridondinatriumsalz

60 0,2 g 2,6-Di-(5-tetrazolyl)acridon wurden in 10 ml Wasser suspendiert und mit 1,2 ml wässriger n-Natriumhydroxydlösung behandelt. Das Gemisch wurde auf 5 ml eingedampft und Äthanol zugesetzt, um das Dinatriumsalz auszukristallisieren, das über Phosphorpentoxid getrocknet wurde. Das Salz 65 schmolz bei 470 °C nicht und war hygroskopisch.