


 PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0700/83

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 207/337

(22) Indleveringsdag: 17 feb 1983

(41) Alm. tilgængelig: 27 aug 1983

(44) Fremlagt: 16 maj 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 26 feb 1982 IT 47881/82

(71) Ansøger: *SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.; 47, Viale Shakespeare; Rom, IT, *MEDOSAN INDUSTRIE BI-
OCHIMICHE RIUNITE S.P.A.; 12, Via di Cancelliera; Albano Laziale; (Rom), IT

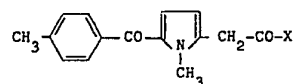
(72) Opfinder: Alessandro *Baglioni; IT

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af pyrrol-eddikesyreamider eller salte deraf

(56) Fremdragne publikationer

(b) når R betyder eventueltsubstitueret alkyl,
R₁ betyder eventuelt substitueret alkyl,
fremstilles ved omsætning af en amin med formel
NHR R₁, hvor R og R₁ har den ovenfor angivne betydning,
med en forbindelse med formlen



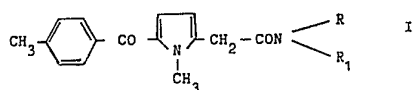
(57) Sammendrag:

hvor X er en aktiverende gruppe, der er egnet til at
fremme dannelsen af en amidbinding, ved 0 - 35°C i et
opløsningsmiddel.

De fremstillede amider besidder antiinflammatorisk, an-
algetisk, antipyretisk, antisekretiv og antitussiv virk-
ning og er anvendelige som lægemidler.

700-83

Pyrroledikesyreamider med den almene formel I

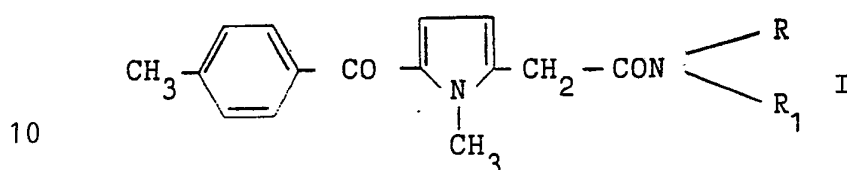


hvor:

R betyder H eller eventueltsubstitueret alkyl
eller sammen med R₁ og den tilknyttede N danner
en eventuelt andre heteroatomer indeholdende
ring, og hvor

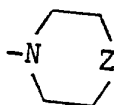
(a) når R betyder H, R₁ betyder eventuelt sub-
stitueret alkyl, substitueret alkylamino, even-
tueltsubstitueret cycloalkyl, substitueret
phenyl, en eventueltsubstitueret 5- eller 6-leddet
heterocyclisk ring med en eller flere N-, S-
og/eller O-atomer, eller hvor

Den foreliggende opfindelse angår en analogi-
fremgangsmåde til fremstilling af en hidtil ukendt
gruppe amider af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-eddike-
syre, der besidder værdifulde antiinflammatoriske,
analgetiske, antipyretiske, antisekretive og antitus-
5 sive egenskaber og har den almene formel I



hvor

R sammen med det nitrogenatom, hvortil den er knyttet,
og R₁ danner en mættet heterocyclisk ring med
15 formelen



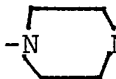
20 hvor Z betyder O, eller NR₂, hvori R₂ betyder H,
CH₃ eller C₂H₅, eller

hvor

R betyder H, og

R₁ betyder en methylgruppe substitueret med COOR₃, hvor
R₃ betyder H, CH₃, C₂H₅, cycloalkyl med fra 4
25 til 6 carbonatomer, phenyl, alkoxy substitueret
phenyl, hvor alkoxy har 1-3 carbonatomer, eller
alkylphenyl hvori alkyl har 1-3 carbonatomer,
eller en methylaminogruppe, hvori methylgruppen
er substitueret med COR₄-gruppe, hvor

30

R₄ betyder  N-R₅, hvori R₅ er en

35

alkylgruppe med fra 1 til 3 carbonatomer, eller
en phenylgruppe, der er substitueret med en
carboxylgruppe eller ester deraf med en alkohol
indeholdende fra 1 til 3 carbonatomer, eller
farmakologisk acceptable salte deraf.

Som foretrukne eksempler på amider med den almene formel I kan nævnes følgende:

- 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamidoeddikesyre;
- 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamidoeddikesyre-ethyl-ester;
- 5 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamidoeddikesyre-guajacylester;
- 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-N-(4-carbethoxy-phenyl)-acetamid;
- 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-N-(4-carboxyphenyl)-acetamid;
- 10 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-eddikesyre-2-[N-(4-methyl-1-piperazinyl)-acetamid]-hydrazid;
- 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-N-[(4-methyl)-1-piperazinyl]-acetamid; og
- 15 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-N-(4-morpholinyl)-acetamid.

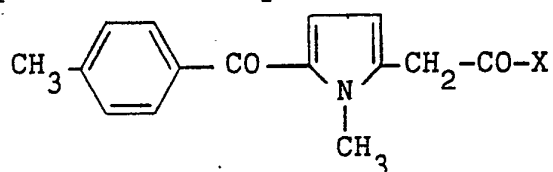
Alle de ovennævnte forbindelser er strukturelt beslægtede med 1-methyl-5-p-toluolpyrrol-2-eddikesyre, et antiinflammatorisk middel, som er kendt under det ikke beskyttede navn "Tolmetin" og anvendes i terapien i form af dets natriumsalt-dihydrat (Tolmetin-Na, $2H_2O$). Tolmetin hører til den klasse af antiinflammatoriske midler, som har pyrrolstruktur, analogt med "Clopirac", (1-p-chlorphenyl-2,5-dimethylpyrrol-3-yl)-eddikesyre, og "Zomepirac", 5-(4-chlorbenzoyl)-1,4-dimethylpyrrol-2-yl-eddikesyre.

Disse antiinflammatoriske midler giver toksiske virkninger i mave-tarmkanalen, såsom blødning og peptisk ulceration, på grund af tilstedeværelsen af carboxylgruppen i deres molekyler.

I forsøget på at eliminere disse toksiske virkninger har man allerede studeret derivater af Tolmetin, hvori en estergruppe erstatter carboxylgruppen. Disse esterderivater har imidlertid vist sig at være lægemiddel-forstadier for Tolmetin, idet de hydrolytiske enzymer in vivo omdanner esteren til syren.

Det har nu vist sig, at amidderivaterne med formlen I, fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse, er upåvirkede af enzymernes hydrolysevirkning in vivo. Disse forbindelser har deres egen antiinflammatoriske virkning, der ikke frembringes ved, at amidet
 5 omdannes til syren, dvs. de er ikke lægemiddel-forstadier for Tolmetin. Desuden besidder de en kraftigere og længere varende antiinflammatorisk virkning end Tolmetin. Desuden besidder de også analgetiske, antipyretiske, antisekretive og antitussive egenskaber,
 10 der gør dem til terapeutisk effektive midler.

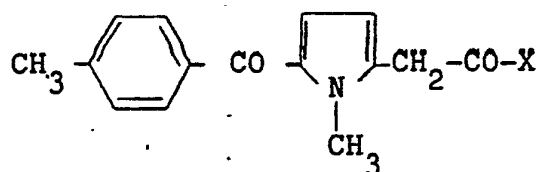
Fremgangsmåden til fremstilling af forbindelserne med formlen I er kendetegnet ved, at man omsætter en amin med den almene formel NHRR_1 , hvor R og R_1 har de ovenfor angivne betydninger, idet NHRR_1
 15 dog ikke er glycin, med et aktivt derivat af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-eddikesyre med den almene formel



20 hvor X er en aktiverende gruppe, der er egnet til at fremme dannelsen af en amidbinding med de før angivne aminer, ved en temperatur mellem ca. 0°C og 35°C i nærværelse af et aprotisk eller protisk opløsningsmiddel alt
 25 efter arten af den aktiverende gruppe, hvorpå man eventuelt, såfremt det dannede produkt indeholder en COOR_3 -gruppe, hvor R_3 har den før angivne betydning bortset fra $\text{R}_3 = \text{H}$,
 30 hydrolyserer produktet til frigørelse af den tilsvarende syre, og eventuelt forestrer den således dannedes syre med en forbindelse med formlen $\text{R}_3'\text{OH}$, hvor R_3' har den samme betydning som R_3 defineret ovenfor bortset fra hydrogen, og eventuelt omsætter den opnåede forbindelse med formlen I med en farmakologisk acceptabel syre eller
 35 base til opnåelse af et farmakologisk acceptabelt salt deraf.

4

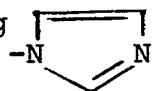
Blandt egnede aktive derivater med formelen



5

kan nævnes de derivater, hvor X er valgt fra gruppen bestående af halogenatomer, fortrinsvis et chloratom, -O-C(=O)-NH-R₆-gruppen, hvor R₆ og R₇ betyder alkylgrupper

med fra 1 til 3 carbonatomer eller cycloalkylgrupper med 5 eller 6 carbonatomer, fortrinsvis cyclohexylgruppen, og



Alle disse aktive derivater kan fremstilles ved velkendte fremgangsmåder.

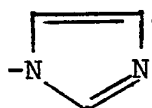
Når X betyder halogen, f.eks. chlor, kan det tilsvarende aktive derivat fremstilles ved halogenering, f.eks. chlorering, af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-eddikesyre.

Når X betyder -O-C(=O)-NH-R₆-gruppen (fortrinsvis

R₆ = R₇ = cyclohexyl), fremstilles det tilsvarende aktive derivat ved at kondensere 1-methyl-5-p-toluoyl-

pyrrol-2-eddikesyre med et N,N'-dialkylcarbodiimid, fortrinsvis N,N'-dicyclohexylcarbodiimid). Denne kondensation kan hensigtsmæssigt udføres i nærværelse af en katalysator, som f.eks. p-toluensulfonsyre og 4-dimethylaminopyridin.

Når X er



aktive derivat ved, at man kondenserer 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-eddikesyre med N,N'-carbonyldiimidazol. Denne kondensationsreaktion kan hensigtsmæssigt ud-

føres i nærværelse af en katalysator, som f.eks. natrium- eller magnesiummethyllat.

Mængden af amin varierer almindeligvis mellem 1 og 1,5, og er fortrinsvis 1,2, gange ækvivalentmængden af det aktive derivat. I den efterfølgende tabel I angives der som eksempler nogle aminer, der er egnede til omsætning med det aktive derivat i overensstemmelse med den foreliggende opfindelse.

10

15

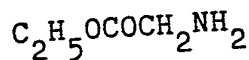
20

25

30

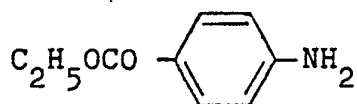
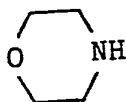
35

Tabel I

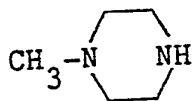
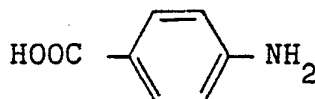


5

10



15



- Fremgangsmåden gennemføres almindeligvis i et ikke-polært miljø, selvom blandinger af vand og dioxan og vand og tetrahydrofuran kan anvendes, når der som kondensationsmiddel benyttes N,N'-dicyclohexylcarbodiimid, i nærværelse eller fraværelse af en katalysator. Foretrukne opløsningsmidler er følgende:
- 25 dichlormethan, dichlorethan, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylsulfoxid og N,N-dimethylformamid. De højeste udbytter opnås med vandfrie opløsningsmidler og ligger i området 50 til 90%. Det gennemsnitlige udbytte er omkring 70%. Reaktionstemperaturen holdes mellem ca.
- 30 0°C og 35°C, idet den optimale temperatur ligger omkring 20°C. Reaktionsblandingen holdes fortrinsvis under kraftig omrøring, om nødvendigt i en atmosfære af nitrogen eller anden indifferent gas. Reaktanterne kan sættes langsomt til hinanden på en sådan måde, at reaktionstemperaturen holdes på den optimale værdi. Reaktionen er afsluttet i løbet af et tidsrum, der varierer
- 35 fra ca. 15 minutter til omkring 6 timer, afhængig af den specielt anvendte amin.

Den videre behandling af reaktionsblandingen gennemføres på sædvanlig måde under anvendelse af velkendt separationsteknik, såsom filtrering, chromatografi på søjler af silicagel, aluminiumoxid (anvendt som sådan eller delvis deaktiveret) eller andre indifferente materialer.

De farmakologisk acceptable salte af forbindelserne med den almene formel I kan opnås ved hjælp af velkendte fremgangsmåder ved omsætning af de sure eller basiske forbindelser med den almene formel I med henholdsvis en farmakologisk acceptabel, ikke-toxisk base eller syre. Disse farmakologisk acceptable, ikke-toxiske baser og syrer er velkendte for sagkyndige med hensyn til farmakologisk teknik. De med de sure forbindelser dannede salte er fortrinsvis natrium-, kalium-, glucamin- og diethanolamin-saltene. De med de basiske forbindelser dannede salte er fortrinsvis hydrochlorider, sulfater, salicylater, benzoater og pamoater.

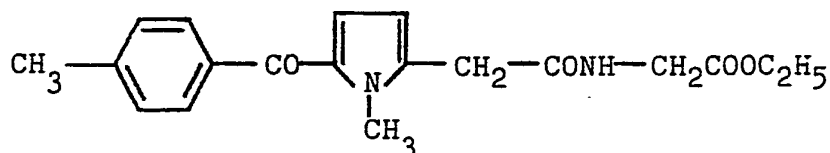
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

Fremstilling af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamidoeddikesyre-ethylester (1-b, se tabel II).

En opløsning af 3,4 g (0,021 mol) 1,1'-carbonyldiimidazol i 70 ml vandfri tetrahydrofuran sættes, under kraftig omrøring og afkøling i isvand på en sådan måde, at temperaturen holdtes på ca. 20°C, til en opløsning af 4,6 g (0,018 mol) 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-eddikesyre i 150 ml vandfri tetrahydrofuran (THF). Tilsætningen varede ca. 30 minutter. Derefter overlodes den opnåede blanding til henstand under kraftig omrøring ved 20°C i 1 time. Der tilsattes derpå til blandingen 3,2 g (0,023 mol) aminoeddikesyreethylester-hydrochlorid, og den opnåede suspension holdtes under kraftig omrøring, medens der til suspensionen dråbevis tilsattes 3,2 ml (2,3 g; 0,023 mol) triethylamin opløst i 20 ml vandfri THF (tilsætningen af denne reaktant kan undlades

i de tilfælde, hvor den frie amin anvendes i stedet for dens hydrochlorid). Blandingen holdtes under omrøring ved 20°C i 3 timer, hvorpå det udfældede triethylamin-hydrochlorid frafiltreredes, og den således opnåede klare opløsning inddampedes under formindsket tryk på vandbad ved 55°C. Den opnåede tykke og olieagtige remanens opløstes i 200 ml ethylacetat og overførtes til en skilletragt. Den organiske opløsning vaskedes først med 1 N NaOH (3 x 30 ml) for at fjerne ureageret 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-eddiksyre og derpå med vand (3 x 30 ml). Derpå fortsattes vaskningerne med 3 x 30 ml 1 N HCl med henblik på fjernelse af overskydende udgangsamin, som ikke har reageret, og sluttelig vaskedes den organiske opløsning med 3 x 30 ml af en mættet opløsning af NaCl, indtil der var opnået neutralitet. Den organiske opløsning tørredes ved henstand i 12 timer over vandfrit natriumsulfat. Efter filtrering fjernedes opløsningsmidlet ved afdampning i vakuum på vandbad ved 50°C. Der opnåedes derved en fast remanens, som efter udkrystallisation fra en blanding af benzen og cyclohexan i forholdet 1:1 gav 4,8 g af en forbindelse med formlen:



med følgende kemisk-fysiske egenskaber:

- formel : $C_{19}H_{22}N_2O_4$
- molekylvægt : 342,38
- smeltepunkt : 132-133°C
- 30 - udbytte : 78,7% af den teoretiske værdi
- opløselighed : opløselig i de sædvanlige organiske opløsningsmidler

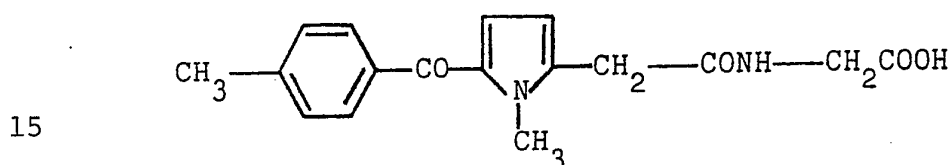
Analysel.: $C_{19}H_{22}N_2O_4$
 35 beregnet % C 66,65; H 6,48; N 8,18
 fundet % C 66,47; H 6,40; N 7,90

I.R. spektrum (nujol): 3275 cm^{-1} (amid NH); 1750, 1725, 1640 og 1620 cm^{-1} (C = O ester-, keto- og amid-grupper).

Eksempel 2

Fremstilling af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamidoeddikesyre (1-c; se tabel II).

En blanding bestående af 4,45 g (0,013 mol) 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamidoeddikesyre-ethyl-
 5 ester (1-b), 50 ml ethanol, 25 ml THF og 19,5 ml (0,0195 mol) 1 N NaOH omrørtes ved stuetemperatur (20-25°C) i 1,5 timer. Blandingen fortyndedes derpå med vand til 300 ml og gjordes langsomt sur med 37%'s HCl. Der udfældedes et fast produkt, som efter filtre-
 10 ring og tørring vejede 3,4 g og udkrystalliseredes fra ethanol, hvorved der opnåedes 2,3 g af en forbindelse med formlen



med følgende kemisk-fysiske egenskaber:

- formel : $C_{17}H_{18}N_2O_4$
- 20 - molekylvægt : 314,33
- smeltepunkt : 203-205°C
- udbytte : 57,8% af den teoretiske værdi
- opløselighed : opløselig i alkali

Analyse: $C_{17}H_{18}N_2O_4$

25 beregnet % C 64,95; H 5,77; N 8,91

fundet % C 64,65; H 5,67; N 8,65

I.R. spektrum (nujol): 3275 cm^{-1} (amid NH), 1738 cm^{-1} (C = O carboxylgruppe), 1625 cm^{-1} (C = O keto- og amid-grupper).

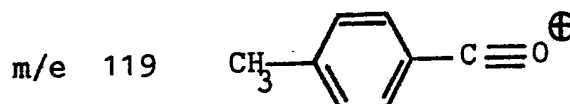
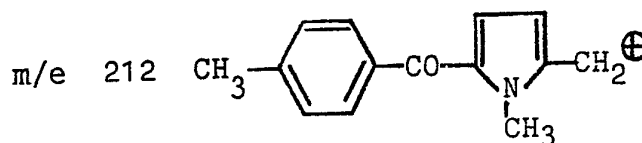
30 NMR-spektrum (opløsningsmiddel DMSO- d_6 ; standard TMS):

30 δ 2,4 (3H, s, CH_3 -p-toluoyl); 3,7 (2H, s, $\underline{CH_2}$ CONH);
 3,8 - 3,9 (2H, d, $\underline{CH_2}$ COOH); 3,9 (3H, s, CH_3 -N=);
 6,2 (1H, d, proton ved 3 i pyrrolringen);
 6,6 (1H, d, proton ved 4 i pyrrolringen);
 7,3 - 7,7 (4H, dobbelt dublet, protoner af ben-
 35 zenringen; 8,45 (1H, t, NH) ppm.

Massepektrum : m/e 314 (M^+)

m/e 299 [$M - CH_3$] $^+$

10



5

10

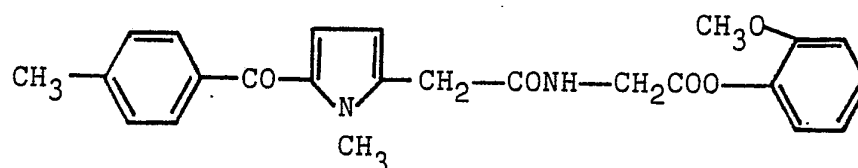
Eksempel 3

Fremstilling af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamidoeddikesyre-guajacylester (1-d, se tabel II).

15 Til en opløsning af 2,4 g (7,64 mmol) 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamidoeddikesyre (1-c) i 150 ml vandfri THF sættes dråbevis i løbet af 30 minutter en opløsning af 1,5 g (9,17 mmol) 1,1'-carbonyldiimidazol i 70 ml vandfri THF. Under tilsætningen dannedes
20 der et bundfald bestående af imidazolididet af forbindelsen (1-c). Efter endt tilsætning holdtes den opnåede suspension under omrøring ved stuetemperatur i 1 time, hvorpå der tilsattes en opløsning af 1,4 g (9,17 mmol) guajacol i 30 ml vandfri THF. Suspensionen omrørtes
25 først ved stuetemperatur i 2 timer og opvarmedes derpå til 70°C i 0,5 timer. Fra den således opnåede klare opløsning fjernedes opløsningsmidlet i vakuum ved opvarmning på vandbad, og den opnåede olieagtige remanens opløstes i 150 ml ethylacetat. Den organiske opløsning
30 vaskedes først med 1 x 100 ml 1 n NaOH til fjernelse af udgangssyren og vaskedes derpå med 3 x 100 ml mættet opløsning af NaCl, indtil der var opnået neutralitet. Efter tørring over vandfrit natriumsulfat filtreredes opløsningen, og opløsningsmidlet fjernedes fra filtratet ved afdampning i vakuum på et varmt vandbad. På den-
35 ne måde opnåedes en remanens bestående af 2,7 g af det faste produkt, som udkrystalliseredes fra en blanding af cyclohexan og benzen i forholdet 1:1, hvorved der

11

opnåedes 2,3 g af forbindelsen med formelen



5 med følgende kemisk-fysiske egenskaber:

- empirisk formel : $C_{24}H_{24}N_2O_5$
- molekylvægt : 420,45
- smeltepunkt : $117-120^{\circ}C$
- udbytte : 71,8% af den teoretiske værdi
- 10 - opløselighed : opløselig i de sædvanlige organiske opløsningsmidler

Analyse: $C_{24}H_{24}N_2O_5$

beregnet % C 68,56; H 5,75; N 6,66

fundet % C 68,35; H 5,85; N 6,97

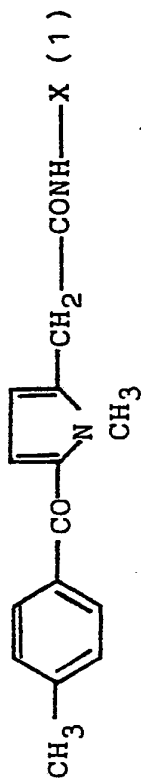
- 15 I.R. spektrum (nujol): 3270 cm^{-1} (amid NH), 1770 cm^{-1} (C = O ester), 1650 cm^{-1} (C = O keton) og 1620 cm^{-1} (C = O amid).

De ved de ovenfor angivne fremgangsmåder fremstillede forbindelser, der er repræsenteret ved formlerne (1) og (3) er angivet i tabellerne II og III. For hver enkelt forbindelse er følgende data angivet: Molekylvægt, smeltepunkt, krystallisations-opløsningsmiddel, udbytte og reaktionstid.

Forbindelsen (1-c) opnåedes ved alkalisk hydrolyse af esteren (1-b) med den støkiometriske mængde 1N NaOH, som beskrevet i enkeltheder i eksempel 2, eftersom det ikke var muligt at udføre den direkte amidering af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-eddikesyre med glycin. Forbindelsen (1-d) opnåedes ved forestring af syren (1-c) med guajacol i nærværelse af et passende kondensationsmiddel som beskrevet i enkeltheder i eksempel 3.

Tabel II

N-monosubstituerede derivater af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamid



Forbindelse	X	Empirisk formel	Molekylvægt	Smeltepunkt °C	Udbytte %	Reaktions-tid *	Udkrystalliseret fra
1-b	$-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	342,38	132-133	78,7	3 h 30 min	cyclohexan-benzen (1:1)
1-c	$-\text{CH}_2\text{COOH}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	314,33	203-205	57,5	-	ethanol
1-d		$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$	420,45	117-120	71,9	-	cyclohexan-benzen (1:1)

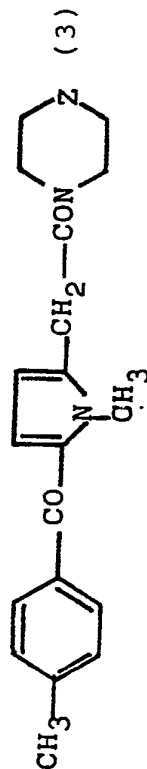
Tabel II forts.

Forbindelse	X	Empirisk formel	Molekylvægt	Smeltepunkt °C	Udbytte %	Reaktions- tid *	Udkrystalliseret fra
1-h		$C_{24}H_{24}N_2O_4$	404,45	183-184	45,0	30 min.	benzen
1-i		$C_{22}H_{20}N_2O_4$	376,40	>280	53,2	2 h	ethanol- -N,N-dimethyl- -formamid
1-o		$C_{22}H_{28}N_2O_3$	396,48	199-201	60,0	2 h***	ethanol

(*) Beregnet efter amintilsætning. (**) Beregnet på råproduktet.
 (***) 1 h ved stuetemperatur og 1 h ved tilbagesvaling.

Tabel III

N,N-disubstituerede derivater af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamid



Forbindelse	R	R'	Z	Empirisk formel	Molekylvægt	Smeltepunkt °C	Udkrystalliseret fra	Udbytte %	Reaktions-tid *
3-a	-	-	O	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃	326,38	137-138	cyclohexan-benzen (1:1)	67,4	30 min.
3-b	-	-	N-CH ₃	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂	339,42	113-117	cyclohexan-benzen (1:1)	53,0	1 h

* Beregnet efter amintilsætning.

Farmakologiske egenskaber

Forsøg udført med de N-monosubstituerede og N,N-disubstituerede derivater af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamid, der er angivet i tabellerne II og III, viser
5 at disse produkter besidder farmakologiske egenskaber, som er egnede til terapeutisk anvendelse ved visse patologiske lidelser. Præparaterne, som blev indgivet oralt og/eller parenteralt, holdtes i suspension af 0,5% carb-oxymethylcellulose i fysiologisk saltopløsning med neu-
10 tral pH. Navnlig viste de omhandlede

forbindelser en hæmmende virkning på akut inflammation, ledsaget af en udpræget analgetisk virkning. Det er også, som beskrevet nedenfor, blevet påvist, at disse derivater har en betydelig antithermisk virkning, og in
15 vivo-forsøg viser god antisekretorisk og antitussiv virkning. Alle disse farmaco-therapeutiske virkninger opnåedes med doser og administreringssystemer, som ikke fremkaldte signifikante toksiske virkninger. Almindeligvis er toxiciteten af disse stoffer meget lav, og navn-
20 lig er der i udpræget grad dækket op for gastrolæsioner, som beskrevet i de efterfølgende eksempler. Doserne, administrationsmåderne, og i al almindelighed de metoder, ved hjælp af hvilke virkningerne på dyr opnås, viser, at disse forbindelser kan være nyttige i human terapi for
25 patologiske situationer, der er karakteriseret ved betændelse og smerte. Som eksempel er der nedenfor beskrevet forsøgsdata for virkningen af nogle af de her omtalte forbindelser sammenlignet med virkningen af det dihydratiserede natriumsalt af 1-methyl-5-p-toluoyl-2-eddi-
30 kesyre (TOLMETIN-Na, $2H_2O$) ved ækvimolære doser, og også med virkningen af indomethacin ved antiinflammationsprøven.

Anti-inflammatorisk virkning

35 Denne virkning bedømtes ved hjælp af en forsøgsmodel, der reproducerer akut inflammation: Til dette formål anvendtes den carrageenin-inducerede ødemtest i overensstemmelse med den fremgangsmåde, der er beskrevet af

C. A. Winter (J. Pharmac. Exp. Ther. 141: 369, 1963), idet der anvendes et referencestof med kendt anti-inflammatorisk virkning: Indomethacin og tolmetin-Na, $2H_2O$ (S. Wong, J. F. Gardocki og T. P. Pruss, J. Pharmac. Exp. Ther. 185 (1):127, 1973).

Wistar albino-hanrotter, som vejede 140-160 g, sattes i bur i 10 dage ved $22 \pm 1^\circ C$ og blev givet en afbalanceret diæt og vand ad libitum. Atten timer før forsøget randomiseredes dyrene i grupper på ti og sattes på 10 faste, men med fri adgang til vand. Hver enkelt dosis afprøvedes i tre grupper af rotter. Hver enkelt forbindelse blev indgivet enten oralt, ved gavage eller parenteralt - intraperitoneal injektion - idet der blev administreret som følger:

- 15 - kontroller: 0,5% carboxymethylcellulose-suspension i fysiologisk saltopløsning, 10 ml/kg
- behandlede: suspension af forbindelserne, der skal afprøves, i samme hjælpemiddel
- 20 og med samme rumfang (10 ml/kg) som anvendt for kontrollerne, ved de nedenfor angivne doser.

En time efter indgivelse af forbindelserne og hjælpemidlet modtog hver af rotterne, med henblik på at 25 fremkalde ødem til bestemmelse af den beskyttende virkning af de undersøgte stoffer, ved subkutan injektion i fodsålsoverfladen på venstre fod 0,1 ml 1%'s steril carageenin-suspension. Ændringerne i fodsåls-rumfangene på hvert af dyrene bestemtes ved den plethysmometriske 30 metode under anvendelse af en digital vand-plethysmograph (model 7150-Basile) 2, 4, 6, 24, 48 og 72 timer efter indgivelse af det ødem-inducerende stof. Ødem-hæmningen beregnedes ved reference til fodsåls-overfladen af den ubehandlede fod og graden af inflammation hos 35 kontrollerne.

I tabel IV angives de afprøvede forbindelser, deres koncentration, administreringsmåden og de relative procentmæssige ødem-hæmninger. De opnåede data kommentere-

res efter tabellen

T a b e l IV

Antiinflammatorisk virkning af N-monosubstituerede og N,N-disubstituerede derivater af 1-methyl-5-p-toluoyl-pyrrol-2-acetamid.

Forbindelser	Dosis mg/Kg	Ødem % hæmning					
		per os					
		2 h	4 h	6 h	24 h	48 h	72 h
Hjælpemiddel	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Indomethacin	2,5	20,6	33,7	25,2	6,0	0,0	0,0
"	5	34,3	45,9	42,1	4,2	0,0	0,0
"	10	66,4	53,2	51,6	20,0	6,0	0,0
Tolmetin-Na, H ₂ O	10	44,8	29,2	10,2	0,0	0,0	0,0
"	50	48,0	55,3	55,2	0,0	0,0	0,0
"	100	50,8	57,3	54,8	9,7	7,8	0,0
1-c	25	38,6	39,1	37,2	12,1	0,0	0,0
"	50	51,8	58,9	60,4	18,7	0,0	0,0
"	100	69,0	70,1	67,0	26,0	10,0	0,0
1-d	2,5	50,0	34,6	23,1	0,0	0,0	0,0
"	5	51,4	38,8	24,0	10,0	10,0	6,0
"	10	61,5	41,2	34,9	12,6	14,0	9,0
"	20	62,1	48,7	32,8	26,6	25,9	3,3
"	50	66,9	66,8	57,8	30,9	36,3	38,6
"	100	68,0	74,0	67,5	40,3	38,0	33,0

T a b e l IV fortsat

Forbindelser	Dosis mg/Kg	Ødem & hæmning					
		per os					
		2 h	4 h	6 h	24 h	48 h	72 h
1-h	25	28,9	30,1	29,0	8,3	0,0	0,0
"	50	48,9	49,0	47,1	9,9	0,0	0,0
"	100	66,9	67,1	69,0	22,0	13,0	0,0
1-o	25	37,1	42,0	44,0	12,1	0,0	0,0
"	50	49,2	50,1	50,0	22,1	4,5	0,0
"	100	70,1	73,4	77,5	33,5	8,6	0,0
3-a	25	27,1	29,0	32,3	7,1	0,0	0,0
"	50	46,0	49,1	48,0	13,4	0,0	0,0
"	100	60,0	55,2	69,7	18,1	0,0	0,0
3-b	25	28,1	33,4	30,0	10,2	0,0	0,0
"	50	49,1	48,0	49,7	15,2	0,0	0,0
"	100	69,7	68,0	69,0	35,0	8,9	0,0

T a b e l IV 2.del

Forbindelser	Dosis mg/Kg	Ødem & hæmning					
		i.p.					
		2 h	4 h	6 h	24 h	48 h	72 h
Hjælpemiddel	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Indomethacin	2,5	25,7	38,0	30,0	5,0	0,0	0,0
	5	39,0	50,1	48,0	7,0	0,0	0,0
	10	70,8	66,6	65,0	16,0	0,0	0,0
Tolmetin-Na, H ₂ O	10	46,0	39,1	20,0	0,0	0,0	0,0
	50	53,8	60,0	58,4	0,0	0,0	0,0
	100	57,0	66,0	67,1	8,7	2,0	0,0
1-c	25	40,0	44,8	45,0	9,0	0,0	0,0
"	50	55,0	64,0	65,4	20,0	8,0	0,0
"	100	74,8	77,5	74,0	30,4	12,0	0,0
1-d	2,5	52,3	37,0	26,0	14,0	0,0	0,0
"	5	54,0	40,0	24,6	10,1	0,0	0,0
"	10	60,0	46,9	36,7	16,5	6,3	0,0
"	20	65,0	50,4	48,6	23,5	9,1	8,4
"	50	69,7	74,0	67,2	34,5	20,8	15,3
"	100	76,5	79,5	73,4	42,4	33,0	31,6
1-h	25	30,1	27,9	29,0	13,0	0,0	0,0
"	50	50,2	51,0	47,0	15,1	0,0	0,0
"	100	70,1	68,9	66,0	19,0	10,0	0,0

T a b e l IV 2. del fortsat

Forbindelser	Dosis mg/Kg	Ødem % hæmning					
		i.p.					
		2 h	4 h	6 h	24 h	48 h	72 h
1-o	25	39,0	37,1	36,0	11,1	0,0	0,0
"	50	52,1	55,0	43,0	17,9	0,0	0,0
"	100	79,1	78,0	77,3	24,1	0,0	0,0
3-a	25	28,9	32,7	34,0	10,1	0,0	0,0
"	50	50,7	48,9	42,0	11,2	0,0	0,0
"	100	69,8	69,0	63,0	13,1	0,0	0,0
3-b	25	33,2	36,0	30,0	10,0	0,0	0,0
"	50	52,3	55,6	58,9	11,2	0,0	0,0
"	100	73,4	77,1	72,9	25,6	1,4	0,0

Analgetisk virkning.

Ved hjælp af den phenylquinon-inducerede vridnings-
test, der er beskrevet af E. Siegmund (Proc. Soc. Exp.
Biol. Med. 95: 729, 1957), bedømtes den analgetiske virk-
ning af nogle af de i tabellerne II og III opførte for-
bindelser i sammenligning med den kendte analgetiske
virkning, der frembringes af Tolmetin-Na, $2H_2O$, (H. Naka-
mura og M. Shimizu, Br. J. Pharmacol. 73: 779, 1981).
Wistar-hanrotter, som vejede 110 ± 5 g sættes i bur i ti
dage ved $22 \pm 1^\circ C$ og fik en afbalanceret diæt med fri
adgang til vand. 24 timer før forsøget randomiseredes
dyrene i grupper på ti og blev sat på faste i 14 dage,
med fri adgang til vand. Hver enkelt dosis afprøve-
des i 3 grupper af rotter. 30 minutter efter indgivelse,
enten oralt eller parenteralt, af produkterne, der skal
afprøves, og hjælpemidlet alene (0,5% carboxymethylcel-
lulose i fysiologisk saltvand) til kontroldyrene, fik
hver af rotterne indgivet 2 ml af en 5% absolut ethanol
indeholdende vandig opløsning, som indeholdt 0,36%
phenyl-p-quinon (Sigma Chemical Company) med henblik på
at fremkalde vridninger. 15 minutter efter indgivelse af
phenyl-p-quinon taltes antallet af kontraktioner i 20
minutter. Hæmningsvirkningen af de undersøgte forbindel-
ser på de af phenyl-p-quinon inducerede abdominal-kon-
traktioner beregnedes ved hjælp af følgende formel:

% beskyttelse =

$$\frac{\text{antal kontraktioner i kontroller} - \text{kontraktioner i behandlede rotter}}{\text{antal kontraktioner i kontroller}} \times 100$$

I tabel V angives de afprøvede forbindelser, doser, admini-
strationsmåder og deres effektivitet udtrykt som pro-
centmæssig beskyttelse, idet det tages i betragtning, at
phenyl-p-quinon blev indgivet 30 minutter efter forbin-
delserne.

Tabel V-a angiver den analgetiske virkning af for-
bindelserne 1-d i sammenligning med Tolmetin, idet det
tages i betragtning, at disse forbindelser blev indgivet

oralt 1, 2, 4, 6, 8, 16 og 24 timer før phenyl-p-quinon.

Tabel V

Analgetisk virkning af N-monosubstituerede og N,N-di-substituerede derivater af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-
5 2-acetamid (phenyl-p-quinon-writhing-test)

	Forbindelser	Dosis mg/kg	% Beskyttelse per os i.p.	
	Hjælpemiddel	-	0,00	0,0
10	Tolmetin-Na, 2H ₂ O	5	15,0	16,5
	"	10	40,0	46,2
	"	20	62,0	69,1
15	1-c	5	25,3	27,1
	"	10	49,0	46,3
	"	20	85,1	82,0
20	1-d	5	29,1	22,1
	"	10	53,4	56,0
	"	20	80,2	87,0
25	1-h	5	16,2	18,0
	"	10	37,9	44,0
	"	20	70,1	79,0
30	1-o	5	29,3	35,1
	"	10	60,4	63,9
	"	20	86,2	87,0
35	3-a	5	16,0	18,0
	"	10	39,0	48,0
	"	20	65,0	76,0
	3-b	5	20,0	28,0
	"	10	52,0	50,0
	"	20	78,0	80,3

Tabel V-a

Analgetisk virkning af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamidoeddikesyre-guajacyl ester (1-d) og Tolmetin-Na, 2H₂O efter oral indgivelse 1, 2, 4, 6, 8, 16 og 24 timer før indgivelse af phenyl-quinon.

Forbindelser	Dosis mg/Kg	% Beskyttelse							
		1 time	2 timer	4 timer	6 timer	8 timer	12. timer	24 timer	
Hjælpemiddel	-	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
Tolmetin-Na, 2H ₂ O	10	51,8	35,5	32,0	17,2	20,2	3,0	5,0	
"	20	79,6	78,0	50,0	45,3	40,1	8,7	4,2	
"	50	81,0	84,6	62,5	49,7	45,0	9,3	3,8	
1-d	10	55,7	43,3	40,1	44,0	32,0	12,1	10,0	
"	20	78,1	80,6	70,5	66,3	71,0	23,6	25,0	
"	50	86,4	87,0	81,5	76,8	75,0	60,7	64,0	

Antipyretisk virkning.

Til bestemmelse af denne virkning induceredes hypertermi i Wistar albino-hanrotter, som vejede 250 ± 10 g, ved intraperitoneal injektion af 10 ml/kg af en 1,5% suspension af tør, rensed bryggerigær (Carlo Erba). Det til sammenligning anvendte stof var Tolmetin- $\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, hvis antipyretiske virkning er velkendt (S. Wong, S.F. Gardocki og T.P. Pruss, J. Pharmac. Exp. Ther. 185(1): 127, 1973). Dyrene sattes i bur under samme betingelser som de, der er beskrevet i forbindelse med de foregående forsøg. 5 Timer efter indgivelsen af gæren udvalgte til forsøget de dyr, hvis legemstemperatur viste en forøgelse på $1,5^\circ\text{C}$ eller mere i forhold til basalværdierne, bestemt ved hjælp af en rektalsonde forbundet med et YSI termometer (73 ATP model, Yellow Springs Instrument Company). Derpå blev dyrene randomiseret i grupper på 10, og forbindelserne, der skulle undersøges, samt hjælpemidlet blev indgivet oralt og parenteralt, idet hver dosis blev testet i to grupper. Legemstemperaturen blev bestemt 1, 2 og 3 timer efter indgivelse af stofferne. Ved hjælp af disse bestemmelser var det muligt at fastslå de procentvise ændringer i legemstemperaturen hos de behandlede grupper i sammenligning med kontrollerne, der alene havde fået indgivet hjælpemidlet. I tabel VI er angivet de afprøvede forbindelser, doserne, administrationsmåderne og det procentvise fald i legemstemperatur.

Tabel VI

Antipyretisk virkning af N-monosubstituerede og N,N-disubstituerede derivater af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamid.

Forbindelser	Dosis mg/Kg	% Temperaturfald					
		per os			i.p.		
		1 h	2 h	3 h	1 h	2 h	3 h
Tolmetin-Na, 2H ₂ O	50	12,0	20,0	29,5	15,0	19,0	30,5
"	75	13,0	26,0	27,0	18,0	29,0	34,0
"	100	18,0	30,9	47,0	28,0	39,0	51,0
1-c	50	15,0	23,0	32,0	20,0	21,9	36,0
"	75	16,5	30,7	42,1	19,0	32,6	45,2
"	100	27,1	31,2	57,9	35,0	49,1	65,7
1-d	50	14,0	22,0	31,6	16,0	23,0	37,5
"	75	18,5	23,4	29,1	22,1	33,4	39,8
"	100	22,0	42,5	59,0	28,1	37,2	60,4
1-h	50	13,0	28,0	31,1	12,0	29,1	36,2
"	75	17,0	29,1	39,4	18,0	27,2	39,4
"	100	21,0	35,1	51,8	23,1	39,3	60,2
1-o	50	12,0	23,1	35,2	13,0	27,5	39,6
"	75	16,0	25,2	40,2	18,0	27,0	49,6
"	100	29,1	33,7	59,0	30,1	45,0	62,1
3-a	50	15,5	23,0	32,1	16,0	26,0	36,7
"	75	16,2	29,1	39,4	19,0	30,2	39,4
"	100	22,0	29,5	56,1	21,3	36,1	58,1
3-b	50	13,1	21,0	36,2	12,9	23,0	38,3
"	75	19,0	29,1	40,6	23,4	29,0	48,5
"	100	27,0	35,0	59,7	32,9	39,0	60,1

Antisekretorisk virkning.

Forsøget udførtes i overensstemmelse med den metode, der er beskrevet af Y. Kasé (Folia Pharmacol. Jap. 73: 605, 1977) med henblik på at undersøge, om
5 de undersøgte forbindelser medfører ændringer i rumfanget af den slim, som afsondres af luftvejene. Grupper på fire New Zealand albino-hankaniner (gennemsnitlig vægt: 2,5 kg) anvendtes til afprøvning af hver dosis for hver enkelt gruppe. Dyrene bedøvedes med urethan
10 (1,1 g/kg legemsvægt) ved intraperitoneal indgivelse, og en Y-kanyle indsattes i luftrøret. For at stimulere slimsekretionen blev en befugter forbundet med kanylen, således at det blev muligt for dyrene spontant af indånde luft med 100% fugtighed ved en konstant tempe-
15 ratur på 39°C. Den afsondrede slim opsamledes gennem en anden åbning i kanylen og målt 3 og 6 timer efter indgivelsen af de forbindelser, der skulle undersøges, eller af hjælpemidlet alene, indgivet i en mængde på 2 mg/kg (kontroller). Beregningen af
20 forøgelsen eller faldet i slimsekretion baseredes på de procentvise forskelle mellem de grupper, der behandlede med de undersøgte forbindelser og kontrolgruppen. I tabel VII er vist de procentvise forskelle i slimsekretion og de afprøvede forbindelser sammen med
25 relative doser og administrationsmåder.

Tabel VII

Antisekretorisk virkning af N-monosubstituerede og N,N-disubstituerede derivater af 1-methyl-5-p-toluoyl-pyrrol-2-acetamid.

Forbindelse	Dosis mg/Kg	% forskel i slimsekretion			
		per os		i.p.	
		3 h	6 h	3 h	6 h
Tolmetin-Na, 2H ₂ O	50	+5%	+10%	+3%	+7%
"	75	0,0	+2%	+8%	+10%
"	100	+5%	0,0	+7%	0,0
1-c	50	0,0	+6%	0,0	0,0
"	75	-10%	-8%	-12%	-7%
"	100	-35%	-22%	-37%	-25%
1-d	50	0,0	0,0	-5%	-5%
"	75	-15%	-10%	-18%	-15%
"	100	-32%	-27%	-38%	-30%
1-h	50	-5%	0,0	-8%	-3%
"	75	-19%	-16%	-26%	-20%
"	100	-39%	-32%	-41%	-38%
3-a	50	-7%	-8%	-10%	-7%
"	75	-15%	-10%	-20%	-18%
"	100	-32%	-25%	-38%	-29%
3-b	50	-9%	-5%	-12%	-10%
"	75	-18%	-10%	-25%	-22%
"	100	-36%	-30%	-40%	-36%

Antitussiv virkning.

Den antitussive virkning på albino-marsvin, som vejede 300 g, bedømtes ved anvendelse af den metode, der er beskrevet af Y. Kasé (Selected Pharmacological Testning Methods, p.363, Marcel Dekker Inc., New York, 1968). Hver enkelt dosis afprøvedes i en gruppe dyr med en Y-kanyle indsat i luftrøret. Med henblik på fremkaldelse af hoste stimuleredes luftrørforgreningens slimhinde mekanisk ved indførelse af et vildsvinehår gennem en åbning i kanylen, medens den anden åbning blev forbundet med en kymograf til aftegnelse af amplituden og/eller frekvensen. Nedsættelsen i antallet af host bedømtes 1 time efter indgivelsen af forbindelserne, der skulle undersøges, ved at følge aftegningerne i 20 minutter og sammenligne med responsen for kontrol-dyrene. I tabel VIII er angivet de afprøvede forbindelser, doser, administrationsmåder og den procentvise nedgang i antal host.

Tabel VIII

Antitussiv virkning af N-monosubstituerede og N,N-di-substituerede derivater af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamid.

Forbindelser	Dosis mg/Kg	% Hæmning			
		per os		i.p.	
		Amplitude	Frekvens	Amplitude	Frekvens
Tolmetin-Na, 2H ₂ O	50	0	0	0	0
"	75	7	0	0	10
"	100	5	5	7	10
1-c	50	12	20	10	25
"	75	20	22	15	27
"	100	38	45	40	51
1-d	50	10	18	12	15
"	75	22	29	20	36
"	100	30	49	30	45
1-h	50	13	10	20	18
"	75	22	18	29	35
"	100	40	50	45	53
3-a	50	15	16	20	15
"	75	30	18	30	16
"	100	35	45	40	56
3-b	50	18	29	20	28
"	75	30	18	30	20
"	100	45	39	52	40

Ulcerogen virkning.

Wistar hanrotter, som vejede 180 g, randomiseredes i grupper på 10. Der blev indgivet tre doser af hver enkelt forbindelse. En gruppe blev indgivet 5 hjælpemidlet alene (10 ml/kg legemsvægt). Hver enkelt dosis blev indgivet oralt i fire på hinanden følgende dage, og rotterne dræbtes på den femte dag med henblik på nekropsi. Den ulcerogene virkning bedømtes efter følgende skala:

- 10 - Antal læsioner:
- 1) Hver hæmoragisk punkt på mindst 1 mm i diameter blev angivet som 1 læsion,
 - 2) hæmoragiske punkter på mindre end 1 mm i diameter blev angivet på følgende måde:
- 15 a) 1 til 9 = en læsion
 b) 10 til 19 = to læsioner
 c) 20 til 29 = tre læsioner
- Læsionsgraden:
- | | |
|---|---|
| 1) Ingen læsion | 0 |
| 20 2) Maveslimhinde-irritation uden blødning | 1 |
| 3) hæmoragiske punkter mindre end 1 mm i diameter | 2 |
| 4) " " mellem 1 og 3 mm i diameter | 3 |
| 5) " " større end 3 mm i diameter | 4 |
| 6) perforeringer | 5 |

25 Ved hjælp af denne skala var det muligt at opnå indekset for gastrisk beskadigelse:

$$I = \text{gennemsnitligt antal læsioner} + \text{gennemsnit af læsionsgrad} + \frac{\% \text{ forekomst}}{10}.$$

Resultaterne er angivet i tabel IX

Tabel IX

Ulcerogen virkning af N-monosubstituerede og N,N-di-substituerede derivater af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamid.

Forbindelser	Dosis mg/Kg	Gennemsnitl. antal læsioner	Gennem- snitl. læsions- grad	% Forekomst	Gastrisk beskædi- gelses- indeks
				10	
Hjælpemiddel	-	1	1	6	8
Tolmetin-Na, 2H ₂ O	50	2	2	7	11
"	100	2,5	3,5	10	16
"	200	3	4	10	17
1-c	50	1	1,5	7	9,5
"	100	2	2	8	12
"	200	2,5	2	9	13,5
1-d	50	1,5	1	6	8,5
"	100	2	1,5	9	12,5
"	200	2	2	9	13
1-h	50	1	1	7	9
"	100	1,5	1	8	10,5
"	200	2	1,5	8	11,5
1-o	50	1	1	7	9
"	100	2	1	9	12
"	200	2	2	8	12
3-a	50	1	1	7	9
"	100	1,5	2	8	11,5
"	200	1,5	2	9	12,5
3-b	50	1	1	7	9
"	100	1	2	7	10
"	200	2	3	8	13

Toxicitet.

Den akutte toxicitet af de forbindelser, der skulle undersøges, bestemtes i svejsiske albino-hanmus (23 ± 1 g) og Wistar hanrotter (110 g) ved oral og intra-peritoneal indgift. I tabel X er angivet LD₅₀-værdierne (mg/kg).

Tabel X

Akut toxicitet af N-monosubstituerede og N,N-disubstituerede derivater af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamid.

Forbindelser	Dyreart	LD ₅₀ (mg/Kg)	
		per os	i.p.
Tolmetin-Na, 2H ₂ O	Mus	899	550
	Rotter	914	612
1-c	Mus	1000	700
	Rotter	1300	780
1-d	Mus	>1500	1370
	Rotter	1450	1100
1-h	Mus	>2400	>2000
	Rotter	1800	1609
1-o	Mus	910	590
	Rotter	978	700
3-a	Mus	>2000	1500
	Rotter	>2400	1370
3-b	Mus	1200	770
	Rotter	1000	590

De data, der er angivet i tabellerne IV-VIII, viser den betydelige farmako-terapeutiske virkning af N-monosubstituerede og N,N-disubstituerede derivater af 1-methyl-5-p-toluoylpyrrol-2-acetamid i de afprøvede 5 doser og i sammenligning med kontrolprodukterne. Specielt hvad angår antiinflammatorisk virkning, hæmmedes betændelse i mere end 24 timer i den carragenin-inducerede ødem-test. Den lave toxicitet af de ovennævnte derivater giver dem en høj terapeutisk værdi: 10 faktisk vil det bemærkes, at værdierne for akut toxicitet (tabel X) er flere størrelsesordener højere end værdierne for opnåelsen af farmakologisk virksomme doser. Desuden er det interessant at iagttage, at den ulcerogene virkning er moderat, hvad angår antallet 15 af gastriske læsioner og læsionsgraden (tabel IX) i modsætning til antiinflammatoriske midler i almindelighed, som giver en udpræget ulcerogen virkning. Indgivelse til sunde dyr i de doser og på de måder, som er anvendt i forsøgene, bevirkede ingen drab i det lange 20 eller korte tidsrum og heller ingen synlige tegn på toxiske virkninger. De i tabellerne IV-VIII angivne resultater viser den terapeutiske interesse, som de omhandlede forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen besidder.

De patienter, som har behov for en antiinflammatorisk, analgetisk, antipyretisk og antisekretiv farmaceutisk komposition vil få indgivet oralt eller parenteralt en terapeutisk effektiv mængde af en forbindelse med den almene formel I.

Den oralt eller parenteralt indgivne dosis 30 af en forbindelse med den almene formel I vil almindeligvis ligge mellem ca. 2 og ca. 15 mg/kg legemsvægt/dag, selvom større eller mindre doser kan administreres af lægen under hensyn til patientens alder, vægt og almindelige tilstand, og under anvendelse af fornuftig 35 professionel bedømmelse.

I praksis administreres forbindelserne oralt eller parenteralt i en hvilken som helst af de sædvanlige farmaceutiske former, der fremstilles ved konven-

tionelle fremgangsmåder, som er velkendte for de med farmaceutisk teknologi fortrolige fagfolk. Disse former omfatter faste og flydende enheds-dosisformer, såsom tabletter, kapsler, suppositorier, opløsninger, safter 5 og lignende såvel som injicerbare former, såsom sterile opløsninger til ampuller og medicinglas. I det følgende angives nogle eksempler på kompositioner, som er egnede for oral eller parenteral indgivelse.

Farmaceutiske kompositioner.

10 (1) Kapsel

Hver kapsel indeholder:

aktivt princip 200 mg

exipienter:

stivelse 48 mg

15 lactose 143 mg

magnesiumstearat 1,5 mg

natriumlaurylsulfat 0,2 mg

(2) Hætteglas med injektionsvæske (3 ml)

Hvert hætteglas indeholder:

20 aktivt princip 175 mg

exipienter:

propylenglycol 250 mg

natriummetabisulfit 9 mg

natriumhydroxid 3,6 mg

25 lidocain-hydrochlorid 10 mg

sterilt dobbeltdestilleret vand op til 3 ml

(3) Suppositorium

Hvert suppositorium indeholder:

aktivt princip 200 mg

30 exipienter:

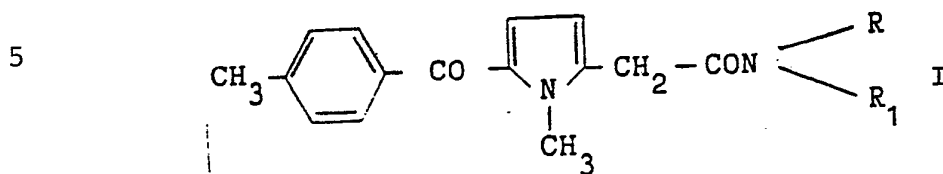
blanding af triglycerider af

vegetabiliske, mættede, fede syrer 750 mg

polysorbat 250 mg

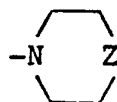
P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af pyrroledikesyreamider med den almene formel I



hvor

R sammen med det nitrogenatom, hvortil den er knyttet, og R₁ danner en mættet heterocyclisk ring med formelen

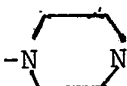


15 hvor Z betyder O, eller NR₂, hvori R₂ betyder H, CH₃ eller C₂H₅, eller

hvor

R betyder H, og

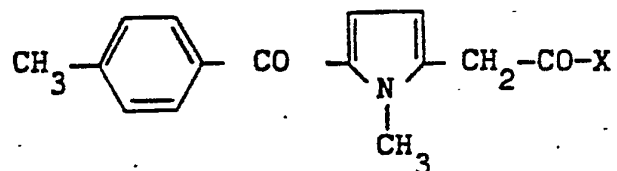
20 R₁ betyder en methylgruppe substitueret med COOR₃, hvor R₃ betyder H, CH₃, C₂H₅, cycloalkyl med fra 4 til 6 carbonatomer, phenyl, alkoxy substitueret phenyl, hvor alkoxy har 1-3 carbonatomer, eller alkylphenyl hvori alkyl har 1-3 carbonatomer, eller en methylaminogruppe, hvori methylgruppen er substitueret med COR₄-gruppe, hvor

R₄ betyder  N-R₅, hvori R₅ er en

30 alkylgruppe med fra 1 til 3 carbonatomer, eller en phenylgruppe, der er substitueret med en carboxylgruppe eller ester deraf med en alkohol indeholdende fra 1 til 3 carbonatomer, eller farmakologisk acceptable salte deraf,

k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en amin med den almene formel NHRR_1 , hvor R og R_1 har de ovenfor angivne betydninger, idet NHRR_1 dog ikke er glycin, med et aktivt derivat af l-methyl-5-p-toluoyl-pyrrol-2-eddikesyre med den almene formel

5



10 hvor X er en aktiverende gruppe, der er egnet til at fremme dannelsen af en amidbinding med de før angivne aminer, ved en temperatur mellem ca. 0°C og 35°C i nærværelse af et aprotisk eller protisk opløsningsmiddel alt efter arten af den aktiverende gruppe, hvorpå man eventuelt, såfremt det dannede produkt indeholder en
15 COOR_3 -gruppe, hvor R_3 har den før angivne betydning bortset fra $\text{R}_3 = \text{H}$, hydrolyserer produktet til frigørelse af den tilsvarende syre, og eventuelt forestrer den således dannede syre med en forbindelse med formlen $\text{R}_3'\text{OH}$,
20 hvor R_3' har den samme betydning som R_3 defineret ovenfor bortset fra hydrogen, og eventuelt omsætter den opnåede forbindelse med formlen I med en farmakologisk acceptabel syre eller base til opnåelse af et farmakologisk acceptabelt salt deraf.

25 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at X er et halogenatom, fortrinsvis et chloratom.

3 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at X betyder gruppen
30 $-\text{O}-\text{C}-\text{NH}-\text{R}_6$, hvor R_6 og R_7 er alkylgrupper med fra 1 til 3 carbonatomer eller cycloalkylgrupper med 5 eller 6 carbonatomer, navnlig cyclohexyl.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at X betyder gruppen

37



5. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g-
n e t ved, at der anvendes en katalysator fra gruppen
5 bestående af p-toluensulfonsyre og 4-dimethylaminopyri-
din.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g-
n e t ved, at der anvendes en katalysator fra gruppen beståen-
de af natrium- og magnesiummethylat.

10

15

20

25

30

35