



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 915 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 207/34  
A 61 K 31/40

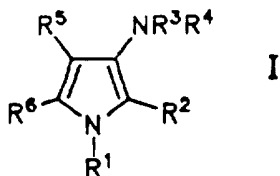
## DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

21)	DD C 07 D / 338 226 2	(22)	17.11.89	(44)	19.03.92
71)	siehe (73)				
72)	Liebscher, Jürgen, Doz. Dr. sc. nat. Dipl.-Gwl., DE; Knoll, Alexander, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., SU; Uschmajew, Alexej, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., SU; Rolfs, Andreas, Dipl.-Lebensm.-Chem., DE; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE; Faust, Gottfried, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE; Morgenstern, Eveline, Dr. rer. nat. Dipl.-Biol., DE; Scharfenberg, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE				
73)	Arzneimittelwerk Dresden GmbH, O - 8122 Radebeul, DE				
54)	Verfahren zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen 3-Aminopyrrolen				

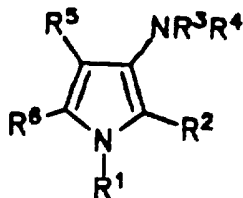
(55) Antikonvulsivum; Analgetikum; Arzneimittel;  
3-Aminopyrrole; ZNS-Wirksamkeit; Herstellung;  
Cyclisierung; Trimethiniumsalze

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen 3-Aminopyrrolen der allgemeinen Formel I, die größtenteils neu sind und antikonvulsive beziehungsweise analgetische Eigenschaften besitzen. Die Erfindung verfolgt das Ziel, größtenteils neue pharmakologisch wirksamen 3-Aminopyrrole, insbesondere solche mit in dieser Stoffklasse bisher unbekanntem antikonvulsiven oder analgetischen Eigenschaften zu entwickeln. Erfindungsgemäß werden pharmakologisch wirksame 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I durch Cyclisierung von Trimethiniumsalzen erhalten. Die Verbindungen besitzen ausgesprochene antikonvulsive und auch analgetische Wirkung. Formel I



**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen 3-Aminopyrrolen der allgemeinen Formel I,



in der

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, ein unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, ein Acyl, Alkoxy-carbonyl, ein N-un-, N-mono- oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder ein Amino-thiocarbonyl,

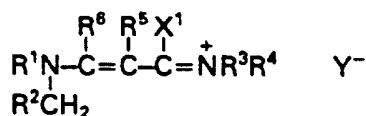
R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Formyl, Acyl, Oxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, ein N-un-, N-mono- oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder Amino-thiocarbonyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, eine Cyano- oder Nitrogruppe,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

R<sup>4</sup> gleich oder verschieden von R<sup>3</sup> für substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen für eine Alkylbrücke, die auch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff als Ringatome enthalten kann,

R<sup>5</sup> für einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen für eine Alkylbrücke und R<sup>6</sup> für Wasserstoff, einen Alkyl oder Arylrest oder ein Halogen steht, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Trimethiniumsalz der allgemeinen Formel II,



II

mit der für R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> beziehungsweise R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> beziehungsweise R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup> erklärten Bedeutung und in der X<sup>1</sup> für eine Abgangsgruppe, beispielsweise für ein Halogen, die

Trifloxygruppe, eine Alkoxygruppe, eine Aminogruppe oder, soweit nicht, wenn R<sup>1</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoff und NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> Morpholino bedeuten, R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> Methoxycarbonyl und Phenyl,

Ethoxycarbonyl und Phenyl, Methoxycarbonyl und p-Chlorphenyl, Methoxycarbonyl und p-Tolyl, Ethoxycarbonyl und p-Tolyl beziehungsweise Methoxycarbonyl und p-Anisyl darstellen, X<sup>1</sup> für eine Alkylmercaptogruppe und Y<sup>-</sup> für ein Säurerestanion, wie beispielsweise ein Halogenid, Perchlorat,

ein Alkylsulfat, ein Sulfonat, Sulfat, Tetrafluoro- oder Tetraarylborat oder Pikrat steht, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base cyclisiert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Base beispielsweise ein Amin, ein Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder -hydrid, ein Alkalicarbonat oder ein Metallamid verwendet wird.

**Anwendungsgebiet der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen 3-Aminopyrrolen. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen und chemischen Industrie sowie in der Humanmedizin einsetzbar.

**Charakteristik des bekannten Standes der Technik**

Eine antikonvulsive Wirkung an 3-Aminopyrrolen ist bisher nicht bekannt. Es ist beschrieben, daß 3-Aminopyrrole, die in 4-Stellung Aminocarbonyl- (DE 2605419) oder Carbonylgruppen (US 4 198 502) tragen als ZNF-wirksame Substanzen eingestuft wurden. Diese Wirkung ist konkret als sedierend und analgetisch benannt aber durch keinerlei Testergebnisse belegt. Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte durch Modifizierung von Aminopyrrol-derivaten, die ihrerseits aus  $\alpha$ -Aminonitrilen und  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen gewonnen (DE 2605419, DE 2439284, DE 2462967, DE 2462966, DE 2462963, GB 1492663,

US 4 198 502). Sochs Vertreter von 3-Morpholino-4-arylpyrrolcarbonsäureestern mit einem stark eingegrenzten Substituentenmuster sind durch Cyclisierung von 3-Alkoxy-carbonylmethylamino-2-arylthioacrylsäuremorpholiden hergestellt worden (A. Knoll, J. Liebscher: Khim. Geterotsikl. Soedin. 1985, 628). Über eine pharmakologische Wirkung derartiger Verbindungen ist bisher nichts bekannt. 3-Amino-4-arylpyrrole, deren Aminogruppe unsubstituiert ist, wurden durch Reduktion zugehöriger 3-Nitropyrrole gewonnen (J. M. Tedder, B. Webster: J. Chem. Soc. 1960, 3270). 3-Amino-2,4-diphenylpyrrol entsteht bei der Kondensation von Phenacylamin mit sich selbst (S. Gabriel: Ber. dtsh. Chem. Ges. 41 [1908] 1127).

Die bekannten Verfahren beschreiben keine an der Aminogruppe substituierten 3-Amino-4-arylpyrrole, die eine antikonvulsive Wirkung besitzt. Die Substituentenvariabilität der bekannten Verfahren ist stark eingeschränkt. Die bekannten Antikonvulsiva besitzen den Nachteil von unerwünschten Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität).

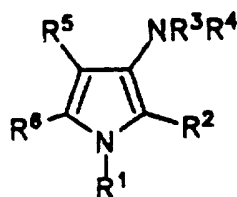
### Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein Verfahren zu entwickeln, daß es gestattet, pharmakologisch wirksame 3-Aminopyrrole mit in dieser Stoffklasse bisher nicht bekannten Eigenschaften zugänglich zu machen.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen 3-Aminopyrrolen mit bisher in dieser Stoffklasse nicht bekannten Eigenschaften, insbesondere mit antikonvulsiver oder analgetischer Wirkung. Dabei wird angestrebt, geringere Nebenwirkungen, z. B. eine geringere Neurotoxizität, zu erreichen als bei den derzeitig üblichen Antikonvulsiva.

Erfindungsgemäß, wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß pharmakologisch wirksame 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I,



in der

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, ein unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, ein Acyl, Alkoxy-carbonyl, ein N-un-, N-mono- oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder ein Amino-thiocarbonyl,

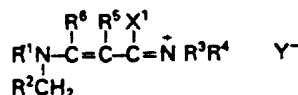
R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Formyl, Acyl, Oxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, ein N-un-, N-mono- oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder Amino-thiocarbonyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, eine Cyano- oder Nitrogruppe,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest,

R<sup>4</sup> gleich oder verschieden von R<sup>3</sup> für substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest oder R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen für eine Alkylbrücke, die auch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff als Ringatome enthalten kann,

R<sup>5</sup> für einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen für eine Alkylbrücke und R<sup>6</sup> für Wasserstoff, einen Alkyl oder Arylrest oder ein Halogen steht, hergestellt werden durch Cyclisierung eines Trimethiniumsalzes der allgemeinen Formel II,



II

mit der für R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> beziehungsweise R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> beziehungsweise R<sup>5</sup>/R<sup>6</sup> erklärten Bedeutung und in der X<sup>1</sup> für eine Abgangsgruppe, beispielsweise für ein Halogen, die Trifloxygruppe, eine Alkoxygruppe, eine Aminogruppe oder, soweit nicht, wenn R<sup>1</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoff und NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> Morpholino bedeuten, R<sup>2</sup> und R<sup>5</sup> Methoxycarbonyl und Phenyl, Ethoxycarbonyl und Phenyl, Methoxycarbonyl und p-Chlorphenyl, Methoxycarbonyl und p-Tolyl, Ethoxycarbonyl und p-Tolyl beziehungsweise Methoxycarbonyl und p-Anisyl darstellen, X<sup>1</sup> für eine Alkylmercaptogruppe und Y<sup>-</sup> für ein Säurerestanion, wie beispielsweise ein Halogenid, Perchlorat, ein Alkylsulfat, ein Sulfonat, Sulfat, Tetrafluoro- oder Tetraarylborat oder Pikrat steht, vorzugsweise in Gegenwart einer Base, beispielsweise eines Amins, eines Alkali- oder Erdalkalihydroxids oder -hydrids, eines Alkalicarbonats oder eines Metallamids.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bis auf den 4-(p-Chlorphenyl)-3-morpholinopyrrol-2-carbonsäuremethylester, den 3-Morpholino-4-phenylpyrrol-2-carbonsäuremethylester und -ethylester, den 3-Morpholino-4-(p-tolyl)-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und -ethylester sowie den 4-(p-Anisyl)-3-morpholinopyrrol-2-carbonsäuremethylester neu. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen im Test in verschiedenen Krampfmodellen eine hohe antikonvulsive Wirkung, zeichnen sich durch geringe Toxizität und vor allem einen wesentlich höheren protektiven Index aus, als derzeit bekannte

handelsübliche Antikonvulsiva. Die antikonvulsive Wirkung ist überraschend, da bisher generell bei 3-Aminopyrrolen keine solche Wirkung beschrieben ist. Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Granulate oder Lösungen unter Verwendung inerter, nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel.

Die Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel II lassen sich beispielsweise aus entsprechenden Aminoacrylsäureamiden oder -thioamiden durch Alkylierung (J. Liebscher, A. Knoll: Z. Chem. 27, 8 [1987], Khim. Geterots. Soedin. 1985, 628) oder Chlorierung (J. Liebscher: Synthesis 1979, 241) herstellen. Die Erfindung soll nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen erläutert werden.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

##### Synthese von pharmakologisch wirksamen 3-Aminopyrrolen der allgemeinen Formel I

Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten pharmakologisch wirksamen 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

##### Variante A

10 mmol Trimethiniumsalz der allgemeinen Formel II mit  $X^1 = \text{Methylmercapto}$  und  $Y^- = \text{I}^-$  werden mit 10 ml Ethanol und einer Lösung von 0,4 g Natrium in 5 ml Ethanol versetzt. Es wird 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird unter Kühlung mit Eisessig abgestumpft und mit wenig Wasser verdünnt. Das Endprodukt der allgemeinen Formel I wird abgesaugt und umkristallisiert.

Formel I wird abgesaugt und umkristallisiert.

##### Variante B

Eine Lösung von 10 mmol eines Trimethiniumsalzes der allgemeinen Formel II mit  $X^1 = \text{Cl}$  und  $Y^- = \text{Chlorid}$  in 11 ml Ethanol wird mit 1 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undecen versetzt und 15 Minuten auf 50°C erwärmt. Das beim Abkühlen ausfallende 3-Aminopyrrol der allgemeinen Formel I wird abgesaugt, mit etwas Wasser gewaschen und umkristallisiert.

##### Variante C

Eine Lösung von 10 mmol Trimethiniumsalz der allgemeinen Formel II mit  $X^1 = \text{Oethyl}$  und  $Y^- = \text{BF}_4^-$  in 10 ml Acetonitril wird mit 1 g Kaliumcarbonat versetzt und 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung unter Kühlung mit verdünnter Salzsäure neutralisiert. Es wird abgesaugt und umkristallisiert.

##### Variante D

Eine Lösung von 10 mmol Trimethiniumsalz der allgemeinen Formel II mit  $X^1 = \text{Cl}$  und  $Y^- = \text{Perchlorat}$  in 10 ml Pyridin wird 15 Minuten auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, das Endprodukt der allgemeinen Formel I abgesaugt und umkristallisiert.

Tabelle 1: Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I

Lfd. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Schmp. °C	Ausb./ Variante %
I-1	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	136-137 (Methanol)	77/A
I-2	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	179-181 (Methanol)	62/B
I-3	H	COOH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	130-138 (Zers.) (n-Propanol)	41/C
I-4	H	COONa	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	188-200 (Zers.) (Wasser)	48/D*
I-5	H	CONHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	269-270 (Acetonitril)	42/A
I-6	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Öl	76/A
I-7	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	86-88 (Methanol)	64/A
I-8	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	112-114 (Methanol)	66/A
I-9	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	97-98 (Methanol)	39/A
I-10	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	4-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	118-120 (Benzin)	58/A
I-11	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		3-CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	159-160 (Methanol)	64/A
I-12	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		4-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	167-168 (Ethanol)	59/A
I-13	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	181-182 (Methanol)	67

\* Durch Versetzen des entstandenen Niederschlages mit Ethanol/NaOH.



Fortsetzung der Tabelle 1

Lfd. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Schmp. °C	Ausb./ Variante %
I-14	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	192-193 (Methanol)	45/C
I-15	H	COCl <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	172-173 (Methanol)	74/A
I-16	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	122-123,5 (Acetonitril)	77/A
I-17	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	168-169 (Methanol)	70/A
I-18	H	CO <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	176-177 (Methanol)	64/A
I-19	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	181-183 (Methanol)	48/A
I-20	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		3,4-(CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	182-183 (Acetonitril)	79/A
I-21	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	192-194 (Ethanol)	94/A
I-22	H	CHO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	208-210 (Methanol)	73/A
I-23	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCO-fur-2-yl		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	234-236 (Acetonitril)	76/A

**Beispiel 2****Bestimmung des Schutzes gegen den maximalen Elektrokrampf (MEK)**

Durch elektrische Reizung der Vorderpfoten mit einem TUR-Reizstromgerät, Typ RS 12 (Impulsfrequenz 35 Hz, Impulsbreite 20 ms, Tastverhältnis 1:1, Gruppendauer zwischen 40 und 600 ms, Stromstärke der Rechteckimpulse 50 mA) wird bei Mäusen mit einem Gewicht von 18-22 g KM ein Streckkrampf der Hinterextremitäten ausgelöst.

Antikonvulsiva schützen die Tiere vor dem maximalen Elektrokrampf.

Ergebnisse:

Verbindung I-14: bei i. p.-Gabe:  $E_{D50} = 3,9 \cdot 10^{-8}$  mol/kg  
bei p. o.-Gabe:  $E_{D50} = 4,5 \cdot 10^{-8}$  mol/kg

Verbindung I-8: bei i. p.-Gabe:  $5 \cdot 10^{-4}$  mol/kg: 70%

Vergleichswerte: „Carbamazepin“: Bei i. p.-Gabe:  $L_{D50} = 4,3 \cdot 10^{-6}$  mol/kg

**Beispiel 3****Bestimmung der Wirkung im pentetrazolinduzierten Krampf**

Durch intravenöse Injektion in die Schwanzvene von Mäusen (18-22 g KM) tritt sofort ein Streckkrampf der Hinterextremitäten auf. Die Unterdrückung dieses Krampfbildes gilt als Kriterium für einen antikonvulsiven Effekt der geprüften Substanzen.

Ergebnisse:

Verbindung I-14: bei i. p.-Gabe:  $E_{D50} = 4,5 \cdot 10^{-8}$  mol/kg  
bei p. o.-Gabe:  $E_{D50} = 1,5 \cdot 10^{-4}$  mol/kg

**Beispiel 4****Bestimmung der Krampfschwelle**

Durch Infusion von 100 mg/kg Pentetrazol

(Infusionsgeschwindigkeit von 36 ml/h) über die Schwanzvene treten als erstes klonische Krämpfe (myoclonische Zuckungen) bei Mäusen 618-22 g KM auf. Die Verlängerung der Infusionsdauer (in s) bis zum Auftreten der Krämpfe im Vergleich zu Kontrolltieren gilt als Erhöhung der Pentetrazolkrampfschwelle und somit als antikonvulsiver Effekt der geprüften Substanzen.

Ergebnisse:

Verbindung I-9: i. p. bei  $5 \cdot 10^{-4}$  mol/kg: 20,4% Erhöhung der Krampfschwelle

Verbindung I-7: i. p. bei  $5 \cdot 10^{-4}$  mol/kg: 19,4% Erhöhung

**Beispiel 5****Bestimmung der orientierenden letalen Dosis**

Mäuse (18-22 g KM) erhalten die zu prüfenden Substanzen in Dosierungen von  $5 \cdot 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  und  $5 \cdot 10^{-3}$  mol/kg KM. 24 Stunden post applicationem wird die Letalität der Tiere bestimmt.

Ergebnisse:

Verbindung I-4: oLD größer als  $5 \cdot 10^{-3}$  mol/kg

Verbindung I-14: oLD größer als  $5 \cdot 10^{-3}$  mol/kg

**Beispiel 6****Bestimmung der analgetischen Wirkung mit dem Hot Plate Test**

Mäuse (18-22 g KM) werden 30 min nach Gabe der Testsubstanzen auf die Heizplatte (hot plate) von 56°C gesetzt, und es wird die Reaktionszeit auf diesen thermischen Schmerzreiz bestimmt. Eine Verlängerung der Reaktionszeit von substanzbehandelten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren wird als analgetischer Effekt gewertet.



**Ergebnisse:**  
Verbindung I-2: p. o. bei  $10^{-3}$  mol/kg: 90% Hemmung (30 min p. a.)  
**Vergleichswert:**  
Analgin 55% Hemmung

**Beispiel 7**

**Bestimmung der analgetischen Wirkung mit dem Essigsäure-writhing Test**

Durch i. p. Gabe von 0,6%iger Essigsäure werden bei Mäusen (18–22 g KM) Baudeckenkrämpfe (writhings) ausgelöst. Als Maß für die Wirkstärke einer Substanz dient die Reduktion der Zahl der writhing-Reaktionen behandelter Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe. Neben analgetisch wirksamen Verbindungen senken auch verschiedene ZNS-wirksame Verbindungen die writhings.

**Ergebnisse:**  
Verbindung I-2: p. o. bei  $10^{-3}$  mol/kg 71,3% Hemmung  
Verbindung I-4: p. o. bei  $10^{-3}$  mol/kg 84,2% Hemmung  
                  bei  $10^{-4}$  mol/kg 50,2% Hemmung  
**Vergleichswert:**  
Analgin: p. o. bei  $10^{-4}$  mol/kg 50% Hemmung

**Beispiel 8**

**Bestimmung der Neurotoxizität mit dem Drehstabmodell**

Trainierte Mäuse (18–22 g KM) werden nach Substanzapplikation für 1 min auf den Drehstab (5 Umdrehungen/min) gesetzt. Als Maß für eine Substanzwirkung gilt das vorzeitige Herunterfallen vom Drehstab. Der protektive Index ergibt sich als Quotient von  $TD_{50}/ED_{50}$  MEK.

**Ergebnis:**  
Verbindung I-14:  $TD_{50} = 1,4 \cdot 10^{-3}$  mol/kg; protektiver Index = 36  
**Vergleichswert:**  
Carbamazipin:  $TD_{50} 2,2 \cdot 10^{-4}$  mol/kg  
Protektiver Index = 5,1

**Beispiel 9**

**Applikationsformen**

Für die Applikation werden unter anderem folgende Rezepturen vorgeschlagen:

**Kapseln**

3-Aminopyrrol der allgemeinen Formel I wird in der erforderlichen Menge in Polyethylenglykol suspendiert und in eine Gelatinemischung der Zusammensetzung

Gelatine	1 Gewichtsteil
Glycerol	5 Gewichtsteile
Wasser	2 Gewichtsteile

eingearbeitet.

**Kapseln**

Es wird eine Mischung mit folgenden Bestandteilen hergestellt:

Lactose	5 Gewichtsteile
Kartoffelstärke	5 Gewichtsteile
Magnesiumstearat	1 Gewichtsteil

Diesem Gemisch wird die entsprechende Menge der Substanz der allgemeinen Formel I zugesetzt.

Die vorgenannten Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie einzuschränken. Es sind weitere Zubereitungen als Dragees, Tabletten, Lutschbonbons, Granulat, Pulver, wäßrige Suspension, Sirup und dergleichen möglich.

