



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 916 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
C 07 D 413/04
C 07 D 405/14
C 07 D 401/04
A 61 K 31/395

DEUTSCHES PATENTAMT

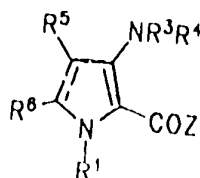
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D ' 340 206 7 (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 Raddeburg, DE

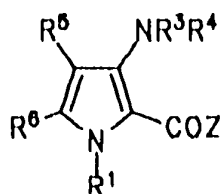
(54) Verfahren zur Herstellung von 3-Aminopyrrolcarbonsäurederivaten

(55) 3-Aminopyrrolcarbonsäurederivate; Synthese;
ZNS-wirksame Verbindungen; Antikonvulsiva; Analgetika
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Aminopyrrolcarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I, die größtenteils neu sind und bisher in dieser Stoffklasse unbekannte pharmakologische Eigenschaften, insbesondere antikonvulsive beziehungsweise analgetische Wirkung, besitzen. Die Erfindung verfolgt das Ziel, größtenteils neue 3-Aminopyrrolcarbonsäurederivate, insbesondere solche mit in dieser Stoffklasse bisher unbekannten antikonvulsiven oder analgetischen Eigenschaften zu entwickeln. Erfindungsgemäß werden 3-Aminopyrrolcarbonsäurederivate der allgemeinen Formel I durch Umsetzung von Pyrrolcarbonsäurederivaten mit nucleophilen Reagenzien oder Alkylierungsmitteln erhalten. Die Verbindungen besitzen ausgesprochene antikonvulsive und auch analgetische Wirkung. Formel I



Patentansprüche:

Verfahren zur Herstellung von 3-Aminopyrrolcarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I,



I

in der

R¹ für Wasserstoff, ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, ein unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, ein Acyl, Alkoxycarbonyl, ein N-un-, N-mono- oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder ein Aminothiocarbonyl,

Z für eine Hydroxy-, eine O-Metall-, eine Alkoxy-, Aryloxy-, eine unsubstituierte oder substituierte Aminogruppe, eine Alkylthio- oder eine Arylthiogruppe,

R³ für Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Heterarylrest

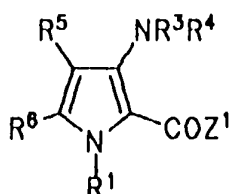
R⁴ gleich oder verschieden von R³ für substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

oder

R³ und R⁴ zusammen für eine Alkylbrücke, die auch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff als Ringatome enthalten kann,

R⁵ für einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

oder R⁵ und R⁶ zusammen für eine Alkylbrücke und R⁶ für Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest oder ein Halogen steht, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Pyrrolcarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II,



II

mit der für R¹, R², R³, R⁴ beziehungsweise R³/R⁴, R⁵ und R⁶ beziehungsweise R⁵/R⁶ erklärten Bedeutung und in der Z¹ verschieden von Z für eine Abgangsgruppe, wie beispielsweise eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Alkylthiogruppe oder ein Halogen, oder für OMetall oder OAmmonium mit einem nucleophilen Reagenz der allgemeinen Formel III

ZH

III

mit der für Z erklärten Bedeutung

oder, soweit in den 3-Aminopyrrolcarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I Z für RO mit R gleich Alkyl oder substituiertes Alkyl steht und in dem Pyrrolcarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II Z¹ Hydroxy, OMetall oder OAmmonium bedeutet, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel IV

R-X

IV

mit der für R erklärten Bedeutung und in der X für eine Abgangsgruppe, beispielsweise ein Halogen, ein Sulfonat, ein Alkylsulfat, ein Triflat oder eine Diazogruppe steht, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure oder Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels umgesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Aminopyrrolcarbonsäurederivaten. 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 ZNS-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 Aminopyrrolderivaten, die ihrerseits aus α -Dicarbonylverbindungen gewonnen wurden (DE 2605419, DE 2439284, DE 2462967, DE 2462968, DE 2462963, GB 1492663, US 4 198 502). Sechs Vertreter von 3-Morpholino-4-arylpyrrolcarbonsäureestern mit einem stark eingegrenzten Substituentenmuster sind durch Cyclisierung von 3-Alkoxycarbonylmethylamino-2-arylthioacrylsäuremorpholiden hergestellt worden (A. Knoll, J. Liebscher: *Khim. Geterotsikl. Soodin.* 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. dtsch. Chem. Ges.* 41 [1908] 1127).

Die bekannten Verfahren beschreiben keine an der Aminogruppe substituierten 3-Amino-4-arylpyrrole, die eine antikonvulsive Wirkung besitzen. Die Substituentenvariabilität der bekannten Verfahren ist stark eingeschränkt.

Die bekannten Antikonvulsiva besitzen den Nachteil von unerwünschten Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität).

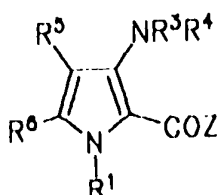
Ziel der Erfindung

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

Darlegung des Wesens der Erfindung

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

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß 3-Aminopyrrolcarbonsäurederivate der allgemeinen Formel I,



I

in der

R¹ für Wasserstoff, ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, ein unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, ein Acyl, Alkoxycarbonyl, ein N-un-, N-mono- oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder ein Aminothiocarbonyl,

Z für eine Hydroxy-, eine O-Metall-, eine Alkoxy-, Aryloxy-, eine unsubstituierte oder substituierte Aminogruppe, eine Alkylthio- oder eine Arylthiogruppe,

R² für Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

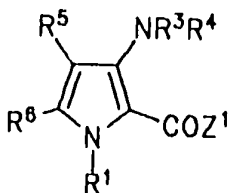
R⁴ gleich oder verschieden von R³ für substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

oder R³ und R⁴ zusammen für eine Alkylbrücke, die auch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff als Ringatome enthalten kann,

R⁵ für einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

oder R⁵ und R⁶ zusammen für eine Alkylbrücke und R⁶ für Wasserstoff, einen Alkyl- oder Arylrest oder ein Halogen steht,

hergestellt werden durch Umsetzung eines Pyrrolcarbonsäurederivats der allgemeinen Formel II



II

mit der für R¹, R², R³, R⁴ beziehungsweise R³/R⁴, R⁵ und R⁶ beziehungsweise R⁵/R⁶ erklärten Bedeutung und in der Z¹ verschieden von Z für eine Abgangsgruppe, wie beispielsweise eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-, Acyloxy- oder Alkylthiogruppe oder ein Halogen, oder für OMetall oder OAmmonium steht, mit einem nucleophilen Reagenz der allgemeinen Formel III

ZH

III

mit der für Z erklärten Bedeutung oder mit einem Salz eines Nucleophils der allgemeinen Formel III oder, soweit in den 3-Aminopyrrolcarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I Z für OR mit R gleich Alkyl oder substituiertes Alkyl steht und in dem Pyrrolcarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II Z¹ OMetall, OAmmonium oder OH bedeutet, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel IV

R-X

IV

mit der für R erklärten Bedeutung und in der X für eine Abgangsgruppe, beispielsweise ein Halogen, ein Sulfonat, ein Alkylsulfat, ein Triflat oder eine Diazogruppe steht, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure, beispielsweise Schwefelsäure, einer Sulfonsäure, Phosphorsäure, Aluminiumchlorid oder Chlorwasserstoff, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, beispielsweise einem Alkalialkoholat, einem Alkalihydrid, einem Amin, einem Alkalicarbonat oder einem Alkalihydroxid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels umgesetzt wird.

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-carbonsäuremethyl 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 inerte, nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel.

Pyrrolcarbonsäurederivate der allgemeinen Formel II lassen sich in bekannter Weise, beispielsweise durch Cyclisierung von 3-Carbalkoxymethylamino-acrylsäurethioamiden, herstellen (J. Liebscher, A. Knoll: *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1985, 628). Die Erfindung soll nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Synthese von 3-Aminopyrrolcarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel I

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

Variante A

10mmol Pyrrolcarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II (Z¹ = OH) werden in 50mmol des nucleophilen Reagenzes der allgemeinen Formel III (Z = MethylO) und 2mmol konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Es wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen, abgesaugt und umkristallisiert.

Variante B

10mmol Pyrrolcarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II (Z¹ = OMethyl) werden mit 0,1 mol nucleophilem Reagenz der allgemeinen Formel III (Y = EthylO) und 0,5g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Es wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird auf Eis gegossen. Das Endprodukt der allgemeinen Formel I wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante C

10mmol Pyrrolcarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II (Z = Cl) werden tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 10mmol nucleophilem Reagenz der allgemeinen Formel III (Z = BenzylO) in 10ml Pyridin gegeben. Es wird 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach 5 Stunden wird auf Eis gegossen, mit Salzsäure neutralisiert, abgesaugt und umkristallisiert.

Variante D

Eine Mischung von 10mmol Pyrrolcarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II (Z¹ = EthylO), 20ml Ethanol und 8ml 2N Natronlauge (entspricht der deprotonierten Form des nucleophilen Reagenzes der allgemeinen Formel III mit Z = OH) wird 2 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten kristallisiert das Endprodukt der allgemeinen Formel I mit Z = ONa aus. Dieses wird abgesaugt. Es kann durch Zugabe von Salzsäure zu einer ethanolisch-wäßrigen Lösung in die zugehörige freie Säure der allgemeinen Formel I mit Z = OH überführt werden.

Variante E

Eine Lösung von 10mmol Pyrrolcarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II (Z¹ = MethylO) in 10ml Ethanol wird mit 12mmol des nucleophilen Reagenzes der allgemeinen Formel versetzt und 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit wenig Wasser verdünnt, abgesaugt und umkristallisiert.

Variante F

Mischung von 10mmol Pyrrolcarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II ($Y^1 = \text{ONa}$), 10mmol Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel III und 1mmol Methyltriocetylammmoniumchlorid wird unter kräftigem Rühren 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und umkristallisiert.

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

Lfd. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Schmp. °C	Ausb./ Variante %
I-1	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	136-137 (Methanol)	72/A
I-2	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		C ₆ H ₅	H	179-181 (Methanol)	76/A
I-3	H	COOH	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		C ₆ H ₅	H	130-138 (Zers.) (n-Propanol)	47/D
I-4	H	COONa	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		C ₆ H ₅	H	188-200 (Zers.) (Wasser)	53/D
I-5	H	CONHC ₆ H ₅	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		C ₆ H ₅	H	269-270 (Acetonitril)	68/E
I-6	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₄		C ₆ H ₅	H	Öl	59/A
I-7	CH ₃	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		C ₆ H ₅	H	86-88 (Methanol)	77/A
I-9	CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		C ₆ H ₅	H	97-98 (Methanol)	62/A
I-10	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃		4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	118-120 (Benzin)	81/B
I-11	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		3-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	159-160 (Methanol)	66/A
I-13	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		4-FC ₆ H ₄	H	181-182 (Methanol)	71/A
I-14	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		4-ClC ₆ H ₄	H	192-193 (Methanol)	75/A
I-16	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃		4-ClC ₆ H ₄	H	122-123,5 (Acetonitril)	63/A
I-17	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		3-BrC ₆ H ₄	H	168-169 (Methanol)	73/A
I-18	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		4-BrC ₆ H ₄	H	176-177 (Methanol)	69/A
I-19	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄	H	181-183 (Methanol)	52/A
I-20	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		3,4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	H	182-183 (Acetonitril)	57/A
I-21	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	C ₆ H ₅		(CH ₂) ₄	192-194 (Ethanol)	67/B
I-23	H	CO ₂ CH ₃	(CH ₂ CH ₂) ₂ NCO fur-2-yl		4-ClC ₆ H ₄	H	234-236 (Acetonitril)	36/C

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

Durch elektrische Reizung der Vorderpfoten mit einem TUR-Reizstromgerät, Typ RS 12 (Impulsfrequenz 35Hz, Impulsbreite 20ms, Tastverhältnis 1:1, Gruppendauer zwischen 400 und 600ms, Stromstärke der Rechteckimpulse 50mA) wird bei Mäusen mit einem Gewicht von 18-22g KM ein Streckkrampf der Hinterextremitäten ausgelöst.

Antikonvulsiva schützen die Tiere vor dem maximalen Elektrokrampf.

Ergebnisse:

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

bei p.o.-Gabe: $E_{D50} = 4,5 \cdot 10^{-5}$ mol/kg

Verbindung I- 6: bei i.p.-Gabe: $5 \cdot 10^{-4}$ mol/kg; 70%

Vergleichswerte: „Carbamazepin“: bei i.p.-Gabe: $E_{D50} = 4,3 \cdot 10^{-5}$ mol/kg

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

Durch intravenöse Injektion in die Schwanzvene von Mäusen (18-22g 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: $E_{D50} = 4,5 \cdot 10^{-5}$ 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 (18–22 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) Bauchdeckenkrämpfe (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:

Carbamazepin: $TD_{50} 2,2 \cdot 10^{-4}$ 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.