

Aus den Vorträgen:

# Ein Chinazolon-Derivat mit starker antikonvulsiver Wirksamkeit

Karl-Heinz Boltze, Dietrich Lorenz und Maria Rüberg-Schweer,  
Köln-Mülheim

Unter den Verbindungen der Chinazolon-Reihe zeichnet sich 2-( $\beta$ -[Pyridyl-(2)]-äthanyl)-3-(2-methylphenyl)-chinazolinon-(4) (Versuchsbezeichnung B 169) durch besonders starke antikonvulsive Wirksamkeit aus.

Beim maximalen Elektroschock an der Maus betrug nach einmaliger oraler Gabe die  $DE_{50}$   $14,5^{+6.7}_{-4.6}$  mg/kg. Damit ist B 169 ebenso wirksam wie Phenobarbital, Phenytoin und Phenacemid, deutlich wirksamer als Primidon und etwa doppelt so wirksam wie Phenylchloracetylharnstoff, Methsuximid und N-(4-Sulfamoylphenyl)-butansultam-(1.4).

Beim Cardiazolschock an der Maus betrug die  $DE_{50}$   $145^{+18}_{-13}$  mg/kg (Dosis, die nach oraler Gabe den i.v. Cardiazolverbrauch bis zum Krampfeintritt verdoppelt). Beim Strychninkrampf ergab sich eine  $DE_{50}$  von  $200^{+48}_{-39}$  mg/kg (Dosis, bei der die Toxizität gegenüber Strychnin bei 50 % der Tiere aufgehoben wird). In diesen Modellen ist B 169 demnach teils stärker, teils schwächer wirksam als die erwähnten Vergleichssubstanzen.

Die sedative Wirksamkeit von B 169 wurde bei der Maus im Balancetest an der waagerechten Stange und am Laufrad geprüft. Im ersteren Falle betrug die  $DE_{50}$  120 mg/kg (Dosis, bei der 50 % der Tiere innerhalb von 5 Minuten von der Stange fallen), im letzteren 57,5 mg/kg (Dosis, bei der sich die Laufleistung von trainierten Mäusen um 50 % vermindert). B 169 zeigt also hier, ebenso wie andere bei der Grand mal-Epilepsie bewährte Vergleichssubstanzen, eine relativ starke Wirkung. Der hypnotische Effekt hingegen ist wesentlich geringer als bei anderen Antikonvulsiva. Die für B 169 an der Maus ermittelte  $DE_{50}$  betrug 1600 mg/kg (Dosis, bei der 50 % der Tiere 1 Stunde lang in der Seitenlage verharren).

Die Toxizität von B 169 ist derartig gering, daß sich eine  $DL_{50}$  nach oraler Gabe nicht ermitteln ließ; selbst Dosen von 6000 mg/kg wurden vertragen. Der aus dem Quotienten  $DL_{50}/DE_{50}$  errechnete Index wird mit  $> 414$  für den Elektroschock und  $> 41$  für den Cardiazolschock von keiner der Vergleichssubstanzen auch nur annähernd erreicht.

Im chronischen Fütterungsversuch zeigten Ratten nach 13-wöchiger Versuchsdauer bei durchschnittlichem täglichem Substanzverbrauch von 500 bis 600 mg/kg keinerlei toxische Erscheinungen.

Klinische Erfahrungen mit B 169 liegen bisher nicht vor.

## Pharmakologische Analyse der Acetylpyridin-Vergiftung

H. Coper und H. Herken, Berlin-Dahlem

Nach Injektion von 3-Acetylpyridin entwickelt sich bei Ratten ein sehr eigenartiges Vergiftungsbild, bei dem neurologische Funktionsstörungen im Vordergrund stehen. Bei der Untersuchung von Tumoren haben Kaplan und Mitarbeiter gefunden, daß die DPN-Nucleosidase auch einen Austausch von Nicotinsäureamid gegen Acetylpyridin im DPN katalysiert, so daß ein abnorm strukturiertes DPN entsteht. Bisher war es noch nicht gelungen, dieses Acetylpyridin-DPN aus dem Gehirn zu isolieren. Diese Verbindung konnte jetzt im

Gehirn acetylpyridin-vergifteter Tiere nachgewiesen werden. Nach Abtrennung der DPN-Bande von den übrigen freien Nucleotiden des Gehirns durch Ionenaustauschchromatographie ergab die papierchromatographische Analyse, daß die DPN-Bande bei den acetylpyridin-vergifteten Tieren nicht einheitlich war. Durch chemische und spektrophotometrische Untersuchungen wurde sichergestellt, daß es sich bei der zweiten in der DPN-Bande mitlaufenden Substanz um 3-Acetylpyridin-DPN handelt. Die nach Reduktion der Verbindung mit Alkoholdehydrogenase und Einwirkung von KCN aufgenommenen Spektren waren mit den von Kaplan und Mitarbeitern mitgeteilten identisch. Der Anteil des 3-Acetylpyridin-Nucleotids am Gesamt-DPN des Gehirns betrug zwischen 6 und 10 %. Hierbei muß jedoch berücksichtigt werden, daß sich die Acetylpyridin-Verbindung vor allem an jenen Stellen des Gehirns konzentriert, in denen die Aktivität der DPN-ase besonders hoch ist. Das ist vor allem im Hypothalamus der Fall. In der Hirnrinde ist das Enzym wenig aktiv. Da sich Acetylpyridin-DPN in verschiedenen Dehydrogenasesystemen anders verhält als DPN, können die Folgen für den Gewebestoffwechsel, die durch den Einbau von 3-Acetylpyridin an Stelle von Nicotinsäureamid in das DPN entstehen, sehr mannigfaltig sein. Die Intoxikation mit 3-Acetylpyridin demonstriert die nachteiligen Folgen, die sich aus der Unspezifität eines wichtigen Enzymes im Zentralnervensystem ergeben.

## Dünnschichtchromatographie beim toxikologischen Schlafmittelnachweis

H. Eberhardt und K. J. Freundt, Tübingen

Zunächst werden die Schlafmittel aus Körperflüssigkeiten mit Äther im Kutscher-Steu-del-Extraktor abgetrennt. Das Konzentrat wird sodann auf Kieselgelplatten, die mit Eosin präpariert sind, aufgetragen. Als Fließmittel dient bei der Chromatographie Piperidin/Petroläther (1:5). Die erhaltenen Substanzflecke werden unter der UV-Lampe entweder infolge Eigenfluoreszenz oder durch Fluoreszenzlöschung sichtbar. Zusätzlich kann zum Erkennen der Flecke mit Quecksilber-(I)-nitrat besprüht werden. Die Schlafmittel (W. Z.) Veronal, Luminal, Phanodorm, Medomin, Adalin, Bromural, Persedon, Noludar, Doriden, Valamin und Revonal verteilen sich auf die Laufstrecke von  $R_f = 0,1$  bis  $R_f = 0,9$ . Nach Körperpassage treten bei therapeutischen Dosen der Schlafmittel teilweise nur noch deren Metaboliten auf. Im Fließmittelsystem Piperidin/Petroläther erhält man auch charakteristische Metaboliten-Verteilungen.

## Über die Amin-Bildung durch Röntgenstrahlen

K. Flemming, Heiligenberg/Baden

Durch UV-Bestrahlung entstehen in den Lösungen bestimmter aromatischer Aminosäuren pharmakologisch wirksame Amine. Eine solche Amin-Bildung ist auch durch Röntgenstrahlen möglich, wie durch den Nachweis von Histamin in röntgenbestrahlten Histidin-Lösungen gesichert werden konnte. Jetzt wurden in Extrakten aus röntgenbestrahlten Lösungen von Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin die entsprechenden Amine, Phenyläthylamin, Tryptamin und Tyramin, gefunden. — Die Amin-Bildung durch Röntgenstrahlen wird durch Sauerstoff vermindert, durch Cystein und andere reduzierende Stoffe (Homocystein, Thioglycerin,