

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 150070 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 2627/82

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 417/12

(22) Indleveringsdag: 11 jun 1982

(41) Alm. tilgængelig: 13 dec 1982

(44) Fremlagt: 01 dec 1986

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 jun 1981 FR 8111607 15 mar 1982 FR 8204331

(74) Ansøger: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; Paris, FR.

(72) Opfinder: Francois *Clemence; FR, Peter Francis *Hunt; FR, Odile Le *Martret; FR, Daniel *Humbert; FR.

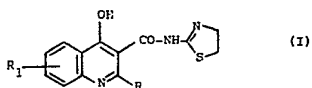
(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af
N-dihydrothiazolyl-3-quinolincarboxamidderivater

(57) Sammendrag:

2627-82

N-dihydrothiazolyl-3-quinolincarboxamidderivater
med den almene formel I



hvor R betegner hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, og
R₁ i 6- eller 7-stillingen betegner hydrogen, halogen, line-
ært alkyl med 1-4 carbonatomer, forgrenet alkyl med 3-5 car-
bonatomer, alkoxy med 1-4 carbonatomer, S-CF₃, S-CH₃, O-CF₃ eller
-CF₃, fremstilles ved omætning mellem 2-aminothiazolin og
det tilsvarende halogenderivat, især under tilstedeværelse
af et hydrogenhalogenidbindende middel.

Forbindelserne I har angåttidsspende egenskaber.

DK 150070 B

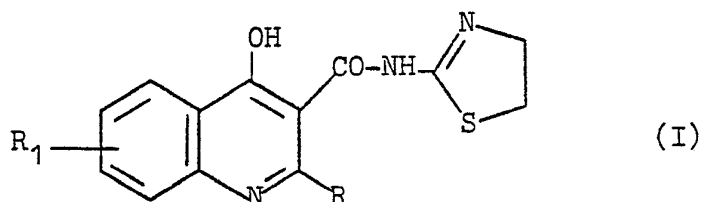
Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte N-dihydrothiazolyl-3-quinolincarboxamidderivater.

Fransk patentskrift nr. 2.340.735 beskriver en stor familie af N-substituerede derivater af 4-hydroxyquinolin-3-carboxamid, hvis quinolinkerne kan være substitueret i 5-, 6-, 7- eller 8-stillingen med forskellige substituenten. Desuden kan carboxamidgruppen bære forskellige heterocykliske grupper, f.eks. thiazolyl og 4,5-dihydrothiazolyl.

Det eneste derivat, som beskrives specifikt i dette patentskrift, og hvor nitrogenet i amidgruppen er substitueret med en 4,5-dihydrothiazolylgruppe, omfatter en trifluormethylgruppe i 8-stillingen i quinolinet. Dette derivat har smertestillende virkning, men har ikke nogen angstdæmpende virkning.

Ved undersøgelser vedrørende denne række har det nu vist sig, at en gruppe af derivater af 4-hydroxyquinolin-3-carboxamid, hvor amidgruppen er substitueret med 4,5-dihydrothiazolyl, og hvor quinolinkernen ikke er substitueret eller er substitueret i 6- eller 7-stillingen, hvilke derivater hverken er beskrevet eller specifikt foreslået i det nævnte franske patentskrift, ikke har nogen smertestillende virkninger, men derimod har en udtalt angstdæmpende virkning. Disse derivater udmærker sig ved en kraftig affinitet til benzodiazepinreceptorerne.

Således angår opfindelsen en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte N-dihydrothiazolyl-3-quinolincarboxamidderivater samt deres farmaceutisk acceptable additionssalte med uorganiske eller organiske syrer, hvilke derivater har den almene formel I



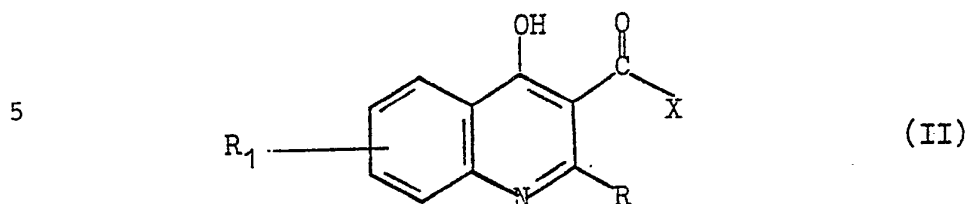
hvor R betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, og R_1 i 6- eller 7-stillingen betegner et hydrogen- eller halogenatom, en ligekædet alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en forgrenet alkylgruppe med 3-5 carbonatomer, 5 en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer, en trifluormethylthiogruppe, en methylthiogruppe, en trifluormethoxygruppe eller en trifluormethylgruppe.

I den almene formel I og i det følgende drejer det sig, når R betegner en alkylgruppe, f.eks. om propyl eller 10 isopropyl og fortrinsvis om methyl eller ethyl. Når R_1 betegner en ligekædet alkylgruppe, drejer det sig fortrinsvis om methyl, ethyl eller n-propyl; når R_1 betegner et halogenatom, drejer det sig fortrinsvis om fluor, chlor eller brom. Når R_1 15 betegner en forgrenet alkylgruppe, drejer det sig fortrinsvis om isopropyl eller isobutyl. Når R_1 betegner en alkoxygruppe, drejer det sig fortrinsvis om methoxy, ethoxy eller n-propoxy.

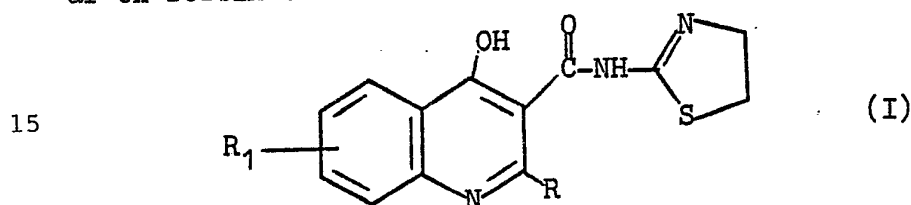
Blandt de forbindelser, som fås ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, skal især nævnes derivaterne svarende 20 til formlen I ovenfor samt deres farmaceutisk acceptable additionssalte med uorganiske eller organiske syrer, og som udmærker sig ved, at R betegner hydrogen eller methyl, R_1 betegner hydrogen eller chlor eller methoxy, eller R_1 i 25 6-stillingen betegner fluor eller methyl, ethyl, isopropyl, methylthio eller trifluormethyl.

Blandt disse sidste skal nævnes de derivater, som udmærker sig ved, at R betegner hydrogen, og specielt N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-3-quinolincarboxamid, 30 N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-6-ethyl-4-hydroxy-3-quinolincarboxamid, N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-6-chlor-4-hydroxy-3-quinolincarboxamid og N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-4-hydroxy-2-methyl-3-quinolincarboxamid samt deres farmaceutisk acceptable additionssalte med uorganiske eller or- 35 ganiske syrer.

Frengangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man omsætter en forbindelse med formlen II



hvor R og R₁ har samme betydning som ovenfor, og X betegner
 10 et chlor- eller bromatom eller en hydroxy- eller alkoxygruppe med 1-5 carbonatomer, med 2-aminothiazolin til opnåelse af en forbindelse med formlen I



hvor R og R₁ har samme betydning som ovenfor, som man isolerer og om ønsket omdanner til et farmaceutisk acceptabelt additionssalt.

Omsætningen af et acylchlorid eller -bromid med formelen II med 2-aminothiazolin kan udføres i indifferente opløsningsmidler eller suspensionsmilieuer såsom lavmolekylære aliphatiske ketoner, dioxan, dimethylformamid, benzen, toluen
 25 eller alkylhalogenider. Man kan med fordel arbejde i nærværelse af hydrogenhalogenidbindende midler såsom alkalimetahydroxider som kaliumhydroxid, alkalimetahydroxider som kaliumcarbonat, alkalimetahydroxider som natrium- eller kaliumbicarbonat, alkalimetahydroxider som natriumethylat eller for-
 30 trinsvis tertiære aminer såsom trialkylaminer eller pyridin.

Omsætningen af en syre med formlen II med 2-aminothiazolyl udføres med fordel i nærværelse af dicyclohexylcarbodiimid i dimethylformamid.

Man arbejder med fordel ud fra en alkylester med form-

len II, navnlig en ethylester. Man arbejder da under tilbagesvaling af et opløsningsmiddel såsom de ovennævnte med et højt kogepunkt på f.eks. 50-150°C, idet tilbagesvalingen normalt opretholdes i 12-48 timer.

- 5 Reaktionen udføres fortrinsvis i nærværelse af et kondensationsmiddel såsom et aluminiumalkyliderivat, f.eks. trimethylaluminium og navnlig triisobutylaluminium.

Man kan ligeledes med fordel arbejde i nærværelse af spor af et alkalimetallhydrid såsom natriumhydrid.

- 10 Forbindelserne med formlen II er kendte eller kan fremstilles som angivet i fransk patentskrift nr. 2.340.735.

De hidtil ukendte derivater af N-dihydrothiazolyl-3-quinolincarboxamid med formlen I har basisk karakter. Man kan med fordel fremstille deres additionssalte, idet man i
15 praktisk taget støkiometriske mængder omsætter en uorganisk eller organisk syre med disse derivater. Saltene kan fremstilles uden isolering af de tilsvarende baser.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede derivater har meget interessante farmakologiske egenskaber.

- 20 De har navnlig en bemærkelsesværdig affinitet til benzodiazepinreceptorerne.

De har en kraftig angstdæmpende virkning.

Disse egenskaber er illustreret nedenfor i den eksperimentelle del.

- 25 Disse egenskaber retfærdiggør anvendelsen af derivaterne af N-dihydrothiazolyl-3-quinolincarboxamid med formlen I samt deres farmaceutisk acceptable salte som lægemidler.

Blandt lægemidlerne skal især nævnes de hidtil ukendte derivater af N-dihydrothiazolyl-3-quinolincarboxamid med
30 formlen I, hvor R betegner hydrogen eller methyl, R_1 betegner hydrogen, chlor eller methoxy, eller R_1 i 6-stillingen betegner fluor eller methyl, ethyl, isopropyl, methylthio eller trifluormethyl, samt deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer.

- 35 Blandt disse skal især nævnes sådanne med formlen I, hvor R betegner hydrogen, samt deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer.

Blandt disse sidste skal især nævnes følgende:

- N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-3-quinolin-carboxamid,

5 - N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-6-ethyl-4-hydroxy-3-quinolincarboxamid,

- N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-6-chlor-4-hydroxy-3-quinolincarboxamid samt deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer. Især skal nævnes ligeledes

10 - N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-2-methyl-3-quinolincarboxamid samt additionssaltene deraf med farmaceutisk acceptable syrer.

De omhandlede lægemidler finder f.eks. anvendelse ved behandlingen af angstestilstande såsom kronisk angstelse, eventuelt i forbindelse med søvnløshed eller adfærds-
15 forstyrrelser, angst hos voksne og børn eller som komplette-
rende middel ved behandling med neuroleptiske midler eller
antidepressionsmidler i tilfælde af psykotiske eller depres-
sive tilstande.

Den normale dosis, som varierer efter det benyttede
20 derivat, patienten og den pågældende lidelse, kan f.eks.
være fra 1 mg til 100 mg pr. dag ad oral vej hos mennesker
af derivatet ifølge eksempel 1 til behandling af kronisk angst-
stelse.

Forbindelserne med formlen I samt deres additionssal-
25 te med farmaceutisk acceptable syrer kan benyttes til frem-
stilling af farmaceutiske præparater, der indeholder dem som
aktiv bestanddel.

Som lægemidler kan derivaterne med formlen I og deres
additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer inkorporeres
30 i farmaceutiske præparater beregnet til oral eller parenteral
indgift.

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.

N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-3-quinolincarboxamid og dets hydrochlorid.

Man omrører 37,4 g 2-aminothiazolin i 800 ml methylen-
 5 chlorid, tilsætter i løbet af 20 minutter ved 8-10°C 167 ml
 25% 's toluenopløsning af triisobutylaluminium, omrører yderli-
 gere 30 minutter ved 8°C, tilsætter 15,89 g 3-carbethoxy-4-
 -hydroxyquinolin, omrører 30 minutter, tilbagesvaler i 16 ti-
 mer, inddamper til tørhed under formindsket tryk, optager i
 10 l liter 1 N saltsyre, filtrerer, isafkøler i 16 timer, frafil-
 trerer udfældningen og vasker den med vand. Man optager moder-
 ludene, gør dem alkaliske med natriumcarbonat, filtrerer ud-
 fældningen, vasker den med vand og tørrer den. Man får 11,7 g
 af den forventede base.

15 Dannelsen af hydrochloridet: Man opløser forbindelsen
 ovenfor i 600 ml ethanol, filtrerer, tilsætter 8 ml ethanolisk
 5,3 N saltsyre, isafkøler, filtrerer, tørrer og får 8,5 g af
 den forventede forbindelse. Smp. ca. 300°C.

Analyse: $C_{13}H_{11}N_3O_2S$, HCl = 309,78

20 beregnet: C% 50,41 H% 3,9 N% 13,56, S% 10,35 Cl% 11,44
 fundet: 50,1 4,0 13,3 10,4 11,2

Eksempel 2.

Hydrochloridet af N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-6-ethyl-4-
 25 -hydroxy-3-quinolincarboxamid.

Man omrører 10,2 g 2-aminothiazolin i 500 ml methy-
 lenchlorid, tilsætter i løbet af 10 minutter ved 7-10°C
 45,36 ml 1,1 M toluenopløsning af triisobutylaluminium, omrø-
 rer yderligere 1 time ved 7-10°C, tilsætter 4,88 g 6-ethyl-
 30 -4-hydroxy-3-quinolincarboxylsyreethylester, opvarmer til
 tilbagesvaling i 16 timer, inddamper til tørhed under formind-
 sket tryk, optager i 100 ml 1 N saltsyre, opvarmer 2 timer
 til 70°C og behandler med aktivkul. Filtratet krystalliserer,
 og man suger fra, vasker med 1 N saltsyre, tørrer under for-
 35 mindsket tryk, omkrystalliserer af eddikesyre og får 2,2 g
 af den forventede forbindelse. Smp. over 260°C.

Analyse: $C_{15}H_{16}N_3O_2SCl = 337,83$

beregnet: C% 53,33 H% 4,77 N% 12,44 S% 9,49 Cl% 10,49

fundet: 53,1 4,7 12,3 9,5 10,3

Idet man arbejder i analogi med det i eksempel 2 be-
5 skrevne, fremstiller man forbindelserne ifølge nedenstående
eksempler 3-12.

Tabel 1.

Eksempel nr.	3	4	5	6
Forbindelse	Hydrochlorid af N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-6-methyl-3-quinolinocarboxamid	Hydrochlorid af N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-6-isopropyl-3-quinolinocarboxamid	Hydrochlorid af N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-7-chlor-3-quinolinocarboxamid	Hydrochlorid af N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-3-chlor-3-quinolinocarboxamid
R	H	H	H	H
R ₁	6-CH ₃	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ 6\text{-CH} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	7-Cl	6-Cl
Ejendommeligheder	48 h tilbage-svailing	48 h tilbage-svailing	48 h tilbage-svailing	48 h tilbage-svailing
Krystallisationsopløsningsmiddel	Eddikesyre	Eddikesyre	Eddikesyre	Eddikesyre
Smp. i °C	over 260	over 260	over 260	over 260
Bruttoformel	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S	C ₁₆ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂	C ₁₃ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂
molekylvægt	323,803	351,85	344,22	344,22
Mikroanalyse beregnet/fundet				
C%	51,93	54,62	45,36	45,36
H%	4,35	5,15	3,22	3,22
N%	12,97	11,94	12,20	12,20
Cl%	10,94	10,07	20,60	20,60
S%	9,90	9,11	9,31	9,31
	51,6	54,6	45,2	45,1
	4,5	5,1	3,3	3,3
	12,9	11,7	12,3	12,3
	10,9	10,4	20,6	20,3
	9,7	9,0	9,0	9,5

Tabel 2.

Eksempel nr.	7	8	9	10
Forbindelse	Hydrochlorid af N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-6-fluor-3-quinolin-carboxamid	Hydrochlorid af N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-7-methoxy-3-quinolin-carboxamid	Hydrochlorid af N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-2-methyl-3-quinolin-carboxamid	Hydrochlorid af N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-6-methylthio-3-quinolin-carboxamid
R	H	H	CH ₃	H
R ₁	6-F	7-OCH ₃	H	6-SCH ₃
Ejendommeligheder	48 h tilbage-svaling	48 h tilbage-svaling	48 h tilbage-svaling	48 h tilbage-svaling
Krystallisationsopløsningsmiddel	Eddikesyre	Eddikesyre	Eddikesyre	Eddikesyre
Smp. i °C	over 260	over 260	280	over 260
Bruttoformel	C ₁₃ H ₁₁ ClFN ₃ O ₂ S	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S	(sønderdeling) C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S ₂
Molekylvægt	327,76	339,79	323,803	355,80
Mikroanalyse beregnet/fundet				
C%	47,64	49,50	51,92	47,26
H%	3,38	4,15	4,36	3,96
N%	12,82	12,36	12,97	11,81
Cl%	10,81	10,43	10,95	9,96
S%	9,78	9,43	9,90	18,02
F%	5,79	9,2	9,9	17,8

Tabel 3.

Eksempel nr.	11	12
Forbindelse	Hydrochlorid af N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-6-trifluormethyl-3-quinolin-carboxamid	Hydrochlorid af N-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)-4-hydroxy-6-methoxy-3-quinolin-carboxamid
R	H	H
R ₁	6-CF ₃	6-OCH ₃
Ejendomme- ligheder	48 h tilbagesvaling	48 h tilbagesvaling
Krystallisations- opløsnings- middel	Eddikesyre	Eddikesyre
Smp i °C	over 260	over 260
Bruttoformel	C ₁₄ H ₁₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ S	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S
Molekylvægt	377,77	339,77
Mikroanalyse beregnet/fundet		
C%	44,51	49,49
H%	2,93	4,15
N%	11,12	12,36
Cl%	9,38	10,43
S%	8,48	9,43
F%	15,08	
	44,3	49,5
	2,9	4,1
	11,1	12,3
	9,4	10,7
	8,7	9,4
	15,3	

4-hydroxy-6-ethyl-3-quinolincarboxylsyreethylesteren, der benyttes som udgangsstof i eksempel 2, fremstilles som følger:

Trin A: 4-ethylphenylaminomethylenpropandisyreethylester.

- 5 Man blander under omrøring og under en indifferent gasstrøm 50 g 4-ethylanilin og 89 g ethoxymethylenmalonsyreethylester. Man opvarmer blandingen til 160°C, idet man afdestillerer det dannede ethanol. Ved afkøling får man 4-ethylphenylaminomethylenpropandisyreethylester som ventet i form af
- 10 en olie, som man umiddelbart benytter i det følgende trin.

Trin B: 4-hydroxy-6-ethyl-3-quinolincarboxylsyreethylester.

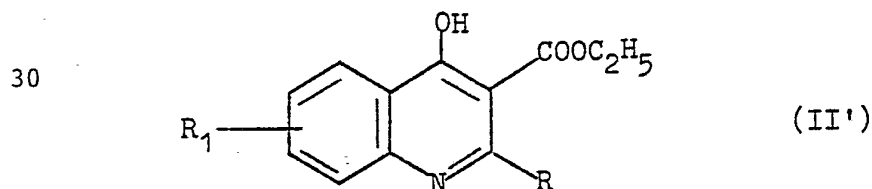
- Man blander under omrøring og under en strøm af indifferent gas den i trin A fremstillede forbindelse med 70 ml phenyloxid. Man opvarmer den opnåede blanding til 250°C i 1 ti-
- 15 me, idet man afdestillerer det dannede ethanol. Man afkøler blandingen, tilsætter 30 ml acetone og får således en udfældning, som man suger fra, udriver med 30 ml acetone og tørrer. Man omkrystalliserer af ethanol og får således 36 g 4-hydroxy-6-ethyl-3-quinolincarboxylsyreethylester med smp. over
- 20 350°C.

Mikroanalyse: $C_{14}H_{15}NO_3 = 245,28$

beregnet: C% 68,55 H% 6,16 N% 5,71

fundet: 68,6 6,1 5,7

- Idet man arbejder efter en fremgangsmåde i analogi
- 25 med den ovenfor beskrevne, fremstiller man følgende forbindelser med formlen II'



Forbindelse ifølge eksempel	3	6	7	8
R	H	H	H	H
R ₁	6-CH ₃	6-Cl	6-F	7-OCH ₃
Udgangsforbindelse	4-methylanilin	4-chloranilin	4-fluoranilin	3-methoxyanilin
Smp i °C	over 260	over 260	over 260	over 260
Bruttoformel	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	C ₁₂ H ₁₀ ClNO ₃	C ₁₂ H ₁₀ FNO ₃	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄
Molekylvægt	231,24	251,7	234,22	247,31
Mikroanalyse beregnet/fundet				
C%	67,52	57,27	61,53	63,15
H%	5,69	4,00	4,30	5,3
N%	6,05	5,56	5,93	5,66
Cl%		14,08		
F%		14,0	8,11	
			8,0	
			61,3	63,1
			4,3	5,4
			6,0	5,7

Forbindelse
ifølge eksempel

	10	11	12
R	H	H	H
R ₁	6-SCH ₃	6-CF ₃	6-OCH ₃
Udgangsforbindelse	4-methylthioanilin	4-trifluormethylanilin	4-methoxyanilin
Smp. i °C	over 260	over 260	over 260
Bruttoformel	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃ S	C ₁₃ H ₁₀ NO ₃ F ₃	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄
Molekylvægt	263,31	285,00	247,31
Mikroanalyse beregnet/fundet			
C%	59,3	54,78	63,15
H%	4,97	3,53	5,3
N%	5,32	4,91	5,66
F%		19,99	
S%	12,17		
		20,2	
		54,5	63,1
		3,5	5,4
		4,9	5,7

Farmakologisk undersøgelse.1) Affinitet til benzodiazepinreceptorerne.

Forsøgsteknikken er inspireret af teknikken ifølge Möhler og Okada, Science nr. 198, side 849-851 (1977).

- 5 Man homogeniserer til 1/20 (vægt/rumfang) i 0,32 M saccharose cortex udtaget af hjernen på hanrotter på 150 g i gennemsnit. Efter centrifugering af den homogeniserede blanding ved 1000 g i 10 minutter ved 0°C centrifugeres den overliggende væske ved 30.000 g i 20 minutter ved 4°C. Bund-
- 10 stoffet suspenderes i 20 rumfang 50 mM Tris-HCl-stødpude pH 7,4 og centrifugeres ved 3000 g i 20 minutter ved 4°C. Det nye bundstof suspenderes i 50 ml Krebs' Tris-HCl-stødpude pH 7,4.

- Derpå lader man inkubere i 30 minutter ved 0°C 2 ml suspension i nærværelse af ^3H -diazepam i en koncentration på 10^{-9} M alene med voksende koncentrationer af den forbindelse, som skal undersøges, eller - til bestemmelse af den ikke-specifikke fiksering - med ikke-radioaktivt diazepam i en koncentration på 10^{-6} M.

- 20 De inkuberede suspensioner filtreres på Whatman GF/C, og filtrene vaskes med 2 gange 5 ml Krebs' Tris-HCl-stødpude pH 7,4 ved 0°C.

Radioaktiviteten af filtrene måles ved væskescintillation.

- 25 Aktiviteten af forbindelsen udtrykkes ved CI50, dvs. den koncentration, som inhiberer 50% af den specifikke binding af ^3H -diazepam, bestemt grafisk.

Resultaterne er som følger:

	<u>Forbindelse ifølge eksempel</u>	<u>CI 50 i nM</u>
30	1	0,5
	2	0,3
	3	1,5
	4	2,2
	5	0,9
35	6	1,0
	7	1,3
	8	1,2
	9	2,6

2) Firpladeprøve (angstdæmpende virkning).

Teknik: Det benyttede apparat (Apelab) og den benyttede protokol er beskrevet af Boissier m.fl., European J. Pharmacol. 1968, 4, 145. Pladerne forbindes med en stimulator (U. Sachs, Roucaire), som gør det muligt at give elektriske stød på 120 volt i 0,5 s. Forsøgene udføres på hold på 10 mus 30 minutter efter oral indgift af den undersøgte forbindelse. Hvert dyr anbringes enkeltvis på apparatet. Efter 15 sekunders ophold udsættes musen for et elektrisk stød, hver gang den passerer fra en plade til en anden, idet der er mindst 3 sekunder mellem hvert stød. Antallet af stød i 1 minut tæles. De opnåede resultater sammenlignes med resultaterne fra kontroldyr ved et Dunnett-forsøg.

Nedenfor er angivet den indgivne orale dosis, hvor antallet af elektriske stød forøges maksimalt.

	<u>Forbindelse ifølge eksempel</u>	<u>dosis mg /kg</u>
	1	10
	2	20
	4	20
20	6	60
	8	20
	9	10

Forbindelserne ifølge eksempel 1, 2, 4, 6, 8 og 9 har altså en god angstdæmpende virkning.

3) Virkning på støjstress udtrykt ved corticosteronindholdet i blodplasmaet (angstdæmpende virkning).

Teknik: Forsøgene udføres på hold på 5 rotter. Den undersøgte forbindelse indgives oralt mellem kl. 8 og 9 om morgenen, idet dyrene har været anbragt i grupper på 5 et døgn i forvejen.

En time efter påfører man stress, hvilket består i at lade dyrene skifte bur og at anbringe dem på et sted, hvor en kraftigt støjende radio arbejder, og 30 minutter senere at give dem et intraperitonealt stik. 10 minutter efter bedøves rotterne med halothan, og ca. 3 ml blod udtages efter dekapitation.

Serumindholdet af corticosteron bestemmes ved en radioimmunologisk metode. I betragtning af de betydelige serumkoncentrationer af corticosteron hos hanrotter udføres analysen direkte uden forudgående ekstraktion af hormonet på

0,1 ml prøve fortyndet til 1/100. Til prøveudtagningen sættes der i hemolyseglas (12 x 65 mm) 0,1 ml vandig ^3H -corticosteron (5000 cpm) og 0,5 ml phosphatstødpude (0,02 M; pH 6,9) tilsat 0,02% gelatine og 0,02% natriumnitrid, indeholdende i
 5 suspension antiserumet anticortico-steron (fortynding 1/300.000), fåreantiserum mod kaninanti- γ -globulin (fortynding 1/50) og normalt kaninserum behandlet med kuldextran (fortynding 1/500).

Rumfanget indstilles på 1 ml, og inkubationen foretages en nat ved 4°C. Efter centrifugering (3000 omdrejninger
 10 pr. minut) i 20 minutter elimineres den overliggende væske, og radioaktiviteten i udfældningen måles i et tælleapparat efter tilsætning af 2 ml scintillationsvæske indeholdende 5% Soluen 350. Koncentrationerne af corticosteron bestemmes ved hjælp af en standard kurve (0-4000 pg), som er lavet under
 15 betingelserne for behandlingen af prøverne.

Det individuelle corticosteronindhold i serumet, udtrykt i $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, er gennemsnittet af tre bestemmelse. Resultaterne sammenlignes derpå ved Student's prøve med de resultater, som fås med kontroldyr, som har været udsat for
 20 samme stress.

Resultaterne udtrykkes i DE 50 (effektiv dosis 50), dvs. den oralt indgivne dosis, som reducerer de behandlede dyrs corticosteronindhold med 50%.

Resultaterne er som følger:

25	<u>Forbindelse ifølge eksempel</u>	<u>DE 50 mg/kg</u>
	1	10
	2	15
	4	50
	6	50
30	9	10

Der er mindre stress hos de behandlede dyr. Disse dyr udviser altså en lavere grad af ængstelse end kontroldyrene.

4) Undersøgelse af den akutte toksicitet.

Man undersøger den letale dosis DL_{50} for forskellige
 35 undersøgte forbindelser efter oral indgift på mus.

Med DL_{50} betegner man den maksimale dosis, som ikke fremkalder nogen dødelighed i løbet af 8 dage.

De opnåede resultater er som følger:

	<u>Forbindelse ifølge eksempel</u>	<u>DL₀ i mg/kg</u>
	1	over 400
	2	over 400
5	4	over 1000
	5	over 1000
	6	over 400
	8	over 400
10	9	over 1000

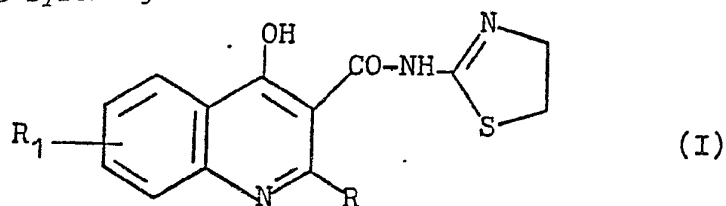
15

20

P a t e n t k r a v

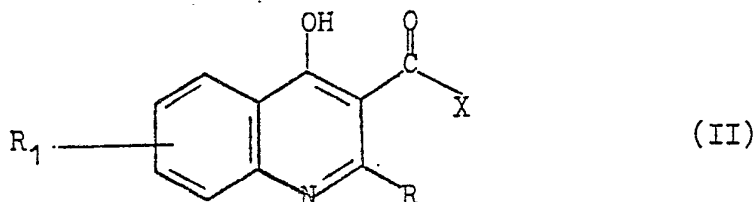
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-di-hydrothiazolyl-3-quinolincarboxamidderivater samt deres farmaceutisk acceptable additionssalte med uorganiske eller organiske syrer og med den almene formel I

5



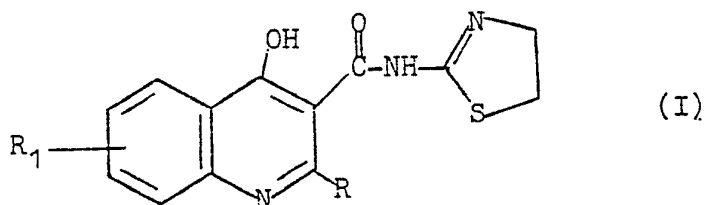
10 hvor R betegner hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, og R₁ i 6- eller 7-stillingen betegner hydrogen eller halogen, lineært alkyl med 1-4 carbonatomer, forgrenet alkyl med 3-5 carbonatomer, alkoxy med 1-4 carbonatomer, trifluormethylthio, methylthio, trifluormethoxy eller trifluormethyl,
 15 k e n d e t e g n e t v e d , a t m a n o m s æ t t e r e n f o r b i n d e l s e m e d f o r m l e n I I

20



hvor R og R₁ har samme betydning som ovenfor, og X betegner chlor eller brom eller hydroxy eller alkoxy med 1-5 carbonatomer, med 2-aminothiazolin til opnåelse af en forbindelse
 25 m e d f o r m l e n I

30



hvor R og R₁ har samme betydning som ovenfor, som man om
 ønsket isolerer og omdanner til et farmaceutisk acceptabelt
 35 s y r e a d d i t i o n s s a l t .

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at man som udgangsforbindelse benytter en forbin-
delse med formlen II, hvor X betegner alkoxy med 1-5 carbon-
atomer, og at man arbejder i nærværelse af et alkylaluminium-
5 derivat.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1-2, k e n d e t e g -
n e t ved, at man som udgangsforbindelse benytter en forbin-
delse med formlen II, hvor R betegner hydrogen eller methyl,
og R_1 betegner hydrogen, chlor eller methoxy, eller R_1 i 6-stil-
10 lingen betegner fluor, methyl, ethyl, isopropyl, methylthio
eller trifluormethyl.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t
ved, at man som udgangsforbindelse benytter en forbindelse med
formlen II, hvor R betegner hydrogen.

15 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1-4, k e n d e t e g -
n e t ved, at man som udgangsforbindelse benytter en forbin-
delse med formlen II, hvor R og R_1 betegner hydrogen.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1-4, k e n d e t e g -
n e t ved, at man som udgangsforbindelse benytter en forbin-
20 delse med formlen II, hvor R betegner hydrogen, og R_1 beteg-
ner ethyl i 6-stillingen.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1-4, k e n d e t e g -
n e t ved, at man som udgangsforbindelse benytter en forbin-
delse med formlen II, hvor R betegner hydrogen, og R_1 beteg-
25 ner chlor i 6-stillingen.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1-4, k e n d e t e g -
n e t ved, at man som udgangsforbindelse benytter en for-
bindelse med formlen II, hvor R betegner methyl, og R_1 beteg-
ner hydrogen.

30

Fremdragne publikationer:
