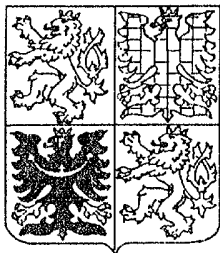


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 20.12.91
(32) 07.12.82
(31) 82/447564
(33) US
(40) 17.02.93

(21) 3981-91.A

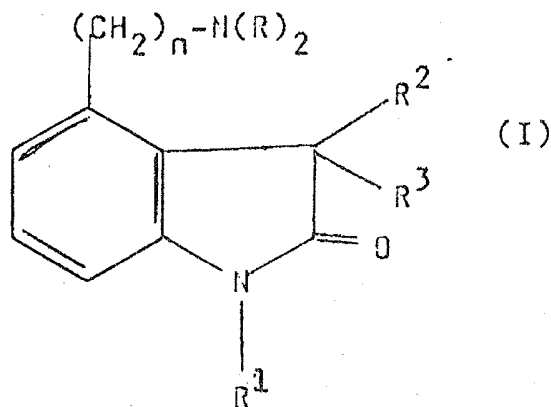
(13) A3

(51) C 07 D 29/34-
A 61 K 31/40

209/34

- (71) SmithKline Beckman Corporation, Philadelphia, Pennsylvania, US;
(72) Gallagher Gregory Jr., Collegeville, Pennsylvania, US;
(54) Nové 4-aminoalkyl-2(3H)-indolony a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

- (57) Indolonové deriváty obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, nižší alkyl, benzyl, allyl, fenethyl nebo 4-hydroxyfenethyl, R^1 , R^2 a R^3 znamenají atom vodíku nebo nižší alkyl a n znamená celé číslo 1 až 3, jakož i adiční soli těchto sloučenin s kyselinou, je popsán způsob výroby těchto látek a farmaceutických prostředků s antianginosním a antihypertenzivním účinkem s obsahem těchto látek.



PRIL.	1	UŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	31 III 92	17628	3987-91
-------	---	----------------------------------	-----------	-------	---------

Nové 4-aminoalkyl-2-(3H)-indolony a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

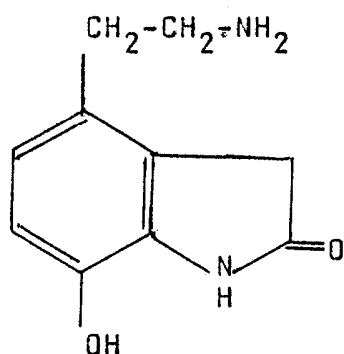
Oblast techniky

Vynález se týká nových 4-aminoalkyl-2-(3H)-indolony s antihypertenzivním a analgetickým účinkem a farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují.

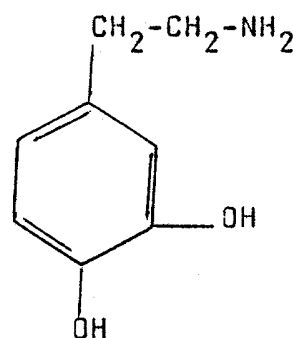
Dosavadní stav techniky

Bylo již popsáno, například v US patentovém spisu č. 4 314 944, že 4-aminoalkyl-7-hydroxy-2-(3H)-indolony mají příznivé účinky při určitých poruchách srdečního a cévního systému. Šlo zejména o vasodilatační účinek na ledviny, podobný účinku dopaminu, čímž docházelo současně k antihypertenzivnímu účinku vzhledem k dopaminergnímu účinku na ledvinovou tkáň.

Základní struktura známých sloučenin je podobná struktuře známé látky dopaminu:



US patent č. 4 314 944



dopamin

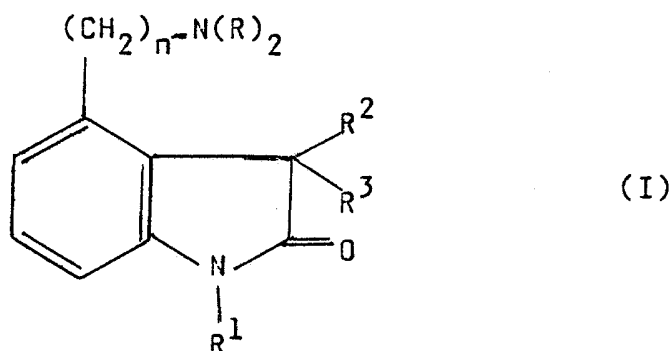
Pokud jde o souvislost mezi strukturou a funkcí, vždy bylo předpokládáno, že hydroxylová skupina v poloze 7 uvedených látek je nezbytná pro dopaminovou funkci. Bez tohoto klíčové-

ho substituentu nemohla být očekávána možnost kardiovaskulárního účinku obdobných látek.

Podstata vynálezu

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že indolonové sloučeniny podle vynálezu mají příznivý kardiovaskulární účinek, přesto že neobsahují hydroxylovou skupinu v poloze 7, která byla považována za nezbytnou k dosažení uvedeného účinku. Mimoto se tyto látky daleko lépe vstřebávají při perorálním podávání ve srovnání se 7-hydroxyderiváty a neprojevuje se u nich tachyfyaxe.

Podstatu vynálezu tvoří nové 4-aminoalkyl-2-(3H)-indolonové deriváty obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku, nižší alkyl, benzyl, allyl, fenethyl nebo 4-hydroxyfenethyl,

R^1 , R^2 a R^3 znamenají atom vodíku nebo nižší alkyl a

n znamená celé číslo 1 až 3,

jakož i adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Podskupinu těchto látek tvoří sloučeniny obecného vzorce I, v němž $N(R)_2$ znamená aminoskupinu, di-n-propylamino-skupinu, n-propyl-n-butylamino-skupinu nebo n-propyl-4-hydroxy-fenethylamino-skupinu, R^1 , R^2 a R^3 znamenají atomy vodíku a

$(\text{CH}_2)_n$ znamená ethylenový zbytek $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

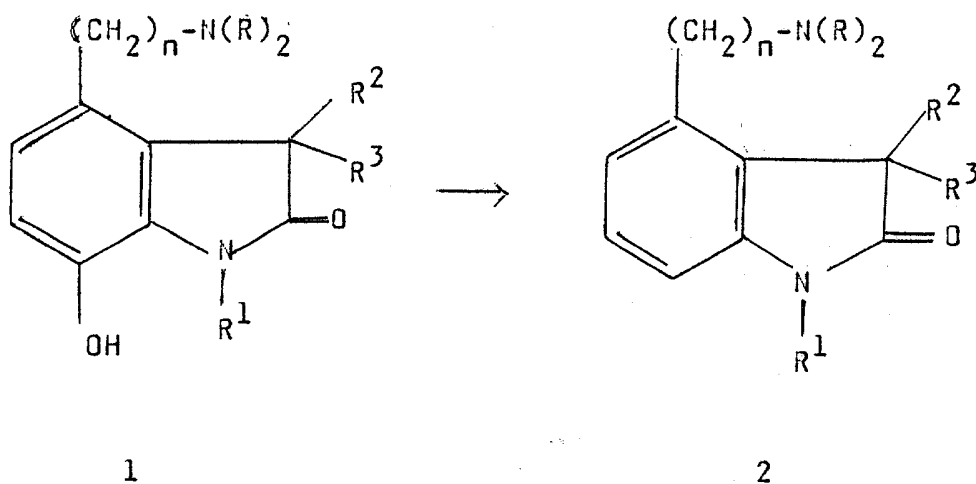
Výhodnou skupinou látek podle vynálezu jsou 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2-(3H)-indolon a 4-(n-propyl-4-hydroxy-fenethylaminoethyl)-2-(3H)-indolon a jejich adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska.

Pod pojmem "nižší alkyl" se rozumí skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, s výhodou n-propyl pro alkylový zbytek ve významu R a o 1 až 4 atomech uhlíku, s výhodou methyl pro zbytky ve významech R^1 , R^2 a R^3 , přičemž pro snadnost přípravy těchto látek jsou tyto zbytky s výhodou stejné.

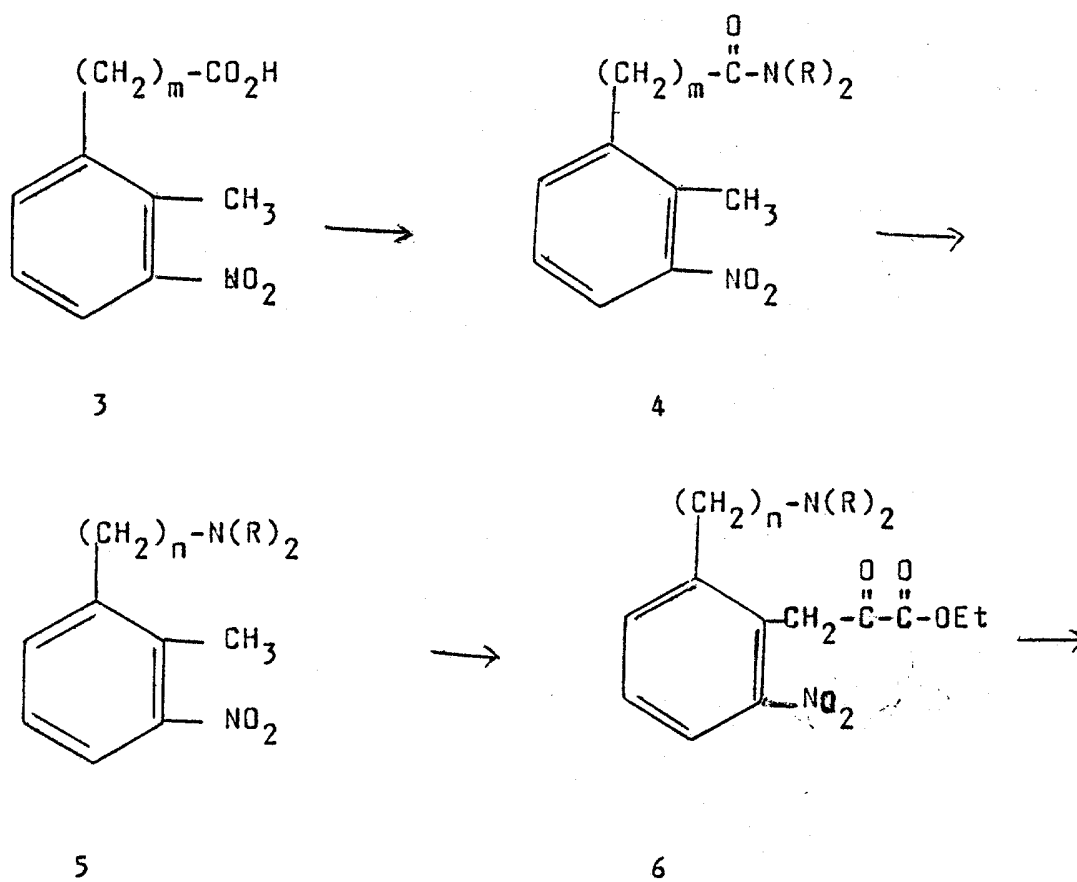
Adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska tvoří rovněž součást podstaty vynálezu. Tyto látky se připravují známým způsobem a k jejich tvorbě je možno použít anorganické i organické kyseliny, například kyselinu maleinovou, fumarovou, benzoovou, askorbovou, pamoovou, jantarovou, bimethylensalicylovou, methansulfonovou, ethyn-disulfonovou, octovou, šťavelovou, propionovou, vinnou, salicylovou, citronovou, glukonovou, asparagovou, stearovou, palmitovou, itakonovou, glykolovou, p-aminobenzoovou, glutamovou, benzensulfonovou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, cyklohexylsulfamovou, fosforečnou a dusičnou. Obvykle se užívají halogenovodíkové kyseliny a zejména kyselina methansulfonová.

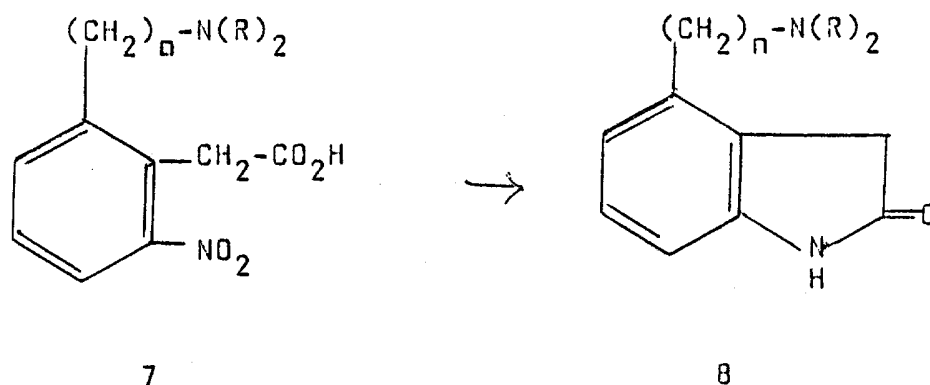
Výrobu sloučenin podle vynálezu je možno znázornit následujícími reakčními schématy:

S c h e m a A



S c h e m a B





V reakčních schématech A a B mají jednotlivé symboly význam, uvedený v obecném vzorci I a m má význam n-1. V některých případech, například v případě, že $N(R)_2$ znamená primární nebo sekundární aminoskupinu, může být přítomna ochranná skupina, jak bude dále podrobněji popsáno.

Kromě svrchu uvedenými postupy mohou být sloučeniny podle vynálezu připraveny také postupy, které byly popsány v US patentovém spisu č. 4 314 944, je však nutno použít jako výchozích látek známých dehydroxyderivátů nebo demethoxyderivátů. Při výrobě 7-nesubstituovaných indolonů tímto postupem může docházet k uzavření kruhu za vzniku isatinového kruhu ve sloupci 2 uvedeného patentového spisu za vzniku dvou isomerních produktů, které je pak nutno k získání indolonových derivátů podle vynálezu od sebe oddělit.

V reakčním schématu A se výchozí 7-hydroxyindolon vzorce 1 dehydroxyluje tak, že se uvede do reakce s alespoň stechiometrickým množstvím reaktivního 5-halogen-1-fenyl-1H-tetrazolu, užít je možno bromovaný, chlorovaný i jodovaný 1-fenyl-1H-tetrazol, za přítomnosti látky, schopné vázat kyselinu, například uhličitanu alkalického kovu ve vhodném inertním rozpouštědle, například vodném acetonu, dimethylformamidu nebo dimethylacetamidu. Reakce se provádí při teplotě místnosti tak dlouho, až je v podstatě ukončena. Reakce může probíhat jeden až dva dny, v případě potřeby je možno

ji urychlit tak, že se nechá probíhat při vyšší teplotě, například až 75 °C.

Výsledný nový meziprodukt, 4-/aminoalkyl/-7-/1-fenyl-1H-tetrazol-5-yl-oxy/-2-(3H)-indolon se hydrogenuje k rozštěpení tetrazoloxindolonové vazby. Je možno užít katalytické hydrogenace a katalyzátoru na bazi ušlechtilého kovu při mírném přetlaku vodíku a mírně zvýšené teplotě, je možno například užít paladia na aktivním uhlí a reakci provádět 20 hodin při teplotě 50 °C za malého přetlaku vodíku.

V případě, že $N(R)_2$ je reaktivní aminoskupina, je možno užít výchozí látku vzorce I ve formě adiční soli s kyselinou nebo ve formě derivátu s jinak chráněnou aminoskupinou. V případě, že sloučenina vzorce I obsahuje ochrannou skupinu, labilní při hydrogenaci, dojde také k odštěpení této skupiny v průběhu redukce.

Při provádění reakcí podle schematu B se zavádí aminoalkylový postranní řetězec na fenylový kruh, načež se uzavře kruh v o-karboxymethyl-m-nitrosloučenině, která je meziproduktem této reakce. Uzavření kruhu se provede redukcí meziproduktu, například katalytickou hydrogenací při použití katalyzátoru na bazi ušlechtilého kovu, s výhodou paladia ve vhodném rozpouštědle, například v nižším alkoholu, zředěné kyselině chlorovodíkové nebo ledové kyselině octové při nízkém až mírném přetlaku vodíku při teplotě místnosti až při teplotě 60 °C. Reakce rychle probíhá až do úplného ukončení. Nejprve dochází k redukcí nitrosloučeniny s následným uzavřením kruhu.

Jak již bylo uvedeno, je možno toto reakční schema upravit tak, aby bylo možno připravit sloučeniny s reaktivní aminoalkylovým postranním řetězcem. Postupuje se tak, že se chrání aminoskupina nebo jiná reaktivní skupina obvyklým způsobem, například tvorbou maleimidu, terc.-boc nebo ftalimidového derivátu, ochranná skupina se pak odstraní běžným způsobem

po uzavření kruhu. Například ftalimidorskupinu je možno odštěpit reakcí s hydrazinhydrátem. Benzyloxyskupinu je možno odštěpit při použití katalytické hydrogenace a terc.-boc použitím slabé kyseliny.

V případě, že je přítomna ochranná skupina na hydroxyskupině, například methoxyskupina nebo benzyloxyskupina, je možno ji odstranit demethylačním prostředkem, například bromidem boritým nebo 48% kyselinou bromovodíkovou. O-benzylové skupiny je možno odštěpit také katalytickou hydrogenací při použití paladia jako katalyzátoru.

Alkylované sloučeniny podle vynálezu je možno také připravit alkylací aminosloučenin obecného vzorce I, v němž $N(R)_2$ znamená aminoskupinu nebo sekundární aminoskupinu. Například N-alkylované sloučeniny obecného vzorce I, v němž $N(R)_2$ znamená sekundární nebo terciární aminoskupinu je možno snadno získat reduktivní alkylací, například při použití aldehydu v množství jednoho nebo dvou molárních ekvivalentů za redukčních podmínek, například za podmínek katalytické hydrogenace při použití katalyzátoru na bazi paladia nebo platiny nebo při použití formaldehydu a kyseliny mravenčí v případě, že R znamená dimethylaminoskupinu.

N-alkylace, například při použití allylhalogenidu nebo benzyhalogenidu za přítomnosti látky, která váže kyselinu, může být použita za obvyklých podmínek. Je možno také chránit v průběhu alkylace vodíkový atom amidoskupiny obvyklým způsobem. Alkylové skupiny v polohách 1 nebo 3 indolonového kruhu je možno zavést tak, že se v této poloze vytvoří derivát lithia, například při použití butyllithia a získaná sloučenina se pak uvede do reakce s nižším alkylhalogenidem, zvláště alkyljodidem.

Sloučeniny podle vynálezu je možno užít jako specifické látky dopaminového typu při léčbě poruch srdečního a cévního

systému, zejména k léčbě zvýšeného krevního tlaku, anginy pectoris, kongestivního srdečního selhání a také ke zlepšení funkce ledvin.

Ukázalo se, že sloučeniny podle vynálezu, zejména 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2-(3H)-indolový hydrochlorid jsou selektivními periferními D_2 -agonisty. Hlavním místem účinku jsou tedy presynaptické alfa-dopaminergní receptory, které jsou nazývány také D_2 -receptory. Aktivace těchto receptorů na nervových zakončení sympatiku způsobí inhibici uvolnění norepinefrinu, čímž dojde mimo jiné k rozšíření cév a ke snížení vedlejších účinků podráždění sympatiků, k němuž dochází při uvolnění nor-epinefrinu u některých abnormálních stavů srdečního a cévního systému.

Při použití zkoušky s perfundovanou tepnou králičího ucha měl 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2-(3H)-indolonydrochlorid EC_{50} přibližně 72 nM. Tato látka byla účinná in vivo u psa jak v případě použití u nervu, zrychlujícího srdeční činnost, tak v případě perfundovaných preparátů zadní končetiny, přičemž nedocházelo k tachyfylaxi, k níž však docházelo při použití 7-hydroxyanalogů, tj. známých látek. U krys bylo možno nitrožilní infuzí sloučenin podle vynálezu snížit krevní tlak a srdeční frekvenci jak u hypertensivních, tak u spontánně hypertensivních krys, hypertense byla způsobena podáním soli DOCA. Podobný, avšak slabší účinek na krevní tlak a srdeční frekvenci bylo možno pozorovat při použití uvedených látek u krys s ledvinovou hypertensí a u krys s normálním krevním tlakem. U bdících krys, u nichž byla hypertense vyvolána podáním soli DOCA, bylo možno podání 10 mg/kg di-n-propylaminoethylderivátu dosáhnout antihypertensivního účinku. Sloučeniny podle vynálezu se také vstřebávaly z žaludečního a střevního systému krys daleko rychleji než odpovídající 7-hydroxyderiváty.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mají farmakodynamický účinek na kardiovaskulární systém, například rozšiřují

cévy ledvin, upravují hemodynamickou nerovnováhu, mají anti-anginosní účinek, snižují zvýšený krevní tlak a snižují srdeční frekvenci a je možno je připravit ve formě obvyklých lékových forem zpracováním sloučenin obecného vzorce I nebo adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, přijatelných z farmaceutického hlediska spolu s netoxickým farmaceutickým nosičem známým způsobem na prostředky, obsahující netoxické množství sloučenin obecného vzorce I, dostatečné k vyvolání požadovaného farmakodynamického účinku u člověka nebo u jiných živočichů. Tyto farmaceutické prostředky obsahují účinnou složku obvykle v množství 50 až 500 mg, s výhodou 75 až 250 mg pro jednotlivou dávku. Toto množství závisí na relativní účinnosti použité sloučeniny ve vztahu k prototypu těchto látek, kterým je 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2(3H)-indolon, dále na specifické biologické účinnosti, a také na způsobu podání a na stavu nemocného.

Použitý farmaceutický nosič může být pevný nebo kapalný. Příkladem pevných nosičů může být mléčný cukr, sacharosa, mastek, želatina, agar, pektin, akaciová pryž, stearan hořečnatý nebo kyselina stearová. Příkladem kapalného nosiče může být isotonický roztok chloridu sodného pro parentální podání, dále sirup, arašídový olej, olivový olej nebo voda pro plnění do kapslí z měkké želatiny. Nosič nebo ředidlo může obsahovat také látky, které zpomalují uvolnění účinné látky, například estery nebo ethery celulosy a glycerylestery jako takové nebo ve směsi s voskem. Tyto prostředky se zpomaleným uvolněním produktů nebo deriváty, které obsahují prekursor účinné látky, který může být postupně metabolisován na vlastní účinnou látku mohou být užity k prodloužení biologického účinku sloučenin podle vynálezu nebo k ovlivnění receptorů v určité lokalizaci.

Je možno užít velké množství různých lékových forem. V případě, že se pro perorální nebo rektální podání užije pevný nosič, je možno prostředek tabletovat, uložit do kapslí z tvrdé želatiny ve formě prášku nebo ve formě pelety pro zpomalené uvolnění, nebo může jít o tabletu, určenou

pro uložení pod jazyk. Množství pevného nosiče se může měnit v širokém rozmezí, s výhodou jde o 25 mg až 1 g tohoto nosiče. V případě, že se užije kapalný nosič, může mít výsledný farmaceutický prostředek formu sirupu, emulze, kapslí z měkké želatiny, sterilní kapaliny pro injekční podání, například v ampulích nebo může mít formu vodné nebo nevodné kapalně suspenze pro perorální podání.

Sloučeniny podle vynálezu nebo lékové formy je možno podávat několikrát denně, například 1 až 5x denně. Denní dávka se pohybuje v rozmezí 50 mg až 1,0 g, s výhodou 200 až 750 mg v případě perorálního podání a 50 až 500 mg v případě parenterálního podání. Je možno očekávat D_2 -agonistický účinek.

V případě použití sloučenin podle vynálezu u člověka, zejména při použití 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2(3H)-indolonhydrochloridu jako účinné složky je typická dávka k dosažení antihypertenzivního účinku v rozmezí 100 až 250 mg ekvivalentu baze pro každou jednotlivou dávku léku, pro perorální podání, tato dávka se pak podává jednou až čtyřikrát denně.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které osvětlují také použití sloučenin podle vynálezu pro výrobu farmaceutických prostředků. Všechny uváděné teploty jsou vyjádřeny ve stupních Celsia.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Směs 3,44 g, 9,63 mmol 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-7-hydroxy-2(3H)-indolonhydrobromidu, 22 ml dimethylformamidu, 1,79 g, 9,91 mmol 5-chlor-1-fenyl-1H-tetrazolu, 220 ml acetonu, 10 ml vody a 2,90 g, 21 mmol bezvodého unličitánu draselného se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, po této době je možno prokázat chromatografií na tenké vrstvě silikagelu GF, a při použití směsi ethylacetátu, methanolu a koncentrovaného hydroxidu amonného v poměru 75 : 23 : 2, že reakce je úplně ukončena.

Reakční směs se zchladí na ledové lázni, anorganické soli se odfiltrují a promyjí acetonem. Filtráty se odpaří na sirup, který se zředí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se třikrát extrahuje diethyletherem. Extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým, vyčeří přidáním aktivního uhlí a pak se přidává etherový roztok kyseliny chlorovodíkové až do úplného vysrážení. Pevný podíl se uvede do suspenze v diethyletheru a pevný podíl se několikrát oddělí dekantací, pak se pevný podíl odfiltruje a usuší na vzduchu, čímž se ve výtěžku 86 % získá 3,8 g špinavě bílého 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-7-(1-fenyl-1H-tetrazol-5-yloxy)-2-(3H)indolonhydrochloridu. Překrystalováním z 200 ml horkého acetonitrilu se ve výtěžku 59 % získá 2,6 g mikrokrytalického produktu s teplotou tání 245 až 246 °C. Odpařením matečného louhu a překrystalováním odparku z 25 ml horkého acetonitrilu se získá ještě 400 mg produktu s teplotou tání 244 až 245 °C.

Směs 2,64 g, 5,78 mmol fenyltetrazoletheru, 200 ml ledové kyseliny octové a 1,49g 10% paladia na aktivním uhlí se hydrogenuje v Parrově přístroji při mírném přetlaku 20 hodin při teplotě 50 °C. Teplá reakční směs se zfiltruje

přes filtr ze skelných vláken a katalyzátor se důkladně promyje horkou ledovou kyselinou octovou. Filtrát se odpaří ve vakuu, bleděžlutý voskovitý odparek se dělí mezi vodu a ethylacetát. Po okyselení vodné fáze přidáním 3N kyseliny chlorovodíkové se organická fáze oddělí a ještě jednou extrahuje 1N kyselinou chlorovodíkovou. Vodné fáze se spojí, pH se upraví na 8,5 přidáním 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a extrahují směsí ethylacetátu a diethyletheru. Organický extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, vyčeří přidáním aktivního uhlí, pak se přidá etherový roztok kyseliny chlorovodíkové a směs se odpaří ve vakuu do sucha, čímž se ve výtěžku 96 % získá 1,64 g bleděžluté krystalické pevné látky, 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2(3H)-indolonhydrochloridu. Překrystalováním z 260 ml horkého acetonitrilu, který se odpaří až na přibližně 50 ml se ve výtěžku 74 % získá 1,26 g bleděžlutého mikrokrytalického výsledného produktu s teplotou tání 240 až 242 °C.

500 mg hydrochloridu se protřepává za přítomnosti směsi etheru a 5% roztoku uhličitanu sodného. Etherová vrstva se oddělí, vysuší a odpaří, čímž se získá volná база, která se užije k přípravě jiných solí, jako jsou methansulfonát, ethandisulfonát, síran nebo sulfonát, tyto soli je možno získat tak, že se uvede do reakce určité množství baze v etheru s přebytkem odpovídající kyseliny.

Příklad 2

Směs 22,0 g, 0,105 molů kyseliny 2-methyl-3-nitrofenyl-octové a 25 ml thionylchloridu se pomalu zahřívá na 75 °C, čímž dojde k vývoji velkého množství plynů, načež se vyčká zmírnění tohoto vzniku plynů. Pak se teplota zvýší a roztok se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs odpaří ve vakuu na slámově žlutý sirup, který se několikrát

promyje bezvodým toluenem, pak se zředí 100 ml bezvodého toluenu a přidá se ke směsi 13 g uhličitanu sodného ve 150 ml vody a 150 ml toluenu s obsahem 14,5 ml, 10,6 g, 0,12 molu di-n-propylaminu, zchlazené na 10 °C, za velmi pomalého míchání. Po 30 minutách se ledová chlaicí lázeň odstraní. Směs se ještě 1 hodinu míchá a pak se přidá 0,5 g pevného uhličitanu sodného. Směs se ještě 1 hodinu míchá, organická fáze se oddělí, promyje se 5% vodným roztokem uhličitanu sodného, 2N kyselinou chlorovodíkovou a nakonec vodou. Organická roztok se vysuší síranem hořečnatým, odpaří ve vakuu, čímž se získá 29,5 g 2-methyl-3-nitrofenyl-N,N-di-n-propylacetamidu ve formě slámově zbarveného sirupu.

105 mmolů tohoto sirupu se rozpustí ve 250 ml bezvodého tetrahydrofuranu a přidá se 160 ml 1,0 M boranu v tetrahydrofuranu při teplotě místnosti, směs se nechá reagovat 1 hodinu. Pak se reakční směs 2 hodiyn vaří pod zpětným chladičem, načež se zchladí. Přebytek reakčního činidla se rozruší opatrným přidáním bezvodého methanolu. Pak se roztok odpaří ve vakuu a k získanému sirupu se přidá 40 ml 6N kyseliny chlorovodíkové, směs se 1 hodinu zahřívá na parní lázni, pak se zchladí, alkalizuje 40% hydroxidem sodným a extrahuje třemi podíly etheru. Organické fáze se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného, odpaří se ve vakuu a destiluje při použití kuličkové kolony při teplotě 115 až 118 °C a tlaku 13 Pa, čímž se získá 21,6 g žlutého oleje, kterým je výsledný 2-methyl-3-nitrofenylethyl-N,N-di-n-propylamin.

K roztoku 2,38 g, 0,103 g atomu kovového sodíku v 52 ml absolutního ethanolu se při teplotě místnosti za míchání najednou přidá 18,51 g, 0,07 molu nitrosloučeniny a pak ještě 15,42 g, 0,103 molu diethyloxalátu. Reakční směs se vaří pod dusíkem a pod zpětným chladičem přibližně 20 minut, pak se směs zchladí, reakce se zastaví vlitím reakční směsi do 700 ml

směsi vody a ledu a okyslí se 3N kyselinou chlorovodíkovou. Tento vodný roztok se promyje malým objemem etheru, alkali-
zuje na pH 8,5 přidáním pevného uhličitanu sodného a pak se
extrahuje třemi podíly etheru. Etherové extrakty se spojí,
promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vy-
suší se bezvodým síranem hořečnatým, vyčeří aktivním uhlím
a odpaří ve vakuu. Odparek se rozetře s chladným petrolethe-
rem, zfiltruje a usuší na vzduchu, čímž se získá 6,0 g ethyl-
-6-(2-di-n-propylaminoethyl)-2-nitrofenylpyrohroznanu ve
formě žlutého prášku. Směs se odpaří ve vakuu a odparek se
destiluje, čímž se získá 7,3 g výchozí látky, která se vrátí
zpět do reakce. Stejným způsobem se po trojím opětném použi-
tí výchozího materiálu získá 11,0 g produktu.

Roztok 10,24 g, 28,1 mmol pyrohroznanu, získaného v
předchozím stupni ve 196 ml 2% hydroxidu sodného s teplotou
10 °C se zpracovává přidáním 5,0 ml 30% peroxidu vodíku. Per-
oxid se přidává po kapkách v průběhu několika minut. Pak se
chladicí lázeň odstraní a směs se míchá ještě 1,5 hodiny,
v průběhu této doby se barva reakční směsi změní na světlej-
ší barvu. Malé množství nerozpustného podílu se odfiltruje,
pH se upraví na 1,5 opatrným přidáváním přibližně 12 ml
koncentrované kyseliny chlorovodíkové, přičemž směs prudce
pění. Výsledný roztok se odpaří ve vakuu při teplotě 45 °C,
Výsledný produkt se rozpustí ve vodě a ještě dvakrát odpaří.
Výsledný odparek se uvede do suspenze v malém množství zředě-
né kyseliny chlorovodíkové, směs se zfiltruje a produkt se
suší na vzduchu, čímž se získá 6,40 g hydrochloridu kyseliny
2-nitro-6-(2-di-n-propylaminoethyl)fenyloctové ve formě bílého
prášku.

Směs 5,83 g, 16,9 mmol tohoto hydrochloridu a 0,6 g
5% paladia na aktivním uhlí ve 250 ml ethanolu se hydrogenuje
při mírném přetlaku 5,5 hodin. Katalyzátor se odfiltruje, pro-
myje se ethanolem a filtrát se odpaří do sucha ve vakuu. Bílý

odparek se nechá krystalizovat v 550 ml horkého acetonitri-
lu, čímž se získá 3,89 g, 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2-(3H)-
-indolohydrochloridu s teplotou tání 240 až 242 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$

vypočteno C 64,74, H 8,49, N 9,44 %

nalezeno C 64,82, H 8,26, N 9,28 %.

Příklad 3

Směs 2,73 g, 10,0 mmol 4-(2-aminoethyl)-7-hydroxy-2-(3H)-indolonhydrobromidu, 200 ml dimethylformamidu, 1,86 g, 10,3 mmol 5-chlor-1-fenyl-1H-tetrazolu, 10 ml vody a 2,9 g 21 mmol bezvodého uhličitanu draselného se míchá dva dny při teplotě místnosti nebo tak dlouho, až chromatografie na tenké vrstvě prokáže nepřítomnost výchozího materiálu. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, odpaří ve vakuu a odparek se rozetře s absolutním ethanolem. Rozetřený materiál se vyčechá aktivním uhlím a odpaří do sucha ve vakuu. Hydrochlorid 4-(2-aminoethyl)-7-(1-fenyl-1H-tetrazol-5-yloxy)-2-(3H)-indolonu se přímo hydrogenuje ve 200 ml ledové kyseliny octové při použití 10% paladia na aktivním uhlí v množství, které odpovídá 50 % hmotnosti substrátu při mírném přetlaku 20 hodin při teplotě 50 °C. Teplá reakční směs se zfiltruje. Katalyzátor se důkladně promyje horkou kyselinou octovou. Po odpaření filtrátu ve vakuu se odparek několikrát stripuje k odstranění zředěné kyseliny chlorovodíkové a pak se nechá krystalizovat z ethanolu, čímž se získá hydrochlorid 4-(2-aminoethyl)-2-(3H)-indolonu.

Příklad 4

Směs 0,5 g, 4-(2-aminoethyl)-2(3H)-indolonhydrochloridu, připraveného způsobem podle příkladu 3, 2,2 g isobutyraldehydu, 0,3 g 5% paladia na aktivním uhlí a 75 ml ledové kyseliny

octové se hydrogenuje 5 hodin za mírného přetlaku vodíku. Katalyzátor se oddělí filtrací a promyje se kyselinou octovou. Matečný loun a promývací kapalina se spojí, odpaří se ve vakuu, získaný odparek se rozpustí v chladném methanolu a přidá se methanolvý roztok kyseliny bromovodíkové, čímž se po zahuštění a zchlazení získá 4-(2-diisobutylaminoethyl)-2(3H)-indolonhydrobromid.

Příklad 5

Směs 0,9 g, 4-(2-aminoethyl)-2(3H)-indolonu, 0,23 g, 4-benzyloxyfenylacetaldehydu, 0,25 g 10% paladia na aktivním uhlí a 100 ml ethanolu se hydrogenuje při tlaku 0,35 MPa při teplotě 50 °C tak dlouho, až ustane příjem vodíku. Po filtraci se matečný loun odpaří, jako odparek se získá 4-/2-(4-hydroxyfenethylamino)ethyl/-2-(3H)indolon. Tato báze se uvede v alkoholu do reakce s přebytkem kyseliny methansulfonové za vzniku methanosulfonátu.

V případě, že se tato reakce opakuje při použití 4-n-propylaminoethyl-7-hydroxy-2-(3H)-indolonu a butyraldehydu, získá se 4-n-butyl-n-propylaminoethyl-7-hydroxy-2(3H)indolonhydrochlorid.

Příklad 6

V případě, že se postupuje způsobem podle příkladu 1 US patentového spisu č. 4 314 944, avšak užije se 2,2 g 4-(3-dimethylaminopropyl)-7-hydroxy-2(3H)-indolon hydrobromidu místo 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-7-hydroxy-2(3H)-indolonhydrobromidu, získá se nejprve 4-(3-dimethylaminopropyl)-7-(1-fenyl-1H-tetrazol-5-yloxy)-2(3H)-indolonhydrochlorid a pak volný 4-(3-dimethylaminopropyl)-2(3H)-indolon a jeho ethandisulfonát.

V případě, že se užije 4-n-propylaminoethyl-7-hydroxy-2(3H)-indolonhydrobromid, získá se 4-n-propylaminoethyl-2(3H)-indolonhydrochlorid.

V případě, že se užije 4-dimethylaminopropyl-7-hydroxy-2(3H)-indolonhydrobromid, získá se 4-dimethylaminopropyl-2(3H)-indolonhydrochlorid.

Příklad 7

10 g 4-aminoethyl-2(3H)-indolonu se uvede do reakce s 2 molárními ekvivalenty allylbromidu a 4 ekvivalenty triethylaminu v acetonitrilu za mírného zahřátí po dobu několika hodin. Pak se reakční směs odpaří. Odparek se uvede do suspenze ve vodě. Směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se promyjí, usuší a odpaří, čímž se získá 4-diallylaminoethyl-2(3H)-indolon. 1 g tohoto materiálu se rozpustí ve směsi etheru a ethanolu a přidá se kyselina methansulfonová, čímž se získá methansulfonát. Použitím benzenbromidu je možno získat 4-dibenzylamino-2(3H)-indolon.

Příklad 8

K 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě 20 °C pod dusíkem přidá 2,0 ml, 4,8 mmol 2,4M n-butyllithia v hexanu a pak ještě 0,49 g, 1,5 mmol 4-di-n-propylaminoethyl-7-methoxy-2-(3H)-indolonhydrochloridu a 0,349 g, 3 mmol N,N-M',N'-tetramethylethyldiaminu. Je možno pozorovat vývoj plynu za současného rozpouštění soli.

Reakční směs se zchladí v lázni se suchým ledem a propanolem a pak se přidá najednou 1,5 mmol jodmethanu. Směs se míchá 10 minut v chladicí lázni, pak se lázeň odstraní a směs se míchá ještě 2 hodiny. Pak se reakce zastaví přidáním 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a zředí

ethyletherem. Organická vrstva se oddělí. Zbývající materiál se ještě dvakrát extrahuje, extrakty se spojí, vysuší a odpaří ve vakuu a zbaví ethyletheru a tetrachlormethanu.

Analýzou pevného podílu je možno prokázat směs 10 % výchozího materiálu, zbývající podíl je směsí di- a mono-3-methylovaného produktu v poměru 50 : 50. Směs se ještě jednou alkyluje, čímž se získá 169 mg 3,3-dimethyl-4-di-n-propylaminoethyl-7-methoxy-2(3H)-indolonu.

Tento materiál se hydrolyzuje při použití bromidu boritého a pak se odstraní hydroxylová skupina svrchu uvedeným způsobem, čímž se získá 3,3-dimethyl-4-di-n-propylaminoethyl-2(3H)-indolonhydrochlorid.

C-41kylace se opakuje při použití stejného množství materiálu, avšak užije se 0,61 ml, 9,8 mmol methyljodidu a postup se provádí při teplotě -70°C . Pak se směs nechá zteplat na -25°C a na této teplotě se 1 hodinu udržuje, načež se nechá stát 3 hodiny při teplotě místnosti. Po zpracování směsi svrchu uvedeným způsobem se získá 4-di-n-propylaminoethyl-7-methoxy-3-methyl-2(3H)-indolonu. Na tuto látku se působí bromidem boritým a pak 5-chlor-1-fenyl-1H-tetrazolan, čímž se získá 4-di-n-propylaminoethyl-3-methyl-2(3H)-indolonhydrochlorid:

Příklad 9

20,0 g, 0,102 molu kyseliny 3-nitro-2-methylfenyloctové se smísí s 250 ml methylenchloridu, k němuž se přidá roztok 34,99 g, 0,294 molu thionylchloridu v methylenchloridu, roztoky se smísí v poměru 10 : 1. Směs se vaří 2,5 hodin pod zpětným chladičem, po této době již není možno prokázat analýzou v infračerveném světle výchozí produkty.

Roztok se odpaří ve vakuu na olejovitou kapalinu. Přidá se toluen a směs se znovu odpaří na olej, který se rozpustí ve 150 ml toluenu.

Do nádoby s objemem 2 litry se vloží 400 ml vody, 200 ml toluenu, 35,35 g, 0,255 molu uhličitanu draselného a 23,54 g, 0,102 molu N-n-propyl-N-4-methoxyfenethylaminu. Tento roztok se míchá. Amin se připraví N-acylací 4-methoxyfenethylaminu při použití propionylchloridu s následnou redukcí výsledného amidu hydridem boru.

Pak se po kapkách přidá toluenový roztok chloridu kyseliny. Směs se energicky míchá přes víkend.

Toluenová vrstva se oddělí a vodná směs se extrahuje toluenem. Toluenové vrstvy se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu GF při použití směsi chloroformu a methanolu je $R_f = 0,70$ až $0,80$, stopy při $0,45$, $0,00$ až $0,05$, poslední frakce byla pozitivní na ninhydrin.

Roztok se odpaří na olej s obsahem 39,06 g N-4-methoxyfenethyl-N-n-propyl-2-methyl-3-nitrofenylacetamidu.

Plynovou chromatografií je možno prokázat čistotu 97 %, přítomna byla jediná látka, způsobující nečistotu.

Při NMR bylo možno prokázat stopy toluenu. Olej byl uložen při teplotě místnosti ve vysokém vakuu, čímž bylo ve výtěžku 94,7 % získáno 35,76 g, 96,6 mmol výsledného amidu.

35,75 g, 96,6 mmol tohoto acetamidu bylo rozpuštěno ve 250 ml tetrahydrofuranu a za míchání bylo ke směsi přidáno 0,193 molu boranu v tetrahydrofuranu. Boran byl přidáván

po kapkách, přičemž nebylo možno pozorovat exothermní reakce. Reakční směs pak byla dále míchána.

Z reakční směsi byl odebrán podíl, který byl zředěn methanolem za současného vývoje plynu a pak vařen ke zmenšení objemu. Chromatografií na tenké vrstvě při použití směsi chloroformu a methanolu bylo možno pozorovat výchozí materiál s $R_f = 0,80$ až $0,90$, stopy materiálu o $R_f = 0,70$, R_f reakční směsi bylo $0,40$ až $0,50$, malý podíl $0,90$. Plynově kapalinovou chromatografií již nebylo možno prokázat přítomnost žádného výchozího materiálu.

Pak byla většina rozpouštědla odpařena ve vakuu a nádoba byla zchlazena v ledové lázni. Pak bylo přidáno 500 ml methanolu a reakční směs byla odpařena na malý objem. Zbývající olejová kapalina byla zředěna etherem, čímž vznikl zakalený roztok, který byl zfiltrován a nasycen plynným chlorovodíkem, čímž vznikly krystalky, které se postupně měnily na olejovitou kapalinu.

Olejovitý materiál byl rozpuštěn v ethanolu a smísen s 5% uhličitanem sodným a s etherem. Rozpouštění bylo pomalé, etherový roztok byl vysušen a etherový podíl s celkovým objemem 400 ml byl odpařen na 31,5 g oleje.

Tento olej byl destilován. Materiál, který destiloval při teplotě 200°C a tlaku 199,98 Pa byl získán jako tmavý olej v množství 18,74 g.

Pak byla destilace opakována, čímž bylo získáno ještě 9,7 g oleje s ještě tmavším zabarvením.

Při chromatografii první frakce na tenké vrstvě při použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1 bylo získáno R_f 0,65 až 0,80, materiál byl pozitivní na ninhydrin. Bylo izolováno 18,4 g frakce 1 a 8,96 g frakce 2. Celkový výtěžek frakcí 1 a 2 byl 79,5 %, bylo získáno 27,36 g

výsledného N-n-propyl-N-4-methoxyfenethyl-3-nitro-2-methyl-fenethylaminu.

Tříhrdlá baňka s objemem 50 ml byla vysušena a propláchnuta bezvodým dusíkem. Do baňky bylo vloženo 10 ml etheru a 1,1 g, 28 mmol kovového draslíku ve formě větších kousků. Pak byla směs míchána.

Pak byla do baňky přidána směs 8,3 ml absolutního ethanolu a 6,7 ml etheru. Přidávání bylo doprovázeno exothermní reakcí. Po 2,5 hodinách byl přidán další podíl etheru vzhledem k tomu, že roztok byl příliš viskosní. Po 20 minutách míchání po přidání etheru již nebylo možno prokázat žádný kovový draslík.

Pak bylo najednou přidáno 3,8 ml, 20 mmol diethyloxalátu. Směs nabyla tmavěžluté barvy. Roztok byl pak míchán ještě 15 minut.

Pak bylo po částech přidáno 10,0 g, 28 mmol aminu, rozpuštěného v malém množství etheru. Směs nabyla purpurově červené barvy. Roztok byl míchán ještě 30 minut, pak byla baňka zazátkována a ponechána přes noc stát.

Pak bylo přidáno přibližně 10 ml vody a 10 ml etheru. Směs byla 1 hodinu míchána, pak byla zředěna 300 ml vody a extrahována etherem. Etherový extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a tento roztok byl pak přidán k vodné vrstvě. Tím došlo k vyloučení tmavého oleje z vodného roztoku. Roztok měl pH přibližně 8. V případě, že olej obsahoval nehydrolyzovaný ester, byla směs vody a oleje zředěna 75 ml 12% roztoku hydroxidu sodného a ještě 1 hodinu míchána. Pak byl roztok extrahován etherem a pak okyselen 10% kyselinou chlorovodíkovou. Vznikla olejovitá pryž, která byla extrahována chloroformem. Extrakt byl promyt nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen a pak zfiltrován. Při chromatografii na tenké vrstvě při použití ethylacetátu,

methanolu a amoniaku v poměru 75 : 23 : 2 bylo R_f hlavní frakce 0,55 až 0,60, stopy bylo možno prokázat při R_f 0,80, 0,40, 0,35 a 0,00. Překrystalovaný standard měl R_f 0,55 až 0,60.

Při zahuštění ve vakuu docházelo k velkému pění, takže roztok byl nejprve zahuštěn zahříváním v proudu dusíku. Konečným odpařením ve vakuu byla získána špinavěbílá pěna, která byla rozetřena s etherem a roztok byl zfiltrován, čímž bylo získáno 5,5 g špinavěbílého prášku. Rozetřením malého podílu materiálu s ethylacetátem byl získán krystalický produkt s teplotou tání 175°C za rozkladu.

5,5 g tohoto prášku a 5,25 g téhož prášku z jiného postupu bylo spojeno a rozetřeno s 300 ml vroucího ethylacetátu. Došlo k vyloučení malého množství černavého pryžovitého materiálu. Roztok byl slit a zahuštěn na 100 ml a pak zchlazen, čímž vznikla sraženina, která byla odfiltrována a promyta chladným ethylacetátem. Po odfiltrování za odsávání krystalky rychle tmavly až do hnědé barvy a pak se materiál změnil na pryžovitý materiál, který byl rozpuštěn v methylenchloridu a roztok byl zfiltrován.

Pak byl roztok odpařen na 150 ml. Po zředění malého podílu etherem byly získány světle zbarvené krystalky. Při opakování postupu ve větším měřítku byl získán pryžovitý materiál. Malý krystalický podíl byl zahříván 1 hodinu ve vakuu na 24°C .

Pryžovitý materiál byl rozetřen s etherem, čímž byly získány světlehnědé krystaly s malým množstvím tmavě zbarvených pevných částic. 8,73 g práškového materiálu bylo usušeno, čímž bylo získáno 8,32 g materiálu, který byl izolován jako hydrochlorid substituované kyseliny pyrohroznové.

5,0 g, 10,7 mmol kyseliny pyrohroznové bylo mícháno v 50 ml čerstvě připraveného 20% hydroxidu sodného. Roztok byl zchlazen na ledové lázni na 10 °C. Pak bylo přidáno 3,03 ml 30% roztoku, tj. 27 mmol peroxidu vodíku, čímž došlo ke zvýšení teploty na 18 °C v důsledku exothermní reakce. Pak teplota pomalu klesala na 4 °C.

Směs byla míchána, po 1/2 hodině byl přidán ještě 1,0 ml 30% peroxidu, tj. 9 mmol. Po dalších 30 minutách míchání byla směs okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, čímž byly získány krystalky, které se postupně měnily na pryžovitý materiál. Směs byla extrahována methylenchloridem. Extrakt byl promyt nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen a zfiltrován. Roztok byl odpařen na 4,9 g pěnovitého materiálu, k tomuto materiálu bylo přidáno 3,2 g téhož materiálu z jiného postupu.

Spojené frakce byly rozpuštěny v etheru, suspenze byla zfiltrována, materiál byl rozpuštěn ve zředěném hydroxidu sodném, roztok byl zfiltrován a extrahován směsí methylenchloridu a chloroformu, čímž vznikla emulze, která se samovolně oddělila na složky. Vrstva s obsahem methylenchloridu a chloroformu byla vysušena. Chromatografie na tenké vrstvě prokázala jako jedinou složku požadovanou kyselinu fenylctoovou. Roztok byl zfiltrován a filtrát odpařen na 4,4 g pěny.

9,9 mmol, 4,15 g derivátu kyseliny octové bylo smíseno s 500 mg 5% paladia na aktivním uhlí a směs byla zředěna 250 ml ethanolu. Ke směsi byl pak přidán 1 ml 12N kyseliny chlorovodíkové, tj. 12 mmol. Pak byla směs míchána v Parrově hydrogenačním zařízení za mírného přetlaku vodíku.

Při katalytické redukci bylo nutno izolovat částečně redukovaný materiál a k další redukci použít čerstvé 5% paladium jako katalyzátor v ethanolu, okyseleném kyselinou chlorovodíkovou. Nakonec byla reakční směs zahřáta na 50 °C a protřepávána několik hodin za mírného přetlaku vodíku.

Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu GF při použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 4 : 1 prokázala směs dvou produktů. Tyto produkty byly odděleny chromatografií na 150 g oxidu křemičitého /60 mesh/ při použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 95 : 5 jako elučního činidla. Požadovaný produkt byl obsažen ve frakcích 8 až 41, z nichž každá měla objem 20 ml, koncentrací těchto frakcí byl získán 1 g produktu. Frakce 42 až 67 byly odpařeny a 2,5 g získaného materiálu bylo znovu chromatografováno, avšak sloupec byl vymýván 100% chloroformem, byly odebírány frakce po 10 ml, frakce 47 až 101 byly odpařeny a bylo získáno ještě 0,88 g produktu. Oba materiály byly spojeny, po překrystalování acetonitrilu bylo získáno 0,99 g 4-(N-n-propyl-N-4-methoxyfenethylaminoethyl)-2(3H)-indolonu s teplotou tání 156 až 158 °C.

2,0 g, 2,57 mmol indolonu bylo smíseno s 20 ml 48% kyseliny bromovodíkové. Směs byla 3 hodiny vařena pod zpětným chladičem, pak byla přenesena do větší nádoby, byl přidán methanol a směs byla odpařena ve vakuu na olej.

Po čtyřnásobném rozetření s acetonem a odpaří ve vakuu bylo jako špinavěbílá pěnovitá látka získána 1,2 g 4-(N-n-propyl-N-(4-hydroxyfenethyl)-2-aminoethyl)-2(3H)-indolonhydrobromidu jako výsledného produktu. Chromatografie na tenké vrstvě silikagelu GF při použití směsi chloroformu a methanolu v poměru 4 : 1 prokázala výchozí materiál o Rf 0,65, reakční produkt měl Rf 0,55. Po překrystalování bylo získáno 0,95 g produktu s teplotou tání vyšší než 175 °C za rozkladu.

Volná base byla získána protřepáváním 500 mg takto získaného produktu ve směsi etheru, chloroformu a vodného roztoku uhličitanu sodného s následnou izolací produktu z organické vrstvy. Tento produkt byl převeden na sůl přidáním kyseliny methansulfonové nebo chlorovodíkové v přebytku ze směsi etheru a chloroformu.

Příklad 10

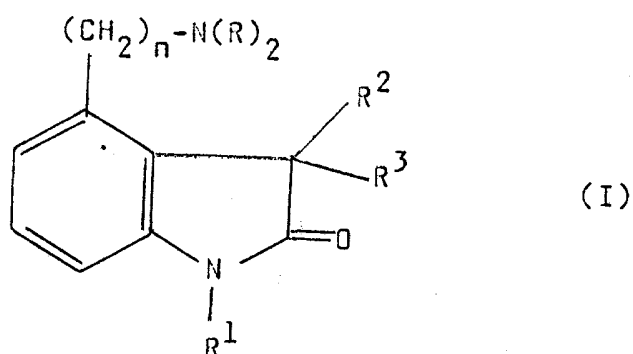
125 mg, 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2(3H)-indolon-hydrochloridu se smísí s 200 mg laktosy a 2 mg stearanu hořečnatého. Vzniklá směs se plní do kapslí z tvrdé želatiny. Prostředek se podává při angině pectoris nebo nemocným se zvýšeným krevním tlakem 1x až 3x denně.

Zastupuje:


JUDr. Zdeňka KOREJZOVÁ
advokátka

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové 4-aminoalkyl-2(3H)-indolony obecného vzorce I



kde

R znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, benzyl, allyl, fenethyl nebo 4-hydroxyfenethyl,

R^1 , R^2 a R^3 znamenají atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a

n znamená celé číslo 1 až 3,

jakož i adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

2. Nové indolonové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž R^1 , R^2 a R^3 znamenají atomy vodíku, $n=2$ a $N(R)_2$ znamená aminoskupinu, di-n-propylaminoskupinu, n-propyl-n-butylaminoskupinu nebo n-4-hydroxyfenethylaminoskupinu.

3. 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2(3H)-indolon nebo jeho adiční sůl s kyselinou.

4. 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2(3H)-indolon jako volná base.

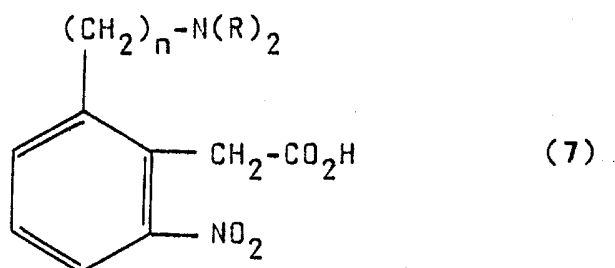
5. 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2(3H)-indolonhydrochlorid.

6. 4-(2-aminoethyl)-2(3H)-indolon nebo jeho adiční sůl s kyselinou.

7. 4-(n-propyl-4-hydroxyfenethylaminoethyl)-2(3H)indolon nebo jeho adiční sůl s kyselinou.

8. Způsob výroby nových 4-aminoalkyl-2-(3H)indolonů obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

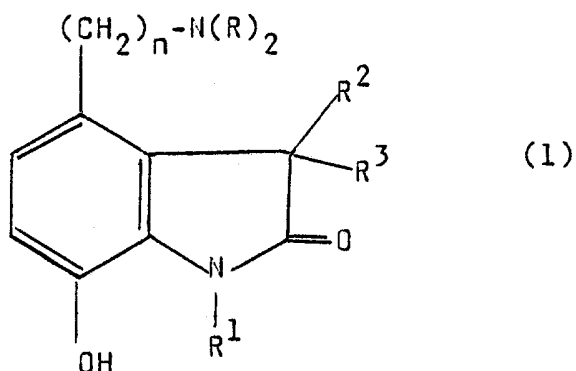
1) cyklizuje za reduktivních podmínek sloučenina obecného vzorce



kde n a R mají svrchu uvedený význam,

a popřípadě se alkyluje cyklizační produkt a popřípadě se odstraní jakékoliv ochranné skupiny a popřípadě se produkt převede na svou adiční sůl s kyselinou, nebo se

2) uvede do reakce sloučenina obecného vzorce 1



kde n , R^1 , R^2 a R^3 mají význam, uvedený v nároku 1 a

R má význam, odlišný od atomu vodíku,

s reaktivním 5-halogen-1-fenyl-1H-tetrazolem za přítomnosti látky, schopné vázat kyselinu, za vzniku 7-(1-fenyl-1H-tetrazolyl-5-yoxy)indolonu, který se pak uvede do reakce za hydrogenačních podmínek a popřípadě se produkt převede na adiční sůl s kyselinou.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při jeho první variantě získá 4-(2-di-n-propylaminoethyl)-2(3H)-indolon nebo jeho adiční sůl s kyselinou.

10. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při jeho druhé variantě získá 4-(2-aminoethyl)-2(3H)-indolon nebo jeho adiční sůl s kyselinou.

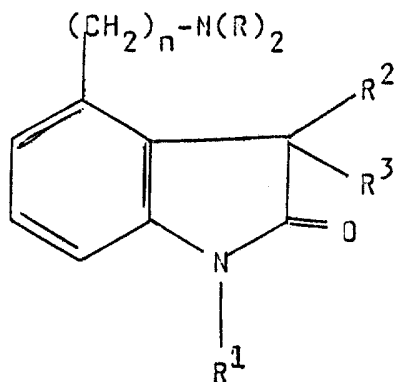
11. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při jeho první variantě získá 4-(n-propyl-4-hydroxyfenethylaminoethyl)-2(3H)indolon nebo jeho adiční sůl s kyselinou.

12. Farmaceutický prostředek s antianginosním nebo antihypertensivním účinkem, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje indolonový derivát obecného vzorce I podle nároků 1 až 7 a nosič, přijatelný z farmaceutického hlediska.

Zastupuje:

JUDr. Zdenka J. J. J.
advokátka

Anotace PV 3981-91



(I)

1
fil

~~14628~~