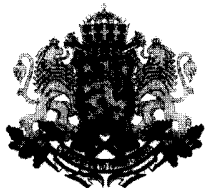


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 100325A

(51) C07D209/18

C07D209/24

A61K 31/40

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 100325

(22) Заявено на 30.01.1996

(24) Начало на действие

на патента от:

Приоритетни данни

(31) 19503159 (32) 01.02.1995 (33) DE
19513716 11.04.1995 DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 | 30.08.1996

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, ., D-
51368 LEVERKUSEN, . (DE);

(72) Изобретател(и):

MUELLER-GLIEMANN, MATTHIAS .,
SOLINGEN (DE); MUELLER, ULRICH .,
WUPPERTAL (DE); BEUCK, MARTIN .,
MILFORD (US); ZAISS, SIEGFRIED .,
WUPPERTAL (DE); GERDES, CHRISTOPH .,
LEVERKUSEN (DE); DOMDEY-BETTE,
ANKE ., HUECKESWAGEN (DE);
GRUETZMANN, RUDI ., SOLINGEN (DE);
LOHMER, STEFAN ., MILANO (IT);
WOHLFEIL, Stefan ., D-40721 Hilden (
DE); YALKINOGLU, OEZKAN .,
WUPPERTAL (DE); ELTING, James .,
06443 Madison CONNECTICUT (US);
DENZER, DIRK ., WUPPERTAL (DE);

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) ЗАМЕСТЕНИ ИНДОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ И
ИЗПОЛЗВАНЕТО ИМ

(57) Производните се получават при взаимодействие на съответни карбонови
киселини със съответните амини, в даден случай в присъствие на помощни средства.
Заместените индолнови производни са подходящи за приложение като активни
вещества в лекарствени средства, по-специално за лечение на атеросклероза и на
рестеноза. 10 претенции

10 претенции, 0

BG 100325A

30.01.95

- 1 -

рег. № 100 325

497/95-ГП

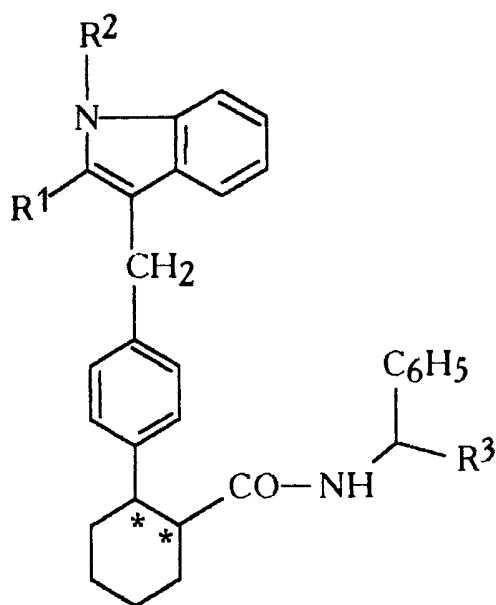
ЗАМЕСТЕНИ ИНДОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до индолови производни, до метод за получаването им и до тяхното използване като лекарствени средства, по-специално за лечение на артериосклероза и на рестеноза.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до заместени индолови производни с обща формула (I)



(I)

в която

R^1 е фенил, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома или алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 5 въглеродни атома,

R^2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 8 въглеродни атома, или водород,

R^3 е остатък с формула $-CO-NH_2$ или $-CH_2-OH$, както и до солите на тези производни.

Заместените индолови производни съгласно изобретението могат да бъдат под формата на техни соли. Общо взето тук се имат предвид солите с органични или неорганични бази или с киселини.

В рамките на настоящето изобретение се предпочитат физиологично приемливите соли. Физиологично приемливите соли на съединенията съгласно изобретението могат да бъдат солите на веществата съгласно изобретението с минерални киселини, карбонови киселини или сулфонови киселини. Особено предпочитани са напр. солите с минерални киселини като хлороводородна, бромоводородна, сярна, фосфорна, метансулфонова, етансулфонова, толуенсулфонова, бензенсулфонова, нафталендисулфонова, оцетна, пропионова, млечна, винена, лимонена, фумарова, малеинова или бензоена киселини.

Физиологично приемливите соли могат да бъдат също и метални или амониеви соли на съединенията съгласно изобретението, които съдържат една свободна карбоксилна група. Особено предпочитани са например солите с натрий, калий, магнезий или калций, както и амониевите соли, образувани с амоняк или органични амини, като напр. етиламин, ди- или съответно триетил-амин, ди- или съответно триетаноламин, дициклохексиламин, диметиламиноетанол, аргинин, лизин, етилендиамин или 2-фенилетиламин.

Съединенията съгласно изобретението могат да съществуват в стереоизомерни форми, които се отнасят както предмет към огледалния си образ (под формата на енантиомери), или които не се отнасят изцяло както предмет към огледалния си образ (под формата на диастереомери). Изобретението се отнася както до енантиомерите или диастереомерите, така и до всякакви техни смеси. Рацемичните форми, както и диастереомерите могат да бъдат разделени на техните стереоизомерни съставни части по познат начин.

Предпочитани са съединенията с обща формула (I), в която R^1 е фенил, циклопропил, циклопентил, циклохексил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 4 въглеродни атома,

R^2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 6 въглеродни атома, или водород,

R^3 е остатък с формула $-CO-NH_2$ или $-CH_2-OH$, както и солите на тези съединения.

Особено предпочитани са съединенията с обща формула (I), в която

R^1 е фенил, циклопропил, етил, изопропил или n-бутил,

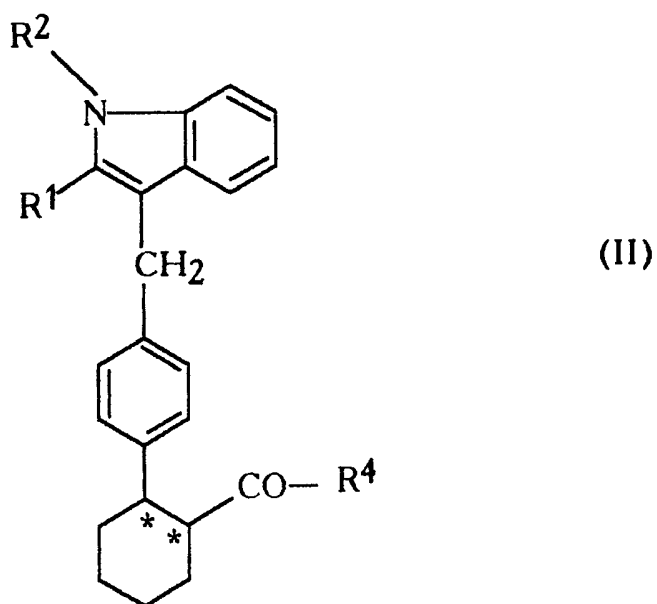
R^2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 5 въглеродни атома, или водород,

R^3 е остатък с формула $-CO-NH_2$ или $-CH_2-OH$, както и солите на тези съединения.

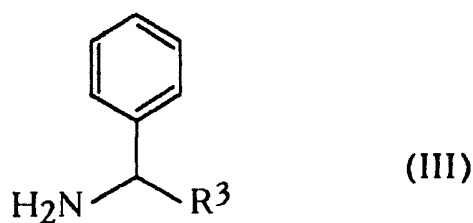
Съединенията съгласно изобретението с обща формула (I) се получават при осапунване на съединение с обща формула (II)

30.01.95

- 4 -

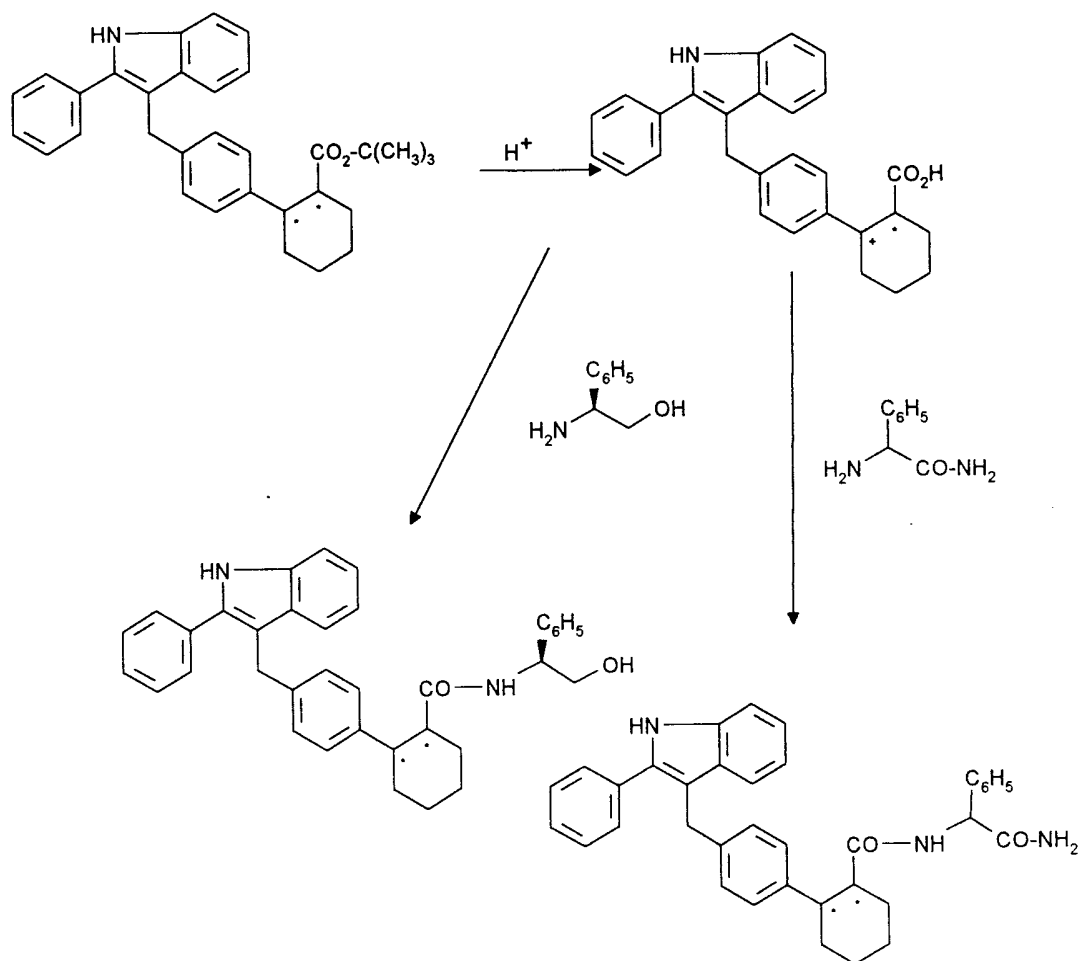


в която R^1 и R^2 имат посочените по-горе значения и R^4 означава C_{1-4} -алкокси група с права или разклонена въглеродна верига или хидрокси група и получената киселина, в даден случай след предварително активиране взаимодействия в инертен разтворител в присъствие на база и/или на дехидратиращо средство с производно на фенилглицина с обща формула (III)



в която R^3 има посоченото по-горе значение.

Методът, съгласно изобретението може да протече примерно по изложената по-долу схема:



Като разтворители за провеждане на метода са подходящи обичайните органични разтворители, които не се променят при реакционните условия. Такива са за предпочитане етери, като диетилетер, диоксан, тетраhydroфуран, гликолдиметилетер, или въглеродороди като бензен, толуен, ксилен, хексан, циклоhexсан или фракции от земно масло, или халогенирани въглеродороди, като дихлорметан, трихлорметан, тетраchlorметан, дихлоретилен, трихлоретилен или хлорбензен, или оцетни естери, триетиламин, пиридин, диметилсулфоксид, диметилформаид, триамид на хексаметилфосфорната киселина, ацетонитрил, ацетон или нитрометан. Възможно е също да се използват смеси от посочените разтворители. Предпочитани разтворители са дихлорметан, тетраhydroфуран и диметилформаид.

Като бази за провеждане на метода, съгласно изобретението могат да се използват общо взето неорганични или органични бази. Към тях принадлежат за предпочитане алкални хидроксида, като напр. натриев или калиев хидроксид, алкалометални хидроксида, като напр. бариев хидроксид, алкални карбонати, като натриев, калиев или цезиев карбонат, алкалоземни карбонати, като калциев, или алкални или алкалоземни алкохолати, като натриев или калиев метанолат, натриев или калиев етанолат или калиев-трет.бутилат, или органични амини (триалкил(C₁-C₆)амини), като триетиламин, или хетероцикли, като 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), пиридин, диаминопиридин, метилпиперидин или морфолин. Възможно е също като бази да се използват алкални метали, като натрий или техни хидриди, като натриев хидрид. За предпочитане се използват натриев хидрид, калиев карбонат, триетиламин, триметиламин, пиридин, калиев-трет.бутилат, DBU или DABCO.

В общия случай базата се използва в количество от 0.05 до 10 мола, за предпочитане от 1 до 2 мола спрямо 1 мол от съединението с формула II.

Методът съгласно изобретението се провежда обикновено при температури в граници от -50°C до +100°C, за предпочитане от -30°C до +60°C.

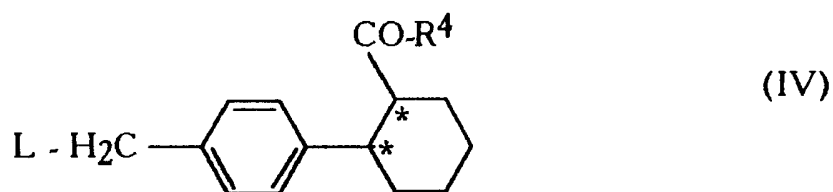
Методът съгласно изобретението протича обичайно при нормално налягане. Възможно е обаче методът да се проведе при повишено или при понижено налягане (напр. в граници от 0.5 до 5 бара).

Амидирането може в даден случай да се проведе по време на етапа на активиране до киселинен халогенид или смесен анхидрид, които могат да се получат от съответната киселина при взаимодействие с тионилхлорид, фосфорен трихлорид, фосфорен

пентахлорид, фосфорен трибромид или оксалилхлорид или хлорид на метансулфоновата киселина.

Като реагенти за провеждане на дехидратирането са подходящи карбодиимиди, като напр. диизопропилкарбодиимид, дициклохексилкарбодиимид или N-(3-диметиламинопропил)-N'-етилкарбодиимид хидрохлорид или карбонилни съединения, като карбонилдиимидазол или 1,2-оксазолони съединения, като 2-етил-5-фенил-1,2-оксазол-3-сулфонат или анхидрид на пропанфосфонова киселина, или изобутилхлороформиат, или бензотриазолилокси-трис-(диметиламино)фосфониев хексафлуорофосфат, или дифенилестерен амид на фосфорната киселина, или хлорид на метансулфоновата киселина, в даден случай в присъствие на база, като триетиламин или N-етилморфолин или N-метилпиперидин или дициклохексилкарбодиимид и N-хидроксисукцинимид.

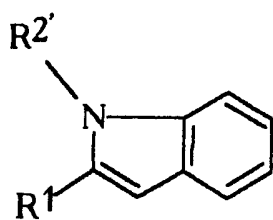
Съединенията с формула (II) са нови и се получават когато съединение с обща формула (IV)



в която L е типична напускаща група, като напр. хлор, бром, йод, тозилат или мезилат, за предпочитане бром и

R⁴ е C₁₋₄-алкокси група с права или разклонена въглеродна верига или карбокси група,

взаимодейства първоначално със съединение с обща формула (V)



(V)

в която R¹ има посочените по-горе значения и R^{2'} означава водород, в инертен разтворител, в даден случай в присъствие на база и в случай, когато R² е различно от водород след това се провежда алкилиране по познатите методи.

Като разтворители и бази могат да се използват посочените по-горе разтворители и бази, като се предпочита използването на диметилформаид и калиев трет.бутилат.

Алкилирането се провежда обикновено в един от споменатите по-горе разтворители, за предпочитане в диметилформаид при взаимодействие с C₁₋₈-алкилхалогениди, за предпочитане йодиди при температура в граници от 0°C до стайна температура при нормално налягане.

Съединенията с формули (III), (IV) и (V) са известни.

Съединенията съгласно изобретението с обща формула (I) проявяват непредвидим ценен спектър на фармакологична активност.

Съединенията с формула (I) инхибират по неаочакван начин пролиферацията на гладките мускулни клетки. Поради това те могат да се използват за третиране на артериосклероза и на рестеноза.

Изследване на инхибирането на пролиферацията на гладките мускулни клетки със съединения, съгласно изобретението

За изследване на антипролифериращото действие на съединенията се използват гладки мускулни клетки, които са получени от аортата на прасе чрез техника на медицинска

експлантация [R. Ross., J. Cell. Biol. 50, 172, 1971]. Клетките се слагат в подходящи съдчета за култивиране, обикновено съдове с 96 гнезда и се култивират в продължение на 2 - 3 дни в среда "Medium 199", съдържаща 7.5 % FCS и 7.5 % NCS, 2 mM L-глутамин и 15 mM HEPES при pH 7.4 в 5 % въглероден диоксид при температура 37°C. След това чрез отнемане на серума в продължение на 2 - 3 дни клетките се синхронизират и тогава чрез серум или други фактори се стимулират към растеж. Едновременно с това се прибавят съединенията за изследване. След 16 - 20 часа се добавя ³H-тимидин и след още 4 часа се определя вграждането на това вещество в клетките на преципитирана с трихлороцетна киселина ДНК. За определяне на IC₅₀-стойностите се изчислява концентрацията на активното вещество, което при последователно разреждане причинява половината от максималното задържане на предизвиканата с 10 % FCS тимидинова корпорация.

Таблица А

Пример No	IC ₅₀ (nM)
3	0.02

Изследване на инхибирането на c-fos генната експресия на гладки мускулни клетки със съединения, съгласно изобретението

Изследва се антипролифериращото действие на съединенията, съгласно изобретението от гледна точка на предизвикана от серум и фактори на растежа сигналтрансдукция и индукция на c-fos генна експресия в преносните линии на клетките на гладките мускули. Като преносител при това служи луцифераза, чиято експресия се направлява от човешки c-fos промотор. Системата c-fos промотор/луцифераза е стабилно интегрирана в хромозомна ДНК

на клетъчните линии на гладките мускули при плъхове A 10 (ATCC CRL 1476). Преносните клетки се поставят в съд с 96 гнезда и се култивират в продължение на 1 - 2 дни в среда, съдържаща серум (D-MEM с 10 % FCS, 2 mM L-глутамин и 15 mM HEPES, pH 7.4) в 5 % въглероден диоксид при температура 37°C. За потискане на c-fos промоторната активност върху основните стойности клетките се блокират чрез изтегляне на серума за 24 часа. След това се прибавят изследваните съединения и клетките се стимулират към индукция на активността на луциферазата с помощта на FCS или растежни фактори. След този период на третиране (4 часа) клетките се извличат и техните екстракти се използват за да се определи луциферазата. IC₅₀-стойностите се изчисляват от концентрациите на активните вещества, които при последователно разреждане на активното вещество причиняват половината от максималното задържане на предизвиканата чрез стимулите в даденото време активност на луцифераза.

Изследване ин vivo на задържането на пролиферацията на клетките на васкуларните гладки мускули в модел на продухвана с въздух сънна артерия на плъх

Изследването ин vivo на задържане на пролиферацията на клетки на васкуларните гладки мускули в модел на продухвана с въздух сънна артерия на плъхове се извършва по малко модифициран метод на Fishman et al, (Lab. Invest. 32, 339-351, 1975); като операцията на животните се извършва под Nembutal^R-анестезия. Дясната Arteria carotis communis се оставя свободна и се затваря с две клеми в каудалния край на разстояние от черепа около 1.5 cm. Едната канюла се въвежда в краниалния край на този сегмент от артерията, а каудалният край се перфорира чрез пробождане с игла. След промиване с физиологичен разтвор с натриев хлорид през сегмента се пропуска поток от въздух (25

ml/min в продължение на 4 минути). След това клемите се отстраняват, кървенето се намалява чрез леко притискане и мястото на операцията се затваря с кламери за затваряне на рани. Животните се убиват осем дни след операцията и се изваждат продухваните с въздух, както и съответно контролни контралатерални сегменти от артерията.

Прилагането на съединенията за изследване, съгласно изобретението става по няколко начина (p.o., i.v., i.p., s.c.) и започва два дни преди операцията, като прилагането им продължава след това през целия период на изследването (времето на приложение е общо 10 дни).

Индуцираната с въздух пролиферация на клетки на гладката мускулатура се определя чрез съдържанието на ДНК в сегмент от артерията по метода на Helms et al. (DNA 43, 39-49, 1985). За целта късчета от артерията се разграждат ензимно с К протеиназа, изолира се получената ДНК и се определя флуорометрично с бисбензимид (като стандарт се използва ДНК от сперма на херинга). Съдържанието на ДНК в артериалните съдове се изразява накрая като μg ДНК за mm от артерията.

За установяване на антипролифериращата активност на съединенията, съгласно изобретението в гърлената артерия на плъховете се въвежда балонен катетър, който се надува и вътрешната повърхност на кръвоносния съд се наранява от движението на катетъра. [Clowes A. W., et al., Lab. Invest. Vol. 49, No. 3, p. 327, 1983]. Това нараняване предизвиква нова пролиферация на клетките на гладките мускули, което води до получаване на стеноза. Измерването на стесняването на съдовете при животните се извършва след около 2 седмици чрез хистологично обработване на кръвоносните съдове, при което се

измерва площта на напречното сечение на пролифериращите тъкани на кръвоносните съдове.

Новите съединения могат да се приготвят в обичайните форми за приложение, като таблетки, дражета, хапчета, гранулати, аерозоли, сиропи, емулсии, суспензии и разтвори, като се използват инертни, нетоксични, фармацевтично подходящи носители или разтворители. При това терапевтично активното вещество е обикновено в концентрация от 0.5 до 90 тегл. %, спрямо общото тегло на сместа, т.е. в количества, които са достатъчни да достигнат необходимите дозировки.

Формите за приложение например се получават чрез разреждане на активното вещество с разтворители и/или носители, в даден случай при използване на емулгатори и/или средства за диспергиране, при което напр. в случай на използване на вода като разреждател в даден случай може да се използва органичен разтворител като помощно разтварящо средство.

Приложението се извършва по обичайния начин, за предпочитане орално или парентерално, особено под езика или интравенозно.

В случай на парентерално приложение могат да се използват разтвори на активните вещества при въвеждане на подходящи течни носители.

В общи линии се оказва подходящо при интравенозно приложение количеството на активното вещество да бъде от от 0.001 до 20 mg/kg, за предпочитане от 0.01 до 5 mg/kg телесно тегло, за да се постигне желания резултат, и при орално приложение дозировката обикновено е от 0.01 до 50 mg/kg, за предпочитане от 1 до 10 mg/kg телесно тегло.

Въпреки това в даден случай е необходимо да се отклоним от посочените количества, по-специално в зависимост от телесното

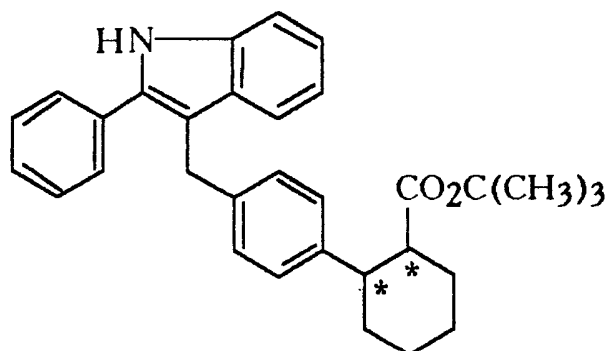
тегло, съответно от вида и начина на приложение, от индивидуалното възприемане на лекарството, от вида на неговата форма за приложение и от времето, съответно интервалите в които се осъществява приложението. Така в някои случаи може да е достатъчно да се постигне ефект с по-малко от посоченото минимално количество, докато в други случаи трябва да се надвишат количествата посочени за максимални. В случай на приложение на по-големи количества може да се препоръча те да се разпределят на няколко взимания през деня.

Примери за осъществяване на изобретението

Получаване на изходните съединения

Пример I

Трет.бутилестер на транс-2-[4-(2-фенилиндол-3-ил-метил)фенил]циклохексан-1-карбоновата киселина



Разтвор на 2.8 g (25 mMol) калиев трет.бутилат в 20 ml диметилформаид се прибавя на капки при температура 0°C към разтвор на 5.1 g (25 mMol) 2-фенилиндол и се бърка в продължение на 30 минути. След това се прибавя на капки в продължение на 30 минути разтвор на 13.4 g (25 mMol, 60 процентен) трет. бутилестер на транс-2-(p-бромметилфенил)циклохексан-1-карбонова киселина в 130 ml диметилформаид и реакционната смес се оставя една нощ при стайна температура. След изпаряване на разтворителя

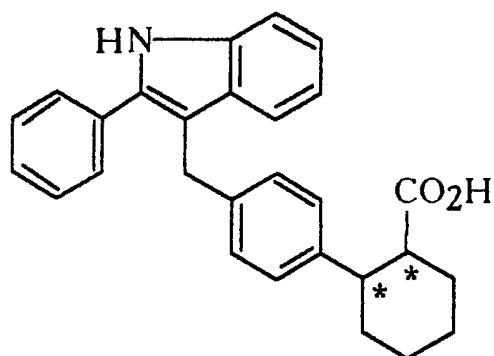
остатъкът се обработва със смес от диетилов етер и вода, получената утайка се отстранява и извлекът се екстрахира трикратно с диетилов етер. След изсушаване на екстракта над натриев сулфат и концентриране продуктът се пречиства през силикагел 60 (елуент петролев етер/етилацетат = 10/1).

Добив: 2.21 g (19 % от теоретичния).

$R_f = 0.27$ (петролев етер/етилацетат = 10/1).

Пример II

Транс-2-[4-(2-фенилиндол-3-ил-метил)фенил]циклохексан-1-карбонова киселина



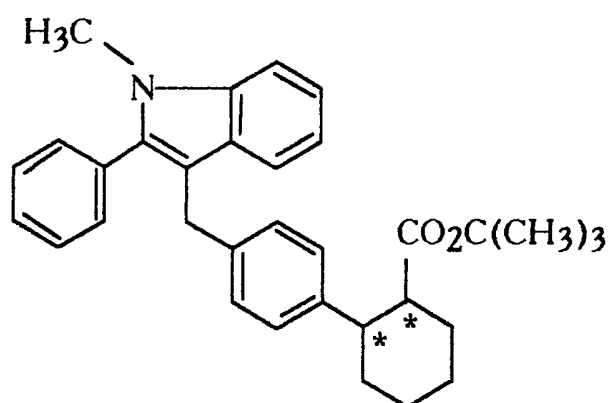
Разтвор на 2.2 g (4.7 mMol) от съединението получено в Пример I в 15 ml дихлорметан се бърка с 15 ml трифлуороцетна киселина в продължение на 2 часа при стайна температура. След концентриране на реакционната смес остатъкът се обработва двукратно с диетилов етер, отново се концентрира, след което остатъкът отново се разтваря в диетил етер и се екстрахира последователно с 0.5 N натриева основа и след това два пъти с вода (pH 5). Обединените водни фази се подкисляват с 1 N оцетна киселина до pH 4 и се екстрахират двукратно с етилацетат. Обединените етилацетатни екстракти се сушат над натриев сулфат и се концентрират.

Добив: 1.8 g (100 % от теоретичния)

$R_f = 0.31$ (дихлорметан/метанол/амоняк = 9/1/0.1).

Пример III

Трет.бутилестер на транс-2-[4-(1-метил-2-фенилиндол-3-ил-метил)фенил]циклохексан-1-карбонова киселина



0.4 g (13.2 mmol) Натриев хидрид (80 %) се суспендира в 20 ml диметилформамид, охлажда се до 0°C и се прибавя на капки към разтвор на 5.6 g (12 mmol) от изходното съединение, получено в Пример I в 50 ml диметилформамид. След разбъркване в продължение на 30 минути се прибавя на капки 2.0 g (14.4 mmol) метилйодид. След разбъркване в продължение на 1 час при 0°C реакционната смес бавно се затопля до стайна температура и се разбърква още 1 час при тази температура. Реакционната смес се обработва внимателно с вода и след това се екстрахира трикратно етилацетат. Обединените органични фази се сушат над натриев сулфат и след филтриране и концентриране продуктът се пречиства чрез хроматография със силикагел 60 (елуент петролев етер/етилацетат = 10/1).

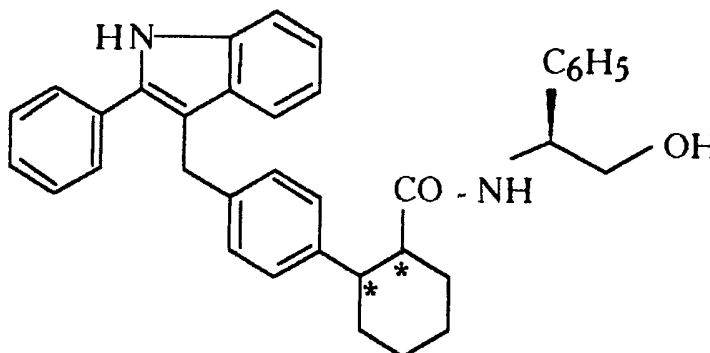
Добив: 1.2 g (40 % от теоретичния).

$R_f = 0.47$ (петролев етер/етилацетат = 10/1).

Примери за получаване на крайните продукти

Пример 1

Транс-2-[4-(2-Фенилиндол-3-ил-метил)фенил]циклохексан-1-карбонил-(L-фенилглициноламид)



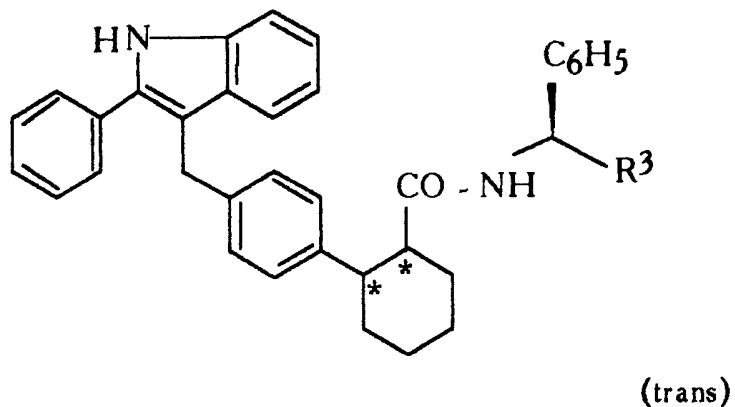
Разтвор на 0.14 g (1 mMol) L-фенилглицинол в 10 ml дихлорметан се прибавя под атмосфера на аргон към 0.41 g (1 mMol) от съединението получено в Пример II и 0.16 g 1-хидрокси-1H-бензотриазол и сместа се охлажда до -10°C . Прибавя се 0.3 ml триетиламин (2 mMol) и 0.23 g (1.2 mMol) N-(3-диметиламино-пропил)-N-етилкарбодимид хидрохлорид и реакционната смес се бърка в продължение на една нощ при стайна температура. След разреждане с дихлорметан сместа се екстрахира с амониев хлорид, натриев бикарбонат, вода и натриев хлорид, изсушава се над натриев сулфат, концентрира се и се пречиства през силикагел 60 (елуент дихлорметан/етилалкохол = 100/5).

Добив: 85.4 mg транс диа В (51.6 % от теоретичния)

$R_f = 0.44$ (дихлорметан/метанол = 95/5).

По аналогичен на описания в Пример 1 начин се получава съединението, дадено в Таблица 1:

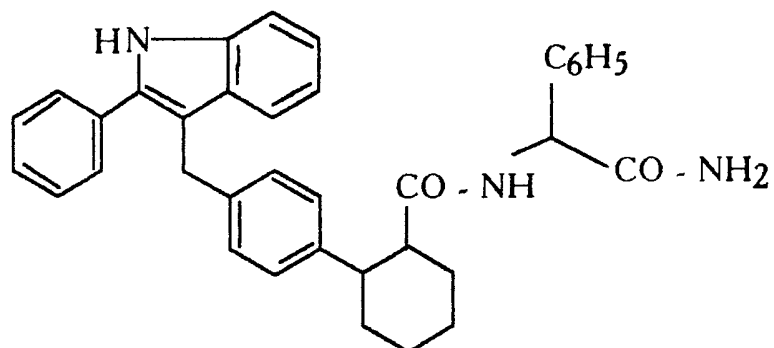
Таблица 1



Пример No	R ³	Изомер	R _f (LM)
2	CH ₂ OH	транс диа А(S)	0.73 (CH ₂ Cl ₂ /метанол=95/5)

Пример 3

Транс-2-[4-(2-Фенилиндол-3-ил-метил)фенил]циклоhexан-1-карбонил-(фенилглицинамидо)амид



Суспензия на 0.16 g (1 mMol) фенилглицинамид в 10 ml дихлорметан се прибавя към 0.41 g (0.1 mMol) от съединението получено в Пример II и 0.16 g 1-хидрокси-1H-бензотриазол и сместа се охлажда до -10°C. Прибавя се 0.3 ml триетиламин и

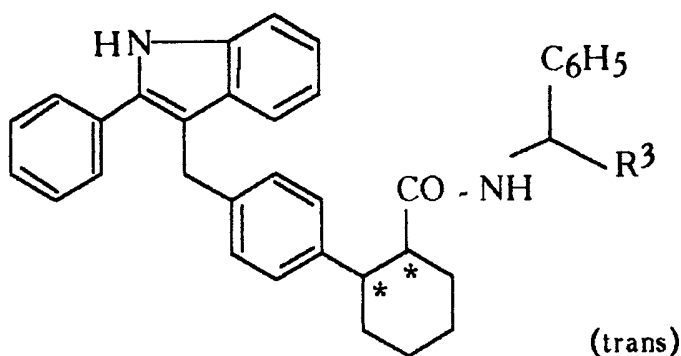
0.3 g N-(3-диметиламинопропил)-N-етилкарбодимид хидрохлорид и реакционната смес се бърка в продължение на една нощ при стайна температура. След разреждане с дихлорметан сместа се екстрахира с амониев хлорид, натриев бикарбонат, вода и натриев хлорид, органичната фаза се изсушава над натриев сулфат, концентрира се и продуктът се пречиства през силикагел 60 (елуент дихлорметан/етилов алкохол/амоняк = 100/5/0.1).

Добив: 0.29 mg транс диа В (51.6 % от теоретичния)

$R_f = 0.3$ (дихлорметан/метанол = 95/5).

По аналогичен на описания в Пример 3 начин се получава съединението, дадено в Таблица 2:

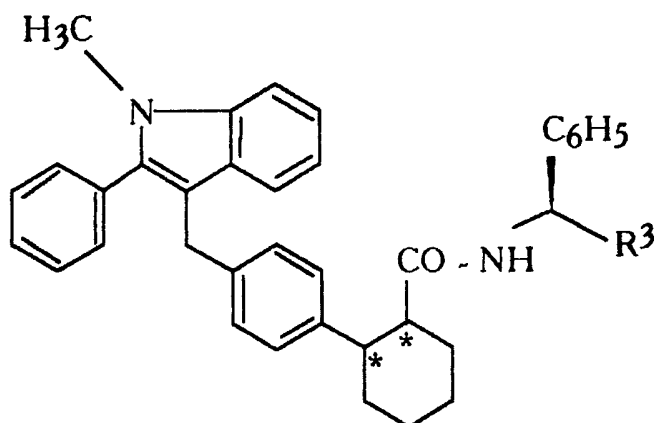
Таблица 2



Пример No	R ³	Изомер	R _f (LM)
4	CONH ₂	транс диа А	0.49 (CH ₂ Cl ₂ /метанол=95/5)

По аналогичен на описания в Примери 1 и 2 начин се получават съединенията, които са дадени в Таблица 3:

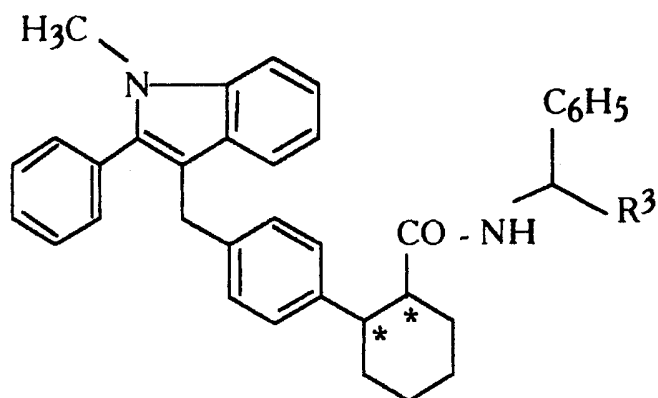
Таблица 3



Пример No	R ³	Изомер	R _f (LM)
5	CH ₂ OH	транс диа А (S)	0.59(толуен/етил-ацетат=1/1)
6	CH ₂ OH	транс диа В (S)	0.31(толуен/етил-ацетат=1/1)

По аналогичен на описания в Примери 3 и 4 начин се получават съединенията, които са дадени в Таблица 4:

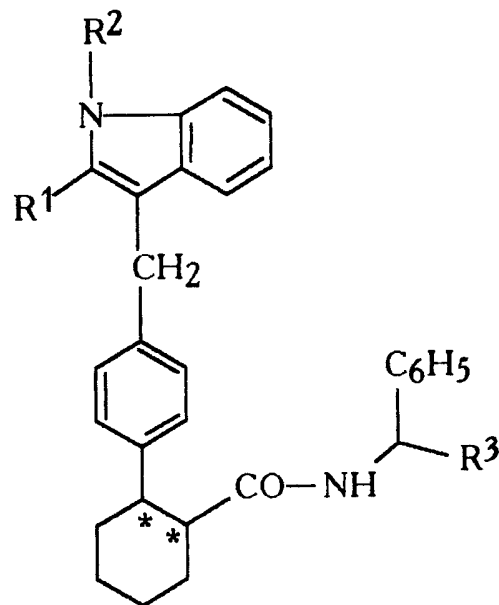
Таблица 4



Пример No	R ³	Изомер	R _f (LM)
7	CONH ₂	транс диа А	0.33(толуен/этил-ацетат=1/1)
8	CONH ₂	транс диа В	0.15(толуен/этил-ацетат=1/1)

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Заместени индолови производни с обща формула (I)



(I)

в която

R^1 е фенил, циклоалкил с 3 до 6 въглеродни атома или алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 5 въглеродни атома,

R^2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 8 въглеродни атома, или водород,

R^3 е остатък с формула $-\text{CO}-\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2-\text{OH}$, както и до солите на тези производни.

2. Заместени индолови производни с обща формула (I), съгласно претенция 1, в която

R^1 е фенил, циклопропил, циклопентил, циклохексил или алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 4 въглеродни атома,

R^2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 6 въглеродни атома, или водород,

R^3 е остатък с формула $-\text{CO}-\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2-\text{OH}$, както и солите на тези съединения.

3. Заместени индолови производни с обща формула (I), съгласно претенция 1, в която

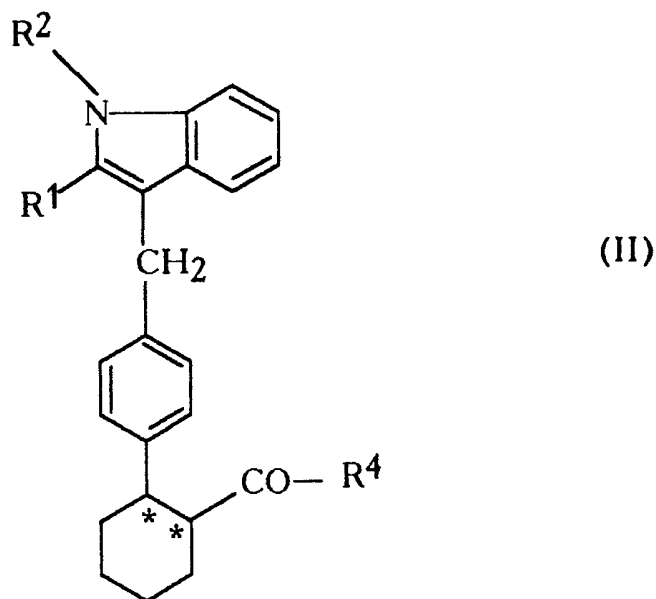
R^1 е фенил, циклопропил, етил, изопропил или n-бутил,

R^2 е алкил с права или разклонена въглеродна верига, съдържаща до 5 въглеродни атома, или водород,

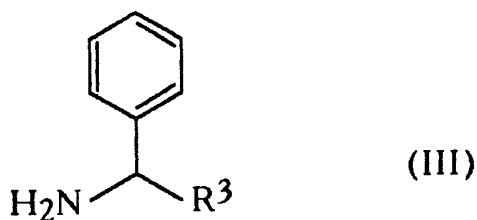
R^3 е остатък с формула $-\text{CO}-\text{NH}_2$ или $-\text{CH}_2-\text{OH}$, както и солите на тези съединения.

4. Заместени индолови производни, съгласно претенции от 1 до 3, които се използват като лекарства.

5. Метод за получаване на заместени индолови производни съгласно претенции от 1 до 3, характеризиращ се с това, че съединение с обща формула (II)



в която R^1 и R^2 имат посочените по-горе значения и R^4 означава C_{1-4} -алкокси група с права или разклонена въглеродна верига или хидрокси група се подлага на осапунване и получената киселина, в даден случай след предварително активиране взаимодействия в инертен разтворител в присъствие на база и/или на дехидратизиращо средство с производно на фенилглицина с обща формула (III)



в която R^3 има посоченото по-горе значение.

6. Лекарствено средство, характеризиращо се с това, че съдържа най-малко едно заместено индолово производно, съгласно претенции от 1 до 3.

7. Лекарствено средство, съгласно претенция 6, характеризиращо се с това, че се използва за лечение на артериосклероза и рестеноза.

8. Метод за получаване на лекарствено средство, съгласно претенции 6 и 7, характеризиращ се с това, че заместени индолови производни се приготвят в подходяща форма за фармацевтично приложение, в даден случай с помощта на подходящи помощни средства и носители.

9. Приложение на заместени индолови производни, съгласно претенции от 1 до 3, за получаване на лекарствени средства.

10. Приложение, съгласно претенция 9, за получаване на лекарствени средства за лечение на артериосклероза и рестеноза.