



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) № 159723

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 471/04

(21) Patentsøknad nr. 832176
(22) Inngivelsesdag 16.06.83
(24) Løpedag 16.06.83
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver SANOFI,
40 Avenue George V,
F-75008 Paris,
Frankrike.

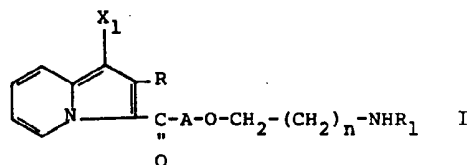
(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 19.12.83
(44) Utlegningsdag 24.10.88
(72) Oppfinner GILBERT ROSSELS, Wemmel,
PETER POLSTER, Hamme-Mille,
Belgia.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 17.06.82, FR, nr. 8210598.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE INDOLIZIN-DERIVATER.

(57) Sammendrag Indolizin-derivater med anvendbare farmakologiske egenskaper mer spesielt evnen til å inhibere kalsiumforflytting på cellemembran-nivået. Det fremstilles et indolizin-derivat ved å kondensere i et inert medium og ved en temperatur mellom romtemperatur og 75°C et bromalkoksy-benzoyl-indolizin med et primært amin, for å danne det ønskede indolizin-derivatet som om ønsket omsettes med en passende organisk eller uorganisk syre for å tilveiebringe et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav. Indolizin-derivatene ifølge foreliggende oppfinnelse er forbindelsene representert ved den generelle formel:



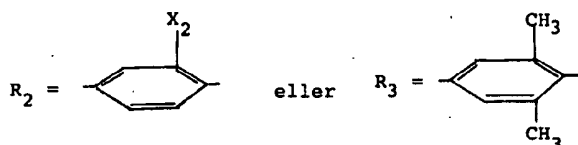
hvor:

R representerer et lineært eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 4 karbonatomer eller et fenyldradikal,

R₁ representerer et lineært eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6 karbonatomer,

X₁ representerer hydrogen, klor, brom, metyl eller metoksy,

A representerer et radikal med formelen:

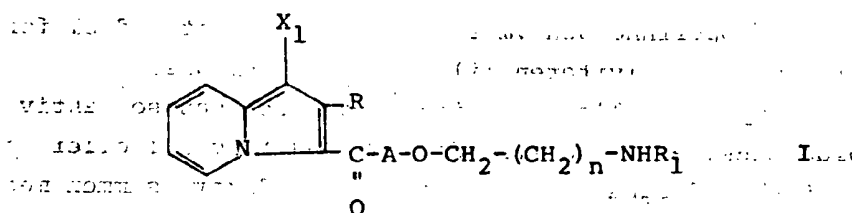


hvor X₂ representerer hydrogen, klor, brom, metyl eller metoksy
n representerer 1 eller 2.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) utl. skrift nr. 145842, 157019.

Foreliggende oppfinnelse gjelder fremgangsmåte for fremstilling av nye indolizin-derivater.

Indolizin-derivatene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse er forbindelsene representert ved den generelle formel:



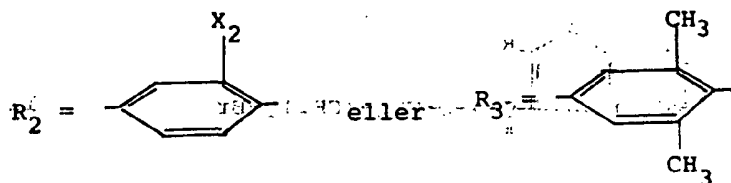
hvor:

R representerer et lineært eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 4 karbonatomer eller et fenylnadikal,

R₁ representerer et lineært eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6 karbonatomer,

X₁ representerer hydrogen, klor, brom, metyl eller metoksy,

A representerer et radikal med formelen:



hvor X₂ representerer hydrogen, klor, brom, metyl eller metoksy
n representerer 1 eller 2.

Oppfinnelsen gjelder også fremstilling av de farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssaltene av forbindelsene med formel I, f.eks. hydrokloridet, hydrobromidet eller oksalatet.

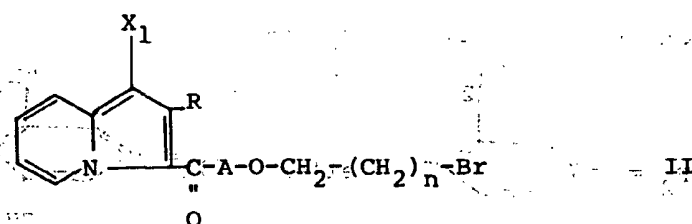
I den foran nevnte formel I kan R representere et metyl-, etyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl- eller tert.-butylradikal, R₁ kan representere et metyl-, etyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl-, tert.-butyl-, n-pentyl-, isopentyl- eller neopentylradikal.

Videre er foretrukne forbindelser med formel I de hvor R₁ representerer et alkylradikal med forgrenet kjede, f.eks. tert.-butyl eller neopentyl. Indolizin-derivatene som fremstilles ifølge oppfinnelsen er funnet å ha anvendbare farmakologiske egenskaper, og mer spesielt at de er i stand til å inhibere kalsium-trans-

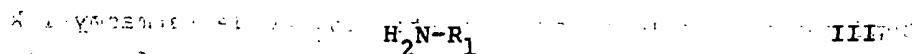
lokasjon ved cellemembran-nivået. Disse egenskaper gjør rimeligvis de aktuelle forbindelsene av betydelig verdi ved behandling av visse patologiske hjertesyndromer, og mer spesielt ved behandling av angina-pectoris, hypertensjon, arytmier og cerebral sirkulasjons-insuffisiens. På anti-tumor-området kan forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen være anvendbare som et middel for potensiering av aktiviteten til anti-cancer-midler.

Farmasøytiske eller veterinærpreparater kan som aktiv substans inneholde minst ett indolizin-derivat med formel I eller et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav, sammen med en farmasøytisk bærer eller et bindemiddel derfor.

Avhengig av den administrasjonsmåte som velges vil den daglige dose for et menneske som veier 60 kg være fra 2 til 500 mg aktiv substans. Forbindelsene med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved å kondensere i et inert medium, f.eks. benzen eller toluen, et bromalkoksybenzoyl-indolizin med den generelle formel:



hvor R, X₁, A og n har den samme betydning som i formel I, med et primært amin med den generelle formel:



hvor R₁ har den samme betydning som i formel I, for å danne det ønskede indolizin-derivat med formel I som, om ønskes, omsettes med en passende organisk eller uorganisk syre for å tilveiebringe et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav.

Kondensasjonen utføres fortrinnsvis ved en temperatur mellom romtemperatur og 75°C.

Forbindelsene med formel II er kjente produkter som er beskrevet i GB-patenter 1.518.443 og 2.064.536.

Den medisinske oppfatning for tiden er at patofysiologien for angina pectoris er et spektrum som varierer fra ren fiksert aterosklerotisk lesjon til ren koronar arteriekrampe.

Mange pasienter antas imidlertid å ha en kombinasjon av både lesjon og krampe.

Angina forårsaket av ren fiksert lesjon kan hindres ved å redusere oksygenbehovet. Angina forårsaket av koronar arteriekrampe kan behandles ved å hindre selve krampen, og derved øke oksygentilførselen.

Ved denne nye forståelsen av angina skal optimal anti-angina-terapi tilveiebringe denne dobbeltvirkningen: økende oksygentilførsel med minsket oksygenbehov.

Det er kjent at kalsiumioner som arbeider på cellenivå, regulerer graden av vasokonstriksjon og derved spiller en kritisk rolle ved angina-angrep.

De kalsium-antagonistiske forbindelsene opptrer ved cellemembranet for selektivt å blokkere kalsiumadgang til sammentrekningsprosessen i arteriecellen.

Ved denne virkningen mestrer slike forbindelser følgende patologiske fenomener:

- vasospastisk angina ved å utvide koronar-arteriene for å øke myocardial oksygentilførsel og hindre koronar arteriekrampe,
- angina i forbindelse med anstrengelser ved å utvide perifere arterier for å redusere etterbelastning og myocardialt oksygenbehov,
- blandet angina som omfatter elementer av vasospastisk og anstrengelses-forbundet angina.

Blant de produkter som anvendes ved langvarig hindring av angina kan nevnes de β -reseptor-blokkerende midler.

Disse β -blokkerne hindrer angina primært ved å senke myocardialt oksygenbehov. Lik disse midler reduserer kalsium-antagonistene, som f.eks. nifedipin, myocardialt oksygenbehov, men gir en ytterligere dimensjon av anginakontroll ved å øke myocardial oksygentilførsel der hvor det foreligger arteriekrampe.

Videre:

- kan β -blokkerne faktisk forårsake krampe mens kalsium-antagonistene hindrer krampe,
- minsker β -blokkerne myocardial perfusjon i poststenotiske områder mens kalsium-antagonistene øker myocardial perfusjon til både normale og poststenotiske områder,
- behandling med β -blokkere er begrenset hos pasienter med myo-

cardial dysfunksjon, astma, bunt-gren-blokker (bundle branch blocks) og diabetes. Kalsium-antagonistene kan trygt gis til alle disse pasientgrupper.

Videre hevder noen forfattere at den kardio-undertrykkende virkningen av kalsium-antagonistiske forbindelser på myocardial-nivået "in situ" til en viss grad er regulert av en refleksmekanisme. Denne refleksmekanismen for hvilken hovedvirkningsmåten ligger i det β -adrenergiske systemet, medfører en økning i kraften og hurtigheten til hjertesammentrekningen.

Når det således foreligger et for stort fall i arterietrykk, startes en refleksvirkning som frigjør endogene sympatetiske transmittere. Når dette systemet blokkeres, forverres en tilstand av hjerteinsuffisiens. Denne frigjøring av katekolaminer kan delvis nøytralisere den kardio-undertrykkende virkning av kalsium-antagonistene. Til forskjell fra β -adrenergiske inhibitorer, inhiberer kalsium-antagonistene faktisk ikke den myocardiale responsen på β -adrenergiske katekolaminer.

Ved denne adrenergiske kompensasjonsmekanisme kunne kalsium-antagonistene til forskjell fra de β -adrenergiske blokkeringsmidlene derfor i noen grad moderere visse uønskede perifere fenomener som f.eks. et fall i arterietrykk.

Et indolizin-derivat er allerede kjent, nemlig butoprozin eller 2-etyl-3-[4-(3-di-n-butylamino-1-propyl)oksy-benzoyl]-indolizin, som har både α - og β -antiadrenergiske egenskaper, d.v.s. delvis inhiberende virkning på de α - og β -adrenergiske reaksjonene (GB-patent nr. 1.518.443) såvel som kalsium-antagonistiske egenskaper (Biochemical Pharmacology, vol. 30, nr. 8 s. 897-901, 1981).

Det er imidlertid funnet at forbindelsene med formel I såvel som deres farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter har kalsium-antagonistiske egenskaper, mens de er frie for signifikante antiadrenergiske egenskaper i doser ved hvilke slike egenskaper kan observeres med butoprozin.

Siden den inhiberende virkningen av forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen på det adrenergiske systemet er bare svak eller ikke-eksisterende, er det rimelig å anta, overensstemmende med den ovenfor beskrevne mekanisme, at bruken av disse forbindelser i mange tilfeller vil være mer fordelaktig enn bruk av butoprozin.

Det synes derfor som kalsium-antagonistene, som de som er fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, representerer en ny metode til å beherske angina pectoris, spesielt i tilfeller hvor det er foretrukket ikke å inhibere responsen på det adrenergiske systemet.

Resultatene av farmakologiske forsøk som er utført for å bestemme de kardiovaskulære egenskapene til forbindelsene som er fremstilt ifølge oppfinnelsen, er oppført nedenfor.

I. Kalsium-antagonistiske egenskaper

De inhiberende egenskapene når det gjelder kalsium-overflytting på cellemembran-nivået som oppvises av forbindelsene som er fremstilt ifølge oppfinnelsen, er bestemt ved å måle deres antagonistiske virkning når det gjelder den sammentrekkende respons på kalium-indusert depolarisasjon på rotte-aorta. Det er velkjent at depolarisasjon med kalium på glatt-muskel-membran gjør den sistnevnte gjennomtrengelig for ekstracellulært kalsium og frembringer muskelsammentrekning.

Måling av inhiberingen av sammentreknings-responsen på kalium-indusert depolarisasjon eller den toniske sammentrekningen på kalium-indusert depolarisasjon kan derfor være en metode til å vurdere en forbindelses evne til å inhibere cellemembran-gjennomtrengelighet for Ca^{++} -ioner.

Følgende teknikk ble brukt:

Bryst-aorta fra hanrotter av Wistar-arten som veide ca. 300 g ble fjernet og oppdelt spiralformig i striper på ca. 40 mm lengde og 3 mm bredde. Disse stykkene ble plassert i en beholder på 25 ml inneholdende en modifisert Krebs-bikarbonatløsning (NaCl 112 mM, KCl 5 mM, NaHCO_3 25 mM, KH_2PO_4 1 mM, MgSO_4 1,2 mM, CaCl_2 2,5 mM, glukose 11,5 mM, destillert vann til 1000 ml). Denne løsning ble oksygenert mens den ble holdt ved 37°C .

Preparatet ble forbundet med en isometrisk kraft-transduktor og sammentrekningsresponsen ble registrert etter forsterkning.

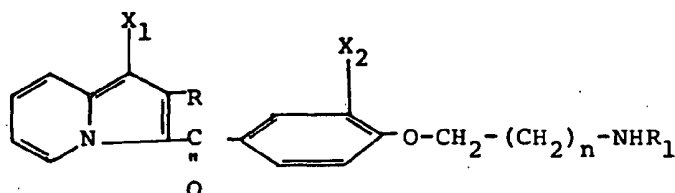
En strekk-kraft på 2 g ble påført på organet som ble holdt i 60 min. i den modifiserte Krebs-bikarbonatløsningen. Sammentrekninger ble så frembragt ved å erstatte Krebs-bikarbonatløsningen med en Krebs-kaliumløsning (NaCl 17 mM, KCl 100 mM, NaHCO_3 25 mM, KH_2PO_4 1 mM, MgSO_4 1,2 mM, CaCl_2 2,5 mM, glukose 11,5 mM, destillert vann til 1000 ml). Da sammentrekningsresponsen ble funnet å være

159723

6

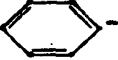
reproduserbar, ble en gitt dose av forbindelsen som er fremstilt ifølge oppfinnelsen, innført i badet. 60 min. senere ble en ny krampe frembragt ved kalium-depolarisasjon. De resultater som ble oppnådd på hver aorta som var undersøkt, ble så uttrykt i % av den maksimale sammentrekningseffekt som var registrert før inkubering med den forbindelsen som skulle testes.

Eksempler på de således oppnådde resultater er angitt nedenfor:



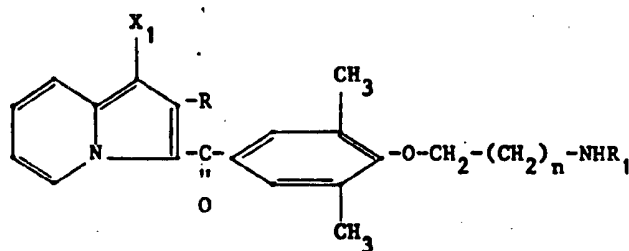
a) Ved dose på $10^{-6}M$

R	R_1	X_1	X_2	n	Maksimal sammen- trekningseffekt (%)
CH ₃	C-(CH ₃) ₃	H	H	2	59
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	2	66,2
C ₂ H ₅	C-(CH ₃) ₃	H	H	2	4,4
C ₂ H ₅	CH ₂ -C-(CH ₃) ₃	H	H	2	8,6
n-C ₃ H ₇	C-(CH ₃) ₃	H	H	2	0
n-C ₃ H ₇	CH ₂ -C-(CH ₃) ₃	H	H	2	6,2
iso-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	H	H	2	25
iso-C ₃ H ₇	C-(CH ₃) ₃	H	H	2	4,2
iso-C ₃ H ₇	C-(CH ₃) ₃	Br	H	2	28,6
iso-C ₃ H ₇	C-(CH ₃) ₃	H	Br	2	11,4
n-C ₄ H ₉	C-(CH ₃) ₃	H	H	1	65,3
n-C ₄ H ₉	CH ₂ -C-(CH ₃) ₃	H	H	1	40,9
n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	2	69,8
n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	H	H	2	51,6
n-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇	H	H	2	29,1
n-C ₄ H ₉	iso-C ₃ H ₇	H	H	2	33
n-C ₄ H ₉	C-(CH ₃) ₃	H	H	2	7,6
n-C ₄ H ₉	CH ₂ -C-(CH ₃) ₃	H	H	2	16,4
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Cl	H	2	54,5
n-C ₄ H ₉	C-(CH ₃) ₃	Cl	H	2	44,7
n-C ₄ H ₉	C-(CH ₃) ₃	Br	H	1	61,4

$n-C_4H_9$	$CH_2-C-(CH_3)_3$	Br	H	1	66,2
$n-C_4H_9$	$C-(CH_3)_3$	Br	H	2	45
$n-C_4H_9$	$CH_2-C-(CH_3)_3$	Br	H	2	59,8
$n-C_4H_9$	$C-(CH_3)_3$	H	OCH_3	2	3,6
	$n-C_4H_9$	H	H	2	57,4
	$C-(CH_3)_3$	H	H	2	29,8
Butoprozín					6,1

b) Ved dose på $10^{-7}M$

C_2H_5	$C-(CH_3)_3$	H	H	2	71
C_2H_5	$CH_2-C-(CH_3)_3$	H	H	2	61,6
iso- C_3H_7	$C-(CH_3)_3$	H	H	1	89
iso- C_3H_7	$CH_2-C-(CH_3)_3$	H	H	1	68
iso- C_3H_7	$n-C_4H_9$	H	H	2	84,5
iso- C_3H_7	$C-(CH_3)_3$	H	H	2	43,3
iso- C_3H_7	$CH_2-C-(CH_3)_3$	H	H	2	39
$n-C_4H_9$	$CH_2-C-(CH_3)_3$	H	H	1	87
$n-C_4H_9$	$n-C_3H_7$	H	H	2	83,4
$n-C_4H_9$	iso- C_3H_7	H	H	2	78
$n-C_4H_9$	$n-C_4H_9$	H	H	2	76,4
$n-C_4H_9$	$C-(CH_3)_3$	H	H	2	70
$n-C_4H_9$	$CH_2-C-(CH_3)_3$	H	H	2	71,4
$n-C_4H_9$	$C-(CH_3)_3$	H	OCH_3	2	85,2
	$C-(CH_3)_3$	H	H	2	80,4
Butoprozín					70,4



R	R ₁	X ₁	n	Dose	Maksimal sammen- trekningseffekt (%)
iso-C ₃ H ₇	iso-C ₃ H ₇	H	2	10 ⁻⁶ M	26,5
				10 ⁻⁷ M	68,7

II. Hemodynamiske egenskaper

Hos hunder reduserer forbindelsene som er fremstilt ifølge oppfinnelsen, administrert intravenøst i en dose på 5 til 10 mg/kg, hjertefrekvensen med 15 til 40% og forårsaker et langsomt progressivt fall i arterietrykk. Videre har forsøk som også er utført på hunder i en dose på 5 mg/kg administrert intravenøst ifølge metoden beskrevet i GB-patent nr. 1.518.443 vist at forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen stort sett bare har svake α -antiadrenergiske egenskaper, generelt lavere enn 50% og er fri eller nesten fri for β -antiadrenergiske egenskaper. På den annen side utøver butoprosin under samme betingelser en α -antiadrenergisk virkning som er meget større enn 50% og en β -antiadrenergisk virkning på ca. 50%. Sammenlignet med butoprosin har derfor forbindelsene som er fremstilt ifølge oppfinnelsen, et område av antiadrenergiske aktiviteter som er meget mer begrenset og noen av forbindelsene har ingen slike aktiviteter i det hele tatt. Samtidig er forbindelsene som er fremstilt ifølge oppfinnelsen, funnet å inneha kalsium-antagonistiske egenskaper som er like med butoprosinets.

Det skal forstås at for terapeutisk anvendelse vil forbindelsene som er fremstilt ifølge oppfinnelsen, normalt administreres i form av et farmasøytisk eller veterinær-preparat som kan være i en doserings-enhetsform som passer for den ønskede administrasjonsmåte.

Således kan det farmasøytiske eller veterinær-preparatet foreligge i en doserings-enhetsform som er passende for oral administrasjon, f.eks. en belagt eller ubelagt tablett, en kapsel av hård eller myk gelatin, et pakket pulver eller en suspensjon eller sirup. Preparatet kan alternativt ha form av et suppositorium for rektal administrasjon eller av en løsning eller suspensjon for parenteral administrasjon.

Når preparatene foreligger i en doserings-enhetsform kan de eksempelvis inneholde fra 15 til 50 vekt% aktiv ingrediens for oral administrasjon, fra 3 til 15% aktiv ingrediens for rektal administrasjon og fra 3 til 5% aktiv ingrediens for parenteral administrasjon.

Uavhengig av den formen de kan ha vil de farmasøytiske eller veterinær-preparatene normalt fremstilles ved å forbinde minst én av forbindelsene med formel I eller et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav med en passende farmasøytisk bærer eller bindemiddel, f.eks. én eller flere av de følgende substanser: melk, sukker, stivelser, talkum, magnesiumstearat, polyvinylpyrrolidon, alginsyre, kolloidalt silisiumdioksyd, destillert vann, benzyllalkohol eller smaksstoffer.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen:

Eksempel 1

Fremstilling av surt 2-etyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat

En løsning omfattene 4,2 g (0,11 mol) 2-etyl-3-[4-(3-brom-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin og 2,4 g (0,033 mol) tert.-butylamin i 40 ml toluen ble oppvarmet ved 50°C i 50 timer i en kolbe. Ved slutten av reaksjonen fikk blandingen lov å kjøle seg ned og ble så helt i 40 ml vann og gjort alkalisk med en vandig løsning av 10%ig natriumhydroksyd. Den organiske fasen ble fraskilt og den vandige løsningen ekstrahert med toluen. De organiske fasene ble kombinert og vasket med vann til nøytralitet. Den resulterende løsning ble fordampet til tørrhet og den oljeaktige resten ble rensset ved elueringskromatografi over aluminiumoksyd ved bruk av 1,2-diklorethan som elueringsmiddel.

Det rensede, oljeaktige produktet ble oppløst i etyleter og en eterløsning av vannfri oksalsyre ble tilsatt og det oppnådde faste produktet ble omkrystallisert i metanol.

På denne måte ble det oppnådd 3,9 g surt 2-etyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat.

Utbytte: 75%. Smp.: 207-208°C.

Ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet ovenfor, ble følgende forbindelser fremstilt:

Surt 2-etyl-3-[4-(3-etyl-amino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 184°C (etanol).

Surt 2-etyl-3-[4-(3-n-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 155°C (etylacetat/metanol).

Surt 2-n-butyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 110°C og 143-145°C (metanol/etyleter).

Surt 2-n-butyl-3-[4-(3-n-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 167-168°C (metanol/etyleter).

Surt 2-etyl-3-[4-(3-n-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 172-173°C (isopropanol).

Surt 2-isopropyl-3-[4-(3-n-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 168-170°C (etanol).

Surt 2-isopropyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 195-197°C (etylacetat/metanol).

2-isopropyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-hydroklorid. Smp.: 238°C (etylacetat/metanol).

Surt 2-fenyl-3-[4-(3-n-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 210-211°C (dimetylformamid).

Surt 2-fenyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 205°C (metanol/etyleter).

Surt 2-n-butyl-3-[4-(3-metyl-amino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 132°C (metyletylketon/metanol).

Surt 2-n-butyl-3-[4-(2-tert.-butylamino-etyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 205-208°C (metanol/etyleter).

Surt 2-etyl-3-[4-(3-neopentylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 210°C (dimetylformamid).

Surt 2-n-butyl-3-[4-(3-n-propylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 155-157°C (isopropanol).

Surt 2-n-butyl-3-[4-(3-etyl-amino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 171-172°C (metanol).

Surt 2-n-butyl-3-[4-(3-isopropylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 159-160°C (isopropanol).

Surt 2-n-butyl-3-[4-(3-neopentylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 190-191°C (metanol).

Surt 2-n-butyl-3-[4-(2-neopentylaminoethyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-
oksalat. Smp.: 197-198°C (metanol).

2-isopropyl-3-[4-(2-tert.-butylaminoethyl)-oksy-benzoyl]-indolizin-
hydrobromid. Smp.: 222°C (etanol/etyleter 2/1).

Surt 2-isopropyl-3-[4-(2-neopentylaminoethyl)-oksy-benzoyl]-
indolizin-oksalat. Smp.: 205-207°C (metanol).

Surt 2-isopropyl-3-[4-(3-neopentylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-
indolizin-oksalat. Smp.: 206-207°C (metanol).

Surt 2-metyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-
indolizin-oksalat. Smp.: 215°C (metanol).

Surt 2-n-propyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-
indolizin-oksalat. Smp.: 182-184°C (metanol).

Surt 2-n-propyl-3-[4-(3-neopentylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-
indolizin-oksalat. Smp.: 196-192°C (metanol).

Surt 1-klor-2-n-butyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-
benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 168°C (etanol).

1-klor-2-n-butyl-3-[4-(3-n-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-
indolizin-oksalat. Smp.: 164°C (etanol).

Surt 1-brom-2-n-butyl-3-[4-(2-neopentylamino-etyl)-oksy-benzoyl]-
indolizin-oksalat. Smp.: 195-197°C (metanol).

Surt 1-brom-2-n-butyl-3-[4-(2-tert.-butylamino-etyl)-oksy-benzoyl]-
indolizin-oksalat. Smp.: 220-222°C (metanol).

Surt 1-brom-2-n-butyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-
benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 168-170°C (metanol).

1-brom-2-n-butyl-3-[4-(3-neopentylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-
indolizin-hydrobromid. Smp.: 184-186°C (metyletylketon/metanol).

Surt 1-brom-2-fenyl-3-[4-(3-n-butylamino-propyl)-oksy-3-klor-
benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 176-178°C (metanol).

1-brom-2-isopropyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-
indolizin-hydroklorid. Smp.: 207-209°C (etyleter/metanol 9/1).

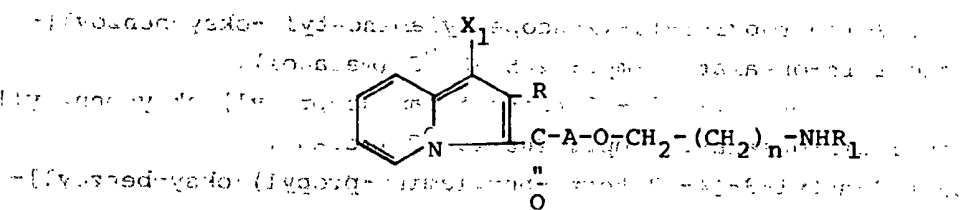
Surt 2-n-butyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-3-metoksy-
benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 168°C (etanol).

Surt 2-isopropyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-3,5-dimetyl-
benzoyl]-indolizin-oksalat. Smp.: 244°C (metanol).

2-isopropyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-3-brom-benzoyl]-
indolizin-hydroklorid. Smp.: 238°C (metanol/etyleter).

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive indolizin-derivater, tilsvarende den generelle formel:



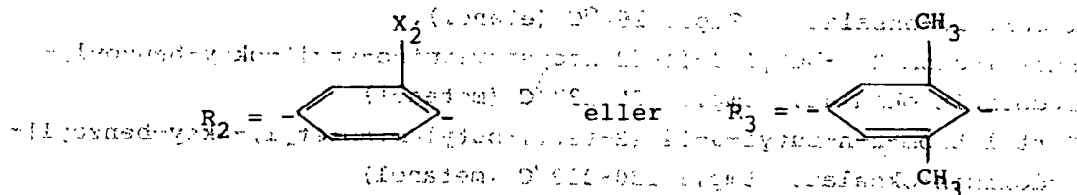
og de farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter derav, hvor:

R representerer et lineært eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 4 karbonatomer eller et fenylnadikal,

R₁ representerer et lineært eller forgrenet alkylradikal med fra 1 til 6 karbonatomer,

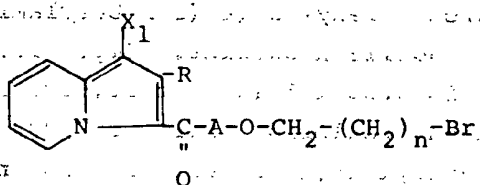
X₁ representerer hydrogen, klor, brom, metyl eller metoksy,

A representerer et radikal med formelen:

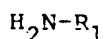


hvor X₂ representerer hydrogen, klor, brom, metyl eller metoksy og

n representerer 1 eller 2, karakteriseres av at et bromalkoksy-benzoyl-indolizin med den generelle formel:



hvor R, X₁, A og n har de samme betydninger som ovenfor, kondenseres i et inert medium og ved en temperatur mellom romtemperatur og 75°C med et primært amin med den generelle formel:



hvor R₁ har den samme betydning som ovenfor, for å danne det

ønskede indolizin-derivat som om ønsket, omsettes med en passende organisk eller uorganisk syre for å tilveiebringe et farmasøytisk godtagbart syreaddisjonssalt derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 2-isopropyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin og farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 2-n-propyl-3-[4-(3-tert.-butylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin og farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 2-n-propyl-3-[4-(3-neopentylamino-propyl)-oksy-benzoyl]-indolizin og farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes tilsvarende utgangsmaterialer.