

NORGE



STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN

Patent nr. 124254

Int. Cl. C 07 d 27/56 Kl. 12p-2

Patentsøknad nr. 169.039 Inngitt 13.7.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 27.3.1972

Patent meddelt 13.7.1972

Prioritet begjært fra: 13.7.1966 Japan,  
nr. 46141/66

Sumitomo Chemical Company, Limited,  
15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka, Japan.

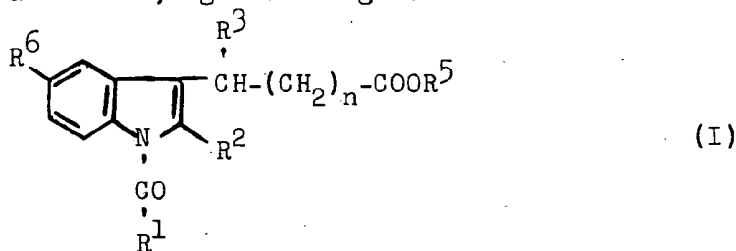
Oppfinnere:

Hisao Yamamoto, 10-4, Kawahigashicho, Nishinomiya-shi,  
Yasushi Nakamura, 30, Korigaoka-8-chome, Hirakata-shi,  
Toshio Atsumi, 14-1, Aza Ikenoshita, Maitani, Takarazuka-shi,  
Masaru Nakao, 65, Abenosuji-8-chome, Abeno-ku, Osaka,  
Tsuyoshi Kobayashi, 730, Sakuragaoka, Minoo-shi,  
Chiharu Saito, 35, Sonehigashimachi-2-chome, Toyonaka-shi og  
Hiroshi Awata, 132, Honmachi-9-chome, Toyonaka-shi, alle: Japan.

Fullmektig: Mag. scient. Per Aubert.

Fremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive  
1-acyl-3-indolylalifatiske syrederivater.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte  
til fremstilling av 1-acyl-3-indolylalifatiske syrederivater med  
høy anti-inflammatorisk, anti-pyretisk, analgetisk og anti-koleste-  
rolemisk aktivitet, og med den generelle formel:



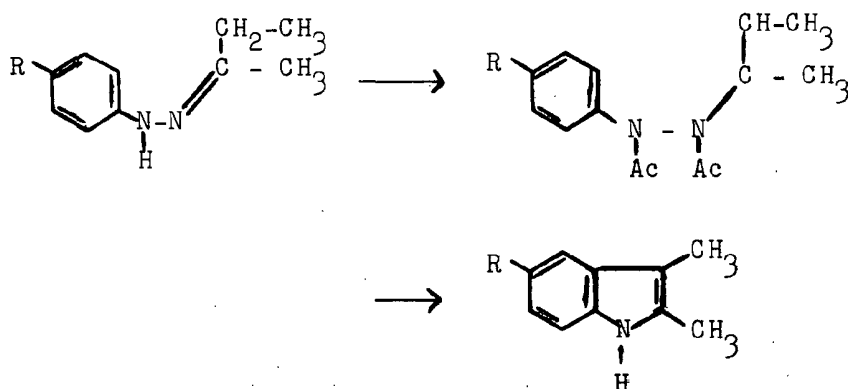
hvor  $R^1$  er cykloalkyl, cykloalkenyl, benzenring-kondensert cykloal-  
kyl eller benzenring-kondensert cykloalkenyl, idet de cykloalifatiske

## 124254

grupper har 3 til 6 ringledd, hver av  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^5$  er hydrogen eller lavere alkyl,  $R^6$  er lavere alkoksi og n er 0, 1 eller 2.

Av de fremstilte ikke-steroid anti-inflammatorisk aktive forbindelser har 1-(p-klorobenzoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyldiksyre den høyeste anti-inflammatorisk aktivitet, men den har en merkbar høy akutt og kronisk toksisitet. Man observerte at endog når 10 mg/kg av nevnte forbindelse ble administrert oralt til dyr, oppsto en uforklarlig blødning i avføringen. I tillegg hertil oppviser alle konvensjonelle anti-inflammatoriske forbindelser tendenser til å frembringe blødninger i fordøyelsesorganer, og det har ikke i få tilfeller blitt angitt at skader på hals og innvoller har medført døden. Videre, 1,2-difenyl-3,5-diokso-4-n-butylpyrazolidin (fenylbutazon), som blir mest utbredt anvendt som feberstillende middel nå til dags, har en lav aktivitet i forhold til dens høye akutte toksisitet, og den viser derfor en liten terapeutisk effekt.

Syntesene for fremstilling av indolderivater som har acylgrupper i N-stillingene er beskrevet i, f.eks., Elderfield: "Heterocyclic Compounds", Vol. 3 (1952), kapittel 1, sider 1-247, og W.C. Sumpter og F. M. Miller: "Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems" (1954), sider 1-69. 1-substituert acylgrupper av 1-acylindolderivater blir så lett hydrolysert ved hjelp av syre eller alkali at det har blitt betraktet som umulig å utvinne 1-acyl-indolderivater direkte fra de tilsvarende  $N^1$ -acylerte fenyldiazinderivater ved Fischer's indolisasjon. Suvorov et al. [Suvorov et al.: Doklady Acad. Nauk U.S.S.R., 136, 840 (1961), Chem. Abstr., 55, 17621 (1961), J. Gen. Chem., U.S.S.R. 28, 1058 (1958)] har nylig meddelt dette problem som følgende:



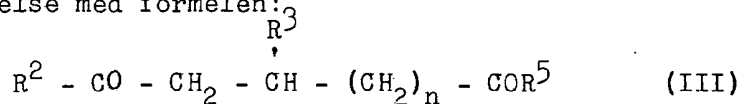
124254

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles de ovenfor angitte nye forbindelser med formel I ved at

(a) et N<sup>1</sup>-acyl-fenylhydrazinderivat med formelen:

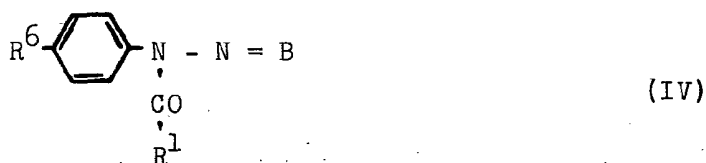


hvor R<sup>1</sup> og R<sup>6</sup> har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en ketonforbindelse med formelen:

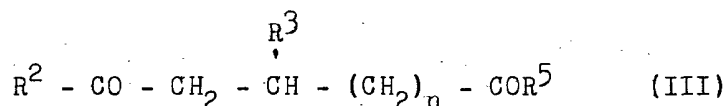


hvor R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> og n har samme betydning som angitt ovenfor, eller

(b) et N<sup>1</sup>-acyl-fenylhydrazonderivat med formelen:



hvor R<sup>1</sup> og R<sup>6</sup> har samme betydning som angitt ovenfor, og B er en keton- eller aldehydgruppe, omsettes med en ketonforbindelse med formelen:



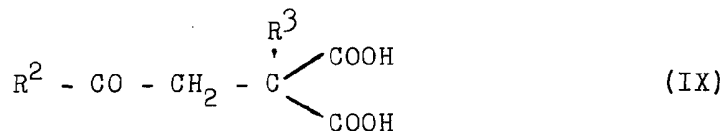
hvor R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, og R<sup>5</sup> og n har den ovenfor angitte betydning, eller

(c) for å fremstille en forbindelse med formel I hvor n er 0 og R<sup>5</sup> er hydrogen, et N<sup>1</sup>-acylfenylhydrazinderivat med formelen:

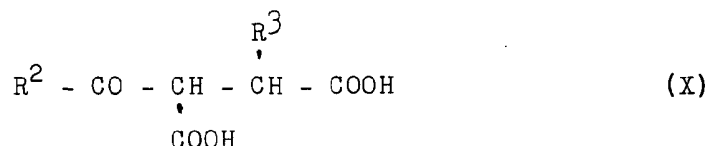


hvor R<sup>1</sup> og R<sup>6</sup> har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med formelen:

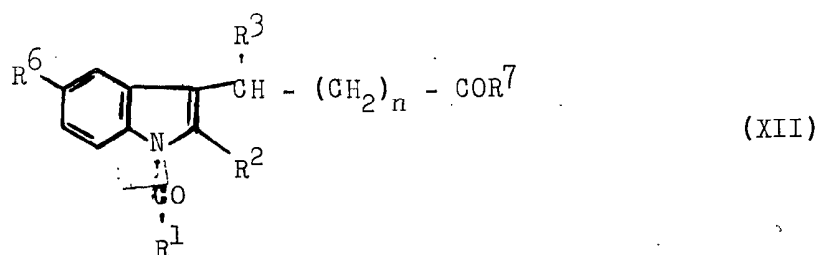
124254



eller



hvor  $R^2$  og  $R^3$  har den ovenfor angitte betydning, eller  
(d) for å fremstille en forbindelse med formel I hvor  $R^5$  er hydrogen, gruppen  $R^7$  i en forbindelse med formelen:



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^6$  og  $n$  har den samme betydning som angitt ovenfor, og  $R^7$  er alkoksy, tetrahydropyranyloksy, benzyloksy eller amino, erstattes med en hydroksylgruppe på i og for seg kjent måte.

Fremgangsmåten for fremstilling av de benyttede  $N^1$ -acylerte fenyldiazinderivater (II) ved dekomponering av et  $N^1$ -acylert fenyldiazonderivat (IV) vil nå bli beskrevet.

Et  $N^1$ -acylert fenyldiazonderivat (IV) løses eller suspenderes i et passende løsningsmiddel, f.eks. metanol, etanol, benzen eller toluen. Dertil tilføres over den ekvivalente mengde av en syre. Som syre kan anvendes en uorganisk syre eller en organisk syre, blant hvilke en uorganisk syre slik som gassformig hydrogenklorid foretrekkes for å oppnå et godt resultat. Dersom saltsyre anvendes, utfelles HCl-saltet av  $N^1$ -acylert fenyldiazinderivat (II) som krystaller med godt utbytte. Svovelsyre eller andre syrer kan anvendes i stedet for gassformig hydrogenklorid. Dersom eter, benzen eller toluen anvendes som løsningsmiddel, skal en liten mengde av alkohol bli tilført til dette.

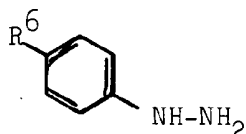
Reaksjonstemperaturen er fortrinnsvis  $0^\circ - 25^\circ\text{C}$ , selv om den kan være under  $0^\circ\text{C}$ .

Som  $N^1$ -acylert fenyldiazonderivat (IV) kan forskjellige forbindelser angis. For eksempel kan diazonene av acetalde-

124254

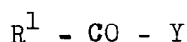
hyd, kloral, benzaldehyd, acetal, etylacetoacetat og metoksyaceton lett dekomponeres for å fremstille det ønskede  $N^1$ -acylerte fenylhydrazinderivat (II). Blant disse har spesielt hydrazonet av acetaldehyd **kommersielle fordeler**.

I noen tilfeller kan et  $N^1$ -acylert fenylhydrazinderivat (II) direkte fremstilles ved omsetning av et fenylhydrazinderivat (VII),



(VII)

hvor  $R^6$  har den samme betydning som angitt ovenfor, eller et salt av dette, med en forbindelse (VI)



(VI)

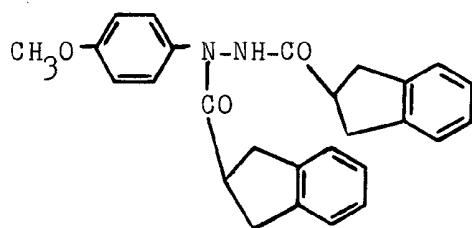
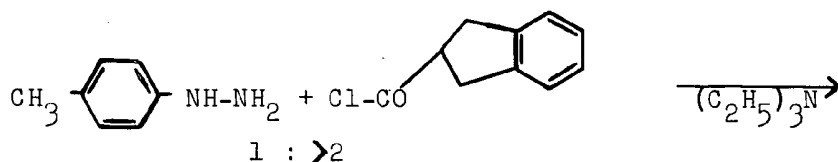
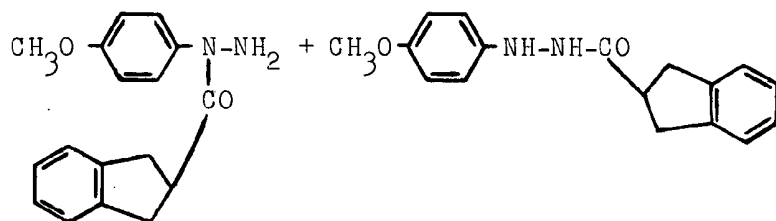
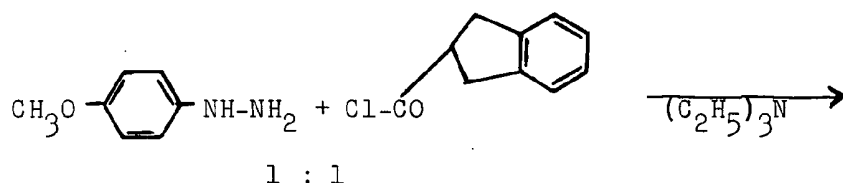
hvor  $R^1$  har den samme betydning som angitt ovenfor, og Y er et halogenatom, i dette tilfelle, i nærvær av en base.

Denne reaksjonen utføres i et konvensjonelt løsningsmiddel, slik som benzen, toluen, xylen, eter, dioksan eller tetrahydrofuran i nærvær av en hydrogenhalogenakseptor slik som et tertiært amin. Som tertiært amin er trietylamin, pyridin eller dimetylanilin passende, og en ekvimolar eller større mengde av akseptoren enn den av nevnte fenylhydrazinderivat (VII) er nødvendig.

Denne reaksjonen foregår så raskt at forbindelsen (VI) tilføres langsomt til et fenylhydrazinderivat (VII) i et passende løsningsmiddel under kjøling. Reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur, og om nødvendig oppvarmes for å fullføre reaksjonen. Som forbindelser med formelen (VI) kan anvendes syreklorider, syrebromider, etc.

Det  $N^1$ -acylerte derivat (II) som er fremstilt på denne måten er forurenset av et biprodukt slik som  $N^2$ -acylert forbindelse eller  $N^1$ ,  $N^2$ -diacylert forbindelse. Disse reaksjoner kan illustreres som følger:

124254



Det  $\text{N}^1$ -acylerte derivat (II) kan lett separeres fra biproduktene ved deres løselighetsforskjell i et organisk løsningsmiddel. Rensningen av den  $\text{N}^1$ -acylerte forbindelse er imidlertid ikke nødvendig ved fremgangsmåten da bare det  $\text{N}^1$ -acylerte derivat kommer på tale i den følgende reaksjon.

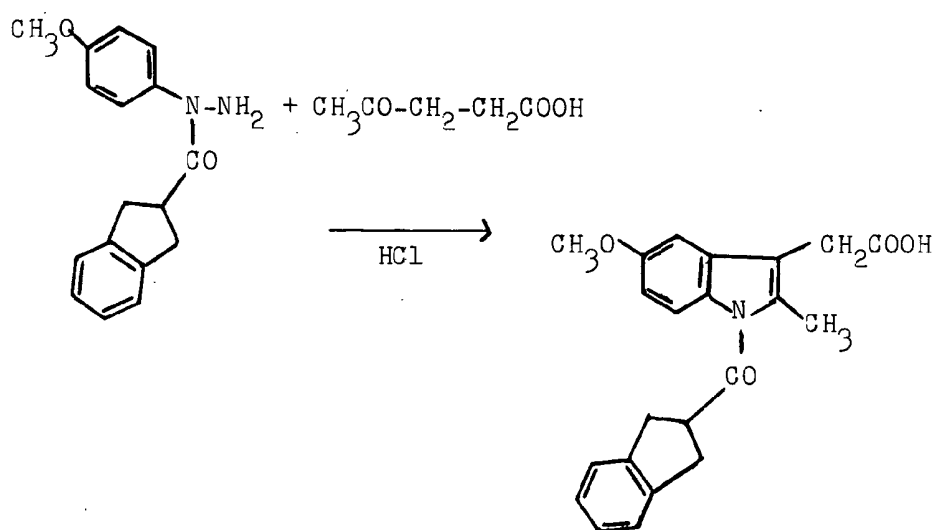
Fremgangsmåten for fremstilling av et 1-acyl-3-indolylalifatisk syrederivat (I) ved omsetning av et  $\text{N}^1$ -acylert fenylhydrazinderivat (II) med et alifatisk syrederivat (III) skal omtales nærmere i det følgende.

Denne reaksjonen blir utført ved oppvarming i nærvær eller fravær av et egnet kondenseringsmiddel i et organisk løsningsmiddel eller i fravær av løsningsmiddel. Utbyttet er meget høyt.

Reaksjonen foregår fullstendig endog uten et løsningsmiddel, men reaksjonen blir utført mer fullstendig i et løsningsmiddel. Som løsningsmiddel kan anvendes ved denne reaksjonen en organisk syre, f.eks. eddiksyre, maursyre, propionsyre, melkesyre, smør-

124254

syre, et ikke-polart organisk løsningsmiddel, f.eks. n-heksan, benzen eller toluen og andre organiske løsningsmidler slike som dioksan og dimetylformamid. Når en alkohol anvendes som løsningsmiddel ved denne reaksjonen, blir i enkelte tilfeller en tilsvarende ester av indolalifatisk syre fremstillet. Reaksjonen kan illustreres skjematisk som følger:



Reaksjonen foregår jevnt ved en temperatur i området fra  $60^\circ$  til  $140^\circ\text{C}$ . Reaksjonen foregår hurtig og slutføres generelt i en kort tidsperiode, oftest i en eller to timer. Kondenseringsmidlet er i enkelte tilfeller ikke nødvendig, men ønskelige resultater blir generelt oppnådd ved anvendelse av et kondenseringsmiddel. Kondenseringsmidlet omfatter uorganiske syrer, slike som saltsyre, svovelsyre og fosforsyre, metallhalogener slike som sinkklorider og kobberklorider, tunge metallpulvere slike som kobberpulver, borfluorider eller polyfosforsyre.

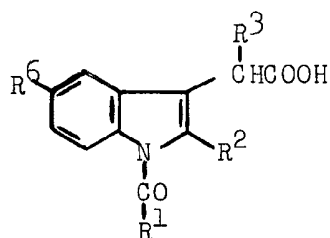
Ved etterbehandlingen blir reaksjonsblandingen hensatt ved romtemperatur eller i en fryser (omtrent  $5^\circ\text{C}$ ), derved blir en større mengde av krystaller av produktet som oftest oppnådd.

Dersom krystaller ikke utfelles, blir reaksjonsblandingen konsentrert under et redusert trykk, eller vann, eddiksyrevann eller petroleumeter blir tilført i passende mengde til blandingen, derved kan vakre krystaller bli oppnådd. De fremstilte krystallene oppsamles ved filtrering og vaskes vanligvis med en vandig

## 124254

løsning av eddiksyre, alkohol-vann, vann eller petroleum-eter før disse blir tørret. Eter, aceton, aceton-vann, alkohol, alkohol-vann, benzen og eddiksyre foretrekkes i alminnelighet som løsningsmiddel for omkrystallisering av den fremstilte forbindelse. Krystallsystemet varieres med anvendt omkrystalliseringsløsningsmiddel. Produktene er vanligvis krystallinske, men oljeaktige produkter oppnås enkelte ganger for esterforbindelsene.

Ved fremstilling av et 1-acyl-3-indolyleddiksyrederivat med formelen,



(VIII)

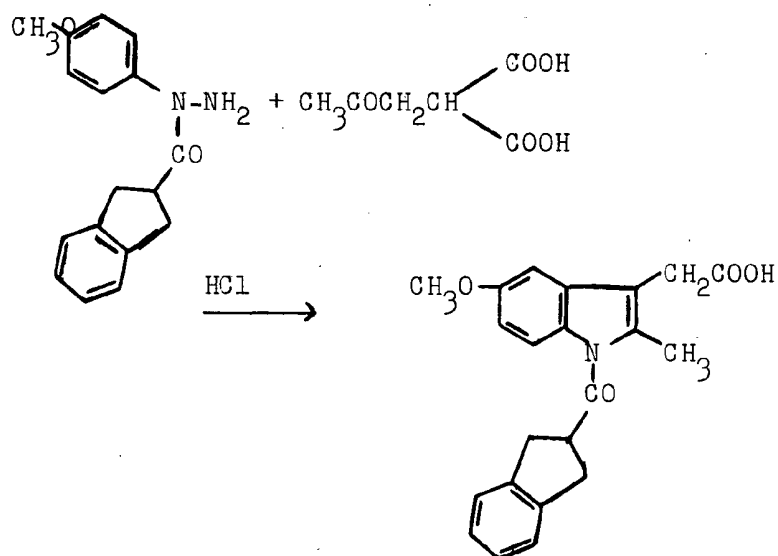
hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^6$  har de samme betydninger som tidligere i formelen (I), blir som nevnt et  $N^1$ -acylfenylhydrazinderivat (II) eller salt av dette, omsatt med en keto-dikarboksylsyre med formelen (IX) eller (X). Reaksjonen foretas i nærvær eller fravær av et kondenseringsmiddel i et organisk løsningsmiddel eller uten et organisk løsningsmiddel. Reaksjonstemperaturen er innen området mellom  $45^\circ$  til  $200^\circ\text{C}$ , fortrinnsvis mellom  $60^\circ\text{C}$  og  $140^\circ\text{C}$ . Som organiske løsningsmidler kan anvendes organiske syrer slike som maursyre, eddiksyre, propionsyre og smørsyre, en hydrokarbon slik som benzen, toluen, xylen, cycloheksan og n-heksan, dioksan, isopropyleter, acetonitril, butanol, etylenglykoleter og andre.

Som kondenseringsmiddel kan anvendes en uorganisk syre slik som saltsyre og svovelsyre, et metallhalogenid slik som sinkklorid og kobberklorid, borfluorid, polyfosforsyre og andre.

Denne fremgangsmåten krever intet komplisert utstyr eller utførelse og utbyttet er merkbart høyt.

Fremgangsmåten kan f.eks. vises som følger:

124254

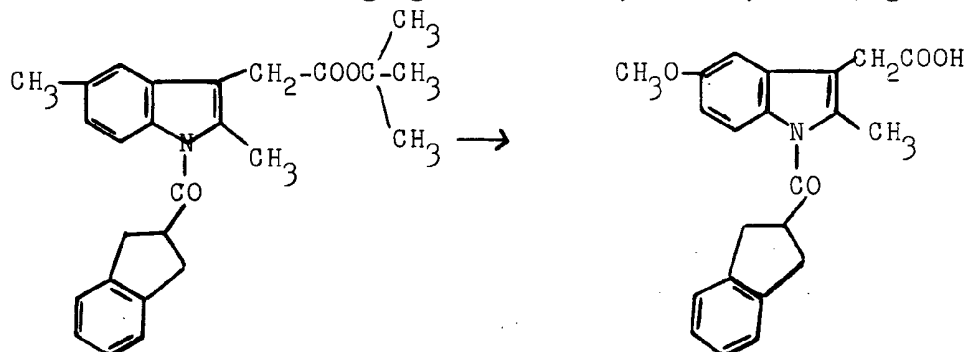


Videre kan det ifølge alternativ d) ovenfor fremstilles et 1-acyl-3-indolylalifatisk syrederivat (I) ved den tilsvarende 3-indolylalifatiske syre (XI).

For eksempel kan en benzylester av en 3-indolylalifatisk syre omdannes til et fritt 3-indolylalifatisk syrederivat ved hydrogenering med dekomponering i nærvær av en metallkatalysator slik som palladium.

Dersom alkoholdelen av esterforbindelsen (XIII), er tertiær butylalkohol eller tetrahydropyranylalkohol, kan esteren behandles med en arysulfonsyre slik som p-toluensulfonsyre for å oppnå et ønsket produkt.

Denne fremgangsmåten vises, f.eks., som følgende.



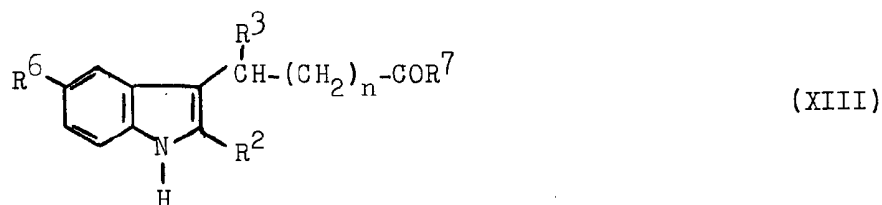
Selvom en tertiær butylester bare smeltes ved oppvarming, blir den dekomponert til et fritt 3-indolylalifatisk syrederivat.

## 124254

I visse tilfeller kan en fri 3-indolylalifatisk syreforbindelse fremstilles ved oppvarming av et amid av den tilsvarende 3-indolylalifatiske syreforbindelse med en passende mengde av salpetersyre eller dens salt i et inert løsningsmiddel.

Estrene som er utgangsmaterialene ved denne reaksjonen blir fremstillet på følgende måte:

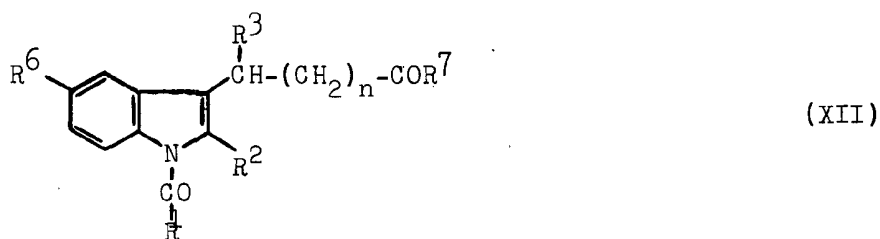
Det vil si, 3-indolylalifatiske syre-estre representert ved den generelle formel



hvor  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  og  $n$  har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en acylforbindelse med den generelle formel



hvor  $R^1$  og  $X$  er som definert ovenfor, hvorved dannes 1-alicyclisk-substituert 3-indolylalifatisk syreestre representert ved den generelle formel



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  og  $n$  er som definert ovenfor.

Den ovenfor nevnte reaksjon utføres i nærvær av et inert løsningsmiddel, som f.eks. benzen, toluen, xylen, dimetylformamid, eter, tetrahydrofuran eller dioksan. Generelt blir 3-indolylalifatisk syreesteren behandlet med natriumamid, natriumhydrid eller Grignards reagens, og blir så acylert. Som acyleringsmiddel anvendes acylhalogen, syreanhydrid eller blandet syreanhydrid. Reaksjonen foregår vanligvis ved romtemperatur. Dersom forløpet av reaksjonen blir for langsom, kan reaksjonssystemet bli oppvarmet til en passende temperatur.

De nye 3-indolylalifatisk syrederivater som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse har utmerkede anti-inflam-

## 124254

matoriske, feberstillende og **analgetiske** : virkninger og også en ekstrem lav toksisitet. Vi kan f.eks. se fra resultatene i tabell 1 fra de farmakologiske forsøk at fremstilte forbindelser, slik som 1-(2'-hydrindenoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre og 1-(cycloheksanoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre viser lav toksisitet på tross av deres potensielle anti-inflammatoriske virkning. Derfor kan vi si at deres terapeutiske effekt er mye større enn andre kjente førsteklases anti-inflammatoriske forbindelser.

Tabell 1.

| Virkning                                                              | ED <sub>50</sub> <sup>*</sup><br>(mg/kg) | LD <sub>50</sub> <sup>**</sup><br>(mg/kg) | Terapeutisk forhold LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub> |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen:                           |                                          |                                           |                                                        |
| 1-(indan-2-karbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre            | 130                                      | 1,500                                     | 11,5                                                   |
| 1-(cykloheksankarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre         | 240                                      | 1,500                                     | 6,3                                                    |
| 1-(inden-2-karbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre            | 120                                      | 1,500                                     | 12,5                                                   |
| 1-(cyklopropankarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre         | 165                                      | 1,500                                     | 9,1                                                    |
| Etyl 1-(indan-2-karbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolylacetat           | 140                                      | 1,500                                     | 10,7                                                   |
| Kjent forbindelse:                                                    |                                          |                                           |                                                        |
| 1-(p-klorbenzoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre (indometacin) | 7,5                                      | 15                                        | 2,0                                                    |

\* 50% hemmende oral dose i ødem injisert i rotters bakpoter etter injeksjon av carrageenin.

\*\* 50% dødelig dose etter en uke etter oral administrasjon til rotter.

Fenylbutazon er en representativ anti-inflammatorisk virksom forbindelse og er en av de beste og mest anvendte legemidler, mens dens effekt er heller lav til tross for høy akutt toksisitet.

På den annen side utviklet disse forbindelsene, som er vist i tabellen, ikke toksiske symptomer i rotter endog etter en oral administrasjon på mer enn 1000 mg/kg dose, og deres toksisitet var meget lav. I disse tilfeller opptrådte ingen blødning i deres

## 124254

feces (avføring). Men virkningen av de fremstilte forbindelser er forholdsvis høy i forhold til fenylbutazon, oksyfenbutazon og lignende. Derfor er de terapeutiske forhold for disse forbindelsene langt større enn de førsteklasse ikke steroide anti-inflammatoriske legemidler. Det er derfor selvsagt at disse forbindelser har spesiell høy verdi ved praktisk anvendelse.

### Fremstilling av utgangsf forbindelser:

#### Eksempel 1.

Til en løsning av 25 g acetaldehyd-p-metoksyfenylhydrazon i 250 ml tørr eter ble det tilført 13,2 g tørr pyridin. Blandingen ble holdt ved en temperatur på  $-2^{\circ}$   $1^{\circ}\text{C}$ , mens 24,5 g cycloheksansyreklorid ble tilført i dråper. Etter tilførselen ble røringen fortsatt i ytterligere 3 timer. Det resulterende bunnfall ble filtrert, løst i vann og ekstrahert med eter. Eterlaget ble blandet med filtratet, og denne blandingen ble vasket med vann og tørret over tørt natriumsulfat. Deretter ble natriumsulfatet fjernet ved filtrering. Til eterlaget ble tilført petroleumeter, og det resulterende nedslag ble filtrert og vasket med petroleumeter og tørret, utbyttet ble 12 g av gule krystaller av acetaldehyd- $\text{N}^1$ -(cycloheksankarbonyl)- $\text{N}^1$ -p-metoksyfenylhydrazon. Smeltepunktet var  $108^{\circ}$  -  $111^{\circ}\text{C}$ .

#### Eksempel 2.

Til en løsning av 35 g acetaldehyd-p-metoksyfenylhydrazon i 350 ml tørr eter ble tilført 17,8 g tørr pyridin. Løsningen ble holdt ved en temperatur på  $0$  -  $3^{\circ}\text{C}$ , mens 30 g cyclopentan-syreklorid ble tilført dråpevis i en time. Etter tilførselen ble røringen fortsatt ved samme temperatur i ytterligere 3 timer. De resulterende gule krystaller ble filtrert, vasket med vann og deretter med eter, utbyttet ble 23 g fargeløse krystaller av acetaldehyd- $\text{N}^1$ -(cyclopentankarbonyl)- $\text{N}^1$ -(p-metoksyfenyl)hydrazon. Smeltepunktet var  $101,5^{\circ}$  -  $102,5^{\circ}\text{C}$ .

#### Eksempel 3.

Gule krystaller av acetaldehyd- $\text{N}^1$ -(2'-hydrindenkarbonyl)- $\text{N}^1$ -fenylhydrazon ble fremstillet av acetaldehyd-fenylhydrazin ved en liknende metode som anført i eksempel 2. Smeltepunktet var  $115^{\circ}$  -  $120^{\circ}\text{C}$ .

#### Eksempel 4.

Gule krystaller av benzaldehyd- $\text{N}^1$ -(2'-hydrindenkarbonyl)- $\text{N}^1$ -fenylhydrazin ble fremstillet av acetaldehydfenylhydrazon ved en liknende metode som anført i eksempel 2. Smeltepunktet var

124254

135° - 140°C.

Eksempel 5.

Gule krystaller av acetaldehyd-N<sup>1</sup>-hydrindenkarbonyl-acetyl-N<sup>1</sup>-fenylyhydrazon ble fremstillet av acetaldehydfenylyhydrazon ved en liknende metode som anført i eksempel 2. Smeltepunktet var 125° - 128°C.

Eksempel 6.

Fargeløse krystaller av acetaldehyd-N<sup>1</sup>-(3'-metyl-1'-cycloheksenkarbonyl)-N<sup>1</sup>-(p-metoksyfenyl)hydrazon ble fremstillet av acetaldehyd-p-metoksyfenylhydrazon ved en liknende metode som angitt i eksempel 2. Smeltepunktet var 106° - 109°C.

Eksempel 7.

Gule krystaller av acetaldehyd-N<sup>1</sup>-(2'-indenyl-propionyl)-N<sup>1</sup>-(p-klorofenyl)hydrazon ble fremstillet av acetaldehyd-p-klorofenylhydrazin ved en liknende metode som angitt i eksempel 2. Smeltepunktet var 125° - 130°C.

Eksempel 8.

Fargeløse krystaller av acetaldehyd-N<sup>1</sup>-(cycloheksyl-acetyl)-N<sup>1</sup>-(p-metyltiofenyl)hydrazon ble fremstillet av acetaldehyd-p-metyltiofenylhydrazon ved en liknende metode som angitt i eksempel 2.

Eksempel 9.

Fargeløse krystaller av acetaldehyd-N<sup>1</sup>-(cycloheksan-karbonyl)-N<sup>1</sup>-(p-metylfenyl)hydrazon ble fremstillet av acetaldehyd-p-metylfenylhydrazon ved en liknende metode som angitt i eksempel 2.

Eksempel 10.

Til en suspensjon av 6 g acetaldehyd-N<sup>1</sup>-(cycloheksan-karbonyl)-N<sup>1</sup>-(p-metoksyfenyl)hydrazon i 15 ml tørr etanol ble langsomt innført gassformig hydrogenklorid ved is-salttemperaturer. Krystallene ble oppløst og fargen av løsningen ble forandret til blå. Etter metning ble gassformig hydrogenklorid fjernet under forminsket trykk, og en stor mengde eter ble tilsatt til blandingen. De resulterende krystaller ble avfiltrert, vasket med vann og tørret, utbyttet var 4,2 g av fargeløse nåler av N<sup>1</sup>-(cycloheksankarbonyl)-N<sup>1</sup>-(p-metoksyfenyl)-hydrazinhydroklorid. Smeltepunktet var 184°C. (Dekomponering).

Eksempel 11.

Fargeløse nåler av N<sup>1</sup>-(cyclopentankarbonyl)-N<sup>1</sup>-(p-metoksyfenyl)-hydrazinhydroklorid ble fremstillet av acetaldehyd-

## 124254

$N^1$ -(cyklopentankarbonyl)- $N^1$ -(p-metoksyfenyl)-hydrazon ved den samme metode som angitt i eksempel 10. Smeltepunktet var  $177^{\circ}\text{C}$  (dekomp.).

Eksempel 12.

Gule krystaller av  $N^1$ -(2'-hydrindenkarbonyl)- $N^1$ -(fenyl)-hydrazinhydroklorid ble fremstilt av acetaldehyd- $N^1$ -(2'-hydrindenkarbonyl)- $N^1$ -(fenyl)hydrazon ved den samme metode som angitt i eksempel 10. Smeltepunktet var  $161^{\circ}\text{C}$  (dekomp.).

Fremstilling av fremgangsmåteproduktene:Eksempel 13.

En blanding av 3 g  $N^1$ -(2'-hydrindenkarbonyl)- $N^1$ -(p-metoksyfenyl)hydrazinhydroklorid, 6 g levulinsyre og 5 ml iseddik ble omrørt under oppvarming ved  $85^{\circ}\text{C}$  i 2 timer. Etter kjøling ble reaksjonsblandingen hellt i kaldt vann, og det resulterende bunnfall ble avfiltrert og vasket med vann. Omkrystallisering av en blanding av aceton og vann ga et utbytte av 1.5 g 1-(2'-hydrindenkarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyldiksyre med et smeltepunkt på  $168.5^{\circ} - 169^{\circ}\text{C}$ .

Analyse:

Beregnet for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ :

C 72.71%; H 5.83%; N 3.85%

Funnet:

C 73.02%; H 5.77%; N 3.77%

Eksempel 14

Det samme resultat som i eksempel 13 ble oppnådd når metoden i nevnte eksempel ble gjentatt med unntagelse av at levulinsyre ble erstattet med acetonylmalonsyre.

Eksempel 15.

En blanding av 3 g  $N^1$ -(2'-hydrindenkarbonyl)- $N^1$ -(p-metoksyfenyl)hydrazinhydroklorid, 1.4 g  $\delta$ -acetyl-n-valerianesyre og 5 ml iseddik ble oppvarmet til  $85^{\circ}\text{C}$  i 3.5 timer under omrøring. Etter kjøling ble blandingen hellt i kaldt vann, og den resulterende sorte oljeaktige substansen ble utfelt. Utfellingen ble avfiltrert og vasket grundig med vann. To ganger omkrystallisering fra en blanding av metanol og vann ga fargeløse krystaller i et utbytte på 1.5 g  $\gamma$ -{1-(2'-hydrindenkarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl}smørsyre med et smeltepunkt på  $132.5^{\circ} - 133.5^{\circ}\text{C}$ .

Analyse:

Beregnet for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ : C 73.64%; H 6.44%; N 3.58%.

Funnet: C 73.87%; H 6.31%; N 3.72%.

124254

Eksempel 16

En blanding av 2 g  $N^1$ -(cykloheksankarbonyl)- $N^1$ -(p-metoksyfenyl)hydrazinhydroklorid, 4 g levulinsyre og 1 ml iseddik ble oppvarmet til  $75^{\circ}$  -  $80^{\circ}\text{C}$  i 2 timer under omrøring. Etter avkjøling ble reaksjonsproduktet hellt i kaldt vann, og den resulterende utfelling avfiltrert og vasket med vann. Omkrystallisering fra en blanding av aceton og vann ga fargeløse nåler i et utbytte av 1.0 g av 1-cykloheksankarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre med et smeltepunkt av  $143.5^{\circ}$  -  $144.5^{\circ}\text{C}$ .

Analyse:

Beregnet for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$ :

C 69.28%; H 7.04%; N 4.25%.

Funnet:

C 69.39%; H 7.11%; N 4.14%;

Eksempel 17

En blanding av 4 g benzaldehyd- $N^1$ -(2'-hydrindenkarbonyl)- $N^1$ -(p-metoksyfenyl)hydrazon og 15 ml levulinsyre inneholdende gassformig hydrogenklorid ble oppvarmet ved  $85^{\circ}\text{C}$  i 3 timer under omrøring. Etter fullføring av reaksjonen ble reaksjonsblandingen hellt i kaldt vann, og den resulterende krystallinske masse ble avfiltrert, vasket med vann. To ganger omkrystallisering fra en blanding av aceton og vann ga 1-(2'-hydrindenkarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre. Smeltepunktet var  $167^{\circ}$  -  $169^{\circ}\text{C}$ .

Analyse:

Beregnet for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ :

C 72.71%; H 5.83%; N 3.85%;

Funnet:

C 72.56%; H 6.23%; N 3.44%.

Eksempel 18

Krystaller av 1-(2'-hydrindenkarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre ble fremstilt av acetaldehyd- $N^1$ -(2'-hydrindenoyl)- $N^1$ -(p-metoksyfenyl)hydrazon ved den samme metode som angitt i eksempel 16. Smeltepunktet var  $167^{\circ}$  -  $168.5^{\circ}\text{C}$ . Det infrarøde absorpsjonsspektra av dette produktet var identisk med det av krystaller av 1-(2'-hydrindenkarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre som fremstilt i eksempel 16.

## 124254

### Eksempel 19

Til flytende ammoniakk ble 0.5 g metallisk natrium tilsatt. Når blandingen hadde fått en tilnærmet hvit farge, ble 40 ml kald toluen tilsatt og blandingen ble satt til side ved romtemperatur natten over. Til en suspensjon av natriumamid i toluen ble det deretter tilsatt 5.0 g tertiært-butyl 2-metyl-5-metoksy-3-indolylacetat og blandingen ble omrørt under tilførsel av en nitrogengass-strøm. En blanding av 5.8 g hydroinden-2-karbonylchlorid og 10 ml tørr toluen ble tilsatt dråpevis til blandingen, som ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og deretter oppvarmet ved 50°C i 2 timer. Dette ga tertiært-butyl-1-(2'-hydroindenkarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolylacetat i form av et oljeaktig stoff.

En blanding av 5.0 g av den således oppnådde t-butylester, 40 ml benzen og p-toluensulfonsyre ble tilbaketilbakekokt. Etter fullførelse av reaksjonen ble reaksjonsblandingens hensatt ved romtemperatur. Etter avkjøling ble blandingen vasket grundig med vann og deretter tørket over natriumsulfatanhydrid. Løsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Det resulterende faste produktet ble rensset med aceton og aceton-vann og ga krystaller av 1-(2'-hydrindenkarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre med et smeltepunkt av 166° - 168°C.

En suspensjon av 3.0 g 1-(2'-hydrindenkarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre i 20 ml vann ble holdt ved en pH-verdi på 7.0 - 7.5 mens 0.6 g natriumhydrokarbonat ble langsomt tilført til blandingen. Deretter ble blandingen oppvarmet i noen få minutter, og den uløselige substansen ble avfiltrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk til det dannet seg en oljeaktig rest, som ble ekstrahert med kloroform. Kloroformløsningen ble konsentrert til det halve volum og hensatt i et kjøleskap over natten. De resulterende krystaller ble avfiltrert og ga et natriumsalt.

### Eksempel 20

Til en blanding av 1 ml iseddik og 1.5 g δ-acetylvalerianesyre ble tilført 2 g N<sup>1</sup>-(cykloheksankarbonyl)-N<sup>1</sup>-(p-metoksyfenyl)-hydrazinhydroklorid, og blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 2 timer under omrøring. Reaksjonsblandingens ble hellt i kaldt vann og ga et mørkebrunt oljeaktig materiale, som ble omdannet til fast form ved kjøling. Det krystallinske materiale ble avfiltrert, vasket med vann og omkrystallisert fra en blanding av eter og petroleumeter, og ga

124254

et utbytte på 1 g hvite nåler av  $\gamma$ -(1-cykloheksankarbonyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl)smørsyre. Smeltepunktet var  $78^{\circ} - 79^{\circ}\text{C}$ .

Analyse:

Beregnet for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$ :

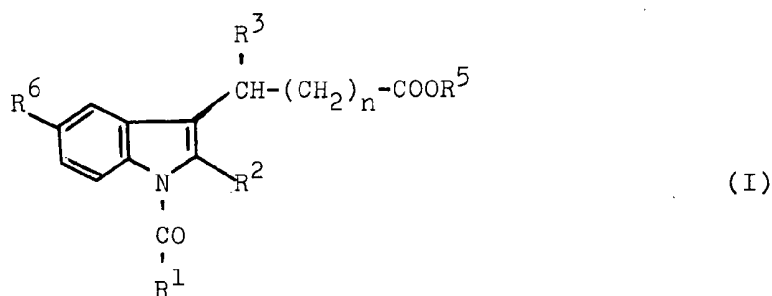
C 70.56%; H 7.61%; N 3.92%;

Funnet:

C 70.28%; H 7.83%; N 4.24%;

### P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive 1-acyl-3-indolylalifatiske syrederivater med den generelle formel:



hvor  $\text{R}^1$  er cykloalkyl, cykloalkenyl, benzenring-kondensert cykloalkyl eller benzenring-kondensert cykloalkenyl, idet de cykloalifatiske grupper har 3 til 6 ringledd, hver av  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  og  $\text{R}^5$  er hydrogen eller lavere alkyl,  $\text{R}^6$  er lavere alkoksy og  $n$  er 0, 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

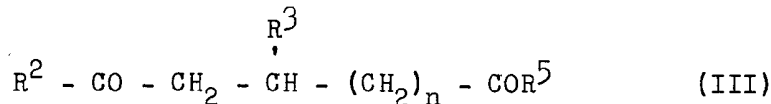
(a) et  $\text{N}^1$ -acyl-fenylhydrazinderivat med formelen:



hvor  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^6$  har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en

124254

ketonforbindelse med formelen:

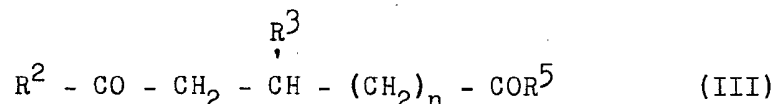


hvor  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$  og  $n$  har samme betydning som angitt ovenfor, eller

(b) et  $\text{N}^1$ -acyl-fenylhydrazonderivat med formelen:



hvor  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^6$  har samme betydning som angitt ovenfor, og B er en keton- eller aldehydgruppe, omsettes med en ketonforbindelse med formelen:

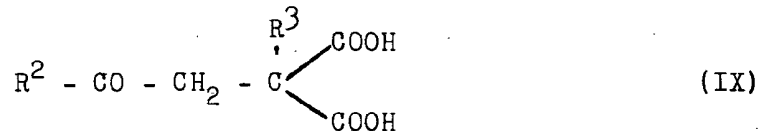


hvor  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  og  $\text{R}^5$  og  $n$  har den ovenfor angitte betydning, eller

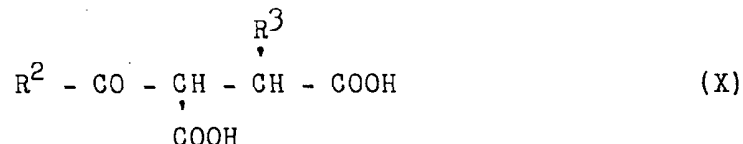
(c) for å fremstille en forbindelse med formel I hvor  $n$  er 0 og  $\text{R}^5$  er hydrogen, et  $\text{N}^1$ -acylfenylhydrazinderivat med formelen



hvor  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^6$  har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med formelen:



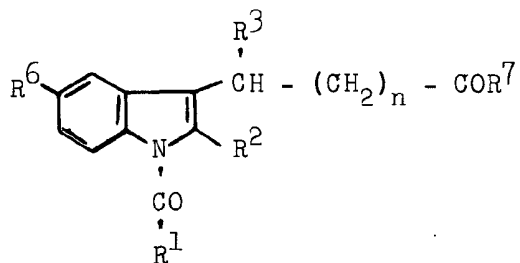
eller



hvor  $\text{R}^2$  og  $\text{R}^3$  har den ovenfor angitte betydning, eller

(d) for å fremstille en forbindelse med formel I i hvilken  $\text{R}^5$  er hydrogen, gruppen  $\text{R}^7$  i en forbindelse med formelen:

124254



(XII)

hvor  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  og  $\text{R}^6$  og  $n$  har den samme betydning som angitt ovenfor, og  $\text{R}^7$  er alkoksy, tetrahydropyranyloksy, benzyloksy eller amino, erstattes med en hydroksylgruppe på i og for seg kjent måte.

Anførte publikasjoner:

U.S. patent nr. 3.242.185