



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 05.05.1967 (P. 120402)

Pierwszeństwo: 12.05.1966 dla zastrz. 7
08.07.1966 dla zastrz. 8
Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 15.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 25.11.1975

Kl. 12p,2

MKP C07d 27/56

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Hisao Yamamoto, Masaru Nakao

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company, Ltd., Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3-indoliloalifatycznego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3-indoliloalifatycznego o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik fenyłowy, naftyłowy, furyłowy lub grupę tionylową albo rodnik fenyłowy podstawiony rodnikiem metylowym, chlorowcem, grupą metoksyłową lub grupą nitrową, R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R^3 oznacza grupę wodorotlenową, benzyloksyłową lub grupę alkoksyłową o 1—4 atomach węgla, n i p oznaczają liczby 0 lub 1, a A oznacza nasycony lub nienasycony łańcuch węglowodorowy zawierający 1—5 atomów węgla, ewentualnie podstawiony atomem chlorowca lub rodnikiem fenyłowym. Związki te mają silne właściwości przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i działają znieczulająco.

Ze znanych związków nie mających charakteru sterydów, najsilniejsze właściwości przeciwzapalne ma kwas 1- (p-chlorobenzoilo) -2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy. Związek ten jest jednak silnie toksyczny i stwierdzono, że jego dawka dojelitowa 10 mg/kg powoduje u szczurów utajone krwawienie. Poza tym wszystkie znane środki przeciwzapalne mają tendencję do wywoływania krwawienia organów trawiennych i wiele z nich spowodowało śmiertelne przebiecie ścianek żołądka i jelit. Najszerzej stosowany obecnie środek przeciwzapalny, a mianowicie 1,2-dwufenylo-3,5-dwuketo-4-n-butylopirazolidyna (fenylobutazon), ma w stosunku do jego toksyczności słabe właściwości

2

lecnicze, toteż wartość jego jako leku jest mała.

Synteza pochodnych indolu mających grupy acylowe przy azocie jest opisana na przykład w dziele Elderfielda pod tytułem Heterocyclic Compounds, tom 3 (1952), str. 1—247 oraz w dziele W. C. Sumpter i P. M. Miller pod tytułem Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems (1954), str. 1—69. Podstawione w pozycji 1 grupy pochodnych 1-acyloindolu ulegają łatwo hydrolizie pod działaniem kwasu lub alkalii, toteż dotychczas sądzono, że nie można otrzymać pochodnych 1-acyloindolu bezpośrednio z odpowiednich pochodnych N^1 -acylowanej fenylohydrazyny za pomocą indolizacji. Fischer i Suvorov (Suvorov i in. Dokłady Acad. Nauk ZSSR 136, 840 (1961), Chem. Abstr., 55, 17621 (1961), J. Gen. Chem. USSR 28, 1058 (1958)) omawiali to zagadnienie zgodnie ze schematem 1. Wyjaśnili oni, że przy wytwarzaniu indolu ważnym czynnikiem jest odacylowanie grupy N^1 -acylowej w pochodnej hydrazyny, nie mającej pary p-elektronów przy atomie azotu N^1 .

Nowe pochodne kwasu 3-indoliloalifatycznego o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, nie mają opisanych wyżej wad związków znanych. Według wynalazku związki te wytwarza się w ten sposób, że N^1 -acylowaną pochodną fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza dwa atomy wodoru lub grupę ketonową albo aldehydową, a Z oznacza atom tlenu lub gru-

pę iminową, albo też addycyjną sól związku o wzorze 2 z kwasem, poddaje się reakcji z kwasem acetylobursztynowym, z kwasem β -ketoadypinowym lub z pochodną kwasu alifatycznego o ogólnym wzorze 3, w którym R^3 , R^5 , n i p mają wyżej podane znaczenie, a R^4 oznacza atom wodoru lub grupę karboksylową i jeżeli w otrzymanym związku o wzorze 1 R^5 oznacza grupę benzyloksylową lub alkoksylową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, wówczas w związku tym grupę benzyloksylową lub alkoksylową R^5 ewentualnie przekształca się w znany sposób w grupę wodorotlenową. Szczególnie korzystnie stosuje się N^1 -acylowane pochodne fenylhydrazyny o wzorze 2, w którym R^1 i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza dwa atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, otrzymane przez rozkład w kwaśnym środowisku N^1 -acylowanych fenylhydrazonów o ogólnym wzorze 4, w którym A i R^1 mają wyżej podane znaczenie, a B oznacza grupę ketonową lub aldehydową, przy czym korzystnie jest stosować związki o ogólnym wzorze 4, w którym A, R^1 i B mają wyżej podane znaczenie, otrzymane przez reakcję niepodstawionego w pozycji 1 fenylhydrazonu o ogólnym wzorze 5, w którym B ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 6, w którym R^1 i A mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę estrową.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza dwa atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji z pochodną alifatycznego kwasu o ogólnym wzorze 7, w którym R^3 i n mają wyżej podane znaczenie, a R^7 oznacza trzeciorzędową grupę butyloksylową, grupę benzyloksylową, czterowodoropiranyloksylową lub aminową, po czym otrzymany ester lub amid o ogólnym wzorze 8, w którym R^1 , R^3 , R^7 , A i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się ewentualnie zmydłaniu, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^1 , R^3 , A i n mają wyżej podane znaczenie, R^5 oznacza grupę wodorotlenową, a p oznacza zero.

Druga odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza dwa atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji z pochodną alifatycznego kwasu o ogólnym wzorze 9, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie, a R^8 oznacza niższy rodnik alkilowy, po czym otrzymany aldehydoacetal 3-indoli-alifatyczny o ogólnym wzorze 10, w którym R^1 , R^3 , R^8 i A mają wyżej podane znaczenie, zmydla się w znany sposób i otrzymany związek o ogólnym wzorze 11, w którym R^1 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenie, utlenia się, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R^3 oznacza grupę wodorotlenową, n i p oznaczają zero, a R^1 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenie.

Trzecia odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza dwa atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym

wzorze 12, w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o ogólnym wzorze 13, w którym R^1 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenie, utlenia się otrzymując związek o ogólnym wzorze 1, w którym R^5 oznacza grupę wodorotlenową, n i p oznaczają zero, a R^1 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenie.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik fenylowy, naftylowy, furylowy lub tienylowy albo rodnik fenylowy chlorowcem, R^3 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, A oznacza niepodstawiony, nasycony lub nienasycony rodnik węglowodorowy, zawierający do 3 atomów węgla, n i p oznaczają zero, a R^5 oznacza grupę wodorotlenową, sposobem według wynalazku wytwarza się również ze związków o ogólnym wzorze 8, w którym R^1 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenie, a R^7 oznacza grupę aminową, przeprowadzając tę grupę R^7 w znany sposób w grupę wodorotlenową.

Dalsza odmiana sposobu według zastrz. 1 polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R^3 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R^5 oznacza grupę wodorotlenową lub grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla, n i p oznaczają zero, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 14, w którym R^1 oznacza rodnik fenylowy, A oznacza niepodstawiony, nasycony lub nienasycony rodnik węglowodorowy zawierający do 5 atomów węgla, a R^7 i R^8 oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe albo rodniki fenylowe, ewentualnie podstawione chlorowcem, przy czym otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^3 , R^5 , A, n i p mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję związków o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, z kwasem acetylobursztynowym, β -ketoadypinowym lub ze związkami o wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się ogrzewając reagenty, ewentualnie w obecności środka kondensującego i rozpuszczalnika organicznego, przy czym wydajność jest równa lub prawie równa wydajności teoretycznej. Wprawdzie reakcja zamykania pierścienia przebiega dobrze bez rozpuszczalnika, ale w wielu przypadkach wskazane jest stosować rozpuszczalnik, np. kwas organiczny, taki jak kwas octowy, kwas mrówkowy, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas mlekowy, niepolarny rozpuszczalnik organiczny, taki jak cykloheksan, n-heksan, benzen, toluen lub inne rozpuszczalniki organiczne, na przykład dioksan, albo formamid. Jeżeli jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol, wówczas otrzymuje się odpowiedni ester kwasu indoli-alifatycznego. Reakcja ta przebiega w temperaturze 50–200°C, korzystnie 65–95°C, w ciągu krótkiego czasu, przeważnie w ciągu 1–2 godzin. W niektórych przypadkach można nie stosować czynnika kondensującego, ale ogólnie biorąc przy jego użyciu osiąga się lepsze wyniki. Czynnikiem tym mogą być kwasy nieorganiczne, na przykład kwas solny, kwas siarkowy i kwas fosforowy, halogenki metali, na przykład chlorek cynku, chlorek miedzi, sproszkowane metale ciężkie, na przykład sproszkowana miedź, odczynniki Grignarda, fluorki boru, kwas polifosforowy lub żywiczne wymieniacze jo-

nów. Kwas solny i podobne środki stosuje się w ilości równocząsteczkowej lub większej, natomiast sproszkowaną miedź i tp. można stosować w ilości mniejszej.

Po zakończeniu reakcji pozostawia się mieszaninę poreakcyjną do odstania w temperaturze pokojowej lub w szafie chłodniczej o temperaturze około 5°C, przy czym w większości przypadków otrzymuje się duże ilości kryształów. O ile kryształy nie tworzą się, wówczas mieszaninę stęży się pod zmniejszonym ciśnieniem lub dodaje wodę, wodny roztwór kwasu octowego albo eter naftowy, co powoduje wydzielanie się ładnie uformowanych kryształów. Do przekrystalizowywania produktu korzystnie jest jako rozpuszczalnik stosować eter, aceton, aceton z wodą, alkohol bezwodny lub z wodą, benzen i kwas octowy. Często otrzymuje się produkt w postaci kryształów polimorficznych, przy czym budowa krystalograficzna produktu zależy od rozpuszczalnika i prędkości przekrystalizowywania. Kryształy oddziela się przez filtrowanie, przemywa przeważnie wodnym roztworem kwasu octowego, rozcieńczonym alkoholem, wodą lub eterem naftowym i następnie suszy. Niektóre związki otrzymuje się w postaci oleistych cieczy.

Związki o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie są związkami nowymi. Związki o wzorze 2, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza 2 atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, wytwarza się przez rozkład za pomocą kwasu związków o ogólnym wzorze 4, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, a B oznacza grupę ketonową lub aldehydową. Związki o wzorze 4 są również związkami nowymi i wytwarza się je przez reakcję związków o wzorze 5, w którym B ma wyżej podane znaczenie, ze związkami o ogólnym wzorze 6, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę estrową. Związki o wzorze 2, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza dwa atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, wytwarza się również przez reakcję 4-metoksyfenylohydrazyny ze związkiem o ogólnym wzorze 6, w którym R¹, A i Y mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję związków o wzorze 5 ze związkami o wzorze 6, w których to wzorach wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się w obecności środka wiążącego chlorowcowodór, np. trzeciorzędowej aminy, takiej jak pirydyna lub dwumetyloanilina. Środki te mogą też być stosowane jako rozpuszczalniki. Jako obojętne rozpuszczalniki można stosować w tym procesie takie, jak eter, benzen, toluen lub czterowodorofuran, w obecności równomolowej lub większej ilości środków wiążących chlorowcowodór. Przy pracy na skalę przemysłową wskazane jest stosować związek o wzorze 6 w postaci chlorku, bromku, jodku lub fluorku, a zwłaszcza chlorku. Reakcja przebiega w wielu przypadkach w temperaturze pokojowej, a nawet w temperaturze poniżej 0°C w przypadku niektórych rozpuszczalników. Reakcja ta jest egzotermiczna i trwa od kilku minut do paru godzin. Po zakończeniu reakcji odsącza się powstałą sól kwasu chlorowcowodorowego ze środkiem użytym

w celu związania tego kwasu i przesącz stęży pod zmniejszonym ciśnieniem lub mieszaninę poreakcyjną wlewa się do wody, jeżeli jako rozpuszczalnik użyto związek rozpuszczalny w wodzie, na przykład pirydynę. N¹-acylowany fenylohydrazon otrzymuje się łatwo w postaci kryształów lub substancji oleistej. Produkty te można następnie oczyścić przez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika, na przykład mieszaniny alkoholu z wodą.

Jeżeli stosuje się związek o wzorze 5 mający stosunkowo słabe wiązanie —N=C= lub gdy reakcja jest prowadzona w dość wysokiej temperaturze, wówczas zamiast N¹-acylowanej pochodnej fenylohydrazonu o wzorze 4 otrzymuje się bezpośrednio N¹-acylowaną pochodną fenylohydrazyny o wzorze 2, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza 2 atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu.

N¹-acylowane pochodne fenylohydrazonu o wzorze 4 i N¹-acylowane pochodne fenylohydrazyny o wzorze 2, otrzymywane sposobem wyżej opisanym mają właściwości pobudzające, przeciwnowotworowe, bakteriobójcze i grzybobójcze i są bardzo ważnymi półproduktami do wyrobu skutecznych środków przeciwwzapaleniowych, znieczulających i przeciwgorączkowych.

Proces wytwarzania N¹-acylowanych pochodnych fenylohydrazyny o wzorze 2 przez rozkład N¹-acylowanych pochodnych fenylohydrazonu o wzorze 4, w którym R¹, A i B mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się rozpuszczając pochodną o wzorze 4 lub sporządzając jej zawiesinę w rozpuszczalniku takim jak alkohol, eter, benzen, lub toluen, a zwłaszcza bezwodny alkohol, po czym w roztworze lub w zawieszynie absorbuje się więcej niż 1 równoważnik bezwodnego, gazowego chlorowodoru. Wydzielają się z dobrą wydajnością kryształy chlorowodoru N¹-acylowanej pochodnej fenylohydrazyny. Zamiast chlorowodoru można stosować inne kwasy, na przykład kwas siarkowy. Jeżeli jako rozpuszczalnik stosuje się eter, benzen lub toluen, wówczas trzeba dodać także małą ilość alkoholu. Reakcja przebiega korzystnie w temperaturze 0–25°C, ale może też zachodzić i w temperaturze poniżej 0°C.

Jako N¹-acylowane pochodne fenylohydrazonu o wzorze 4 można w tym procesie stosować liczne związki, na przykład hydrazony aldehydu octowego, chloralu, aldehydu benzoowego, acetalu, acetylooctanu etylu lub metoksyacetonu. Ogólnie biorąc ulegają one łatwo rozkładowi, dając żądane N¹-acylowane pochodne fenylohydrazyny o wzorze 2. Na skalę przemysłową szczególnie korzystnie jest stosować hydrazon aldehydu octowego. Związki o wzorze 2 dają łatwo sole, np. chlorowodorki, siarczany, fosforany itp.

Jak wyżej wspomniano N¹-acylowane pochodne fenylohydrazyny o wzorze 2, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza 2 atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, otrzymuje się również poddając reakcji 4-metoksyfenylohydrazynę lub jej sole ze związkami o wzorze 6, w którym R¹, A i Y mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w obecności zasadowego środka w znanym rozpuszczalniku, takim jak benzen, to-

luen, ksylen, eter, dioksan lub czterowodorofuran, stosując jako środek wiążący chlorowcowodór na przykład trzeciorzędową aminę, taką jak trójetyloloamina, pirydyna lub dwumetyloanilina, w ilości korzystnie co najmniej molowo równej ilości użytej 4-metoksyfenylohydrazyny. Reakcja przebiega tak szybko, że związek o wzorze 6 trzeba dodawać powoli do pochodnej fenylohydrazyny w odpowiednim rozpuszczalniku, stosując chłodzenie. Otrzymana N¹-acylowana pochodna fenylohydrazyny jest zanieczyszczona produktem ubocznym, na przykład związkiem N²-acylowanym lub N²,N²-dwuacylowanym, ale oddziela się ją i oczyszcza przez usuwanie produktu ubocznego w znany sposób, na przykład za pomocą chromatografii kolumnowej. Oczyszczanie to nie jest jednak konieczne, gdyż tylko N¹-acylowana pochodna bierze następnie udział w reakcji według wynalazku.

W opisany sposób można wytwarzać związki, które jako podstawniki we wzorach 2 i 6 zawierają następujące grupy: podstawnikiem R¹ może być rodnik fenyloowy, p-chlorofenyloowy, p-metylofenyloowy, p-metoksyfenyloowy, p-bromofenyloowy, p-etylofenyloowy, p-etoksyfenyloowy, 3-pirydyloowy, 4-pirydyloowy, 2-furyloowy, 3-furyloowy, 2-tienyloowy, 3-tienyloowy, 5-chloro-2-tienyloowy, N-metylo-3-pirydyloowy lub α-naftyloowy, zaś podstawnikami A mogą być rodniki takie jak: —CH₂—, —CH₂CH=CH—, —CH=CH—, —CH=CH—CH=CH—, —CH₂—CH₂—CH₂—, C₆H₅—CH—CH₂—, —CH₂—CHCl—, —CHCl—, —CH₂—CH=CH—CH₂— oraz —CH₂—CH=CH₂—.

Opisanym wyżej sposobem według wynalazku wytwarza się z dobrą wydajnością związki o wzorze 1, w którym podstawnik w pozycji 1 stanowiący grupę o wzorze —CO—A—R¹ oznacza np. następujące grupy: p-cyjanocynamoilową, m-cyjanocynamoilową, o-jodowodorocynamoilową, o-jodofenylo-2'-nitrocynamoilową, 4'-chloro-3'-nitrocynamoilową, α, β-dwuchlorocynamoilową, p'-metylocynamoilową, 1',4'-dwufenylo-1'-butyleno-1'-karbonylową, 3',4'-dwufenylo-1'-butyleno-1'-karbonylową, 1',1'-dwufenylo-1'-butyleno-2'-karbonylową, 1',4'-dwufenylo-1'-butyleno-1'-karbonylową, 3',4'-dwufenylo-1'-butyleno-1'-karbonylową, 1',1'-dwufenylo-1'-butyleno-2'-karbonylową, 1',4'-dwufenylo-1'-butyleno-2'-karbonylową, 1',4'-dwufenylo-1'-butyleno-3'-karbonylową, 1',1'-dwufenylo-1'-butyleno-4'-karbonylową, 1',3'-dwufenylo-1'-butyleno-4'-karbonylową, 1',4'-dwufenylo-2'-butyleno-1'-karbonylową, 2'-β-naftyloakryloilową, 0'-nitrocynamoilową, 3'-(p'-metoksyfenylo)-krotonoilową, 2'-(4''-chinolilo)-akryloilową, α'-benzylcynamoilową, 0'-bromocynamoilową, m'-bromocynamoilową, 0'-chlorocynamoilową, p'-chlorycynamoilową, α'-chloro-2'-nitrocynamoilową, α'-chloro-3'-nitrocynamoilową, α'-chloro-4'-nitrocynamoilową, o-jodofenyloacetylową, p-izopropylhydrocynamoilową o wzorze 15, o-metoksyhydrocynamoilową o wzorze 16, m-metoksyhydrocynamoilową o wzorze 17, p-metoksyhydrocynamoilową o wzorze 18, β-metylo-β-etylohydrocynamoilową o wzorze 19, 5'-metylo-α-furyloacetylową o wzorze 20, 2-p-tolilopropionylową o wzorze 21, α-metylohydrocynamoilową o wzorze 22, β-metylohydrocynamoilową o wzorze 23, o-metylohydrocy-

namoilową o wzorze 24, m-metylohydrocynamoilową o wzorze 25, p-metylohydrocynamoilową o wzorze 26, 2-metylo-2-fenylobutyroilową o wzorze 27, 2-metylo-3-fenylobutyroilową o wzorze 28, 2-metylo-4-fenylobutyroilową o wzorze 29, 2-metylo-4-β-naftylobutyroilową o wzorze 30, 2-metylo-4-α-naftylobutyroilową o wzorze 31, α-naftyloacetylową o wzorze 32, 4-α-naftylobutyroilową o wzorze 33, 3-α-naftylopropionylową o wzorze 34, fenylchloroacetylową o wzorze 35, 2-fenylizobutyroilową o wzorze 36, 3-fenylizowaleroilową o wzorze 37, 5-fenylwaleroilową o wzorze 38, 2-pirydyloacetylową o wzorze 39, 4-pirydyloacetylową o wzorze 40, 2-chinoliloacetylową o wzorze 41, 3-(2-chinolilo)-propionylową o wzorze 42, β-bromohydrocynamoilową o wzorze 43, o-bromohydrocynamoilową o wzorze 44, α-bromofenyloacetylową o wzorze 45, o-bromofenyloacetylową o wzorze 46, o-chlorohydrocynamoilową o wzorze 47, m-chlorohydrocynamoilową o wzorze 48, p-chlorohydrocynamoilową o wzorze 49, o-chlorofenyloacetylową o wzorze 50, m-chlorofenyloacetylową o wzorze 51, p-chlorofenyloacetylową o wzorze 52, 3-p-tolilobutyroilową o wzorze 53, 4-β-dwubromohydrocynamoilową o wzorze 54, 2,3-dwuchlorohydrocynamoilową o wzorze 55, α,α-dwuchlorofenyloacetylową o wzorze 56, 2,6-dwuchlorofenyloacetylową o wzorze 57, α,α-dwuchloro-γ-fenylobutyroilową o wzorze 58, β-2,3-dwuchlorofenylobutyroilową o wzorze 59, 2,4-dwumetylofenyloacetylową o wzorze 60, 2,4-dwufenylobutyroilową o wzorze 61, 3,3-dwufenylobutyroilową o wzorze 62, 3,4-dwufenylobutyroilową o wzorze 63, 2,3-dwufenylobutyroilową o wzorze 64, 4,4-dwufenylobutyroilową o wzorze 65, 3,3-dwufenylopropionylową o wzorze 66, 2-metylo-2-(α-naftylo)-propionylową o wzorze 67, 2-etylo-2-(α-naftylo)-butyloilową o wzorze 68 oraz metylo-(4-fenylo)-fenyloacetylową o wzorze 69.

Według wynalazku, pochodne kwasu 1-acylo-3-indoliloalifatycznego o wzorze 1 otrzymuje się również z pochodnych fenylohydrazyny o wzorze 2, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza dwa atomy wodoru, a Z oznacza grupę iminową, albo z soli tych związków, przez reakcję z pochodnymi kwasu alifatycznego o wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika i środka kondensującego. Jako rozpuszczalniki można tu stosować kwasy organiczne, takie jak kwas octowy, mrówkowy, propionowy lub mlekowy, rozpuszczalniki niepolarnie, np. cykloheksan, n-heksan, benzen, toluen, ksylen, związki eterowe, np. dioksan lub eter dwuizopropylowy oraz inne rozpuszczalniki organiczne. Odpowiednimi środkami kondensującymi są kwasy nieorganiczne, takie jak kwas solny, siarkowy, fosforowy, halogenki metali, np. chlorek cynku, chlorek miedzi, proszki metaliczne, jak sproszkowana miedź, odczynniki Grignard'a, fluorek boru, kwas polifosforowy lub żywiczne wymiennicze jonowe. Stosowanie rozpuszczalnika i środka kondensującego jest jednak nie zawsze konieczne. Proces tworzenia pierścienia indolowego zachodzi przy ogrzewaniu mieszaniny do temperatury 50—200°C i trwa kilka godzin, korzystnie 1—4 godzin w temperaturze 65—95°C. Po

zakończeniu reakcji pozostawia się mieszaninę do ochłodzenia, przy czym powstaje duża ilość kryształów. Jeżeli kryształy nie tworzą się, wówczas odparowuje się rozpuszczalnik lub dodaje wody względnie eteru naftowego, co powoduje krystalizację. Surowe kryształy odsącza się, przemycia wodą i przekrystalizowuje z odpowiedniego rozpuszczalnika. Proces ten umożliwia otrzymywanie na przykład następujących związków: kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy, 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctan benzylu, amid kwasu 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego, kwas 1-cynamoilo-5-metoksy-3-indoliloctowy, kwas α -(1-cynamoilo-5-metoksy-2-metylo-3-indolilo)-propionowy, kwas 1-(p-metylo-cynamoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy, kwas 1-(β -2-pirydyloakryloilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy, kwas 1-(β -styryloakryloilo)-2-metylo-3-indoliloctowy, kwas 1-cynamoilo-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy, kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-chloro-3-indoliloctowy, kwas 1-cynamoilo-2-metylo-4-metoksy-3-indoliloctowy, kwas 1-cynamoilo-2-metylo-6-metoksy-3-indoliloctowy, kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-metylotio-3-indoliloctowy, kwas 1-cynamoilo-2-metylo-3-indoliloctowy oraz kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że pochodną N¹-acylowanej fenylohydrazyny o wzorze 2, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza 2 atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji z pochodną kwasu alifatycznego o wzorze 7, w którym R³ i n mają wyżej podane znaczenie, a R⁷ oznacza grupę III-rzęd. butoksylową, benzyloksylową, czterowodoropiranyloksylową lub aminową, po czym otrzymany ester lub amid o wzorze 8, w którym R¹, R³, R⁷, A i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się zmydleniu, otrzymując kwas 3-indoliloctowy o wzorze 1, w którym R¹, R³, A i n mają wyżej podane znaczenie, R⁵ oznacza grupę wodorotlenową a p oznacza zero. Na przykład ester benzylowy kwasu 3-indoliloalifatycznego przekształca się w wolną pochodną kwasu 3-indoliloalifatycznego przez uwodornianie z równoczesnym rozkładem, w obecności metalicznego katalizatora, na przykład palladu.

W niektórych przypadkach wolny kwas 3-indoliloalifatyczny można otrzymać przez traktowanie amidu odpowiedniego kwasu kwasem azotowym w obojętnym rozpuszczalniku.

Druga odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że pochodną N¹-acylowanej fenylohydrazyny o wzorze 2, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza 2 atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji z pochodną kwasu alifatycznego o wzorze 9, w którym R³ ma wyżej podane znaczenie, a R⁹ oznacza niższy rodnik alkilowy, po czym otrzymany aldehydoacetal 3-indoliloalifatyczny o wzorze 10, w którym R¹, R³, R⁹ i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się rozkładowi, otrzymując związek o wzorze 11, w którym R¹, R³ i A mają wyżej podane znaczenie, po czym związek ten utlenia się, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R¹, R³ i A ma-

ją wyżej podane znaczenie, R⁵ oznacza grupę wodorotlenową, a n i p oznaczają zero. W ostatniej fazie tego procesu jako środek utleniający stosuje się nadmanganian potasowy, nadtlenek wodoru, nadtlenki organiczne, tlenek srebra, dwutlenek selenu i wodorotlenek miedziowy. Szczególnie korzystnie jest stosować nadmanganian potasowy lub wodorotlenek miedziowy.

W ten sposób otrzymuje się np. takie związki o wzorze 1, w których grupa —A—R¹ oznacza rodnik benzylowy, styrylowy, cynamylowy, 2-fenylo-winylowy, 2-/2'-tienylo/-winylowy, 2-/3'-pirydylo/-winylowy, 2-/2'-furanylo/-winylowy, p-metoksy-benzylowy, p-metylobenzylowy, 2,2-dwufenylo-winylowy, 2-/cynamyl/-winylowy, N-metylo-sześciowodoro-3-pirydylo-metylowy, 2-/4'-pirydylo/-winylowy i 2-/5'-chloro-2'-tienylo/-winylowy.

Porównanie właściwości związków otrzymywanych sposobem według wynalazku z odpowiednimi właściwościami kwasu 1-/p-chlorobenzolo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego, znanego pod nazwą indamycyny i 1,2-dwufenylo-3,5-dwuketo-4-n-butylpirazolidyny, znanej pod nazwą fenylobutazonu, podano w tablicy 1.

Tablica 1

Związek	50% dawki zabiegającej obrzękowi tylnej łapy szczurza dojelitowo mg/kg	50% dawki śmiertelnej dla szczura dojelitowo mg/kg	Współczynnik leczniczy rubr. 1 / rubr. 2
1	2	3	4
Kwas 1-/p-chlorobenzolo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy czyli indometacyna	7,5	15	2,0
1,2-dwufenylo-3,5-dwuketo-4-n-butylpirazolidyna czyli fenylobutazon	320	około 600	około 1,9
Kwas 1-/2'-furyloakryloilo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy	25	> 1 000	> 40
Kwas 1-/ β -fenylopropionylo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy	250	> 1 500	> 6
1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctan etylu	65	> 1 500	> 23,1
Kwas 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy	210	> 1 500	> 7,1
Kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy	12	> 1 500	> 125
Kwas 1-/2'-tienyloakryloilo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy	18	> 1 200	> 67,0
Kwas α -/1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo/-propionowy	20	> 1 500	> 75,0
Kwas 1-/ α -metylocynamoilo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy	około 40	> 1 500	> 37,5

W tablicy 1 uwidoczniono niektóre tylko ze związków otrzymanych sposobem według wynalazku. Z tabeli tej wynika, że związki otrzymywane

sposobem według wynalazku mają właściwości znacznie korzystniejsze niż odpowiednie związki znane, to jest indometacyna czy fenylobutazon. Stwierdzono również, że związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają stosunkowo silne właściwości znieczulające, oznaczone metodą Hafnera oraz właściwości przeciwgorączkowe.

Poniżej podano kilka przykładów procesów wytwarzania związków wyjściowych o wzorach 2 i 4.

A. 13,8 g chlorku fenyloacetylenu wkrapla się do 13,1 g N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazonu aldehydu octowego w 50 ml pirydyny i chłodzi lodem, po czym miesza się w ciągu nocy, utrzymując chłodzenie lodem. Następnie mieszaninę wlewa się do 250 ml zimnej wody, w wyniku czego tworzy się duża ilość kryształów. Kryształy te odsącza się, przemywa wodą i suszy; uzyskując 20 g N¹-fenyloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazonu aldehydu octowego o temperaturze topnienia 98—101°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące hydrazony: N¹-β-fenylopropionilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 134—135°C, N¹-p-chlorofenyloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 93—96°C, N¹-[γ-p'-metoksyfenilo/-n-butyroilo]-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 96—98°C, N¹-α-chlorofenyloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 107—110°C, N¹-α-naftyloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 100—103°C, N¹-m,p-dwumetoksyfeniloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 88—90°C, N¹-cynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 166—170°C, N¹-α-metylocynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 114—115°C, N¹-p-chlorocynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 163—174°C, N¹-p-metoksycynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 172—173°C, N¹-p-toliloakryloilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 169—172°C, N¹-m-nitrocynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 170—180°C oraz N¹-β-2'-furyloakryloilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazon aldehydu octowego o temperaturze topnienia 143—146°C.

B. 20 g N¹-cynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazonu aldehydu octowego miesza się z 100 ml etanolu i zawieszinę wstrząsa, chłodząc ją lodem i wprowadzając gazowy chlorowódor. W ciągu godziny mieszanina absorbuje 30 g chlorowodoru i powstają kryształy, które odsącza się, przemywa 100 ml eteru i suszy, uzyskując 18,5 g chlorowodoru N¹-cynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 184°C (objawy rozkładu).

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: chlorowodorek N¹-m-nitrocynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 165—170°C (rozkład), chlorowodorek N¹-cy-

namoilo/-N¹-p-tolilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 173—175°C (rozkład), chlorowodorek N¹-α-fenylocynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 145—160°C (rozkład), chlorowodorek N¹-β-p-toliloakryloilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 187°C (rozkład), chlorowodorek N¹-α-metylocynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 174°C (rozkład), chlorowodorek N¹-p-chlorocynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 179—182°C (rozkład), chlorowodorek N¹-p-metoksycynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 178°C (rozkład), chlorowodorek N¹-α-metylo-m-nitrocynamoilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 168—171°C (rozkład), chlorowodorek N¹-fenyloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 165—166°C (rozkład), chlorowodorek N¹-β-fenylopropionilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 179°C (rozkład), chlorowodorek N¹-p'-chlorofenyloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 202—203°C (rozkład), chlorowodorek N¹-[γ-p'-metoksyfenilo/-n-butyroilo]-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 166°C (rozkład), chlorowodorek N¹-α-chlorofenyloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 130°C (rozkład), chlorowodorek N¹-dwufenyloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 144—146°C (rozkład), chlorowodorek N¹-p'-nitrofenyloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 204—205°C (rozkład), chlorowodorek N¹-α-naftyloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 177°C (rozkład), chlorowodorek N¹-fenyloacetylenu/-N¹-p-metylofenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 151—152°C (rozkład), chlorowodorek N¹-fenyloacetylenu/-N¹-fenylohydrazyny o temperaturze topnienia 145—149°C (rozkład), chlorowodorek N¹-fenyloacetylenu/-N¹-p-chlorofenylo/-hydrazyny o temperaturze 167°C oraz chlorowodorek N¹-m,p-dwumetoksyfeniloacetylenu/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 165°C (rozkład).

C. 58 g N¹-β-2'-furyloakryloilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazonu aldehydu octowego miesza się z 400 ml etanolu i zawieszinę wstrząsa, chłodząc lodem i wprowadza do niej gazowy chlorowódor. W ciągu 1 godziny wchłonięte zostaje 30 g chlorowodoru, po czym odsącza się powstałe kryształy, przemywa je 100 ml eteru i suszy, otrzymując 35,0 g chlorowodoru N¹-β-2'-furyloakryloilo/-N¹-p-metoksyfenilo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 166°C (rozkład).

D. 7,7 g chlorku fenyloacetylenu dodaje się kroplami do roztworu mieszaniny 6,1 g p-tolilohydrazyny i 5 g trójetyloaminy w 150 ml toluenu, chłodząc lodem. Następnie podwyższa się temperaturę reakcji powoli do 70—75°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 20 minut, po czym pozostawia się do ochłodzenia. Powstałe kryształy odsącza się, przesącz stęża do oleistej pozostałości, którą przekształca się w roztworu mieszaniny etanolu i wody, uzyskując N¹-fenyloacetylenu-p-tolilohydra-

zynę o temperaturze topnienia 86–87°C. Po potraktowaniu tego produktu roztworem chlorowodoru w etanolu otrzymuje się chlorowodrek N¹-fenyloacetylo-p-tolilohydrazyny, który topnieje w temperaturze 151–152°C z objawami rozkładu.

E. 6,0 g chlorku cynamoilu dodaje się kroplami do mieszaniny 8,7 g chlorowodoru p-metoksyfenylohydrazyny, 10,1 g trójetiloaminy i 200 ml toluenu, utrzymując w temperaturze –5 do 0°C, po czym miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 20–25°C, odsącza osad i do przesączu wprowadza suchy, gazowy chlorowódor. Powstają kryształ chlorowodoru N¹-2',4'-cynamoilo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny. Kryształ te odsącza się, przeemywa 20 ml eteru i suszy, uzyskując chlorowodrek N¹-2',4'-cynamoilo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 182–185°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: chlorowodrek N¹-fenyloacetylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 166–167°C (rozkład), chlorowodrek N¹-cynamoilo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 179°C (rozkład), chlorowodrek N¹-p'-metokscynamoilo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 178°C (rozkład), chlorowodrek N¹-p-chlorofenyloacetylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 202°C (rozkład), chlorowodrek N¹-β-2'-furyloakryloilo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 166°C (rozkład), chlorowodrek N¹-α-chlorofenyloacetylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 123°C (rozkład), chlorowodrek N¹-dwufenyloacetylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 140–145°C (rozkład), chlorowodrek N¹-α-fenylo-n-butyroilo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 159°C (rozkład), chlorowodrek N¹-β-fenylopropionylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 179°C (rozkład) oraz chlorowodrek N¹-cynamoilo/-N¹-m-metoksyfenylo/-hydrazyny o temperaturze topnienia 168–169°C (rozkład).

Poniżej podano przykłady wytwarzania związków o wzorze I sposobem według wynalazku.

Przykład I. Mieszaninę 10 g chlorowodoru N¹-fenyloacetimidolo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny, 5 g kwasu lewulinowego i 30 ml kwasu octowego ogrzewa się w temperaturze 80–85°C w ciągu 3 godzin, silnie mieszając i następnie pozostawia do ochłodzenia, po czym dodaje się 50 ml wody. Odsącza się powstałe kryształy, przeemywa je 50 ml wody i przekształca z mieszaniny acetonu z wodą, otrzymując kwas 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 138–139°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 164–165°C, kwas γ-1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo/-masłowy o temperaturze topnienia 125–126°C, kwas β-1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo/-propionowy o temperaturze topnienia 189–190°C, kwas 1-β-2-furyloakryloilo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 163–164°C, kwas 1-p-metokscynamoilo/-2-me-

tylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 193–195°C, kwas 1-p-chlorofenyloacetylo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 180–182°C, 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctanu etylu o temperaturze topnienia 162–163°C, kwas 1-α-fenylobutyroilo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 123–125°C, kwas 1-3',4'-dwumetoksyfenylo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 169–170°C oraz kwas 1-α-chlorofenyloacetylo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 165–166°C.

Przykład II. 20 g chlorowodoru N¹-fenyloacetylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny dodaje się do 30 g kwasu lewulinowego, ogrzewa mieszaninę w temperaturze 76°C w ciągu 3 godzin i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Osad odsącza się, przeemywa wodą i suszy. Otrzymuje się surowe kryształy kwasu 1-furyloacetylo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Produkt ten przekształca z acetonu z wodą daje 9,7 g czystego związku o temperaturze topnienia 141,5–143°C. Zawiera on 71,54% C, 5,84% H i 3,96% N, podczas gdy według obliczeń związek ten zawiera 71,20% C, 5,68% H oraz 4,15% N.

Przykład III. Mieszaninę 10 g chlorowodoru N¹-dwufenyloacetylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny i 20 g kwasu lewulinowego miesza się w temperaturze 75–83°C w ciągu 2,5 godzin, po czym wylewa do wody. Osad odsącza się, przeemywa wodą i przekształca z acetonu rozcieńczonego wodą. Otrzymuje się szare kryształy kwasu 1-dwufenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 150–151°C. Produkt ten zawiera 74,92% C, 5,56% H i 3,69% N, podczas gdy z obliczeń wynika skład: 75,53% C, 5,61% H i 3,39% N.

W analogiczny sposób wytwarza się kwas α-1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 155–156°C i kwas 1-β-2-tienyloakryloilo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 137–138°C.

Przykład IV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III, z chlorowodoru N¹-α-chlorofenyloacetylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-α-chlorofenyloacetylo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 165–166°C. Produkt ten zawiera 63,70% C, 4,89% H, 3,86% N i 9,77% Cl, podczas gdy z wzoru wynika skład: 64,18% C, 4,88% H, 3,77% N i 9,54% Cl.

Przykład V. W sposób opisany w przykładzie III, z chlorowodoru N¹-α-fenylobutyroilo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-α-fenylobutyroilo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 123,5–125°C. Analiza produktu wykazuje skład: 72,51% C, 6,38% H i 3,94% N, podczas gdy wzorowi odpowiada skład: 72,39% C, 6,30% H i 3,84% N.

Przykład VI. W sposób opisany w przykładzie III, z chlorowodoru N¹-α-naftyloacetylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-α-naftyloacetylo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze

topnienia 165,5–166,5°C. Produkt ten zawiera 74,43% C, 5,54% H i 3,70% N, podczas gdy ze wzoru wynika skład: 74,39% C, 5,42% H i 3,62% N.

Przykład VII. Mieszaninę 10 g chlorowodorku N¹-dwufenyloacetylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny i 20 g lewulinianu etylu utrzymuje się w temperaturze 80–83°C w ciągu 6,5 godziny, mieszając. Następnie pozostawia się mieszaninę do ochłodzenia i wlewa do wody, otrzymując ciemnoniebieski roztwór. Roztwór ten ekstrahuje się eterem, suszy warstwę eterową bezwodnym siarczanem sodowym i steżą, otrzymując żółte kryształy. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru z alkoholem uzyskuje się jasnożółte kryształy 1-dwufenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctanu etylu o temperaturze topnienia 121–122°C. Produkt ten zawiera 75,59% C, 6,21% H i 3,13% N, podczas gdy wzorowi odpowiada skład: 76,19% C, 6,12% H i 3,17% N.

Przykład VIII. W sposób opisany w przykładzie III, z 10 g chlorowodorku N¹-p-chlorofenyloacetylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny i 30 g kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-(p-chlorofenyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 178°C. Analiza produktu wykazuje skład: 64,45% C, 4,96% H i 3,86% N, podczas gdy z obliczeń wynika skład: 64,60% C, 4,89% H i 3,77% N.

Przykład IX. 5 g chlorowodorku N¹-p-nitrofenyloacetylo/-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny i 10 g kwasu lewulinowego dodaje się do 30 ml kwasu octowego i miesza w temperaturze 90–95°C w ciągu 2 godzin, a następnie wlewa do 150 ml wody. Osad odsącza się, przemywa wodą i przekrystalizowuje z dioksanu, uzyskując kwas 1-(p-nitrofenyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 207°C. Produkt ten zawiera: 63,11% C, 4,77% H i 7,26% N, podczas gdy wzorowi odpowiada skład: 62,82% C, 4,75% H i 7,33% N.

Przykład X. W sposób opisany w przykładzie III z siarczanu N¹-(γ-p-metoksyfenylo-n-butyroilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-(γ-p-metoksyfenylo-n-butyroilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 163°C.

Przykład XI. W sposób opisany w przykładzie III z chlorowodorku N¹-(m, p-dwumetoksyfenyloacetylo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-(m, p-dwumetoksyfenyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 169–170°C. Zawiera on 66,46% C, 5,93% H i 3,41% N, podczas gdy wzorowi odpowiada skład: 66,49% C, 5,83% H i 3,55% N.

Przykład XII. W sposób opisany w przykładzie III z chlorowodorku N¹-(β-fenylo-n-propionilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-(β-fenylo-n-propionilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 163–164°C. Zawiera on 71,85% C, 6,07% H i 4,08% N, podczas gdy z wzoru wynika skład: 71,78% C, 6,02% H i 3,98% N.

Przykład XIII. 30 g chlorowodorku N¹-cynamoilo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny dodaje się

do 50 g kwasu lewulinowego i miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze 75°C, a następnie silnie mieszając wlewa do 200 ml wody. Powstałe kryształy odsącza się i suszy, uzyskując 34 g surowego kwasu 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 158–160°C. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z acetonu produkt ten topi się w temperaturze 164–165°C.

Przykład XIV. W sposób opisany w przykładzie XIII z chlorowodorku N¹-(β-p-toliloakryloilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-(β-p-toliloakryloilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 195°C.

Przykład XV. W sposób opisany w przykładzie XIII z chlorowodorku N¹-(p-chlorocynamoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-(p-chlorocynamoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 220–221°C. Zawiera on 65,46% C, 4,64% H, 3,56% N i 8,93% Cl, podczas gdy wzorowi odpowiada skład: 65,71% C, 4,69% H, 3,65% N i 9,26% Cl.

Przykład XVI. W sposób opisany w przykładzie XIII z chlorowodorku N¹-(α-metylocynamoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-(α-metylocynamoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 153,5–154,5°C.

Przykład XVII. 20 g chlorowodorku N¹-cynamoilo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i 12 g kwasu γ-acetylo-n-masłowego dodaje się do 30 ml kwasu octowego i miesza w temperaturze 75°C w ciągu 2 godzin, a następnie pozostawia do ochłodzenia i wlewa do 150 ml wody. Osad odsącza się, przemywa wodą i suszy, otrzymując 18 g surowego kwasu β-(1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo)-propionowego o temperaturze topnienia 182–186°C. Po przekrystalizowaniu z acetonu rozcieńczonego wodą uzyskuje się 9,3 g czystego produktu o temperaturze topnienia 189–190°C. Analiza produktu wykazuje: 72,59% C, 5,96% H i 3,43% N, podczas gdy według wzoru związek ten zawiera: 72,71% C, 5,83% H i 3,58% N.

Przykład XVIII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XVII z chlorowodorku N¹-cynamoilo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu δ-acetylo-n-walerianowego otrzymuje się kwas γ-(1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo)-masłowy o temperaturze topnienia 125–126°C. Analiza produktu wykazuje skład: 73,23% C, 6,14% H i 3,61% N, podczas gdy skład obliczony według wzoru jest następujący: 73,19% C, 6,14% H i 3,71% N.

Przykład XIX. W sposób opisany w przykładzie XVII z chlorowodorku N¹-(m-nitrocynamoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się żółte, iglaste kryształy kwasu 1-(m-nitrocynamoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 203–204°C. W produkcie analiza wykazuje 63,98% C, 4,66% H i 7,01% N, podczas gdy z obliczeń wynika skład: 63,94% C, 4,60% H i 7,10% N.

Przykład XX. 5 g chlorowodorku N¹-(2'-furyloakryloilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny do-

daje się do 15 g kwasu lewulinowego i miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze 75–80°C. Następnie mieszaninę pozostawia się do ostygnięcia i wlewa do ochłodzonej wody. Osad o barwie brązowej odsącza się i starannie przemywa wodą. Popłuczyny i osad łączy się, ekstrahuje eterem wstrząsając i oddziela warstwę eterową. Zabieg ten powtarza się kilkakrotnie, łączy wyciągi eterowe, suszy je bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do oleistej pozostałości, którą przekrystalizowuje się dwukrotnie z metanolu, otrzymując 3 g kryształów kwasu 1-(β-2'-furyloakryloilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o barwie żółtej i o temperaturze topnienia 163,5–165°C. Analiza produktu wykazuje: 67,26% C, 5,13% H i 3,94% N, podczas gdy wzorowi tego związku odpowiada skład: 67,26% C, 5,01% H i 4,15% N.

Przykład XXI. 10 g chlorowodoru N¹-cynamoilo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i 20 g kwasu α-metylolewuulinowego dodaje się do 10 ml kwasu octowego i miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze 80°C. Mieszaninę pozostawia się do ostudzenia i wlewa do wody, otrzymując oleistą substancję, którą płucze się starannie wodą i trzykrotnie ekstrahuje 100 ml eteru. Wyciągi eterowe łączy się, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje eter, otrzymując pozostałość, którą rozpuszcza się w octanie etylu i chromatografuje na kolumnie ze zubożonego, aktywowanego tlenku glinowego. Otrzymuje się kryształy kwasu α-(1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo)-propionowego, które po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu i wody dają kryształy czystego produktu o barwie żółtej i o temperaturze topnienia 154,5–155,5°C. Analiza produktu wykazuje: 72,97% C, 5,70% H i 3,92% N, podczas gdy wzorowi tego związku odpowiada skład: 72,73% C, 5,79% H i 3,86% N.

Przykład XXII. W sposób opisany w przykładzie XVII z chlorowodoru N¹-(p-metoksycynamoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-(p-metoksycynamoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 193–195°C. Analiza produktu wykazuje zawartość: 69,97% C, 5,68% H i 3,79% N, podczas gdy wzorowi związku odpowiada skład: 70,68% C, 5,72% H i 3,90% N.

Przykład XXIII. W sposób opisany w przykładzie XIII z chlorowodoru N¹-cynamoilo-N¹-(p-tolilo)-hydrazyny i lewulinianu etylu otrzymuje się 1-cynamoilo-2,5-dwumetylo-3-indolilo-octan etylu o temperaturze topnienia 198–200°C.

Przykład XXIV. W sposób opisany w przykładzie XIII z chlorowodoru N¹-α-fenilocynamoilo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-α-fenilocynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 174–175°C.

Przykład XXV. W sposób opisany w przykładzie XIII z chlorowodoru N¹-(fenyloacetylo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 137–139°C.

Przykład XXVI. W sposób opisany w przy-

kładzie XIII z chlorowodoru N¹-(p-chlorocynamoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i kwasu lewulinowego otrzymuje się kwas 1-(p-chlorocynamoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 220–221°C.

Przykład XXVII. Mieszaninę 4,0 g chlorowodoru N¹-(α-chlorofenyloacetylo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i 2,4 g kwasu acetonilomalowego i 10 ml kwasu octowego miesza się w temperaturze 85°C w ciągu 4 godzin i następnie pozostawia do ochłodzenia i wlewa do 25 ml zimnej wody. Powstałe kryształy odsącza się i suszy, uzyskując surowy kwas 1-(α-chlorofenyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy. Po przekrystalizowaniu tego produktu z acetonu z wodą otrzymuje się iglaste kryształy o barwie białej i o temperaturze topnienia 165–166°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 164–165°C, kwas 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 141,5–143°C i kwas 1-(α-naftyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 165,5–166,5°C.

Przykład XXVIII. Mieszaninę 3,6 g chlorowodoru N¹-(fenyloacetylo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i 2,4 g kwasu acetobursztynowego ogrzewa się w 10 ml kwasu octowego w temperaturze 85°C w ciągu 4 godzin, mieszając, po czym pozostawia się do ostygnięcia i wlewa do 25 ml zimnej wody. Wytworzone kryształy odsącza się i suszy, uzyskując surowy kwas 1-(fenyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy, który po przekrystalizowaniu z acetonu z wodą tworzy iglaste kryształy o barwie białej i o temperaturze topnienia 142–143°C. Ten sam produkt otrzymuje się, stosując zamiast kwasu acetobursztynowego kwas 2-ketoadypinowy.

Przykład XXIX. W sposób opisany w przykładzie XXVIII, stosując chlorowodorek N¹-cynamoilo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny oraz kwas acetobursztynowy, otrzymuje się kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 164–165°C.

Przykład XXX. 4,8 g 1-(fenyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctanu III-rzęd.-butylu dodaje się do 40 ml benzenu z małym dodatkiem kwasu p-toluenosulfonowego i ogrzewa mieszaninę pod chłodnicą zwrotną. Po zakończeniu reakcji mieszaninę pozostawia się do ochłodzenia do temperatury pokojowej, płucze dwukrotnie 60 ml wody i suszy, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z acetonu, a następnie z acetonu rozcieńczonego wodą. Otrzymuje się kwas 1-(fenyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 138–139°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: kwas 1-(α-naftyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 165–167°C, kwas 1-[β-(p-tolilo)-akryloilo]-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 195–196°C, kwas 1-(p-chlorocynamoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 220–221°C, kwas γ-(1-cynamoilo-2-metylo-5-

-metoksy-3-indolilo)-masłowy o temperaturze topnienia 125—126°C, kwas 1-(β -2'-furyloakrylilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 163—165°C, kwas α -(1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo)-propionowy o temperaturze topnienia 154—156°C, kwas 1-(p-metoksycynamoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 193—195°C oraz 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 164°C.

Przykład XXXI. 7,6 g N¹-fenyloacetylo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazonu aldehydu octowego dodaje się do 30 g kwasu lewulinowego zawierającego 1 g chlorowodoru i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 80°C w ciągu 3 godzin. Następnie mieszaninę pozostawia się do ochłodzenia i wlewa do 200 ml wody. Odsąca się powstały osad i chromatografuje go na kolumnie z żelu krzemionkowego przy użyciu octanu etylu, po czym przekrystalizowuje z acetonu rozcieńczonego wodą. Otrzymuje się iglaste kryształy kwasu 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o barwie białej i o temperaturze topnienia 139—142°C.

Przykład XXXII. 1,7 g kwasu acetomalono-owego i 2,6 g hydrazonu N¹-fenyloacetylo-N¹-(p-metoksyfenylo)-acetaldehydu dodaje się do 20 ml kwasu octowego, zawierającego 0,37 g bezwodnego chlorowodoru i miesza w ciągu 4 godzin w temperaturze 95°C, a następnie pozostawia do ochłodzenia i wlewa do zimnej wody, dodając po tym benzenu. Mieszaninę wytrząsa się dokładnie i oddziela warstwę benzenową, suszy ją bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w kwasie octowym i chromatografuje na kolumnie z żelu krzemionkowego, a następnie przekrystalizowuje z acetonu rozcieńczonego wodą. Otrzymuje się kwas 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 140—142°C.

Przykład XXXIII. 5,0 g chlorowodoru N¹-(fenyloacetylo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i 20 ml dwuetyloacetalu aldehydu γ -keto-n-masłowego ogrzewa się w ciągu 6 godzin w temperaturze 80°C, a następnie chłodzi, stęża pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostawia na noc. Odsąca się wydzielony osad, przemycza go wodą i przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując dwuetyloacetal aldehydu 1-(fenyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-indolo-3-octowego.

Przykład XXXIV. Zawieszinę 12 g tlenku srebra w 50 ml benzenu dodaje się powoli do 14 g aldehydu 1-(fenyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego i miesza w ciągu 10 minut, po czym odsąca osad i przesącza stęża pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Po przekrystalizowaniu pozostałości z etanolu otrzymuje się kwas 1-(fenyloacetylo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 138—139°C.

W analogiczny sposób, stosując jako produkt wyjściowy aldehyd 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy, otrzymuje się kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 164—165°C.

Przykład XXXV. 5,0 g chlorowodoru N¹-fenyloacetylo-N¹-p-metoksyfenylo/-hydrazyny do-

daje się do 20 ml 4-keto-n-pentanolu i miesza w temperaturze 80°C. Po zakończeniu reakcji mieszaninę przesącza się i przesącza stęża do sucha. Pozostałość przekrystalizowana z etanolu rozcieńczona wodą daje 2-/1'-fenyloacetylo-2'-metylo-5'-metoksyindolo-3'/-etanol.

Przykład XXXVI. 6 g 2-/1'-fenyloacetylo-2'-metylo-5'-metoksyindolo-3'/-etanolu dodaje się do acetonu, po czym ogrzewa do temperatury 50°C i powoli dodaje 5 g nadmanganianu potasowego. Mieszaninę utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny i następnie chłodzi do temperatury pokojowej. Odsąca się wytworzony osad i przemycza go acetonem. Przesącza stęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i pozostałość przekrystalizowuje z etanolu, uzyskując kwas 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 137—139°C.

W analogiczny sposób wytwarza się kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 164—165°C.

Przykład XXXVII. 4,3 g kwasu 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-2,3-dwuwodoro-3-indoliloctowego dodaje się do 100 ml benzenu, po czym dodaje się 7,5 g chloranilu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie mieszaninę poreakcyjną stęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i stałą pozostałość rozpuszcza w acetonie. Po odsączeniu części nierozpuszczonych przesącza odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując surowe kryształy kwasu 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się czysty produkt o barwie jasno-żółtej i o temperaturze topnienia 142—143°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 163—164°C i kwas -/1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo/-masłowy o temperaturze topnienia 125—126°C.

Przykład XXXVIII. 42 g 1-cynamoilo-2-wodoro-2-metylo-3-hydrokso-5-metoksy-3-indoliloctanu III-rzęd.-butylu dodaje się do 500 ml toluenu, a następnie dodaje się 3 g kwasu p-toluenosulfonowego i miesza w temperaturze 100°C w ciągu 3 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę płucze się trzykrotnie wodą i suszy bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie stęża i pozostawia w szafie chłodniczej do krystalizacji. Uzyskuje się nowe kryształy kwasu 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Po przekrystalizowaniu z acetonu rozcieńczonego wodą otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 164—165°C, którego analiza wykazuje skład: 72,46% C, 5,71% H i 4,03% N, podczas gdy wzorowi tego związku odpowiada zawartość: 72,19% C, 5,48% H i 4,01% N.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: kwas 1- α -naftyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 165—167°C i o składzie: 74,48% C, 5,58% H oraz 3,71% N, podczas gdy z obliczeń wynika skład: 74,50% C, 5,47% H i 3,62% N, kwas 1- α -menylobutyroilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 123—125°C i o składzie: 72,51%

C, 6,38% H i 3,94% N, podczas gdy z obliczeń wynika skład: 72,33% C, 6,30% H i 3,84% N, kwas 1-/p-chlorofenyloacetylo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 178°C i składzie znalezionym: 64,45% C, 4,96% H i 3,86% N, podczas gdy skład obliczony jest: 64,60% C, 4,89% H i 3,77% N, kwas 1-/β-fenilo-n-propionylo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 163—164°C i składzie ustalonym analitycznie: 71,85% C, 6,07% H i 4,08% N, podczas gdy z obliczeń wynika skład: 71,78% C, 6,02% H i 3,98% N oraz kwas 1-/m,p-dwumetoksyfenyloacetylo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 169—170°C i o składzie ustalonym analitycznie: 67,00% C, 5,94% H i 3,61% N, podczas gdy skład obliczony ze wzoru jest: 66,49% C, 5,83% H i 3,55% N.

Przykład XXXIX. Mieszaninę 2 g kwasu N-/p-metoksyfenylo/-N-/fenyloacetylo/-4-amino-3-ketowalerianowego i 1,3 g bezwodnego chlorku cynku ogrzewa się w temperaturze 120—140°C w ciągu 40 minut, po czym mieszaninę chłodzi się i ekstrahuje 25 ml benzenu. Warstwę benzenową płucze się wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie chromatografuje na kolumnie z żelu krzemionkowego za pomocą octanu etylu. Otrzymuje się kwas 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 138—139°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się kwas 1-cynamoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 164—165°C oraz kwas 1-/β-2-furyloakryloilo/-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 163—165°C.

Przykład XL. 3,0 g kwasu 3-/2'-fenyloacetyloamino-5'-metoksyfenylo/-lewulinowego dodaje się do 60 ml dioksanu, po czym dodaje się 1 ml 10%-owego kwasu solnego i miesza w temperaturze 80°C. Po zakończeniu reakcji odsąca się osad i przesącza stęża pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość przekształca się dwukrotnie z mieszaniny acetonu i wody, otrzymując kwas 1-fenyloacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 138—140°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasu 3-indoliloalifatycznego o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik fenylowy, naftylowy, furylowy lub grupę tienylową albo rodnik fenylowy podstawiony rodnikiem metylowym, chlorowcem, grupą metoksyową lub grupą nitrową, R² oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R³ oznacza grupę wodorotlenową, benzyloksyową lub grupę alkoksyową o 1—4 atomach węgla, n i p oznaczają liczby zero lub 1, a A oznacza nasycony lub nienasycony łańcuch węglowodorowy o 1—5 atomach węgla, ewentualnie podstawiony atomem chlorowca lub rodnikiem fenylowym, **znamienny tym**, że N¹-acylowaną pochodną fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, X oznacza dwa atomy wodoru lub grupę ketonową albo aldehydową, a Z oznacza

atom tlenu lub grupę iminową, albo też addycyjną sól związku o wzorze 2 z kwasem, poddaje się reakcji z kwasem acetylobursztynowym, z kwasem β-ketoadypinowym lub z pochodną kwasu alifatycznego o ogólnym wzorze 3, w którym R², R³, n i p mają wyżej podane znaczenie, a R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę karboksyową i jeżeli w otrzymanym związku R⁵ oznacza grupę benzyloksyową lub alkoksyową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, wówczas w związku tym grupę benzyloksyową lub alkoksyową R⁵ ewentualnie przekształca się w zanny sposób w grupę wodorotlenową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się N¹-acylowaną pochodną fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, X oznacza dwa atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, otrzymaną przez rozkład w obecności kwasu N¹-acylowanego fenylohydrazonu o ogólnym wzorze 4, w którym A i R¹ mają wyżej podane znaczenie, a B oznacza grupę ketonową lub aldehydową.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się N¹-acylowaną pochodną fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, X oznacza dwa atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, otrzymaną przez rozkład w obecności kwasu N¹-acylowanego hydrazonu o ogólnym wzorze 4, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, a B oznacza grupę ketonową lub aldehydową, otrzymanego przez reakcję niepodstawionego w pozycji 1 fenylohydrazonu o ogólnym wzorze 5, w którym B ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 6, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę estrową.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną N¹-acylowanej fenylohydrazyny o wzorze 2, w którym R¹ i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, X oznacza 2 atomy wodoru a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji z pochodną alifatycznego kwasu o ogólnym wzorze 7, w którym R² i n mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R⁷ oznacza trzeciorzędową grupę butyloksyową, grupę benzyloksyową, czterowodoropiranyloksyową lub aminową, po czym otrzymany ester lub amid o ogólnym wzorze 8, w którym R¹, R², R⁷, A i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się zmydłaniu, otrzymując kwas 3-indoliloalifatyczny o wzorze 1, w którym R¹, R², A i n mają wyżej podane znaczenie, R³ oznacza grupę wodorotlenową, a p oznacza zero.

5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną N¹-acylowanej fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, X oznacza 2 atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji z pochodną alifatycznego kwasu o ogólnym wzorze 9, w którym R² ma znaczenie podane w zastrz. 1, a R³ oznacza niższy rodnik alkilowy, po czym otrzymany aldehydoacetal 3-indoliloalifatyczny o ogólnym wzorze 10, w którym R¹, R², R³ i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się rozkładowi i otrzymany związek o ogólnym wzorze 11, w któ-

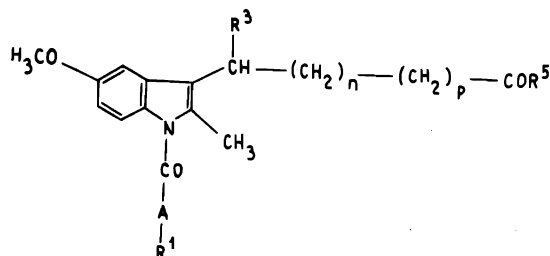
rym R^1 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenie, utlenia się, otrzymując kwas 3-indoliloalifatyczny o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenie, R^5 oznacza grupę wodorotlenową, a n i p oznaczają zero.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną N¹-acylowanej fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, X oznacza 2 atomy wodoru, a Z oznacza atom tlenu, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 12, w którym R^3 ma znaczenie podane w zastrz. 1, i otrzymany alkohol 1-acylo-3-indoliloalifatyczny o ogólnym wzorze 13, w którym R^1 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenie, utlenia się, otrzymując kwas 3-indoliloalifatyczny o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^3 i A mają wyżej podane znaczenie, R^5 oznacza grupę wodorotlenową, a n i p oznaczają zero.

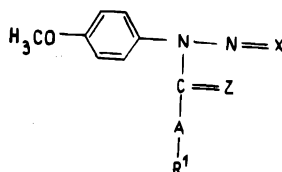
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w związku o ogólnym wzorze 8, w którym R^1 oznacza rodnik fenyłowy, naftyłowy, turyłowy lub tienyłowy albo rodnik fenyłowy podstawiony chlorowcem, R^3 oznacza atom wodoru lub rodnik

metylowy, A oznacza niepodstawiony, nasycony lub nienasycony rodnik węglowodorowy zawierający do 3 atomów węgla, n oznacza zero, a R^7 oznacza grupę aminową, zmydla się grupę aminową R^7 , przeprowadzając ją w grupę wodorotlenową, przy czym otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^3 , A i n mają wyżej podane znaczenie, p oznacza zero, a R^5 oznacza grupę wodorotlenową.

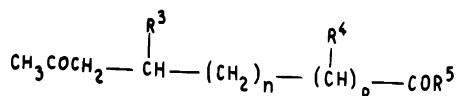
8. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym R^3 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R^5 oznacza grupę wodorotlenową lub grupę alkoksylową o 1—4 atomach węgla, n oznacza zero i p oznacza zero, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 14, w którym R^1 oznacza rodnik fenyłowy, A oznacza niepodstawiony, nasycony lub nienasycony rodnik węglowodorowy zawierający do 5 atomów węgla, a R^7 i R^8 oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, albo rodniki fenyłowe, ewentualnie podstawione chlorowcem, przy czym otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 , R^3 , R^5 , A, n i p mają wyżej podane znaczenie.



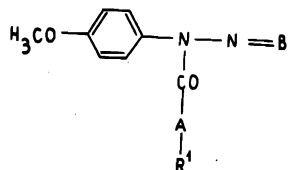
Wzór 1



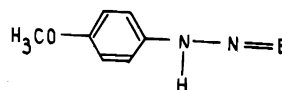
Wzór 2



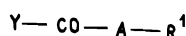
Wzór 3



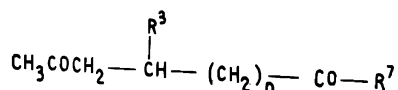
Wzór 4



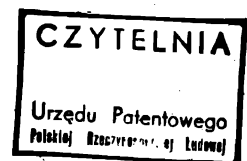
Wzór 5

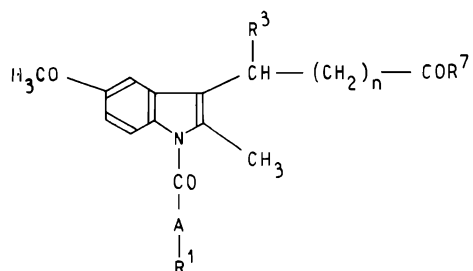


Wzór 6

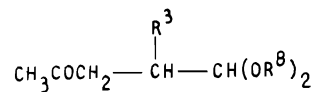


Wzór 7

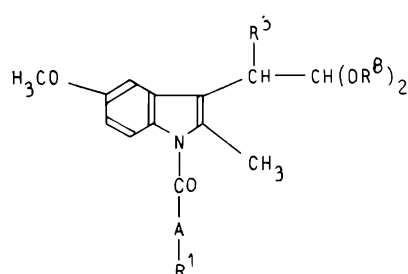




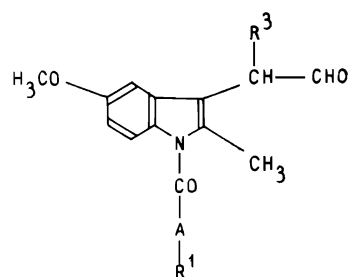
Wzór 8



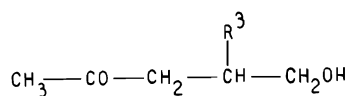
Wzór 9



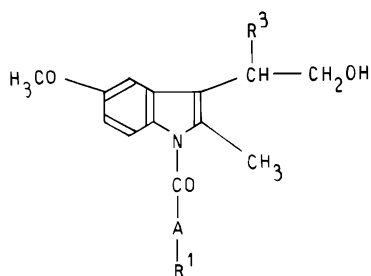
Wzór 10



Wzór 11

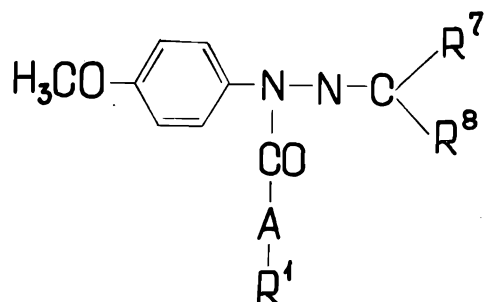


Wzór 12

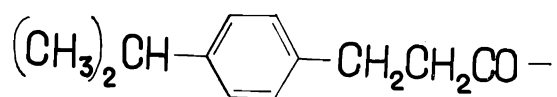


Wzór 13

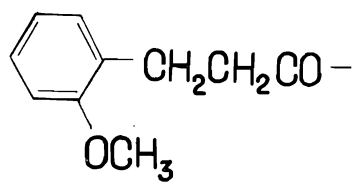




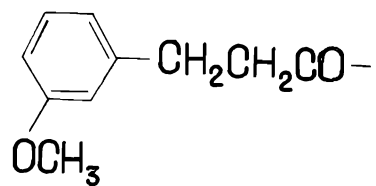
Wzór 14.



Wzór 15



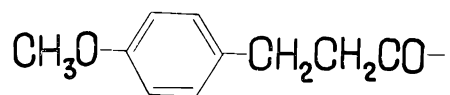
Wzór 16



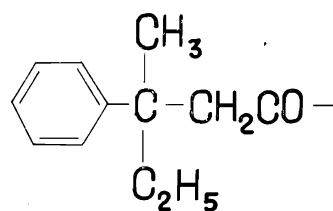
Wzór 17

CZYTELNIA

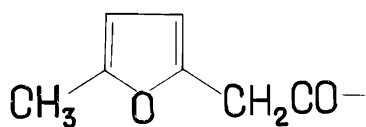
Urzędu Patentowego
Polskiej Republiki w Łodzi



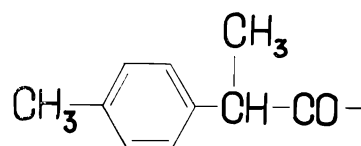
Wzór 18



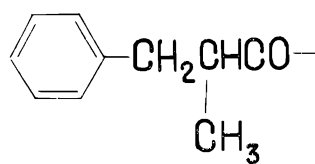
Wzór 19.



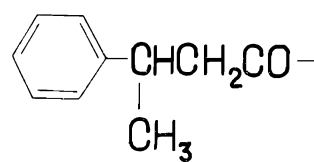
Wzór 20



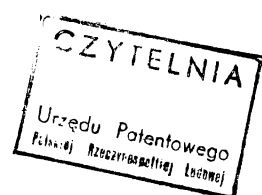
Wzór 21

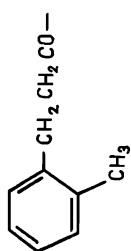


Wzór 22

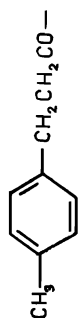


Wzór 23

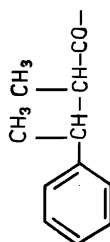




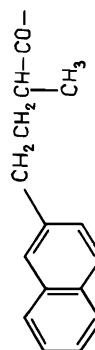
Wzór 24



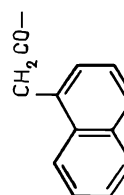
Wzór 25



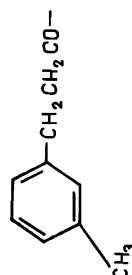
Wzór 26



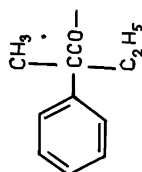
Wzór 27



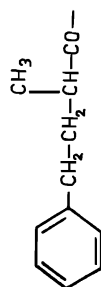
Wzór 28



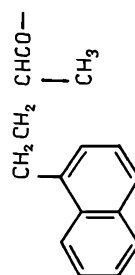
Wzór 29



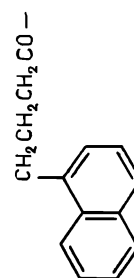
Wzór 30



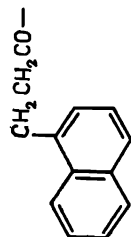
Wzór 31



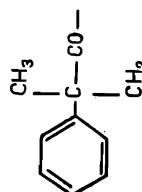
Wzór 32



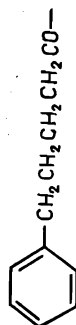
Wzór 33



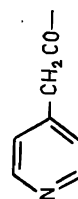
Wzór 34



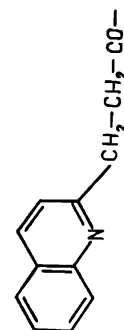
Wzór 35



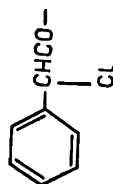
Wzór 36



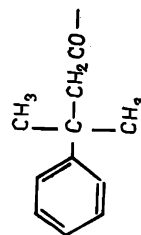
Wzór 37



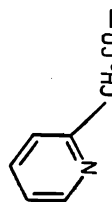
Wzór 38



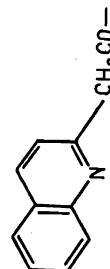
Wzór 39



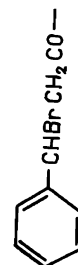
Wzór 40



Wzór 41



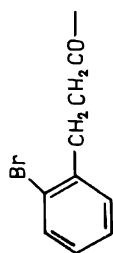
Wzór 42



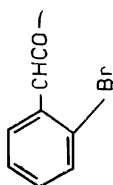
Wzór 43

CZYTELNICIA

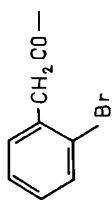
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej



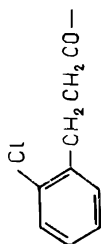
Wzör 44



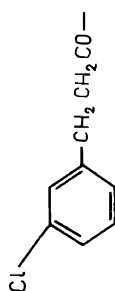
Wzör 45



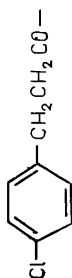
Wzör 46



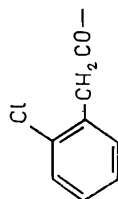
Wzör 47



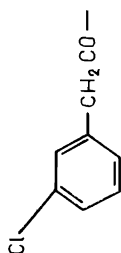
Wzör 48



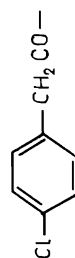
Wzör 49



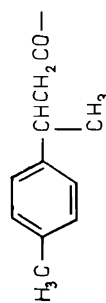
Wzör 50



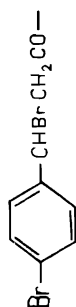
Wzör 51



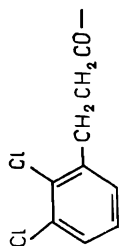
Wzör 52



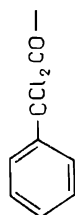
Wzör 53



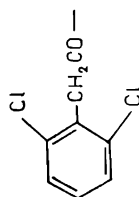
Wzör 54



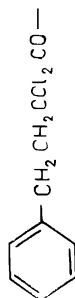
Wzör 55



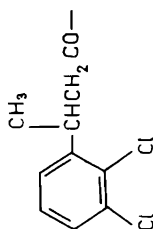
Wzör 56



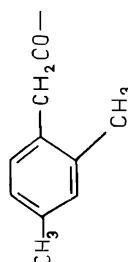
Wzör 57



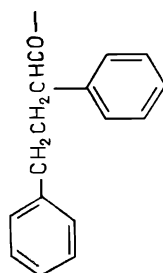
Wzör 58



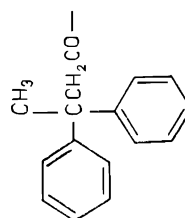
Wzör 59



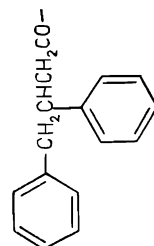
Wzör 60



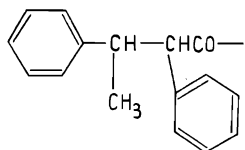
Wzör 61



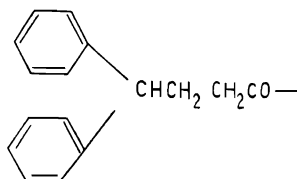
Wzör 62



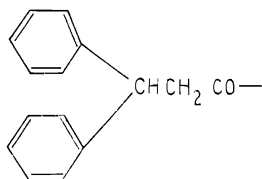
Wzör 63



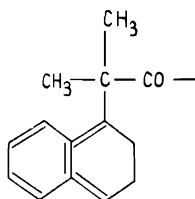
Wzór 64



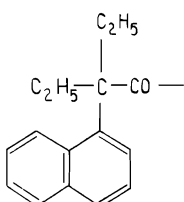
Wzór 65



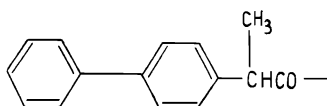
Wzór 66



Wzór 67



Wzór 68



Wzór 69

