

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64883

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 13.IV.1966 (P 114 052)

Pierwszeństwo: 19. IV.1965 dla zastrz. 2
30. XI.1965 dla zastrz. 3 i 4
8. XII.1965 dla zastrz. 5
29. XII.1965 dla zastrz. 6, 7 i 8
7. II.1966 dla zastrz. 9 i 10
Japonia

Opublikowano: 15.X.1972

Kl. 12p,2

MKP C07d 27/56

UKD

Współtwórcy wynalazku: Hisao Yamamoto, Masaru Nakao

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

Sposób wytwarzania nowych acylowanych przy azocie pochodnych kwasów 3-indoliloalfatycznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych acylowanych przy azocie pochodnych kwasów 3-indoliloalfatycznych o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony chlorowcem, rodnikiem metylowym, grupą metoksyłową, metylotio lub trójfluorometyłową, albo rodnik furyłowy, naftyłowy, pirydyłowy lub tienyłowy, R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru lub rodniki metylowe, R^4 oznacza atom wodoru, grupę karboksylową lub karboalkoksylową, R^5 oznacza grupę alkoksylową o nie więcej niż 4 atomach węgla, grupę benzyloksylową, aminową lub hydroksylową, R^6 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik metylowy, grupę metoksyłową lub nitrową w pozycji 4, 5 lub 6, m i p oznaczają 0 lub 1, a n oznacza zero lub liczbę całkowitą 1—3, przy czym suma $m+n+p$ jest nie większa niż 3. Związki te mają właściwości przeciwwzapaleniowe, przeciwgorączkowe i znieczulające.

Znany sposób wytwarzania acylowanych przy azocie pochodnych indolu polega na tym, że najpierw przeprowadza się syntezę pierścienia indolowego, który następnie acyluje się w ten sposób, że sól metaliczną indolu, otrzymaną przez działanie NaH , $NaNH_2$ lub KNH_2 na pochodną indolu, poddaje się reakcji ze związkiem chlorowcoacylowym. Przebieg tej reakcji przedstawia schemat 1. Proces ten jest skomplikowany, a jego wydajność zwykle niewielka. Poza tym, jeżeli proces ten

2

stosuje się do wytwarzania związków indolowych mających w pozycji 3 grupę wolnego kwasu alifatycznego, wówczas grupę karboksylową trzeba zabezpieczać przez estryfikowanie. Jeżeli jednak wytwarza się zwykły ester metylowy lub etylowy, wówczas podczas reakcji hydrolizy tej grupy estrowej po procesie acylowania równocześnie przzerwaniu ulega wiązanie amidowe, jak to podano na schemacie 2. W celu uniknięcia tej reakcji wytwarza się specjalne estry, np. ester III-rzęd. butylowy. Jednakże estryfikacja ta jest skomplikowana i wydajność procesu niewielka. Przykład takiego procesu przedstawia schemat 3. W pierwszym stadium wytwarza się bezwodnik kwasu indoliloalfatycznego, który poddaje się reakcji z III-rzęd. butanolem. Następnie wytwarza się sól estru, którą poddaje się acylowaniu i na koniec hydrolizie.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie związków o wzorze 1 na skalę techniczną i z dobrą wydajnością. Sposób ten polega na tym, że acylowaną pochodną fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^6 mają wyżej podane znaczenie, przy czym podstawnik R^6 znajduje się w pozycji meta lub para do grupy hydrazynowej, a X oznacza 2 atomy wodoru lub grupę o wzorze ogólnym 3, w którym R^7 i R^8 oznaczają atomy wodoru, rodniki fenyłowe lub rodniki alkilowe, ewentualnie zawierające jeden lub kilka podstawników, takich jak atom chlorowca, grupa wodoro-

tlenowa, alkoksylowa lub alkoksylkarbonylowa, poddaje się reakcji z pochodną kwasu alifatycznego o ogólnym wzorze 4, w którym R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m , n i p mają wyżej podane znaczenie. Reakcja ta przebiega według schematu 4. Prowadzi się ją w temperaturze 50–200°C, korzystnie 65–95°C, przy czym trwa ona przeważnie 1–2 godziny.

Proces może przebiegać bez stosowania rozpuszczalnika, ale korzystnie stosuje się rozpuszczalniki, takie jak kwasy organiczne, np. kwas octowy, mrówkowy, propionowy, mlekowy lub masłowy, albo rozpuszczalniki niepolarne, takie jak cykloheksan, n-heksan, benzen, toluen i inne np. dioksan lub dwumetyloformamid. Ostatnie 2 rozpuszczalniki stosuje się zwłaszcza wtedy, gdy reakcji poddaje się pochodne wolnych kwasów alifatycznych. Jeżeli zaś reakcji poddaje się estry kwasów alifatycznych, wówczas jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol odpowiadający grupie estrowej.

Jeżeli kondensacji poddaje się wolne kwasy i reakcję prowadzi w środowisku alkoholu, to otrzymuje się ester kwasu indoloalifatycznego. Często korzystnie jest stosować środki kondensujące, np. kwasy nieorganiczne, takie jak kwas solny, siarkowy lub fosforowy, halogenki metali, takie jak chlorek cynku lub chlorek miedzi, sproszkowane metale ciężkie, np. miedź, odczynniki Grignarda, fluorki boru, kwas polifosforowy lub żywiczne wymiennicze jonowe. Środki takie jak kwas solny i podobne stosuje się w stosunku równomolowym, natomiast sproszkowaną miedź i podobne środki stosuje się w niewielkich ilościach.

Wyodrębnianie produktu reakcji odbywa się znanymi sposobami, w zależności od właściwości produktu i rozpuszczalnika. Przeważnie mieszaninę poreakcyjną pozostawia się na pewien czas w temperaturze pokojowej lub około 5°C i następnie odsącza wydzielone kryształy. Jeżeli produkt nie krystalizuje, wówczas roztwór jego odparowuje się lub steża pod zmniejszonym ciśnieniem albo do roztworu dodaje wody, kwasu octowego rozcieńczonego wodą lub eteru naftowego, co powoduje krystalizację. Surowy produkt przekrystalizowuje się z odpowiedniego rozpuszczalnika, takiego jak eter, aceton, wodny roztwór acetonu, alkohol, wodny roztwór alkoholu, benzen lub kwas octowy. Kryształy przemycywa się przeważnie wodnym roztworem kwasu octowego lub alkoholu, wodą lub eterem naftowym i następnie suszy. Niektóre estery o wzorze 1 są w zwykłych warunkach produktami oleistymi.

Sposobem według wynalazku wytwarza się łatwo i z wydajnością prawie równą wydajności teoretycznej, np. następujące związki o wzorze 1:

Kwas N-(2'-tiazolo)-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwas N-(2'-pirymidylkarbonylo)-2-metylo-5-etoksy-3-indoliloctowy;

kwas N-(p-chlorobenzoilo)-3-metylo-4-metoksy- i 6-metoksy-3-indoliloctowy;

kwas N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwas N-(2'-tenoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwas N-(2'-furoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy;

kwas γ -[N-(2'-tenoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-masłowy;

kwas N-izonikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

5 kwas β -[N-(2'-furoilo)-2,5-dwumetylo-3-indolilo]-propionowy;

kwas γ -[N-(2'-tenoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-masłowy;

10 kwas n-(p-chlorobenzoilo)-2,4-dwumetylo- i 2,6-dwumetylo-3-indoliloctowy;

ester metylowy kwasu N-izonikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego;

ester metylowy kwasu N-(5'-chloro-2'-tenoilo)-2-metylo-5-metylotio-3-indoliloctowego;

15 ester dwumetylowy kwasu N-(2'-furoilo)-5-chloro-3-indolilomalonoego;

ester metylowy kwasu N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego;

20 kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwas γ -[N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-masłowy;

25 kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-chloro-3-indoliloctowy;

kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy;

kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-fluoro-3-indoliloctowy;

30 kwas N-benzoilo-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy;

kwas N-(p-metylobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwas N-(p-metoksybenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

35 kwas α -[(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]propionowy;

kwas N-benzoilo-2-metylo-5-chloro-3-indoliloctowy;

40 kwas N-benzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwas N-(p-trójlfluorometylobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwas N-(2'-furoilo)-2,4-dwumetylo- i -2,6-dwumetylo-3-indoliloctowy;

45 kwas β -[N-(2'-pirymidylkarbonylo)-2-metylo-5-etoksy-3-indolilo]-propionowy;

kwas γ -[N-(2'-pirazoilo)-2-etylo-5-chloro-3-indolilo]-propionowy;

50 ester etylowy kwasu N-(N'-metylosześciowodoronikotynoilo)-5-metoksy-3-indoliloctowego;

ester III-rzęd. butylowy kwasu N-(N'-metylosześciowodoronikotynoilo)-5-metoksy-3-indoliloctowego;

55 ester benzylowy kwasu N-(N'-metylosześciowodoronikotynoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego;

ester dwumetylowy kwasu N-(N'-metylosześciowodoronikotynoilo)-2-metylo-5-bromo-3-indolilomalonoego;

60 N-(2'-tenoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctan sodu;

N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctan sodu;

65

kwasy N-(p-chlorobenzoilo) - 5 - nitro-3-indoliloctowy;
jak również wiele innych pochodnych kwasu indoliloalifatycznego.

Jeżeli reakcji ze związkiem o wzorze 2, w którym R¹ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza grupę o wzorze 3, w którym R⁷ i R⁸ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się związek o wzorze 4, w którym n oznacza zero, p oznacza liczbę 1, R⁴ oznacza grupę karboksylową, a R⁵ oznacza grupę hydroksylową, to jest z kwasem dwukarboksylowym o wzorze 5, w którym R², R³ i m mają wyżej podane znaczenie, wówczas w wielu przypadkach podczas reakcji zachodzi dekarboksylacja i otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R¹, R², R³, R⁶ i m mają wyżej podane znaczenie, n oznacza zero, R⁴ oznacza atom wodoru, a R⁵ oznacza grupę hydroksylową. W ten sposób otrzymuje się np. kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy i kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy.

Kwasy dwukarboksylowe o ogólnym wzorze 5, w którym R², R³ i m mają wyżej podane znaczenie, można kondensować ze związkami o wzorze 1, w którym R¹ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza 2 atomy wodoru. Reakcja ta przebiega według schematu 5. W ten sposób otrzymuje się z dobrą wydajnością np. następujące kwasy o wzorze 1.

kwasy N-(p-chlorobenzoilo) - 2 - metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwasy N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-chloro-3-indoliloctowy;

kwasy N-(p-chlorobenzoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy;

kwasy N-benzoilo-2-metylo-5-chloro-3-indoliloctowy;

kwasy N-(p-metylobenzoilo) - 2 - metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwasy N-(p-metoksybenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwasy N-(p-chlorobenzoilo) - 2 - metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwasy α-[N-(p-metylotiobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-propionowy;

kwasy N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy;

kwasy γ-[N-(2'-tenoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-masłowy;

kwasy N-(2'-furoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy;

kwasy β-[N-(2'-furoilo)-2,5-dwumetylo-3-indolilo]-propionowy.

Wiele związków wytwarzanych sposobem według wynalazku wykazuje silne właściwości przeciwzapalne, przy bardzo małej toksyczności i jak wynika z przeprowadzonych doświadczeń, związki takie jak np. kwas N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy i kwas N-izonikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy, przewyższają pod tym względem znane i cenione leki przeciwzapalne, co uwidacznia niżej podana tabela.

Działanie Związek	E _{D50+} (mg/kg)	L _{D50++} (mg/kg)	Wskaźnik terapeutyczny L _{D50} / E _{D50}
Kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy (Indometacyna)	9,2	< 60	< 6,5
Butazolidyna	145	680	4,7
Kwas N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy	80	> 1500	> 18,8
Kwas N-izonikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy	105	> 1500	> 14,3

+ 50% doustnej dawki hamującej obrzęk wywołany w tylnej łapie szczura po iniekcji z mchu islandzkiego.

++ 50% dawki śmiertelnej w ciągu 1 tygodnia po stosowaniu doustnym.

Indometacyna jest najskuteczniejszą z niesteroidowych leków przeciwzapalnych, lecz efektywności tej towarzyszy wysoka toksyczność. Obserwowano również pojawienie się krwi utajonej w wydalinach szczurów przy doustnym stosowaniu indometacyny w dawkach 100 mg/kg, a nawet poniżej 15 mg/kg. Ponadto bardzo często występuje opóźniona toksyczność, co wykazuje znaczne krwawienie w jelitach wszystkich poddanych badaniom myszy.

Butazolidyna jest znanym lekiem przeciwgorączkowym i jednym z lepszych leków szeroko obecnie stosowanym, lecz wadą jego jest wysoka toksyczność. W przeciwieństwie do tego, kwasy N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy i kwas N-izonikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy nie powodują objawów toksycznych u szczurów, nawet po stosowaniu doustnie dawki wynoszącej więcej niż 1000 mg/kg, przy toksyczności minimalnej. W tych przypadkach test na krew utajoną w ich wydalinach jest negatywny. Wyniki zaś działania tych produktów są znacznie wyższe od skutków działania butazolidyny, oksyfenbutazonu itp. i wskaźniki terapeutyczne nowych produktów są daleko większe od wskaźników znanych klasy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Kwas N-(p-metylobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy, kwas γ-[N-(p-chlorobenzoilo)-2,5-dwumetylo-3-indolilo] masłowy itp. wykazują również silne działanie przeciwgorączkowe przy małej toksyczności, podobnie jak wyżej wspomniane związki. Natomiast ogólnie biorąc pochodne estrowe, np. ester metylowy kwasu N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego i ester metylowy kwasu N-izonikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego wykazują raczej niskie działanie przeciwgorączkowe.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 4,9 g chlorowodoru N¹-nikotyloilo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i 17,6 g kwasu lewulinowego ogrzewa się w temperaturze 75°C w ciągu 3 godzin, po czym mieszaninę pozostawia się do ochłodzenia w temperaturze pokojowej i następnie wlewa do 50 ml zimnej wody. Po odsączeniu i wysuszeniu osadu otrzymuje się 5,8 g kwasu N-nikotyloilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 187—189°C.

Mikroanaliza:	% C	% H	% N
obliczono:	66,66	4,97	8,64
znaleziono:	67,02	5,22	8,69

Widmo absorpcyjne produktu w podczerwieni
 λ_{max} (cm⁻¹): 1710, 1670.

W analogiczny sposób, ogrzewając chlorowodorek odpowiedniej pochodnej fenylhydrazyny z odpowiednią pochodną kwasu alifatycznego w temperaturze 72–75°C w ciągu 2,5–3,5 godzin otrzymuje się następujące pochodne kwasu 3-indoliloalifatycznego z dobrą wydajnością:

kwas N-(2'-tenoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 65–67°C;

kwas N-(2'-furoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 160–163°C i kwas γ -[N-(2'-tenoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-masłowy o temperaturze topnienia 118–120°C.

Przykład II. 9 g chlorowodoru N¹-izonikotynoilo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i 4 g kwasu lewulinowego dodaje się do 25 ml kwasu octowego i mieszaninę ogrzewa mieszając w temperaturze 75°C w ciągu 3 godzin, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej, dodaje 100 ml wody, wytrącony osad odsącza i suszy. Otrzymuje się 4,3 g kryształów surowego kwasu N-izonikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 146–149°C. Po przekrystalizowaniu z acetonu czysty produkt topnieje w temperaturze 163–164,5°C.

Mikroanaliza:	% C	% H	% N
obliczono:	66,66	4,97	8,64
znaleziono:	66,92	4,83	8,52

Główne widmo absorpcyjne w podczerwieni
 λ_{max} (cm⁻¹): 1710, 1670.

Gdy jako rozpuszczalnik zamiast kwasu octowego stosuje się cykloheksan, kwas mrówkowy, n-heksan, dioksan lub kwas masłowy, otrzymuje się w takich samych warunkach żadaną pochodną kwasu 3-indoliloalifatycznego z dobrą wydajnością.

W analogiczny sposób, ogrzewając chlorowodorek odpowiedniej pochodnej hydrazyny z odpowiednią pochodną kwasu alifatycznego w temperaturze 70–80°C w ciągu 2,5–4 godzin w środowisku z kwasu octowego jako rozpuszczalnika, otrzymuje się z dobrą wydajnością następujące pochodne kwasu 3-indoliloalifatycznego o wzorze 1: kwas p-[N-(2'-furoilo)-2,5-dwumetylo-3-indolilo]-propionowy o temperaturze topnienia 95–98°C; kwas γ -[N-(2'-tenoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-masłowy o temperaturze topnienia 119–120°C i mieszaninę kwasu N-(p-chlorobenzoilo)-

-2,4-dwumetylo- i 2,6-dwumetylo-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 182–190°C.

Przykład III. 9 g chlorowodoru N¹-izonikotynoilo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i 4,3 g lewulinianu metylu dodaje się do 40 ml metanolu i mieszaninę utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po zakończeniu reakcji roztwór metanolowy stęży się pod zmniejszonym ciśnieniem i odsącza powstały osad, otrzymując kryształy surowego estru metylowego kwasu N-izonikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego z wydajnością prawie ilościową. Po przekrystalizowaniu z metanolu czysty produkt topnieje w temperaturze 113–115°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się ester metylowy kwasu N-(5'-chloro-2'-tenoilo)-2-metylo-5-metylotio-3-indoliloctowego w postaci olejowej substancji, ester dwumetylowy kwasu N-(2'-furoilo)-5-chloro-3-indolilomalonian dwumetylu w postaci substancji olejowej oraz ester metylowy kwasu N-nikotyloilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 132–135°C.

Przykład IV. 3 g chlorowodoru N¹-(p-chlorobenzoilo)-fenylhydrazyny i 9,3 g kwasu lewulinowego ogrzewa się w temperaturze 80°C w ciągu 4,5 godziny, a następnie chłodzi do temperatury pokojowej i dodaje 50 ml wody. Wytrącony osad odsącza się i suszy, otrzymując 3,6 g kryształów surowego kwasu N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-3-indoliloctowego. Po przekrystalizowaniu z metanolu i wody czysty produkt topnieje w temperaturze 124–127°C.

Mikroanaliza:	% C	% H	% N	% Cl
obliczono:	65,96	4,30	4,27	10,82
znaleziono:	65,66	4,21	4,38	10,78

Sól sodową tego kwasu otrzymuje się działając wodnym roztworem wodorotlenku sodowego na oziębiony produkt.

Przykład V. 5 g chlorowodoru N¹-(p-chlorobenzoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i 10 g kwasu acetowalerianowego ogrzewa się w temperaturze 80°C w ciągu 3 godzin, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się 50 ml wody i wytrącony osad odsącza, suszy i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i wody. Otrzymuje się 4,3 g kwasu γ -[N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-masłowego o temperaturze topnienia 106–109°C.

Mikroanaliza:	% C	% H	% N	% Cl
obliczono:	65,37	5,22	3,62	9,19
znaleziono:	64,94	5,21	3,48	9,00

Postępując w sposób opisany w przykładach IV i V, ogrzewa się sól pochodnej N¹-aroiolo-N¹-fenylhydrazyny z pochodną kwasu keto-alifatycznego bez rozpuszczalnika, otrzymując następujące związki:

kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 207–209°C;

kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-fluoro-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 140–151°C;

kwas N-benzoilo-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 165–167°C;

kwas N-(p-metylobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-

-indoliloctowy o temperaturze topnienia 155—156°C;
 kwas N-(p-metoksybenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 158—160°C;
 kwas α -[N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-propionowy o temperaturze topnienia 87—88°C;
 kwas N-benzoilo-2-metylo-5-chloro-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 170—171°C;
 kwas N-benzoilo-2-metylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 167—168° i
 kwas N-(p-trójlfluorometylobenzoilo)-2-metylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 169—171°C.

Przykład VI. 5,1 g chlorowodorku N¹-(p-metoksybenzoilo)-hydrazyny i 2,2 g kwasu lewulinowego dodaje się do 10 ml kwasu octowego i mieszaninę ogrzewa mieszając w temperaturze 80°C w ciągu 3 godzin, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej i dodaje 50 ml wody. Wytrącony osad odsacza się i suszy, a następnie przekryształizowuje z eteru i eteru naftowego. Otrzymuje się 2,2 g kryształów kwasu N-(p-metoksybenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o barwie białej i temperaturze topnienia 158—160°C.

Mikroanaliza:	%C	%H	%N
wyliczono:	67,98	6,42	3,96
znaleziono:	68,57	5,85	4,05.

Stosując zamiast kwasu octowego cykloheksan, kwas mrówkowy, kwas mlekowy, n-heksan, dioksan lub kwas masłowy, otrzymuje się produkt z podobną wydajnością.

Przykład VII. 2,4 g chlorowodorku N-benzoilo-N¹-fenylohydrazyny i 1,1 g kwasu lewulinowego dodaje się do 8 ml kwasu octowego i mieszaninę ogrzewa mieszając w temperaturze 80°C w ciągu 5 godzin. Po oziębieniu ekstrahuje się za pomocą około 200 ml bezwodnego eteru, eter oddestylowuje i otrzymuje oleisty produkt. Po dodaniu 60 ml 30% wodnego roztworu kwasu octowego powstają kryształy o barwie jasnożółtej. Produkt odsacza się i przemywa 50% wodnym roztworem kwasu octowego, otrzymując 1,7 g kwasu N-benzoilo-2-metylo-3-indoliloctowego o barwie białej i o temperaturze topnienia 167—168°C.

Mikroanaliza:	%C	%H	%N
wyliczono:	73,72	5,12	4,78
znaleziono:	73,33	5,11	5,00.

Postępując w sposób opisany w przykładach VI i VII i stosując sól pochodnej N¹-aroilo-N¹-fenylohydrazyny i prawie stechiometryczną ilość pochodnej kwasu alifatycznego w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w cykloheksanie, n-heksanie, dioksanie, kwasie octowym, kwasie mrówkowym, kwasie mlekowym lub kwasie masłowym, otrzymuje się z dobrą wydajnością następujące pochodne kwasu 1-aroilo-3-indoliloalifatycznego:

kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-chloro-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 186—188°C;
 kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 206—209°C;
 kwas N-(p-metylobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-

-indoliloctowy o temperaturze topnienia 154—156°C;

kwas N-benzoilo-2-metylo-5-chloro-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 169—172°C;

5 kwas N-(p-metoksybenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 158—160°C;

kwas α -[N-(p-metylotiobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-propionowy o temperaturze topnienia 172—174°C i

10 kwas N-(p-metylobenzoilo)-2-metylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 141—143°C.

Przykład VIII. 2,8 g chlorowodorku N¹-(p-chlorobenzoilo)-N¹-(p-fluorofenylo)-hydrazyny i 1,8 g lewulinianu III-rzęd. butylu ogrzewa się mieszając w temperaturze 80°C w 10 ml III-rzęd. butanolu w ciągu 8 godzin, a następnie pozostawia na około 12 godzin, po czym oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przemywa starannie mieszaniną etanolu i wody. Otrzymuje się 1,5 g estru III-rzęd. butylowego kwasu p-chlorobenzoilo-2-metylo-5-fluoro-3-indoliloctowego o barwie jasnożółtej i o temperaturze topnienia 65—68°C.

25 Jeżeli do syntezy octanu kwasu N-aroilo-3-indoliloalifatycznego na drodze reakcji odpowiedniej pochodnej N¹-aroilo-N¹-fenylohydrazyny z odpowiednim estrem kwasu alifatycznego stosuje się jako rozpuszczalnik odpowiedni alkohol lub jego ester, to otrzymuje się żądany ester kwasu N-aroiloindoliloalifatycznego.

W sposób podobny do opisanego w przykładzie VIII, otrzymuje się następujące pochodne:

30 ester etylowy kwasu N-(p-metoksybenzoilo)-5-metoksy-3-indoliloctowego w postaci oleistej substancji;

35 ester benzylowy kwasu N-benzoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 85—87°C;

40 ester metylowy kwasu N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-nitro-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 153—157°C;

45 ester metylowy kwasu N-(β -naftoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 124—126°C;

ester III-rzęd. butylowy kwasu N-(p-metylotiobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego w postaci oleistej substancji;

50 ester dwuetylowy kwasu N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilomalonowego o temperaturze topnienia 71—72°C i

ester etylowy kwasu N-benzoilo-2-metylo-3-indolilokarboksylowego o temperaturze topnienia 96—98°C.

55 Przykład IX. 2 g chlorowodorku N¹-(p-metoksyfenylo)-N¹-(chlorobenzoilo)-hydrazyny i 8,5 g kwasu lewulinowego ogrzewa się mieszając w temperaturze 70°C w ciągu 3 godzin, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 12 godzin i następnie przemywa starannie 60 ml zimnej wody. Otrzymuje się z wydajnością prawie ilościową kryształy surowego kwasu N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o barwie jasnobrażowej i o temperaturze topnienia 144—148°C. Po przekryształowaniu z eteru tempe-

11

ratura topnienia czystego produktu wynosi 157—158°C.

Mikroanaliza:	%C	%H	%N	%Cl
wyliczono:	63,78	4,48	3,92	9,93
znaleziono:	63,95	4,46	3,88	10,11

CieŜar cząsteczkowy:

wyliczony — 357,5

znaleziony — 358 (metodą Rasta).

Główne widmo absorpcyjne w podczerwieni

λ nujol (cm⁻¹): 1685, 1472, 1310, 1218, 1145.

Przykład X. 3 g chlorowodorku N¹-(p-metoksyfenylo)-N¹-(p-chlorobenzoilo)-fenylohydrazyny i 1,3 g lewulinianu metylu dodaje się do 25 ml metanolu i mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 8 godzin, po czym pozostawia na okres około 12 godzin i następnie oddestylowuje metanol pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przemywa wodą. Otrzymuje się kryształy surowego estru metylowego kwasu N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o barwie jasnobrązowej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i wody otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 89—90°C i o barwie prawie białej.

Mikroanaliza:	%C	%H	%N	%Cl
wyliczono:	64,60	4,87	3,77	9,54
znaleziono:	64,37	5,00	3,74	9,60

CieŜar cząsteczkowy:

wyliczony — 371,5

znaleziony — 372 (metodą Rasta).

Główne widmo absorpcyjne w podczerwieni

λ nujol (cm⁻¹): 1732, 1670, 1322, 1188, 1168.

Widmo absorpcyjne w nadfiolecie λ EtOH maks. milimikronów 319.

Przykład XI. 4,3 g chlorowodorku N¹-(p-etoksyfenylo)-N¹-(p-chlorobenzoilo)-hydrazyny i 12,4 g kwasu lewulinowego ogrzewa się w temperaturze 80°C w ciągu 3 godzin, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej przez noc. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 50 ml wody i wytrącony osad odsącza i suszy. Otrzymuje się 7,2 g kryształów surowego kwasu N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-etoksy-3-indoliloctowego. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i wody kryształy topnieją w temperaturze 161—164°C.

Mikroanaliza:	%C	%H	%N	%Cl
wyliczono:	64,60	4,87	3,76	9,86
znaleziono:	64,56	4,73	3,43	9,62

Jeżeli zamiast chlorowodorku pochodnej hydrazyny stosuje się siarczan lub fosforan, otrzymuje się podobne wyniki.

Przykład XII. 9,0 g chlorowodorku N¹-(p-metoksyfenylo)-N¹-(p-bromobenzoilo)-hydrazyny, 3,5 g kwasu lewulinowego i 11 ml kwasu octowego ogrzewa się w temperaturze 80°C w ciągu 3 godzin, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej i następnie dodaje wody, odsącza wydzielone kryształy i suszy. Otrzymuje się 10,0 g kryształów surowego kwasu N-(p-bromobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i wody otrzymuje się 8,3 g kryształów o barwie białej i o temperaturze topnienia 162—164°C.

12

Mikroanaliza:	%C	%H	%N	%Cl
wyliczono:	56,74	4,00	3,48	19,87
znaleziono:	57,15	4,18	3,37	19,73

Przykład XIII. 11,4 g chlorowodorku N¹-(p-metoksyfenylo)-N¹-(p-fluorobenzoilo)-hydrazyny i 35,3 g kwasu lewulinowego ogrzewa się w temperaturze 80°C w ciągu 3 godzin, chłodzi do temperatury pokojowej, dodaje 50 ml wody, odsącza wydzielone kryształy i suszy. Otrzymuje się 10,1 g kryształów surowego kwasu N-(p-fluorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i wody otrzymuje się 7,5 g bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 148—150°C.

Mikroanaliza:	%C	%H	%N
wyliczono:	66,85	4,72	4,10
znaleziono:	66,54	4,68	4,04

Przykład XIV. 7,5 g chlorowodorku N¹-(p-metoksyfenylo)-N¹-(p-chlorobenzoilo)-hydrazyny i 5 g amidu kwasu lewulinowego dodaje się do 10 ml kwasu octowego, a następnie dodaje chlorku cynku i mieszając ogrzewa. Wytrącony osad odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny alkoholu i wody, otrzymując amid kwasu N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 216—218°C.

Przykład XV. 1 g chlorowodorku N¹-(p-metoksyfenylo)-N¹-(p-chlorobenzoilo)-hydrazyny i 1 g kwasu acetonilomalonowego ogrzewa się w temperaturze 145°C w ciągu 5 minut, po czym temperaturę powoli obniża. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej rozpuszcza się wydzielony osad dodając 2 ml kwasu octowego. Następnie dodaje się 5 ml wody i wytrącone kryształy odsącza i suszy. Otrzymuje się 1,2 g produktu w postaci proszku, który przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru i eteru naftowego, a następnie z mieszaniny etanolu i wody. Otrzymuje się 0,6 g białych kryształów kwasu N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 150—153°C.

Jeżeli podczas reakcji mieszaninę w kwasie octowym ogrzewa się do temperatury 80°C, wówczas otrzymuje się kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy prawie z taką samą wydajnością.

W podobny sposób otrzymuje się następujące pochodne kwasu N-aroilo-3-indoliloalifatycznego:

50 kwas N-(p-chlorobenzoilo)-3-metylo-5-chloro-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 184—186°C;
kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 208—209°C;
55 kwas N-benzoilo-2-metylo-5-chloro-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 170—172°C;
kwas N-(p-metylobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 155—156°C;
60 kwas N-(p-metoksybenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 159—161°C;
kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 107—110°C,

kwas α -[N-(p-metylotiobenzoi)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-propionowy o temperaturze topnienia 173—175°C;

kwas N-(p-bromobenzoi)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 162—164° i

kwas N-(p-chlorobenzoi)-2-metylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 125—127°C.

Przykład XVI. 2,4 g chlorowodoru N¹-nikotynoilo-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazyny i 2,0 g kwasu acetonilmalonowego ogrzewa się mieszając w temperaturze 85° w 10 ml kwasu octowego w ciągu 3 godzin. Po pozostawieniu do oziębnienia mieszaninę dodaje się do 25 ml wody i wytrącony osad odsącza i suszy. Otrzymuje się 2,1 g kryształów surowego kwasu N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 188—189°C.

Mikroanaliza:	%C	%H	%N
wyliczono:	66,66	4,97	8,64
znaleziono:	66,82	5,13	8,43.

Stapiając chlorowodorek N¹-nikotynoilo-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazyny z kwasem acetonilmalonowym bez rozpuszczalnika otrzymuje się również żądany produkt.

Przez ogrzewanie i mieszanie odpowiedniej pochodnej hydrazyny i odpowiedniej pochodnej kwasu dwukarboksylowego w kwasie octowym w ciągu 3—4 godzin, podobnie jak w powyższym przykładzie, otrzymuje się następujące związki:

kwas N-izonikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 145—147°C;

kwas N-(2'-tenoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilomasłowy o temperaturze topnienia 118—121°C;

kwas N-(2'-furoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 161—163°C i

kwas β -[N-2-furoilo-2,5-dwumetylo-3-indolilo]-propionowy o temperaturze topnienia 92—95°C.

Przykład XVII. 9,0 g chlorowodoru N¹-nikotynoilo-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazyny, 4,5 g kwasu lewulinowego i 60 ml metanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, następnie pozostawia na okres około 12 godzin, po czym oddestylowuje metanol, a pozostałość przemywa 5% roztworem wodnym węgla sodowego. Otrzymuje się ester metylowy kwasu N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o barwie jasnobrażowej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i wody otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 133—135°C.

Mikroanaliza:	%C	%H	%N
wyliczono:	67,44	5,36	8,28
znaleziono:	67,20	5,00	7,94.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki mające postać substancji oleistych:

ester etylowy kwasu N-(2-tenoilo)-2-metylo-5-metoksyindoliloctowego;

ester metylowy kwasu N-(5-chloro-2-tenoilo)-2-metylo-5-metoksy-indoliloctowego i

ester metylowy kwasu N-(2-furoilo)-2-metylo-5-metoksyindoliloctowego.

Przykład XVIII. 6,0 g chlorowodoru N¹-(p-metoksyfenilo)-N¹-p-chlorobenzoi)-hydrazyny,

2,9 g kwasu lewulinowego i 40 ml absolutnego metanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Po pozostawieniu mieszaniny na okres 12 godzin oddestylowuje się metanol, a pozostałość przemywa wodą. Otrzymuje się 4,8 g surowego estru metylowego kwasu 1-(p-chlorobenzoi)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o barwie jasnobrażowej. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i wody otrzymuje się bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 88—91°C.

Przykład XIX. 5,0 g N¹-(p-metoksyfenilo)-N¹-(p-chlorobenzoi)-hydrazyny, 3,0 g kwasu lewulinowego i 30 ml absolutnego etanolu z małą ilością kwasu chlorowodorowego utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 8 godzin, następnie oddestylowuje etanol i dodaje wody. Wytrącony osad odsącza się i przemywa starannie mieszaniną etanolu i wody. Otrzymuje się kryształy surowego estru etylowego kwasu 1-(p-chlorobenzoi)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 92—95°C.

W sposób analogiczny do opisanych w przykładach XVIII i XIX otrzymuje się następujące związki:

ester metylowy kwasu 1-(p-chlorobenzoi)-2-metylo-5-nitro-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 165—167°C;

ester metylowy kwasu 1-(p-bromobenzoi)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 105—107°C;

ester etylowy kwasu 1-(p-chlorobenzoi)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilokarboksylowego o temperaturze topnienia 97—98°C;

ester metylowy kwasu 1-(β -naftoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 125—128°C i

ester metylowy kwasu γ -[1-(p-chlorobenzoi)-5-metylo-3-indolilo]-masłowego w postaci oleistej substancji.

Przykład XX. 9,1 g N¹-(p-chlorobenzoi)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazonu acetaldehydu dodaje się do 50 g kwasu lewulinowego i do mieszaniny chłodzonej lodem wprowadza 1,46 g suchego gazowego chlorowodoru. Następnie ogrzewa się mieszaninę w temperaturze 76°C w ciągu 1,5 godziny, po czym pozostawia na okres 12 godzin w temperaturze pokojowej i dodaje dużą ilość wody. Otrzymuje się żywcowaty produkt, który rozpuszcza się w alkoholu lub w chloroformie i przepuszcza przez kolumnę z węglem aktywnym lub krzemionką, a następnie przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu z wodą. Otrzymuje się kryształy w postaci igieł kwasu N-(p-chlorobenzoi)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 142—144°C. Po powtórnej krystalizacji otrzymuje się czysty produkt o temperaturze topnienia 150—151°C.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

kwas N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 184—186°C;

kwas N-(2'-furoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 159—161°C;

kwas γ -[N-(2'-tenoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indo-

liloj-masłowy o temperaturze topnienia 118—120°C;
 kwas N-izonikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 163—165°C;
 ester metylowy kwasu N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 128—130°C;
 kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 124—127°C;
 kwas γ -[N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-masłowy o temperaturze topnienia 106—109°C;
 kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-fluoro-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 149—151°C;
 kwas N-benzoilo-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 163—166°C;
 kwas N-(p-metylobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 154—156°C;
 kwas N-(p-metoksybenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 158—160°C;
 kwas N-benzoilo-2-metylo-5-chloro-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 165—168°C;
 kwas N-benzoilo-2-metylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 167—168°C;
 kwas N-(p-bromobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 163—164°C i
 kwas N-(p-fluorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 149—150°C.
 Przykład XXI. 4,6 g N¹-(p-metoksyfenylo)-N¹-(p-chlorobenzoilo)-hydrazonu acetaldehydu i 4,8 g kwasu acetonilomalonowego dodaje się do 10 ml kwasu octowego zawierającego 0,8 g suchego chlorowodoru i mieszaninę ogrzewa mieszając w temperaturze 80—100°C w ciągu 1,5 godziny, po czym dodaje do zimnej wody i dalej miesza. Otrzymaną substancję w postaci żywicy oczyszcza się przepuszczając przez kolumnę chromatograficzną i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu i wody. Otrzymuje się kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 150—152°C.
 W podobny sposób wytwarza się następujące związki:
 kwas N-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 187—189°C;
 kwas N-(2'-furoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 158—161°C;
 kwas N-(p-chlorobenzoilo)-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 202—205°C i
 kwas N-(p-metylobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 154—156°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych acylowanych przy azocie pochodnych kwasów 3-indoliloalifatycznych o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony chlorowcem, rodnikiem metylowym, grupą metoksyłową, metylotio lub trójfluorometylową, albo rodnik

naftylowy, furyłowy, pirydylowy lub tienylowy, R² i R³ oznaczają atomy wodoru lub rodniki metylowe, R⁴ oznacza atom wodoru, grupę karboksylową lub karboalkoksylową, R⁵ oznacza grupę alkoksylową o nie więcej niż 4 atomach węgla, grupę benzyloksylową, aminową lub hydroksylową, R⁶ oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik metylowy, grupę metoksyłową lub nitrową w pozycji 4, 5 lub 6, m i p oznaczają 0 lub 1, a n oznacza liczbę całkowitą 0 — 3, przy czym suma m + n + p jest nie większa niż 3, **znamienny tym**, że acylowaną pochodną fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ i R⁶ mają wyżej podane znaczenie, przy czym podstawnik R⁶ znajduje się w pozycji meta lub para do grupy hydrazynowej, a X oznacza 2 atomy wodoru lub grupę o wzorze 3, w którym R⁷ i R⁸ oznaczają atomy wodoru, rodniki fenyłowe lub rodniki alkilowe, ewentualnie zawierające jeden lub kilka podstawników, takich jak atom chlorowca, grupa wodorotlenowa, alkoksylowa lub alkoksykarbonyłowa, poddaje się reakcji z pochodną kwasu alifatycznego o ogólnym wzorze 4, w którym R², R³, R⁴, R⁵, m, n i p mają wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowodorek N¹-(p-chlorobenzoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny poddaje się reakcji z kwasem lewulinowym, przy czym otrzymuje się kwas 1-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowodorek N¹-(p-chlorobenzoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny poddaje się reakcji z kwasem δ -acetylo-n-walerianowym, przy czym otrzymuje się kwas γ -[1-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-masłowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowodorek N¹-(p-chlorobenzoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny poddaje się reakcji z kwasem acetonilomalonowym, przy czym otrzymuje się kwas 1-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowodorek N¹-(p-chlorobenzoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny poddaje się reakcji z kwasem lewulinowym w środowisku etanolu, przy czym otrzymuje się ester etylowy kwasu 1-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowodorek N¹-(nikotynoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny poddaje się reakcji z kwasem acetonilomalonowym, przy czym otrzymuje się kwas 1-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowodorek N¹-(nikotynoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny poddaje się reakcji z kwasem lewulinowym w środowisku etanolu, przy czym otrzymuje się ester etylowy kwasu 1-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego.

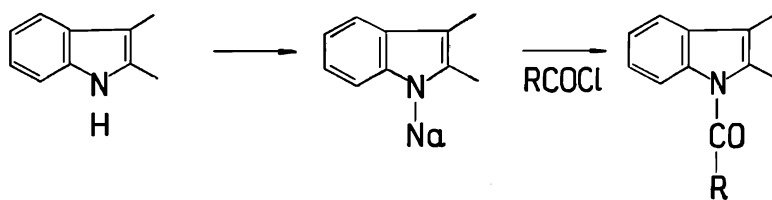
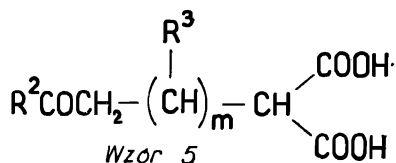
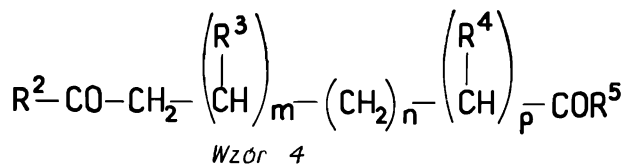
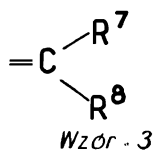
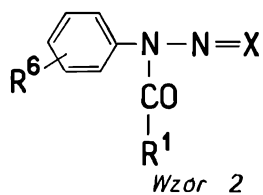
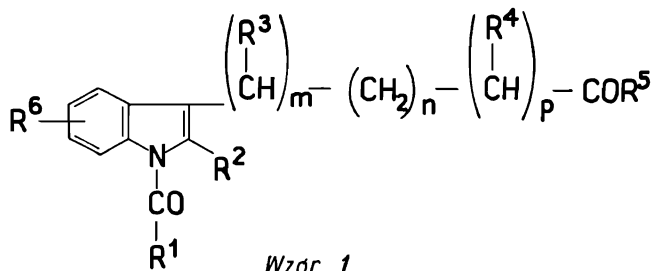
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że chlorowodorek N¹-(nikotynoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny poddaje się reakcji z kwasem lewulinowym, przy czym otrzymuje się kwas 1-nikotynoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

17

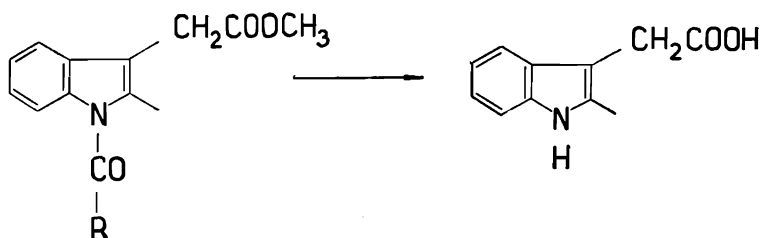
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że N¹-(p-chlorobenzoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazon aldehydu octowego poddaje się w obecności kwasu reakcji z kwasem lewulinowym, przy czym otrzymuje się kwas 1-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.

18

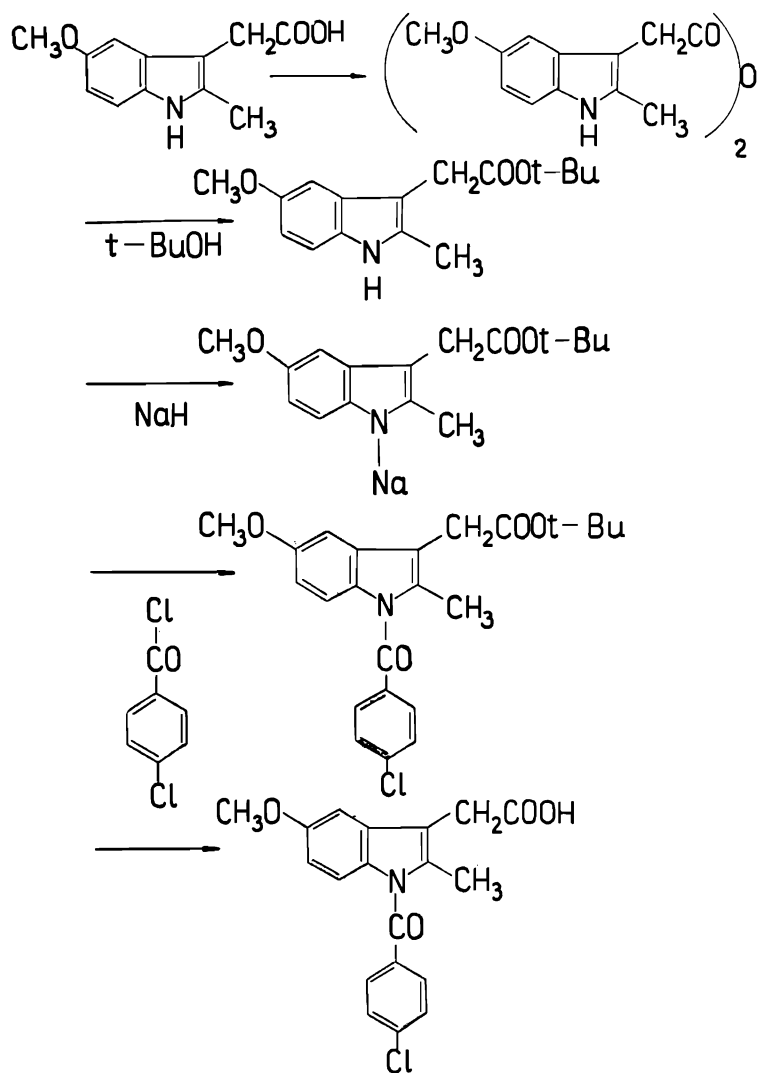
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że N¹-(p-chlorobenzoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazon aldehydu octowego poddaje się w obecności kwasu reakcji z kwasem acetylomalonowym, przy czym otrzymuje się kwas 1-(p-chlorobenzoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy.



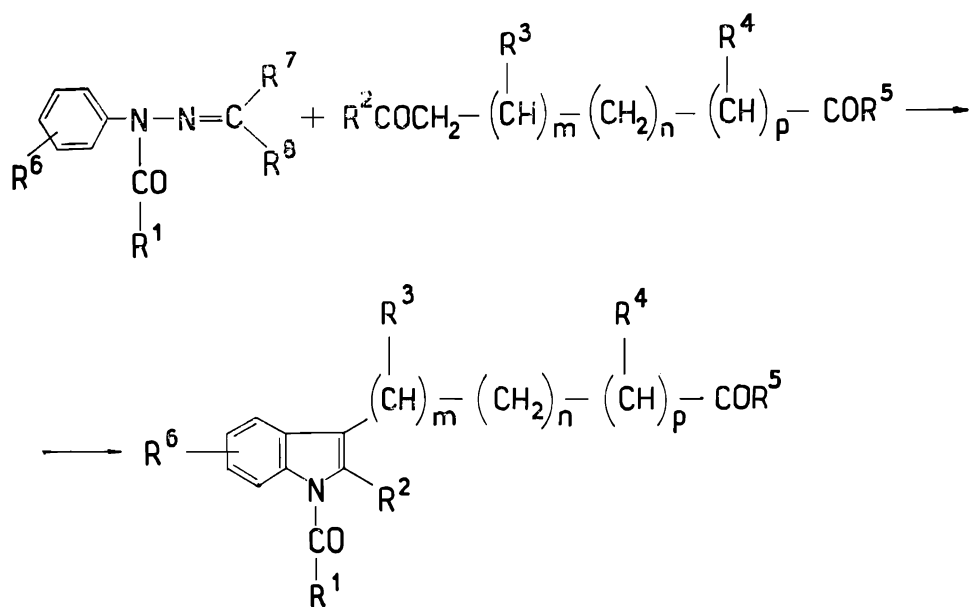
Schemat 1



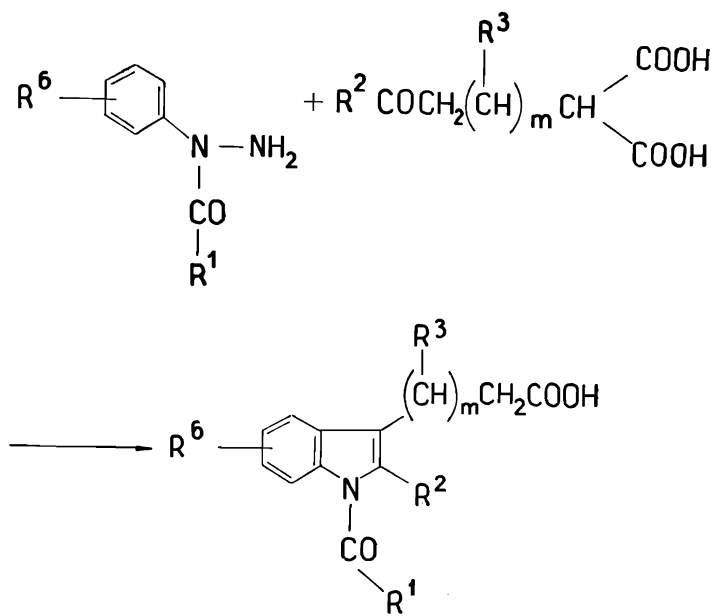
Schemat 2



Schemat 3



Schemat 4



Schemat 5