

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 128403

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

Patentsøknad nr. 694/71 Inngitt 24.2.1971

Løpedag 11.5.1967

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 12.11.1973

Prioritet begjært fra: 12.5.-, 19.8.-, 15.12.-,
16.12.-, 20.12.-66, 6.1.1967 Japan, nr. 30306/66, 54674/66,
54675/66, 82480/66, 82649/66, 82650/66, 83748/66 og 1352/67
Avdelt fra søknad nr. 168099
(Utl. skrift nr. 128402)

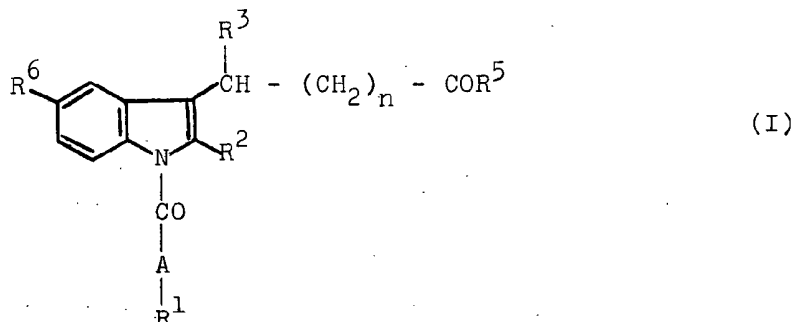
Sumitomo Chemical Company, Ltd.,
15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka, Japan.

Oppfinnere: Hisao Yamamoto, 10-4, Kawahigashicho,
Nishinomiya-shi og Masaru Nakao, 65, Abeno-
suji-8-chome, Abeno-ku, Osaka, begge: Japan.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S

Analogifremgangsmåte til fremstilling av tera-
peutisk aktive substituerte 1-acyl-3-indolyl-
lavere alifatiske syreforbindelser.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte til frem-
stilling av substituerte 1-acyl-3-indolyl-lavere alifatiske syrefor-
bindelser med sterke anti-inflammatoriske, anti-pyretiske og analget-
iske virkninger, og med den generelle formel:

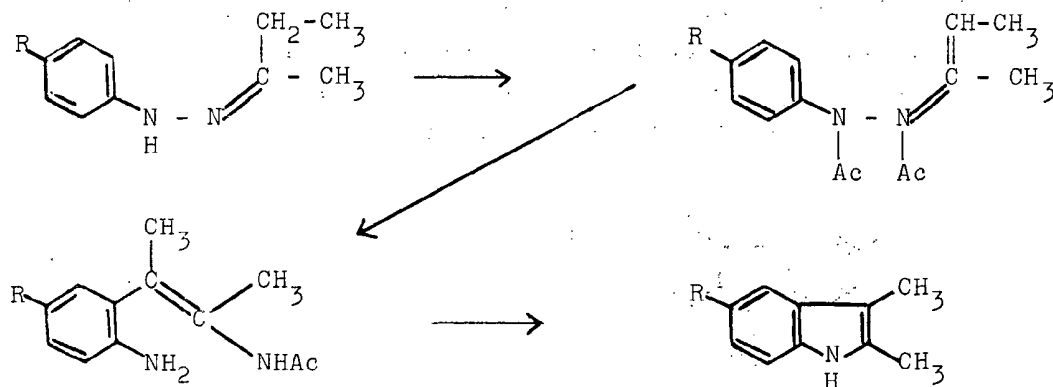


128403

hvor R^1 er fenyl, substituert fenyl, naftyl, tienyl eller furyl, R^2 og R^3 hver er hydrogen eller lavere alkyl, R^5 er hydroksyl eller alk-
 oksy med opp til 4 karbonatomer, R^6 er lavere alkoksy eller halogen,
 A er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ eller $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, og n er 0, 1 eller 2.

Av de kjente ikke-steroidiske anti-inflammatoriske forbindelser har 1-(p-klorbenzoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre sterkest virkning. Men den er sterkt toksisk. Således når man ga 10 mg/kg av denne forbindelse oralt til rotter, viste disse sterk blødning. Dessuten har alle de kjente anti-inflammatoriske forbindelser tendens til å bevirke blødning av fordøyelsesorganene, og man kjenner flere eksempler på at perforering av magen og innvollene har forårsaket døden. Forbindelsen 1,2-difenyl-3,5-diokso-4-n-butylpyrazolidin (fenylbutazon), som for tiden er den forbindelse som oftest brukes som anti-flogistikum, har lav aktivitet sammenlignet med dens høye akutte toksisitet, og har derfor et meget lite terapeutisk forhold.

Syntese av indolderivater med acylgrupper i N-stilling er f.eks. beskrevet i Elderfield "Heterocyclic Compounds" bind 3, 1952, kapitel 1, sidene 1-247, og W.C. Sumpter og F.M. Miller: "Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems", 1954, sidene 1-69. 1-substituerte acylgrupper i 1-acyl-indol-derivater blir så lett hydrolysert av syre eller alkali at man har sett det som umulig å fremstille 1-acyl-indolderivater direkte fra de tilstedeværende N^1 -acylerte fenylhydrazinderivater ved Fischer-indolisering. Suvorov og medarbeidere (Suvorov et al.: Doklady Acad. Nauk S.S.S.R. 136, 840 (1961), Chem. Abstr. 55, 17621 (1961), J. Gen. Chem., U.S.S.R., 28, 1058 (1958)) har nylig oppsatt problemet som følger:

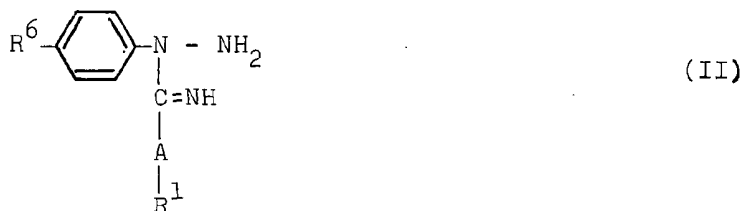


128403

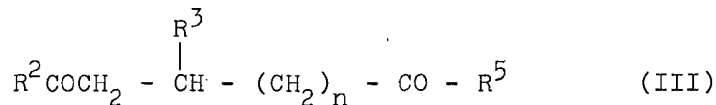
De har fremholdt at et viktig krav for indoldannelse er deacyleringen av N^1 -acylgruppen i hydrazinderivatet, som er uten p-elektronpar i N^1 -nitrogenatomet.

De nye substituerte 1-acyl-3-indolyl lavere alifatiske syre-forbindelsene med formel I fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse ved at

a) et fenyldiazinderivat med formelen:

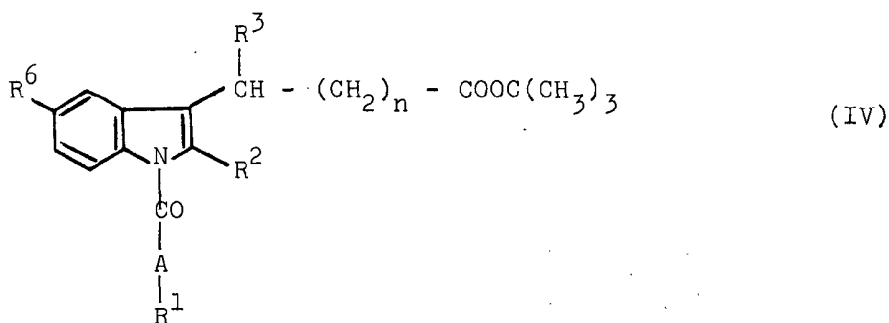


hvor R^1 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen:



hvor R^2 , R^3 , R^5 og n har samme betydning som angitt ovenfor, eller

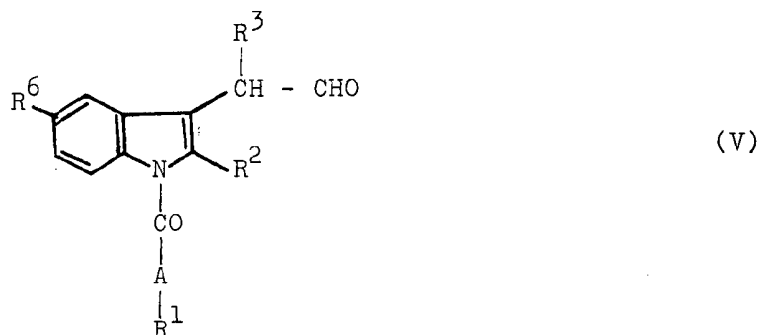
b) et 3-indolyl alifatisk syrederivat med formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , A og n har samme betydning som angitt ovenfor, dekomponeres på i og for seg kjent måte, eller

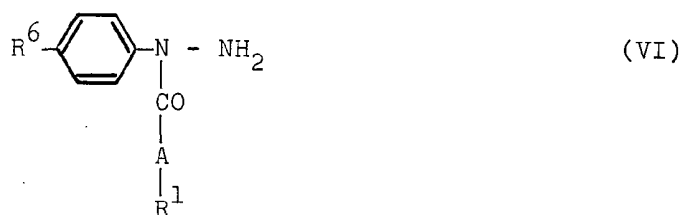
c) et 3-indolyl alifatisk aldehydderivat med formelen:

128403

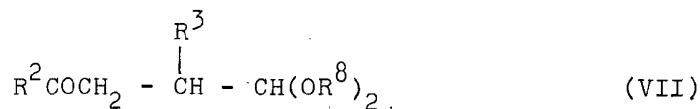


hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, oksyderes, eller

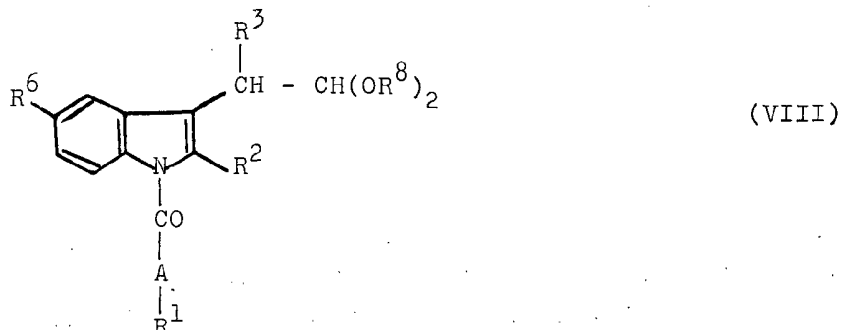
d) et N^1 -acylert fenyldiazinderivat med formelen:



hvor R^1 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen:



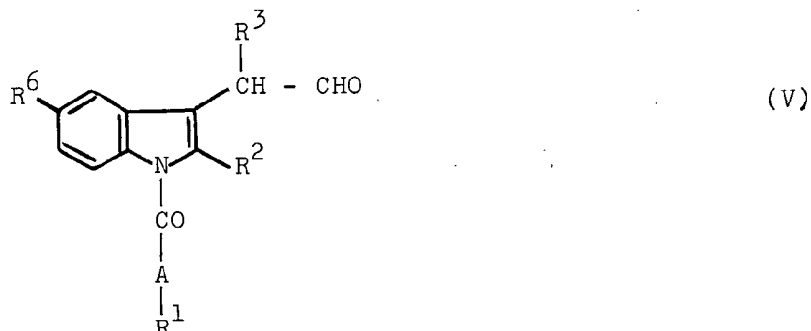
hvor R^2 og R^3 har samme betydning som angitt ovenfor og R^8 er en lavere alkylgruppe, for dannelsen av et 3-indolyl alifatisk aldehydacetalderivat med formelen:



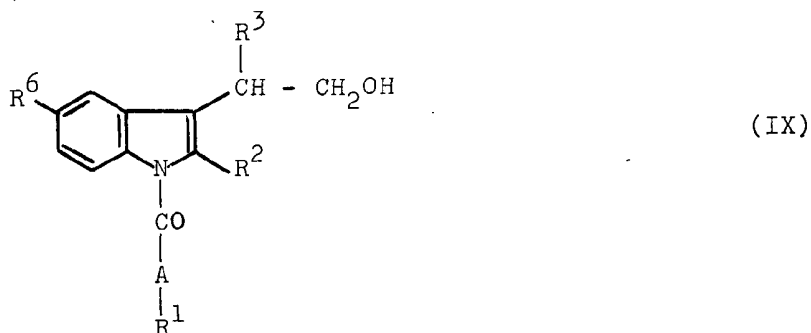
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^8 og A har samme betydning som angitt ovenfor, hvorefter det resulterende 3-indolyl alifatiske aldehydacetaldervat dekomponeres på i og for seg kjent måte for dannelsen av et 3-indolyl

128403

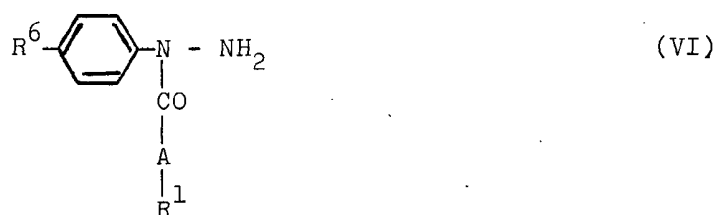
alifatisk aldehydderivat med formelen:



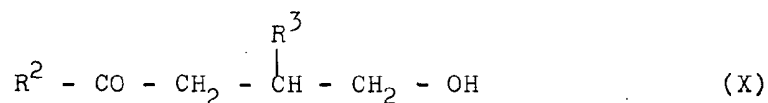
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, og det resulterende 3-indolyl alifatiske aldehydderivat oksyderes, eller
e) et indol-3-etanolderivat med formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, og som eventuelt er fremstilt ved at et N^1 -acylert fenyldiazinderivat med formelen:



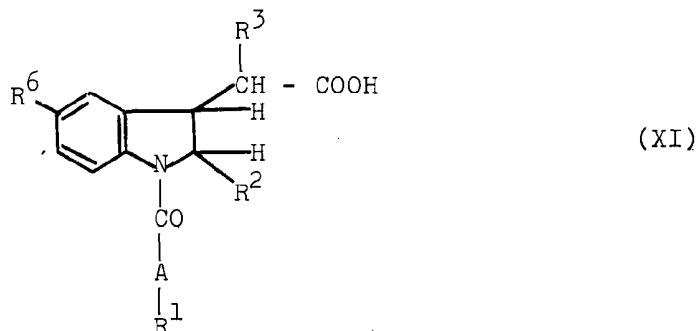
hvor R^1 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen:



oksyderes, eller

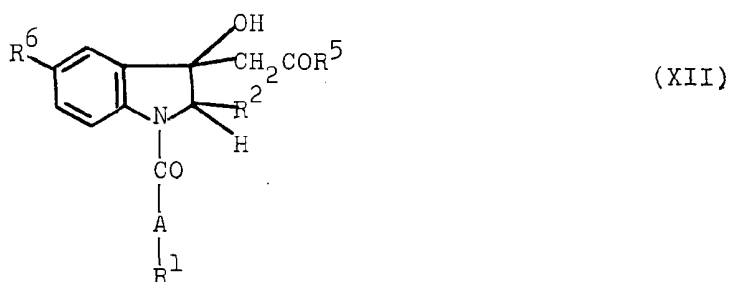
128403

f) et 2,3-dihydro-3-indolyl alifatisk syrederivat med formelen:



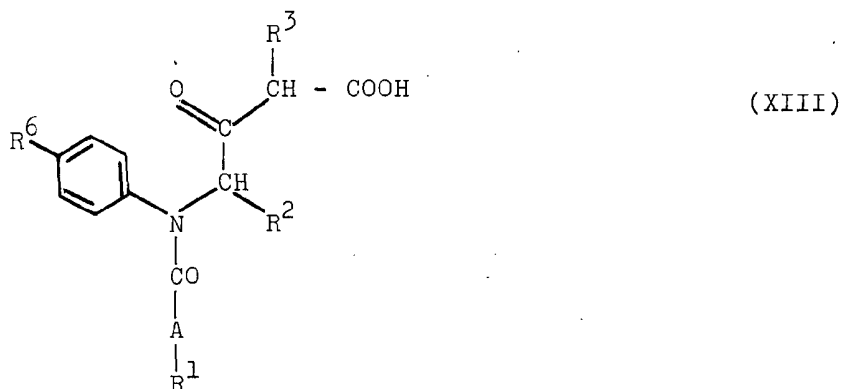
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, dehydrogeneres, eller

g) et 2-hydro-3-hydrokso-3-indolyl alifatisk syrederivat med formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^5 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, dehydratiseres eller dehydratiseres og hydrolyseres, eller

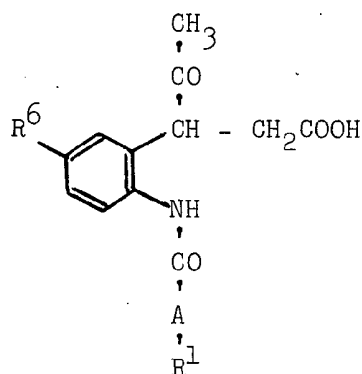
h) et N-acyl-γ-anilinalifatisk syrederivat med formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, dehydratiseres, eller

i) et β-(o-acylanilino)-levulinsyrederivat med formelen:

128403



(XIV)

hvor R^1 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, dehydratiseres.

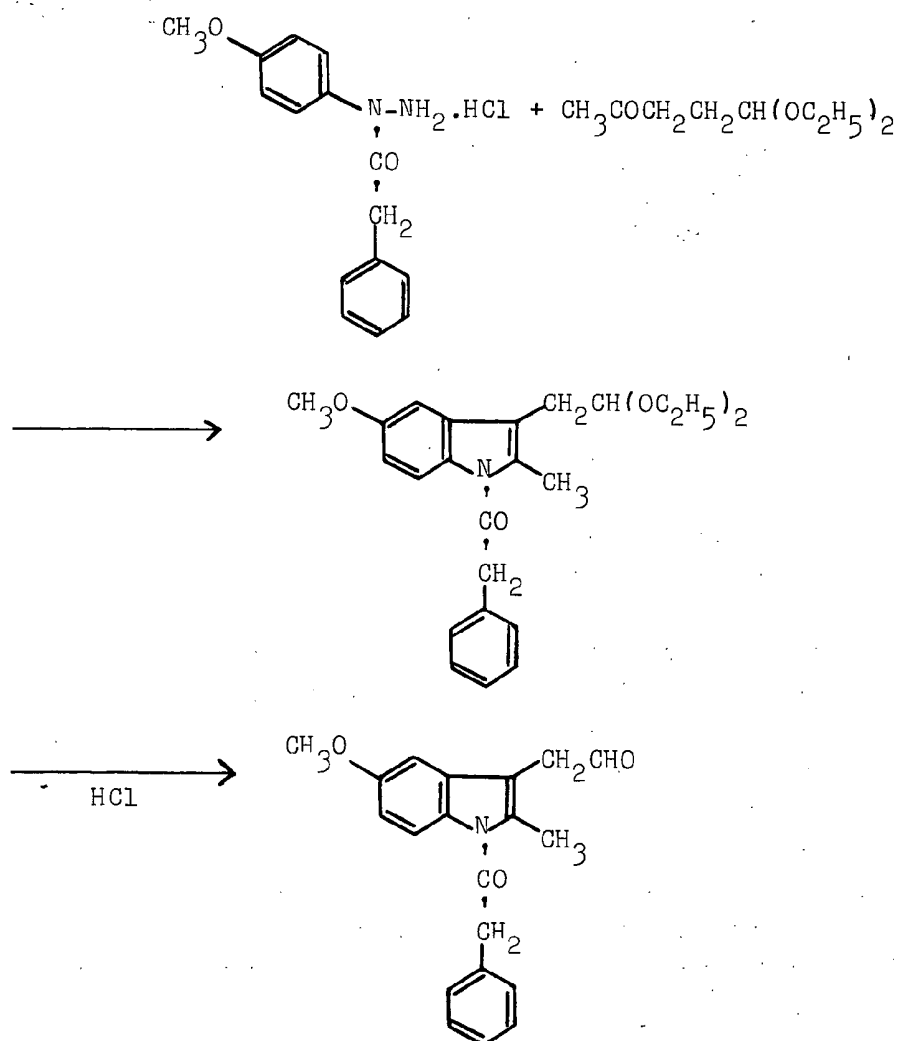
For fremstilling av den frie syre fra esterforbindelsen (IV) hvor alkoholdelen er tertiært butylalkohol, kan esteren behandles med en aarylsulfonsyre som p-toluensulfonsyre for oppnåelse av det ønskede produkt, og hvis den tertiære butylester bare smeltes ved oppvarming dekomponeres den til det ønskede fri 3-indolyl alifatiske syrederivat.

I enkelte tilfeller kan man fremstille den frie 3-indolyl alifatiske syre ved å behandle et amid av den tilsvarende 3-indolyl alifatiske syre med en passende mengde salpetersyring i et inert oppløsningsmiddel.

Ved oksydasjonen av indolyl-3-acetaldehydderivatet (V) kan man benytte kaliumpermanganat, hydrogenperoksyd, organiske peroksyder, sølvoksyd, selendioksyd og kobberhydroksyd som oksydasjonsmidler og særlig er kaliumpermanganat eller kobberhydroksyd meget egnet i mange tilfelle.

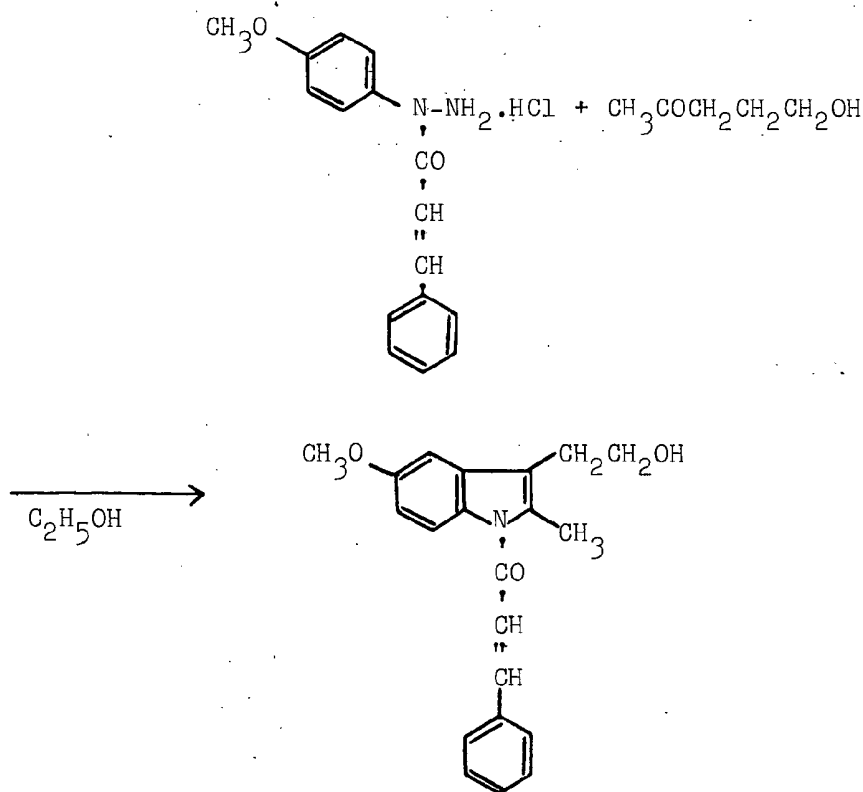
For fremstilling av et aldehydderivat (V) omsettes f.eks N^1 -(fenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazinhydroklorid med levulin-aldehyd-dietylacetal for fremstilling av 1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-acetaldehyd-dietylacetal, og det resulterende dietylacetalderivat behandles med vann i nærvær av en mindre mengde syre under dannelse av 1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-acetaldehyd som vist ved nedenstående formler:

128403



Ved oksydasjonen av indol-3-etanolderivatet (IX) anvendes kaliumpermanganat eller kromsyre for oppnåelse av den frie syre.

Et eksempel på et etanolderivat (IX) er 2-(1'-cinnamoyl-2'-5'-metoksy-3'-indolyl)-etanøl og dette oppnås i høyt utbytte ifølge nedenstående skjema:



Ved dehydrogeneringen av 2,3-dihydro-3-indolyl alifatisk syrederivat (XI) kan man benytte et ikke-polart oppløsningsmiddel som benzen, xylen eller toluen og andre organiske oppløsningsmidler som aceton, eddiksyre, kloroform, etanol og metanol.

Som dehydrogeneringsmiddel kan man benytte kloranil, selen-dioksyd, halogen og lignende oksydationsmidler.

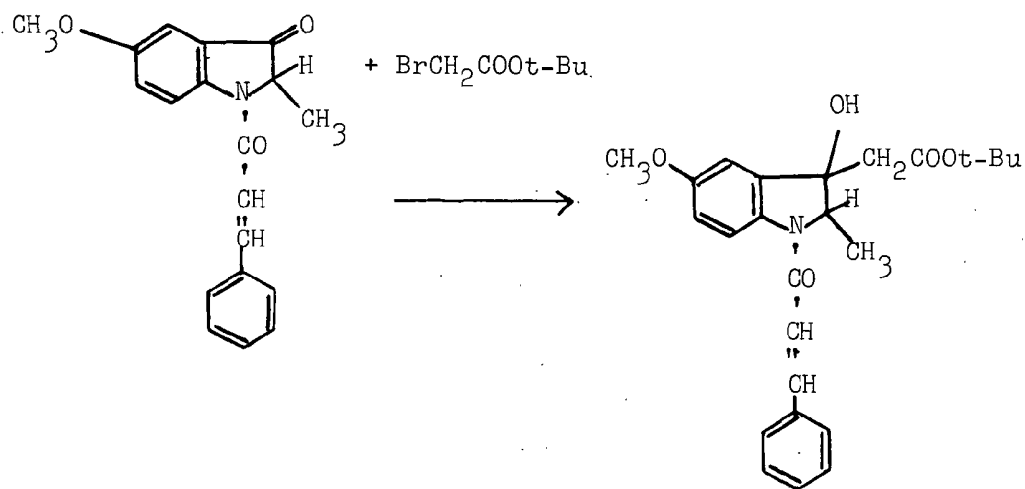
Utgangsforbindelsen (XI) fremstilles i godt utbytte ved å omsette 2,3-dihydro-3-indolyl alifatiske syrederivatet med det tilsvarende acylklorid i nærvær av en hydrogenkloridakseptor.

1-acyl-3-indolyl-eddiksyrederivatet med formel (I) fremstilles ifølge oppfinnelsen ved dehydrogenering av et 2-hydro-3-hydrokso-3-indolyl-eddiksyrederivat med formel (XII) fulgt av eventuell hydrolyse av den resulterende esterforbindelse.

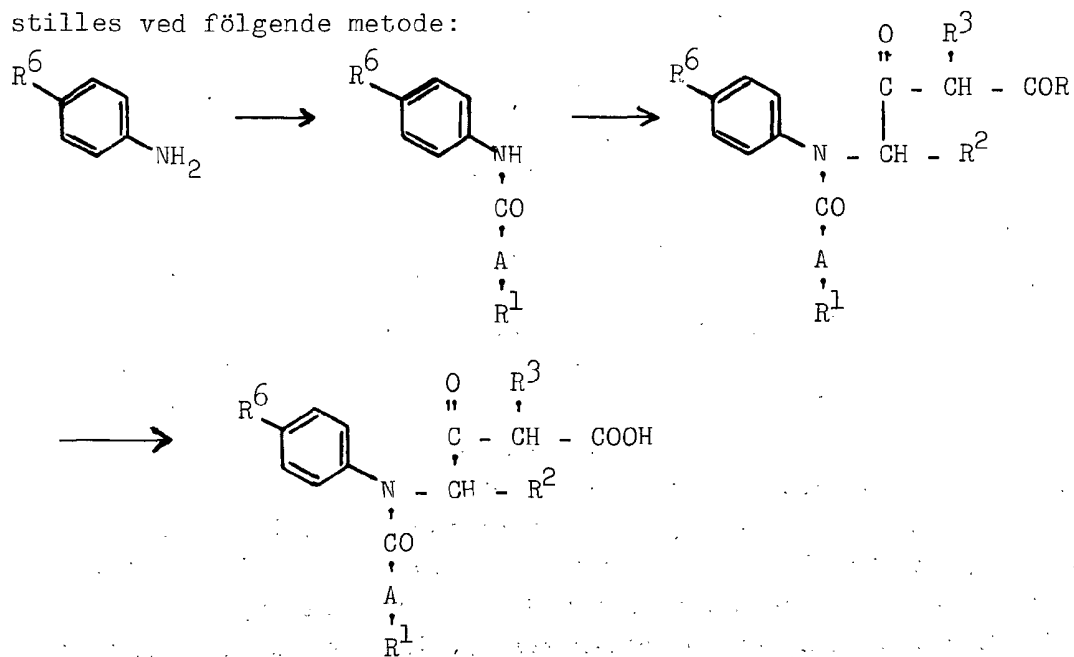
Reaksjonen foregår ved en temperatur mellom 70° og 200°C. Hvis reaksjonen imidlertid ikke går glatt, kan forbindelsen (XII) kokes under azeotropisk tilbakeløp med et azeotropisk oppløsningsmiddel, f.eks. benzen, toluen eller xylen, eller oppvarmes i nærvær av et egnet dehydratiseringsmiddel, f.eks. en passende mengde vannfri

natriumsulfat, hvorved en dehydratiseringsreaksjon finner sted.

2-hydro-3-hydroksy-3-indolyldiksyrederivatet (XII), utgangsforbindelsen i ovenstående reaksjon, kan fremstilles ved å oppvarme en blanding av alkylhalogenacetatet og det tilsvarende indolderivat under røring i et ikke polart organisk oppløsningsmiddel i nærvær av sinkpulver og om nødvendig en liten mengde jod. Et eksempel på ovenstående reaksjon er som følger:



N-acyl- γ -anilin-alifatisk syrederivatet (XIII) kan fremstilles ved følgende metode:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har den ovenfor angitte betydning. F.eks. vil omsetning av p-anisidin med cinnamoylchlorid gi N-cinnamoylanisidin, som underkastes en omsetning med t-butyl- γ -brom- β -keto-valeriat for dannelselse av t-butyl-4-[N-(p-metoksyfenyl)-N-(fenylacetyl)] amino-3-oksovaleriat. Det resulterende t-butyl-4-[N-(p-metoksyfenyl)-N-(fenylacetyl)]amino-3-oksovaleriat hydrolyseres til en oljeforbindelse bestående av 4-[N-(p-metoksyfenyl)-N-(fenylacetyl)]amino-3-oksovaleriansyre.

1-acyl-3-indolyldiksyreforbindelsen (I) hvor R^2 er metyl, R^3 hydrogen, R^5 hydrogen og n er 0, fremstilles fra 3-(2'-acylamino-fenyl)-levulinsyrederivat med formel (XIV) i nærvær av en uorganisk syre i et egnet oppløsningsmiddel.

Reaksjonstemperaturen kan ligge mellom 40° og 120°C , helst mellom 60° og 90°C .

Etter at reaksjonen er ferdig, nøytraliseres reaksjonsblandingen, konsentreres og ekstraheres med et egnet organisk oppløsningsmiddel, og det fraskilte organiske sjikt tørkes og konsentreres til det krystallinske råprodukt. Omkrystallisering fra eter, aceton eller acetonvann gir det rene stoff.

De nye 3-indolyl alifatisk syrederivater oppviser ikke bare utmerkede anti-inflammatoriske virkninger, men har også meget lav toksisitet.

Selv når over 1000 mg/kg av disse stoffer gis oralt til rotte eller mus oppviser disse sjelden toksiske symptomer, og feces inneholder ikke blod. Likevel er disse forbindelsers aktivitet meget høyere enn aktiviteten for 1,2-difenyl-3,5-diokso-4-n-butylpyrazolidin (fenylbutazon) og oksyfenbutazon. Derfor er disse forbindelsers terapeutiske forhold meget høyere enn andre kjente legemidlers terapeutiske forhold på dette området. Forbindelsene er derfor meget verdifulle til praktisk bruk.

De terapeutiske forhold for noen forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen; for 1-(p-klorbenzoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyldiksyre (Indomethacin) og 1,2-difenyl-3,5-diokso-4-n-butylpyrazolidin (fenylbutazon) er angitt i nedenstående tabell.

Tabell

Forbindelse	50% inhiberende dose av carragenin- ødem i bakpoten hos rotte, per os (mg/kg)	50% letal dose for rotte, per os (mg/kg)	Terapeutisk forhold (50% letal dose/ 50% inhiberende dose av carragenin- ødem)
1-(p-klorbenzoyl)-2-metyl-5- metoksy-3-indolyleddiksyre (indometacin)	7.5	15	2.0
1,2-difenyl-3,5-diokso-4-n- butylpyrazolidin(fenylbutazon)	320	ca. 600	ca. 1.9
1-(2'-furylakryloyl)-2-metyl-5- metoksy-3-indolyleddiksyre (ifølge oppfinnelsen)	25	> 1.000	> 40.0
1-(β-fenylpropionyl)-2-metyl- 5-metoksy-3-indolyleddiksyre (ifølge oppfinnelsen)	250	> 1.500	> 6.0
Etyl-1-cinnamoyl-2-metyl-5- metoksy-3-indolyllacetat (ifølge oppfinnelsen)	65	> 1.500	> 23.1

Tabell (forts.)

Forbindelse	50% inhiberende dose av carragenin- ødem i bakpoten hos rotte, per os (mg/kg)	50% letal dose for rotte, per os (mg/kg)	Terapeutisk forhold (50% letal dose 50% inhiberende dose av carragenin-ødem)
1-fenylacetyl-2-metyl-5- metoksy-3-indolyleddiksyre (ifølge oppfinnelsen)	210	> 1.500	> 7.1
1-cinnamoyl-2-metyl-5-me- toksy-3-indolyleddiksyre (ifølge oppfinnelsen)	12	> 1.500	> 125
1-(2'-tienylakryloyl)-2-me- tyl-5-metoksy-3-indolyleddik- syre (ifølge oppfinnelsen)	18	> 1.200	> 67.0
α-(1-cinnamoyl-2-metyl-5- metoksy-3-indolyl) propionsyre (ifølge oppfinnelsen)	20	> 1.500	> 75.0
1-(α-metylcinnamoyl)-2-metyl-5- metoksy-3-indolyleddiksyre (ifølge oppfinnelsen)	ca. 40	> 1.500	> 37.5

128403

Fra slike forsøk fant man at derivatene av 1-acyl-3-indolyl alifatisk syre med formel I er overlegne overfor 1-(p-klorbenzoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre (indomethacin) og 1,2-difenyl-3,5-diokso-4-n-butylpyrazolidin (fenylbutazon) i terapeutiske forhold, og derfor har stor praktisk verdi.

Man har funnet at disse forbindelser også har relativt kraftig analgetisk virkning ifølge Haffner's metode, og antipyretisk virkning ved pyrogenprøve.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

4.8 g t-butyl-1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolylacetat ble tilsatt 40 ml benzen, og deretter ble en liten mengde p-toluensulfonsyre tilsatt. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløp for å fullende reaksjonen. Etter oppvarming ble blandingen hensatt ved romtemperatur. Etter kjøling ble blandingen vasket to ganger med 60 ml vann og tørket. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon og den resulterende rest renses og krystallisert fra aceton og omkrystallisert fra aceton-vann for fremstilling av 1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 138° - 139°C .

På samme måte som i eksempel 1 ble de følgende forbindelser fremstilt:

Eksempel 2

1-(α -naftylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 165° - 167°C .

Eksempel 3

1-[β -(p-tolyl)akryloyl]-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 195° - 196°C .

Eksempel 4

1-(p-klorcinnamoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 220° - 221°C .

Eksempel 5

γ -(1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl)smørsyre, smeltepunkt 125° - 126°C .

Eksempel 6

1-(β -2'-furylakryloyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 163° - 165°C .

Eksempel 7

α -(1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl)propionsyre, smeltepunkt 154° - 156°C .

Eksempel 8

1-(p-metoksy-cinnamoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyldiksyre, smeltepunkt 193° - 195°C .

Eksempel 9

1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-5-indolyldiksyre, smeltepunkt 164°C .

Eksempel 10

5.0 g N^1 -(fenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid ble tilsatt til 20 ml γ -okso-n-butyraldehyd-dietylacetal, og blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 6 timer. Deretter ble blandingen avkjølt, konsentrert under nedsatt trykk og hensatt over natten. Det resulterende faste stoff ble oppsamlet til filtrering og vasket med vann og deretter omkrystallisert fra etanol til 1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksyindol-3-acetaldehyd-dietylacetal.

Eksempel 11

En suspensjon av 12 g sølvoksyd i 50 ml benzen ble langsomt tilsatt til 14 g 1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolylacetaldehyd under røring. Etter ferdig reaksjon ble reaksjonsblandingen filtrert etter høyst 10 minutter og filtratet ble konsentrert under redusert trykk inntil tørrhet. Omkrystallisering fra etanol ga 1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyldiksyre, smeltepunkt 138° - 139°C .

På samme måte som i eksempel 11 ble følgende forbindelse fremstilt.

Eksempel 12

1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyldiksyre, smeltepunkt 164° - 165°C , fremstilt ut fra 1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolylacetaldehyd.

Eksempel 13

5.0 g N^1 -(fenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazinhydroklorid ble tilsatt til 20 ml 4-okso-n-pentanol, og blandingen ble oppvarmet ved 80°C under røring. Etter fullendt reaksjon ble filtratet konsentrert til et fast stoff. Omkrystallisering fra en blanding av etanol og vann ga 2-(1'-fenyl-2'-metyl-5'-metoksyindol-3')etanol.

Eksempel 14

6 g 2-(1'-fenylacetyl-2'-metyl-5'-metoksyindol-3')etanol ble tilsatt til aceton og deretter ble 5 g kaliumpermanganat langsomt tilsatt til blandingen ved 50°C . Blandingens holdt på denne temperatur i ytterligere 1 time og ble hensatt ved romtemperatur. Det ut-

felte stoff ble frafiltrert og vasket med aceton. Filtratene ble oppsamlet og konsentrert under nedsatt trykk inntil tørrhet. Omkrystallisering av det faste stoff fra etanol ga 1-fenylacetyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 137° - 139°C .

Eksempel 15

På samme måte som i eksempel 14 fremstilte man 1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 164° - 165°C .

Eksempel 16

4.3 g 1-fenylacetyl-2-metyl-5-metoksy-2,3-dihydro-3-indolyleddiksyre ble tilsatt til 100 ml benzen og deretter tilsatte man 7.5 g kloranil. Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Deretter ble blandingen inndampet under nedsatt trykk til man fikk en fast rest som ble fortynnet med aceton. Etter fjerning av uoppløselige stoffer ved filtrering ble acetonoppløsningen inndampet til tørrhet under nedsatt trykk til råkrystaller av 1-fenylacetyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre. Omkrystallisering fra aceton-vann ga et lysegult rent produkt med smeltepunkt 142° - 143°C .

På samme måte som i eksempel 16 fremstilte man de følgende stoffer.

Eksempel 17

1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 163° - 164°C .

Eksempel 18

γ -(1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl)smørsyre, smeltepunkt 125° - 126°C .

Eksempel 19

42 g t-butyl-1-cinnamoyl-2-hydro-2-metyl-3-hydroksy-5-metoksy-3-indolylacetat ble tilsatt til 500 ml toluen, og deretter tilsatte man 3 g p-toluensulfonsyre. Blandingen ble oppvarmet ved 100°C i 3 timer under røring. Etter at reaksjonen var ferdig ble reaksjonsblandingen vasket med vann 3 ganger og tørket over vannfri natriumsulfat. Deretter ble blandingen oppkonsentrert og satt i kjøleskap inntil man fikk råkrystaller av 1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre. Omkrystallisering fra aceton-vann ga det rene produkt med smeltepunkt 164° - 165°C .

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	72.19	5.48	4.01
Funnet:	72.46	5.71	4.03

På samme måte som i eksempel 19 ble følgende forbindelser fremstilt.

Eksempel 20

1- α -naftylacetyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre,
smeltepunkt 165° - 167°C.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	74.50	5.47	3.62
Funnet:	74.48	5.58	3.71

Eksempel 21

1-(α -fenylbutyroyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre,
smeltepunkt 123.5° - 125°C.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	62.33	6.30	3.84
Funnet:	72.51	6.38	3.94

Eksempel 22

1-(p-klorfenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre,
smeltepunkt 178°C.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	64.60	4.89	3.77
Funnet:	64.45	4.96	3.86

Eksempel 23

1-(β -fenyl-n-propionyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre,
smeltepunkt 163° - 164°C.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	71.78	6.02	3.98
Funnet:	71.85	6.07	4.08

Eksempel 24

1-(m,p-dimetoksyfenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 169° - 170°C.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	66.49	5.83	3.55
Funnet:	67.00	5.94	3.61

Eksempel 25

En blanding av 2 g N-(p-metoksyfenyl)-N-(fenylacetyl)-4-

128403

amino-3-okso-valeriansyre og 1.3 g vannfri sinkklorid ble oppvarmet ved 120° - 140°C i 40 minutter. Etter kjøling ble blandingen ekstrahert med 25 ml benzen, og benzensjiktet ble vasket med vann og tørket over vannfri natriumsulfat. Deretter ble blandingen konsentrert under nedsatt trykk inntil tørrhet, kolonnekromatografert på silikagel ved hjelp av etylacetat som fremkallingsforbindelse under dannelse av 1-fenylacetyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre med smeltepunkt 138° - 139°C .

På samme måte som i eksempel 25 ble nedenstående forbindelser fremstilt.

Eksempel 26

1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 164° - 165°C .

Eksempel 27

1-(β -2-furylakryloyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 163° - 165°C .

Eksempel 28

3.0 g 3-(2'-fenylacetyl-amino-5'-metoksyfenyl)-levulinsyre ble tilsatt til 60 ml dioksan, og deretter tilsatte man 1 ml 10 % saltsyre og oppvarmet til 80°C under røring. Etter at reaksjonen var fullendt, ble utfelt stoff frafiltrert og filtratet konsentrert under nedsatt trykk til et fast stoff. To gangers omkrystallisasjon fra aceton-vann ga 1-fenylacetyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 138° - 140°C .

Eksempel 29

En blanding av 10 g N^1 -(fenylacetimidoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, 5 g levulinsyre og 30 ml eddiksyre ble oppvarmet ved 80° - 85°C i 3 timer under kraftig røring.

Etter at reaksjonsblandingen ble avkjølt, tilsatte man 50 ml vann for dannelse av krystaller. Disse ble oppsamlet ved filtrering, vasket med 50 ml vann og omkrystallisert fra en blanding av aceton og vann for fremstilling av 1-fenylacetyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 138° - 139°C .

Følgende forbindelser ble fremstilt ved en fremgangsmåte som var analog med den beskrevne i eksempel 29.

Eksempel 30

1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre, smeltepunkt 164° - 165°C .

128403

Eksempel 31

γ -(1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl)-smørsyre, smeltepunkt $125^{\circ} - 126^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 32.

β -(1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl)propionsyre, smeltepunkt $189^{\circ} - 190^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 33

1-(β -2-furylakryloyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyldediksyre, smeltepunkt $163^{\circ} - 164^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 34

Etyl 1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyldediksyre, smeltepunkt $162^{\circ} - 163^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 35

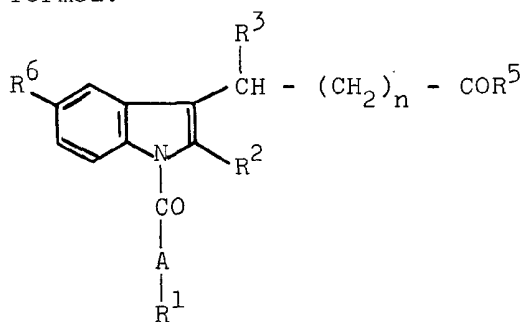
1-(α -fenylbutyroyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyldediksyre, smeltepunkt $123^{\circ} - 125^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 36

På samme måte som i eksempel 1 ble følgende forbindelse fremstilt: 1-[β -(2-tienyl)akryloyl]-2-metyl-5-metoksy-3-indolyldediksyre, smeltepunkt $136^{\circ} - 137^{\circ}\text{C}$.

P_a_t_e_n_t_k_r_a_v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive substituerte 1-acyl-3-indolyl lavere alifatiske syreforbindelser med den generelle formel:

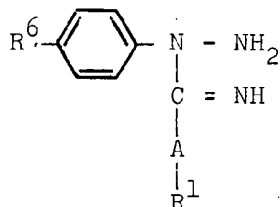


hvor R^1 er fenyl, substituert fenyl, naftyl, tienyl eller furyl, R^2 og R^3 hver er hydrogen eller lavere alkyl, R^5 er hydroksyl eller alk-
 oksy med opp til 4 karbonatomer, R^6 er lavere alkoksy eller halogen,
 A er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ eller $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, og n er 0, 1 eller 2,

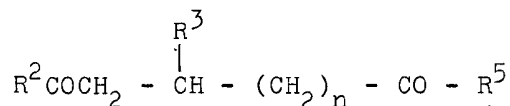
k a r a k t e r i s e r t v e d a t

128403

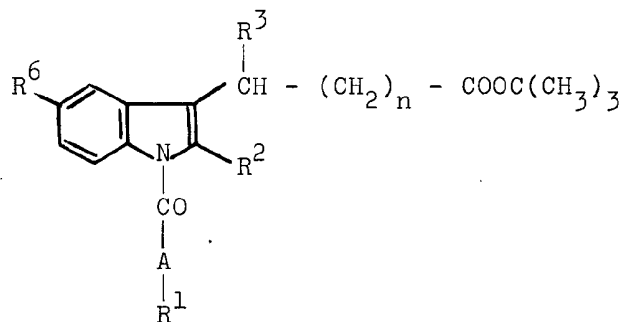
- a) et fenyldiazinderivat med formelen:



hvor R^1 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen:

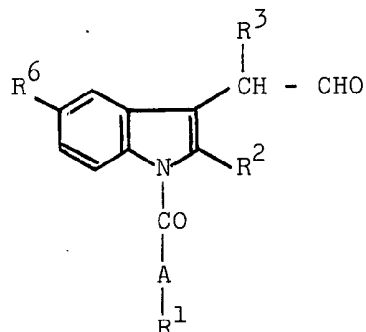


- hvor R^2 , R^3 , R^5 og n har samme betydning som angitt ovenfor, eller
b) et 3-indolyl alifatisk syrederivat med formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , A og n har samme betydning som angitt ovenfor, dekomponeres på i og for seg kjent måte, eller

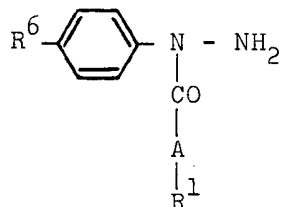
- c) et 3-indolyl alifatisk aldehydderivat med formelen:



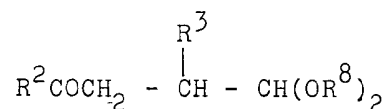
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, oksyderes, eller

128403

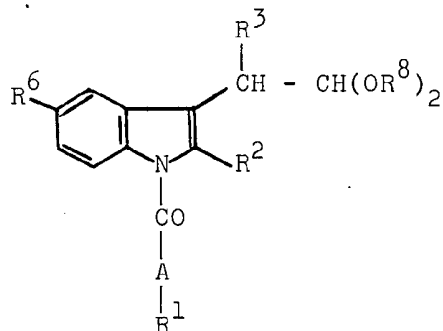
d) et N¹-acylert fenyldrazinderivat med formelen:



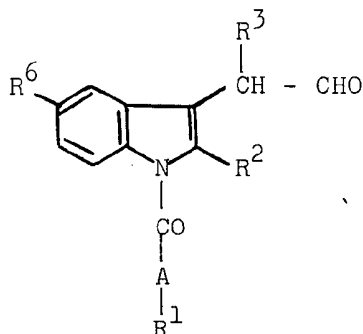
hvor R¹, R⁶ og A har samme betydning som angitt ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen:



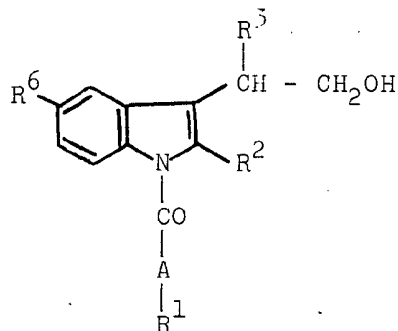
hvor R² og R³ har samme betydning som angitt ovenfor og R⁸ er en lavere alkylgruppe, for dannelsen av et 3-indolyl alifatisk aldehydacetalderivat med formelen:



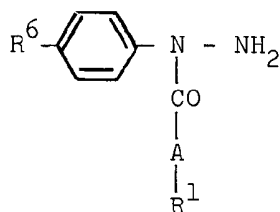
hvor R¹, R², R³, R⁶, R⁸ og A har samme betydning som angitt ovenfor, hvorefter det resulterende 3-indolyl alifatiske aldehydacetaldderivat dekomponeres på i og for seg kjent måte for dannelsen av et 3-indolyl alifatisk aldehydderivat med formelen:



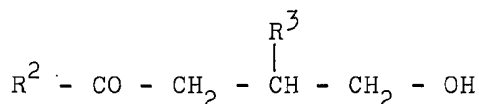
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, og det resulterende 3-indolyl alifatiske aldehydderivat oksyderes, eller e) et indol-3-etanolderivat med formelen:



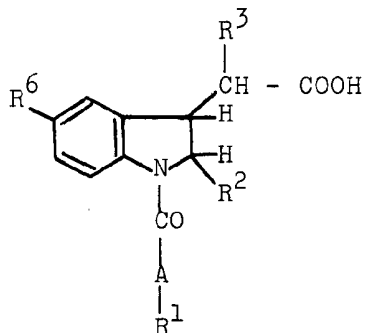
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor og som eventuelt er fremstilt ved at et N^1 -acylert fenylhydrazinderivat med formelen:



hvor R^1 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, omsettes med en forbindelse med formelen:



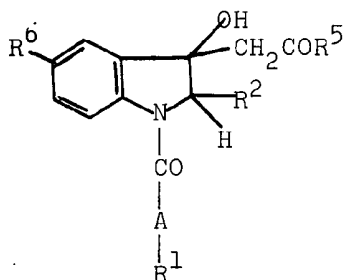
hvor R^2 og R^3 har samme betydning som angitt ovenfor oksyderes, eller f) et 2,3-dihydro-3-indolyl alifatisk syrederivat med formelen:



128403

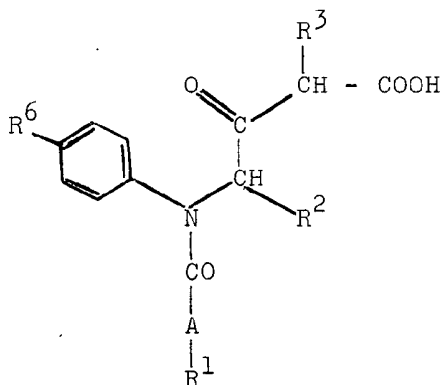
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, dehydrogeneres, eller

g) et 2-hydro-3-hydrokxy-3-indolyl alifatisk syrederivat med formelen:



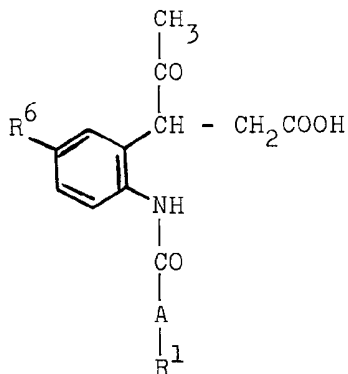
hvor R^1 , R^2 , R^5 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, dehydratiseres eller dehydratiseres og hydrolyseres, eller

h) et N-acyl- γ -anilinalifatisk syrederivat med formelen:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, dehydratiseres, eller

i) et β -(o-acylanilino)-levulinsyrederivat med formelen:



hvor R^1 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, dehydratiseres.