

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 10.I.1967 (P 118 397)

Pierwszeństwo: 04.V.1966 dla zastrz. 7
21.VI.1966 dla zastrz. 5
08.VII.1966 dla zastrz. 6
19.VIII.1966 dla zastrz. 8
Japonia

Opublikowano: 10.XI.1971

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d, 27/56

UKD

Współtwórcy wynalazku: Hisao Yamamoto, Masaru Nakao

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

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu
1-acylo-3-indoliloalifatycznego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu 1-acylo-3-indoliloalifatycznego o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony chlorowcem, albo rodnik alkenyloowy zawierający do 10 atomów węgla, R^2 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R^3 oznacza grupę alkoksylową zawierającą do 4 atomów węgla, grupę benzyloksylową lub hydroksylową, R^4 oznacza niższy rodnik alkilowy, grupę alkoksylową, atom wodoru lub chlorowca, a m oznacza liczbę całkowitą 1—3. Związki te stosuje się jako środki przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe.

Synteza związków indolowych podstawionych przy azocie grupami acylowymi jest opisana przez Elderfielda w dziele Heterocyclic Compounds, tom 3 (1952) str. 1—247 i przez W. C. Sumptera i F. M. Millera w dziele Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems (1954) str. 1—69. Podstawione w pozycji 1 acylowe grupy związków 1-acyloindolowych ulegają tak łatwo hydrolizie pod działaniem kwasów lub zasad, że uważano za niemożliwe wytwarzać pochodne związków 1-acyloindolowych bezpośrednio z odpowiednich pochodnych N^1 -acylowanej fenylohydrazyny metodą indolizacji Fischera. Według Suworowa i innych Zeszyty Akademii Nauk ZSRR 136, 840 (1961) i Chem. Abstr. 55, 17621 (1961) oraz J. Gen. Chem. ZSRR 28, 1058 (1958) reakcja ta jest ujęta schematem 1 i stwierdzili, że indolizacja Fischera nie może przebiegać bez odacylowania związków hydrazyny, ponieważ

2

w celu utworzenia nowego wiązania C — C konieczna jest swoboda elektronów w pozycji para.

Znany sposób wytwarzania kwasów 1-acyloindoliloalifatycznych polega na tym, że najpierw wytwarza się ester kwasu indoliloalifatycznego i następnie ester ten acyluje się, po czym ewentualnie hydrolizuje, otrzymując wolny kwas. Proces ten jest jednak skomplikowany i jego wydajność niewielka.

Sposób według wynalazku nie ma tych wad i umożliwia wytwarzanie z wysoką wydajnością związków o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie. Sposób ten polega na tym, że N^1 -acylowaną pochodną fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, albo N^1 -acylowaną pochodną fenylohydrazonu o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, a B oznacza resztę ketonu lub aldehydu, poddaje się reakcji z pochodną kwasu alifatycznego o ogólnym wzorze 4, w którym R^2 , R^3 i m mają wyżej podane znaczenie. Otrzymany ester o ogólnym wzorze 1 hydrolizuje się ewentualnie do wolnego kwasu.

Przebieg procesu według wynalazku w przypadku zastosowania jako produktu wyjściowego N^1 -acylowanej pochodnej fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, przedstawia schemat 2. Reakcja ta przebiega w temperaturze 50—200°C, a korzystnie 65—90°C, przy czym często korzystnie jest stosować rozpuszczalnik i ewentualnie środek kondensujący. Jeżeli kondensacji poddaje się wolny kwas alifatyczny o

ogólnym wzorze 4, wówczas jako rozpuszczalnik korzystnie stosuje się kwas organiczny, taki jak kwas octowy, mrówkowy, propionowy, mlekowy lub masłowy, albo niepolarny rozpuszczalnik organiczny, taki jak cykloheksan, n-heksan, benzen, toluen, dioksan lub dwumetyloformamid. Jeżeli zaś kondensacji poddaje się ester alkilowy kwasu o wzorze 4, wówczas oprócz wyżej wymienionych rozpuszczalników można stosować również alkohole, np. butanol.

Jako środki kondensujące stosuje się kwasy nieorganiczne, takie jak kwas solny, siarkowy lub fosforowy i kwasy polifosforowe, a także halogenki metali, np. chlorek cynku, fluorek boru, chlorek miedziowy, jak również sproszkowane metale ciężkie.

Zgodnie z wynalazkiem jako produkt wyjściowy zamiast N¹-acylowanej pochodnej fenylohydrazyny o wzorze 2 można stosować N¹-acylowaną pochodną fenylohydrazonu o wzorze 3. Stwierdzono bowiem, że w warunkach reakcji, w środowisku kwaśnym, wiązanie N = B w hydrazonie o wzorze 3 jest bardzo nietrwałe i zachodzi reakcja przedstawiona schematem 3. Grupa B nie bierze udziału w reakcji zamknięcia łańcucha lub też udział jej w tej reakcji jest minimalny. Korzystnie jako grupę B stosuje się np. rodniki takie jak CH₃CH=, C₂H₅CH=, C₆H₅CH= lub CCl₃CH=.

W przypadku gdy podstawnik R⁴ w pochodnej fenylohydrazyny o wzorze 2 lub w pochodnej fenylohydrazonu o wzorze 3 jest w położeniu para, otrzymana pochodna indolowa o wzorze 1 jest substancją pojedynczą, natomiast gdy podstawnik ten jest w położeniu meta, wówczas zgodnie ze schematem 4 otrzymuje się równocześnie dwa izomery. Aczkolwiek jest dość trudno oddzielić oba te izomery, to jednak istnieje możliwość ich oddzielenia przez bardzo ostrożną chromatografię na kolumnie, przy zastosowaniu odpowiedniego wypełniacza i wywoływacza.

Zgodnie z wynalazkiem można otrzymywać łatwo i z dobrą wydajnością np. następujące związki: kwas 1-acetylo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy oraz kwas 1-acetylo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-chloroacetylo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy oraz kwas 1-chloroacetylo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-propionylo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy oraz kwas 1-propionylo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-n-butyroilo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy oraz kwas 1-n-butyroilo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-n-pentanoilo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy oraz kwas 1-n-pentanoilo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-n-heksanoilo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy, oraz kwas 1-n-heksanoilo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas β-(1-chloroacetylo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilo)propionowy oraz kwas β-(1-chloroacetylo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilo)propionowy, kwas γ-(1-chloroacetylo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilo)masłowy oraz kwas γ-(1-chloroacetylo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilo)masłowy, kwas α-(1-n-heksanoilo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilo)propionowy oraz kwas α-(1-n-heksanoilo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilo)propionowy, kwas 1-n-heksanoilo-2-metylo-6-chloro-3-indolilooctowy i kwas 1-n-heksanoilo-2-metylo-4-chloro-3-indolilooctowy o-

raz ester metylowy kwasu 1-heksanoilo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowego, ester metylowy kwasu 1-n-heksanoilo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowego, ester III-rzęd. butylowy kwasu 1-n-heksanoilo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowego, ester III-rzęd. butylowy kwasu 1-n-heksanoilo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowego, ester - benzylowy kwasu 1-n-heksanoilo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowego, ester benzylowy kwasu 1-n-heksanoilo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowego, kwas 1-n-heksanoilo-2-metylo-5,6-dwumetoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-n-heksanoilo-2-metylo-4,5-dwumetoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, ester metylowy kwasu 1-chloroacetylo-6-metoksy-3-indolilooctowego, ester metylowy kwasu 1-chloroacetylo-4-metoksy-3-indolilooctowego, kwas 1-acetylo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-acetylo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-n-heptanoilo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-n-heptanoilo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-izo-butanoilo-2,6-dwumetylo-3-indolilooctowy, kwas 1-izo-butanoilo-2,4-dwumetylo-3-indolilooctowy kwas 1-n-octanoilo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-n-octanoilo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-n-dekanoilo-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy oraz kwas 1-n-dekanoilo-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-acetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-acetylo-2,5-dwumetylo-3-indolilooctowy, kwas 1-propionylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, ester metylowy kwasu 1-izo-butyroilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego, ester etylowy kwasu 1-n-pentanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego, ester III-rzęd butylowy kwasu 1-n-heksanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego, kwas 1-(4'-chlorobutyroilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas γ-[1-(4'-chlorobutyroilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]masłowy, kwas β-[1-(4'-chlorobutyroilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]propionowy, kwas α-[1-(4'-chlorobutyroilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]propionowy, kwas 1-(4'-chlorobutyroilo)-2-metylo-5-chloro-3-indolilooctowy, kwas 1-(4'-chlorobutyroilo)-2-metylo-5-chloro-3-indolilooctowy, kwas 1-(4'-chlorobutyroilo)-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(4'-chlorobutyroilo)-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(4'-chlorobutyroilo)-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(4'-chlorobutyroilo)-2,4-dwumetylo-3-indolilooctowy, kwas 1-(4'-chlorobutyroilo)-2,6-dwumetylo-3-indolilooctowy, kwas 1-n-heksanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-n-heptanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-oktanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy i kwas 1-dekanoilo-2-metylo-3-indolilooctowy.

Pochodne N¹-acylo-fenylohydrazonu o wzorze 3 i pochodne N¹-acylo-fenylohydrazyny o wzorze 2, a także ich sole, będące związkami wyjściowymi, są także związkami nowymi. Wytwarza się je w ten sposób, że pochodne fenylohydrazonu, o wzorze 5, w którym R⁴ i B mają wyżej podane znaczenie, poddaje się w odpowiednich warunkach reakcji ze

związkami acylującymi o wzorze 6, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, zaś Y oznacza atom chlorowca lub grupę estrową. Reakcja ta przebiega według schematu 5. Jeżeli zamiast fenylohydrazonu o wzorze 5 jako produkt wyjściowy zastosuje się odpowiednią pochodną fenylohydrazyny, w której atom azotu nie został zabezpieczony odpowiednim ketonem lub aldehydem, wówczas można otrzymać także niepożądane symetryczne związki hydrazyny, jak to uwidocznia schemat 6.

W celu zabezpieczenia atomu azotu można zasadniczo stosować dowolne ketony i aldehydy, jednak w praktyce należy stosować takie, które nie powodują ubocznych reakcji oraz są dostatecznie tanie. Przykładami takich związków są: aldehyd octowy, chlorał i aldehyd benzoesowy.

Stosując powyższą metodę wytwarza się np. następujące pochodne hydrazonu: hydrazon aldehydu N¹-(3-chloropropionilo)-N¹-(p-metoksy-fenilo)-octowego, hydrazon aldehydu N¹-(4-chlorobutyroilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-octowego, hydrazon aldehydu N¹-(2-metylo-3-chloropropionilo)-N¹-(p-tolilo)-octowego, hydrazon aldehydu N¹-(3-pentenoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-octowego, hydrazon aldehydu N¹-(chloroacetylo)-N¹-(m-metoksyfenilo)-octowego, hydrazon aldehydu N¹-(chloroacetylo)-N¹-(m-tolilo)-octowego, hydrazon aldehydu N¹-(chloroacetylo)-N¹-(m-tolilo)-octowego, hydrazon aldehydu N¹-(chloroacetylo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-octowego, fenylohydrazon aldehydu N¹-(chloroacetylo)-N¹-benzoesowego, hydrazon aldehydu N¹-(2,4-heksadienoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-octowego, N¹-fenylohydrazon aldehydu N¹-acetylobenzoesowego, N¹-fenylohydrazon aldehydu N¹-acetylo-octowego.

Ogólnie biorąc, nowe pochodne hydrazyny o wzorze 2 oraz ich sole, uzyskuje się z dobrą wydajnością przez rozkład kwasowy N¹-acylowanych pochodnych hydrazonu o wzorze 3. Do wytwarzania związków o wzorze 3 stosuje się różne związki ketonowe lub aldehydowe, jak na przykład dwuetyloketon, fenyloetyloketon, etylobutyloketon, metoksyaceton, aldehyd benzoesowy, aldehyd octowy, chlorał, lewulinian metylowy i aldehyd γ -metoksybutylowy. Korzystnie stosuje się taki związek, który po zakończeniu reakcji łatwo rozkłada się i nie powoduje reakcji ubocznych, które obniżyłyby wydajność, a które z drugiej strony można otrzymać w łatwy sposób. Biorąc to pod uwagę można stwierdzić, iż najodpowiedniejszym związkiem jest aldehyd octowy.

Najodpowiedniejszymi rozpuszczalnikami do rozkładania wspomnianych hydrazonów są alkohole. Jednak w przypadku, gdy w kombinacji stosuje się więcej niż 1 równoważnik alkoholu, wówczas można także stosować zwykłe obojętne rozpuszczalniki, na przykład eter, benzen lub toluen.

Do reakcji rozkładu stosuje się zazwyczaj kwasy organiczne, niemniej w pewnych okolicznościach można użyć także kwasów nieorganicznych. W większości przypadków stosowanie kwasów organicznych nie jest jednak pożądane, ponieważ nie tylko obniżają one wydajność, lecz także mogą powodować reakcje uboczne. Najkorzystniejsze kwasy nieorganiczne, to kwas solny, siarkowy lub fosforowy, przy czym w tych przypadkach większą wydajność można uzyskać w stanie suchym niż na drodze mokrej.

Reakcja przebiega bardzo szybko nawet w niskiej temperaturze, przy czym uzyskuje się wysoką wydajność, a ponieważ żądane pochodne hydrazyny otrzymuje się w postaci soli, przeto można bardzo łatwo prowadzić krystalizację przez stężenie roztworu lub ochładzanie reagujących cieczy. Po dodaniu wspomnianych soli do roztworów alkalicznych można też wytwarzać wolne pochodne hydrazyny z wydajnością równą teoretycznej.

Zgodnie z powyższym procesem można otrzymać między innymi: N¹-(3-chloropropionilo)-N¹-(p-metoksydwufenilo)-hydrazynę, N¹-(4-chlorobutyroilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazynę, N¹-(2-metylo-3-chloropropionilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazynę, N¹-(3-chloropropionilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazynę, N¹-(3-chloropropionilo)-N¹-(p-tolilo)-hydrazynę, N¹-(3-pentenoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazynę, N¹-(chloroacetylo)-N¹-(m-metoksyfenilo)-hydrazynę, N¹-(chloroacetylo)-N¹-(m-tolilo)-hydrazynę, N¹-(chloroacetylo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazynę, N¹-(chloroacetylo)-N¹-(fenylohydrazynę, N¹-(chloroacetylo)-N¹-(p-chlorofenilo)-hydrazynę, N¹-(2,4-heksadienoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazynę, N¹-(2,4-heksadienoilo)-N¹-(p-metylotiofenilo)-hydrazynę, N¹-(2,4-heksadienoilo)-N¹-(p-metylotiofenilo)-hydrazynę, N¹-(acetylo-N¹-fenylohydrazynę i N¹-acetylo-N¹-(m-chlorofenilo)-hydrazynę, a także chlorowodorki, siarczany i fosforany wspomnianych hydrazyn.

Zgodnie z odmianą sposobu według wynalazku pochodne kwasu 1-acylo-indoliloalifatycznego o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że pochodne fenylohydrazonu o wzorze 7, w którym R², R³, R⁴ i m mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w odpowiednim rozpuszczalniku ze związkami acylowymi o wzorze 6, w którym R¹ i Y mają wyżej podane znaczenie, przy czym otrzymuje się estry kwasu 1-acylo-3-indoliloalifatycznego o wzorze 1. Odpowiednimi rozpuszczalnikami stosowanymi w tej metodzie są kwasy organiczne i ich estry, ale można też stosować rozpuszczalniki obojętne, takie jak benzen, toluen, ksylen, cykloheksan, czterowodorofuran i heksan. Przykładami rozpuszczalników kwasowych są kwasy organiczne, takie jak kwas octowy, chlorooctowy, propionowy, masłowy, kapronowy i heptanowy, a przykładami estrów kwasów organicznych są: chlorooctan etylu, maślan metylu, walerianian metylu i sorbinian metylu.

Najczęściej stosowanym związkiem acylowym o wzorze 6 jest chlorek acylu, ale można stosować i bromek acylu, a niekiedy także bezwodnik kwasowy. Reakcja przebiega w temperaturze 30–150°C, korzystnie w temperaturze 80–120°C. Gdy po zakończeniu reakcji roztwór stęży się lub doda doń kwasu octowego, wody lub eteru naftowego, wówczas żądany produkt osadza się. Jeżeli zaś produkt stęży się po ekstrakcji eterem, benzenem lub chlo-roformem, wówczas można uzyskać produkt czysty.

Zgodnie z powyższą metodą można otrzymać np. następujące związki: ester metylowy kwasu 1-acetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo-octowego, ester etylowy kwasu 1-acetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo-octowego, ester metylowy kwasu 1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo-octowego, ester III-rzęd. butylowy kwasu 1-chloroacetylo-2-mety-

lo-5-metoksy-3-indolilooctowego, ester benzylový kwasu 1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego, ester czterowodoropiranylový kwasu 1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego, ester metylový kwasu 1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego, ester metylový kwasu 1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego, ester metylový kwasu 1-chloroacetylo-2,5-dwumetylo-3-indolilooctowego, ester metylový kwasu α -(1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo)-propionowego, ester metylový kwasu γ -(1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo)-masylový, ester metylový kwasu 1-chlorometylo-5-metoksy-3-indolilooctowego, ester metylový kwasu 1-akroilo-2-metylo i 5-metoksy-3-indolilooctowego, ester metylový kwasu 1-akroilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego, ester metylový kwasu 1-butylilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego, ester metylový kwasu 1-heptanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego i ester metylový kwasu 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowego.

Wszystkie te estry kwasu 1-acylo-3-indolilooctowego sà zwiàzkami nowymi, zwalczajàcymi stany zapalne, goràczkowe oraz dziajàcymi przeciwbólowo. Ponadto niektóre z tych estrów, jak na przykład ester III-rzêd, butylu, ester benzylový i ester czterowodoropiranolu mogà byç hydrolizowane, dajàc kwasy 1-acylo-3-indolilooctowe. Kwasy wolne majà silniejsze dziaàanie farmakologiczne ni¿ ich estry.

Zgodnie z innà odmianà sposobu wedùg wynalazku, w celu otrzymania zwiàzku o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 i R^4 majà wy¿ej podane znaczenie, R^3 oznacza grupè hydroksylowà, a m oznacza liczbè 1 lub 2, N¹-acylowanà pochodnà fenylohydrazyny o wzorze 2, w którym R^1 i R^4 majà wy¿ej podane znaczenie lub sól tej pochodnej, poddaje siè reakcji z pochodnà dwukarboksylowego kwasu alifatycznego o wzorze 8, w którym R^2 i m majà wy¿ej podane znaczenie.

Zwiàzki o wzorze 1 o charakterze estrów, to jest zwiàzki o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^4 i m majà wy¿ej podane znaczenie, a R^3 oznacza grupè alkoksylowà, mo¿na przeksztaàcaç w wolne kwasy. To jest w zwiàzku o wzorze 1, w którym R^3 oznacza grupè hydroksylowà, a pozostaàe symbole majà wy¿ej podane znaczenie. W tym celu produkt wyjściowy ogrzewa siè, korzystnie do stopienia, ewentualnie z dodatkiem np. kwasu p-toluenosulfonowego.

Zgodnie z dalszà odmianà sposobu wedùg wynalazku wolne kwasy o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^4 majà wy¿ej podane znaczenie, m oznacza liczbè 1, a R^3 oznacza grupè hydroksylowà, wytwarza siè w ten sposób, ¿e pochodnà kwasu 1-acylo-3-hydroksy-2,3-dwuwodoro-3-indolilooctowego o wzorze 9, w którym R^1 , R^2 i R^4 majà wy¿ej podane znaczenie, a R^3 oznacza grupè hydroksylowà, poddaje siè odwadnianiu, przy czym je¿eli R^3 oznacza grupè alkoksylowà, wówczas równocześnie przeprowadza siè hydrolizè.

Reakcjè tè prowadzi siè w podwy¿szonej temperaturze, korzystnie w temperaturze 70 — 200°C, w obo¿etnym rozpuszczalniku. Je¿eli proces postępuje powoli, wówczas mieszaninè utrzymuje siè w stanie wrzenia pod chłodnicà zwrotnà w mieszaninie

nie azeotropowej z benzenem, toàenem lub ksylenem. Proces odwadniania mo¿na te¿ prowadzić przez ogrzewanie ze srodkiem odwadniajàcym, np. z siarczanem sodowym.

Stosowanà jako produkt wyjściowy pochodnà kwasu 1-acylo-3-hydroksy-2,3-dwuwodoro-3-indolilooctowego wytwarza siè przez dodawanie estru kwasu chlorooctowego do odpowiedniej pochodnej 1-acyloindoksylový i ogrzewanie mieszaniny z niepolarnym organicznym rozpuszczalnikiem w obecnoùci ziaren cynku i ewentualnie maàego kawaàka jodu. Jeden z przykàdów takiej reakcji podaje schemat 7. Po zakończczeniu odwadniania i hydrolizy estru otrzymuje siè ¿àdany kwas 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy.

Zgodnie z tà odmianà sposobu wedùg wynalazku otrzymuje siè np. następujàce nowe zwiàzki: kwas 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-4-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-6-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metylotio-3-indolilooctowy, kwas 1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-chloroacetylo-2,5-dwumetylo-3-indolilooctowy, kwas 1-krotonoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-akryloilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-n-dekanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-n-heksanoilo-2-metylo-5-chloro-3-indolilooctowy, kwas 1-(3'-chloropropionoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(3'-metyloakryloilo)-3-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-(4'-chlorobutyroilo)-5-metoksy-7-indolilooctowy, kwas 1-butyroilo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-butyroilo-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy, kwas 1-butyroilo-2-metylo-3-indolilooctowy, kwas 1-butyroilo-2-metylo-5-chloro-3-indolilooctowy.

Nowe pochodne alifatycznego kwasu 1-acylo-3-indolilooctowego o wzorze 1, wytwarzane sposobem wedùg wynalazku, sà cennymi srodkami przeciwbólowymi, przeciwwgoràczkowymi, przeciwzapalnymi, a tak¿e nadajà siè do leczenia arteriosklerozy.

Dla przykàdu kwas 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy jest zwiàzkiem nowym, nie opisanym dotychczas w ¿adnej publikacji fachowej. Badania farmakologiczne wykazaày, i¿ zwiàzek ten charakteryzuje siè niezwykle niskà toksycznoùcià, posiadajàc przy tym du¿à aktywnoùù farmakologicznà, tote¿ wykazuje nader korzystne wààciwoùci lecznicze, jak obrazuje poni¿sza tabela.

Srodek leczniczy	Skutek		
	50 % dawka inhibicyjna carrageenin edema tylniej łapy szczura do¿liwowa mg/kg	50 % dawka śmiertelna szczura do¿liwowa mg/kg	Stosunek terapeutyczny 50 % dawka śmiertelna 50 % dawka inhibicyjna carrageenin edema
Indometacyna	7,5	15	2,0
Fenyllobutazon	320	ca 600	ca 1,9
Kwas 1-(2)-4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilooctowy	75	>1000	>13,3

Ze wszystkich nie steroidalnych środków zwalczających stany zapalne indometacyna ma największą aktywność, lecz z drugiej strony jest najbardziej toksyczna. Obecnie stwierdzono, że dojelitowe zaaplikowanie tego środka nawet w ilości 10 mg/kg wywołuje u szczurów wewnętrzne krwawienie. Zasadniczo wszystkie znane środki działające przeciwwrzaskalnie wykazują tendencję do wywoływania krwawienia organów trawiennych i zanotowano już sporo wypadków, gdy perforacje żołądka i jelit stały się przyczyną śmierci. Poza tym, fenylobutazon, powszechnie stosowany jako środek przeciwwrzaskalny ma małą aktywność w stosunku do swej toksyczności i dlatego jego współczynnik terapeutyczny jest niski.

W przeciwieństwie do dwóch wspomnianych środków, kwas 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloowy ma bardzo małą toksyczność i nawet gdy 1000 mg/kg wspomnianego kwasu zostało zaaplikowane dojelitowo szczurom i myszom, nie wykazywały one objawów zatrucia, zaś ekskrementy nie wykazują wewnętrznego krwawienia. Ponadto, aktywność tego kwasu jest większa niż fenylobutazonu i oksyfenobutazonu i dlatego współczynnik terapeutyczny tego środka jest o wiele większy niż jakiegokolwiek innego. Wszystko to składa się na wysoką wartość użytkową wspomnianego kwasu.

Podobne właściwości farmakologiczne wykazują: kwas 1-(3',3'-dwuetyloakryloilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloowy, kwas 1-(5'-chloro-3-pentenoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloowy-3, kwas 1-heptanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloowy, kwas I-III. rzęd-pentanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloowy, kwas γ -[1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-masłowy oraz kwas 1-(4'-metylopentanoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloowy.

Większość z tych związków jest skuteczniejsza w działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym niż aminopiryna i aspiryna. Co więcej, związki te działają prewencyjnie na eksperymentalną arteriosklerozę oraz obniżają w znacznym stopniu zawartość cholesterolu we krwi.

Sposób według wynalazku jest wyjaśniony w niżej podanych przykładach, przy czym w przykładach I — XVIII opisano wytwarzanie produktów wyjściowych stosowanych zgodnie z wynalazkiem, a w pozostałych przykładach omówiono sposób wytwarzania związków o wzorze 1.

Przykład I. 20 g fenylohydrazonu aldehydu octowego i 15,4 g pirydyny rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego eteru i do roztworu wkrapla w ciągu około 40 minut chlorek chloroacetyl, chłodząc mieszaninę lodem do temperatury 0 — 5°C. Otrzymaną mieszaninę chłodzi się lodem i miesza dalej w ciągu 4 godzin, aż do wytrącenia osadu. Osad odsącza się i przemywa 50 ml zimnego eteru. Przesącz i wodę z przemycia łączy się i otrzymaną ciecz stęża do 1/3 objętości. Następnie dodaje się 60 ml bezwodnego etanolu i chłodząc lodem wprowadza gazowy chlorowodór. Odsącza się powstałe kryształy, przemywa je eterem a następnie suszy, otrzymując 9,9 g chlorowodoru N¹-(chloroacetyl)-fenylohydrazyny, o temperaturze topnienia 144 —

147°C (rozkład). Chlorowoderek ten traktuje się 5% roztworem wodnym węglanu sodowego, otrzymując z dobrą wydajnością wolną N¹-(chloroacetyl)-fenylohydrazynę, którą następnie przekrystalizowuje się z etanolu, uzyskując czysty produkt o temperaturze topnienia 125 — 126°C.

Przykład II. 21 g metoksyfenylohydrazonu acetaldehydu rozpuszcza się w 60 ml pirydyny i do mieszaniny wkrapla 21 g chlorku 2,4-heksadienoilu, chłodząc mieszaninę lodem z chlorkiem sodowym, w celu utrzymania temperatury w granicach od -2°C do +3°C. Wkraplanie trwa około 20 minut, po czym ciecz odstawia się na noc przy ciągłym chłodzeniu lodem. Następnie dodaje 300 ml zimnej wody, powodując krystalizację. Kryształy odsącza się i suszy, otrzymując 19 g acetaldehydu N¹-(2',4'-heksadienoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazonu o temperaturze topnienia 139 — 141°C.

Przykład III. Postępując jak w przykładzie II, z p-metoksyfenylohydrazonu acetaldehydu otrzymuje się N¹-kapryloilo-N¹-(p-metoksy-fenylo)-hydrazon o temperaturze topnienia 70 — 72°C, z wydajnością wynoszącą 62% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. 12 g p-metoksyfenylohydrazonu acetaldehydu rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego eteru i w ciągu 1 godziny do roztworu wkrapla chlorek chloroacetyl, utrzymując temperaturę 0°C. Po odstaniu w ciągu nocy odsącza się wytrącony osad, a przesącz stęża pod zmniejszonym ciśnieniem i następnie traktuje eterem naftowym, otrzymując osad. Osad ten odsącza się i suszy, uzyskując 17 g acetaldehydu N¹-(chloroacetyl)-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazonu w postaci surowych kryształów o temperaturze topnienia 68 — 73°C.

Przykład V. 3,1 g fenylohydrazonu lewulinianu metylu o wzorze 10 rozpuszcza się w 15 ml pirydyny, chłodzi i mieszając wkrapla 1,8 g chlorku chloroacetyl. Otrzymany roztwór pozostawia się do odstania na kilka dni, po czym traktuje zimną wodą, otrzymując oleistą substancję. Substancję tę traktuje się i oczyszcza wodą z etanolem, otrzymując N¹-(chloroacetyl)-N¹-fenylohydrazynę o temperaturze topnienia 124 — 126°C.

Przykład VI. Postępując w sposób podany w przykładzie V, z p-metoksyfenylohydrazonu acetaldehydu uzyskuje się z dobrą wydajnością surowe kryształy hydrazonu N¹-acetyl-N¹-(p-metoksyfenylo)-acetaldehydu o temperaturze topnienia 77 — 80°C.

Przykład VII. W sposób podany w przykładzie V, z fenylohydrazonu acetaldehydu uzyskuje się z bardzo dobrą wydajnością surowy krystaliczny N¹-hydrazon N¹-acetyl-acetaldehydu o temperaturze topnienia 91 — 95°C.

Przykład VIII. W sposób opisany w przykładzie II z p-chlorofenylohydrazonu acetaldehydu uzyskuje się hydrazon N¹-(2',4'-heksadienoilo)-N¹-(p-chlorofenylo)-acetaldehydu o temperaturze topnienia 125°C.

Przykład IX. Postępując w sposób opisany w przykładzie II, z p-metoksyfenylohydrazonu acetaldehydu uzyskuje się z prawie teoretyczną wydajnością hydrazon N¹-(n-dekanoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-acetaldehydu o temperaturze topnienia 74 — 76°C.

Przykład X. Zgodnie z procesem przedstawionym w przykładzie II, z m-tolilohydrazonu benzaldehydu uzyskuje się hydrazon N¹-chloroacetylo-N¹-(m-tolilo)-benzaldehydu, a z p-tolilohydrazonu acetaldehydu uzyskuje się z 70% wydajnością hydrazon N¹-(2',4'-heksadienoilo)-N¹-(p-tolilo)-acetaldehydu o temperaturze topnienia 110 — 112°C, zaś z p-metoksyfenylhydrazonu acetaldehydu uzyskuje się z 93% wydajnością hydrazon N¹-p,p-dwumetyloakrylo-N¹-(p-metoksyfenilo)-acetaldehydu o temperaturze topnienia 110 — 116°C.

Przykład XI. Postępując w sposób opisany w przykładzie II, z p-metoksyfenylhydrazonu acetaldehydu uzyskuje się z 50% wydajnością hydrazon N¹-krotonoilo-N¹-(p-metoksyfenilo)-acetaldehydu o temperaturze topnienia 106—108°C, z p-tolilohydrazonu acetaldehydu otrzymuje się z dobrą wydajnością hydrazon N¹-acetylo-N¹-(p-tolilo)-acetaldehydu o temperaturze topnienia 63 — 64°C, z p-metylotiofenylhydrazonu acetaldehydu uzyskuje się hydrazon N¹-acetylo-N¹-(p-metylotiofenilo)-acetaldehydu o temperaturze topnienia 71 — 74°C, z p-metoksyfenylhydrazonu uzyskuje się z wydajnością 55% hydrazon N¹-(4'-metylopentanoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-acetaldehydu o temperaturze topnienia 69 — 70°C, a z p-metoksyfenylhydrazonu acetaldehydu uzyskuje się z wydajnością 62% hydrazon N¹-(4'-chlorobutyroilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-acetaldehydu o temperaturze topnienia 80 — 82°C.

Przykład XII. 94 g p-tolilohydrazonu acetaldehydu dodaje się 60 g pirydyny i 1200 ml eteru i chłodząc lodem do mieszaniny wkrapla w ciągu 40 minut 103 g chlorku kaproilu. Roztwór miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej aż do wytrącenia się osadu. Osad odsącza się i nieznacznie stęży, do pozostałości dodaje się 100 ml etanolu i chłodząc lodem wprowadza suchy chlorowódor gazowy. Otrzymuje się pokątną ilość kryształów. Ciecz przechowuje się przez 1 dzień w lodówce, po czym oddziela kryształy przez filtrowanie i otrzymuje chlorowodorek N¹-(n-kaproilo)-N¹-(p-tolilo)-hydrazyny w ilości 72 g o temperaturze topnienia 133 — 135°C (rozkład).

Postępując w analogiczny sposób, z p-tolilohydrazonu benzaldehydu uzyskuje się chlorowodorek N¹-acetylo-N¹-(p-tolilo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 177°C (rozkład), z 24 g p-chlorofenylhydrazonu acetaldehydu otrzymuje się 18 g chlorowodoru N¹-(3'-chloropropionylo)-N¹-(p-chlorofenilo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 213 — 214°C (rozkład); wydajność 48%, a z 100 g p-tolilohydrazonu acetaldehydu uzyskuje się 67 g chlorowodoru N¹-(3'-chloropropionylo)-N¹-(p-tolilo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 199 — 205°C.

Przykład XIII. 49 g hydrazonu N¹-(4'-chlorobutyroilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-acetaldehydu o wzorze 11 rozpuszcza się w 200 ml alkoholu i chłodząc lodem do roztworu wprowadza suchy gazowy chlorowódor. Następnie usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar chlorowodoru, w wyniku czego wytrąca się duża ilość kryształów. Kryształy te odsącza się i suszy, otrzymując chlorowodorek N¹-(4'-chlorobutyroilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 159°C (rozkład); wydajność 72%.

W analogiczny sposób z hydrazonu N¹-(4'-chlorobutyroilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-benzaldehydu uzyskuje się N¹-(4'-chlorobutyroilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazynę, a z hydrazonu N¹-(2',4'-heksadienoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-acetaldehydu o wzorze 12 uzyskuje się chlorowodorek N¹-(2',4'-heksadienoilo)-N¹-(metoksyfenilo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 156 — 160°C (rozkład).

Przykład XIV. Postępując w sposób przedstawiony w przykładzie XIII, z N¹-fenylhydrazonu N¹-(chloroacetylo)-acetaldehydu uzyskuje się z dobrą wydajnością chlorowodorek N¹-(chloroacetylo)-N¹-fenylhydrazyny o temperaturze topnienia 144 — 147°C (rozkład). Chlorowodorek ten dodaje się do 5% roztworu wodnego węglanu sodu, otrzymując z teoretyczną wydajnością wolną N¹-(chloroacetylo)-N¹-fenylhydrazynę. Uzyskany w ten sposób związek poddaje się rekrytalizacji z efanolu, otrzymując czysty produkt o temperaturze topnienia 125 — 126°C.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XIII z N¹-fenylhydrazonu N¹-acetyloacetaldehydu uzyskuje się chlorowodorek N¹-acetylo-N¹-fenylhydrazyny o temperaturze topnienia 182 — 183°C (rozkład), z hydrazonu N¹-acetylo-N¹-(metoksyfenilo)-acetaldehydu uzyskuje się chlorowodorek N¹-acetylo-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 165 — 167°C (rozkład), z hydrazonu N¹-(chloroacetylo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-acetaldehydu otrzymuje się chlorowodorek N¹-(chloroacetylo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 150 — 151°C (rozkład), po czym w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XIV z wymienionego chlorowodoru uzyskuje się wolną N¹-(chloroacetylo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazynę o temperaturze topnienia 121 — 122°C.

Przykład XV. Zgodnie z procesem przedstawionym w przykładzie XIII, z 37,5 g hydrazonu N¹-(4'-metylopentanoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-acetaldehydu otrzymuje się 21,7 g chlorowodoru N¹-(4'-metylopentanoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 159 — 162°C (rozkład). Wydajność produktu wynosi 56% wydajności teoretycznej.

Przykład XVI. Zgodnie z procesem przedstawionym w przykładzie XIII, z 20 g hydrazonu N¹-(n-heksanoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-acetaldehydu otrzymuje się z teoretyczną wydajnością 27,9 g chlorowodoru N¹-(n-heksanoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 154 — 155°C (rozkład), a z 175 g hydrazonu N¹-(n-dekanoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-acetaldehydu uzyskuje się 80 g chlorowodoru N¹-(n-dekanoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazyny o temperaturze topnienia 137 — 139°C (rozkład).

Przykład XVII. Sporządza się zawiesinę 114 g aldehydu N¹-p-tolilohydrazonu N¹-(2',4'-heksadienoilo)-octowego w 300 ml etanolu. Zawiesinę tę nasycy się suchym gazowym chlorowodorem. Po kilkugodzinnym odstaniu dodaje się eteru aż do wytrącenia się osadu, a następnie ciecz pozostawia przez noc, przy ciągłym chłodzeniu, w wyniku czego następuje obfita krystalizacja. Otrzymane kryształy odsącza się i przemycza eterem, uzyskując 58 g chlorowodoru N¹-(2',4'-heksadienoilo)-N¹-p-tolilo-

hydrazyny o temperaturze topnienia 138 — 141°C (rozkład).

W analogiczny sposób z 13 g hydrazonu aldehydu N¹-(2',4'-heksadienoilo)-N¹-(p-chlorofenylo)-octo-
wego otrzymuje się 10 g chlorowodoru N¹-(2',4'-
heksadienoilo)-N¹-(p-chlorofenylo)-hydrazyny o
temperaturze topnienia 163°C (rozpad), wydajność
74% wydajności teoretycznej.

W podobny sposób z 105 g hydrazonu N¹-(2'-n-
butenoilo)-N¹-(p-metoksyfenylo)-acetaldehydu uży-
wa się 101 g chlorowodoru N¹-(2'-n-butenilo)-
N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny o temperaturze
topnienia 155 — 159°C. Wydajność 92% wydajności
teoretycznej.

W analogiczny sposób z hydrazonu N¹-(3'-chloro-
propionylo)-N¹-(p-chlorofenylo)-acetaldehydu uży-
wa się chlorowodorek N¹-(3'-chloropropionylo)-
N¹-(chlorofenylo)-hydrazyny o temperaturze top-
nienia 213 — 214°C (rozkład).

Przykład XVIII. Postępując w sposób analo-
giczny do opisanego w przykładzie XVII, z N¹-p-to-
lilohydrazonu N¹-(3'-chloropropionylo)-acetaldehydu
otrzymuje się chlorowodorek N¹-(3'-chloropropiony-
lo)-N¹-p-tolilohydrazyny o temperaturze topnienia
200 — 204°C, z N¹-fenylohydrazonu N¹-(n-heksano-
ilo)-acetaldehydu uzyskuje się chlorowodorek N¹-(n-
heksanoilo)-N¹-fenylohydrazyny o temperaturze
topnienia 125 — 130°C, z N¹-(p-tolilohydrazonu)-
N¹-(n-heksanoilo)-acetaldehydu uzyskuje się chlo-
rowodorek N¹-(n-heksanoilo)-N¹-(p-tolilohydrazyny
o temperaturze topnienia 133 — 135°C (rozkład),
z N¹-n-tolilohydrazonu N¹-(n-heksanoilo)-acetalde-
hydu uzyskuje się chlorowodorek N¹-(n-heksanoi-
lo)-N¹-n-tolilohydrazyny o temperaturze topnienia
125—129°C, z N¹-p-tolilohydrazonu N¹-acetyloace-
taldehydu uzyskuje się chlorowodorek N¹-acetylo-
N¹-tolilohydrazyny o temperaturze topnienia 177°C
(rozkład), a z hydrazonu N¹-(n-heksanoilo)-N¹-p-
metylotio-fenylo-acetaldehydu uzyskuje się chloro-
wodorek N¹-(n-heksanoilo)-N¹-(p-metylotiofenylo)-
hydrazyny o temperaturze topnienia 142—145°C.

Przykład XIX. 2,8 g chlorowodoru N¹-chloro-
acetylo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny oraz 9,3
g kwasu lewulinowego ogrzewa się mieszając w tem-
peraturze 75°C w ciągu 105 minut, po czym chłodzi,
fraktuje zimną wodą, a następnie odsącza i suszy
wytrącony osad, uzyskując 2,2 g surowych
kryształów kwasu 1-chloroacetylo-2-metylo-5-meto-
ksy-3-indoliloctowego. Surowe kryształy poddaje
się rekrytalizacji z etanolu, otrzymując czysty pro-
dukt o temperaturze topnienia 155—156°C.

W analogiczny sposób, ogrzewając odpowiedni
chlorowodorek pochodnej hydrazyny oraz pochodną
kwasu alifatycznego w temperaturze 75—80°C w
czasie 1½—2½ godzin, otrzymuje się z dobrą wy-
dajnością kwas 1-acetylo-2-metylo-5-metoksy-3-in-
doliloctowy o temperaturze topnienia 163—164°C
(rekrytalizacja z acetonu), i kwas 1-(2',4'-heksadie-
noilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o tem-
peraturze topnienia 157—160°C (rekrytalizacja z
acetonu).

Przykład XX. 4,8 g chlorowodoru N¹-acetylo-
N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny i 2,5 g kwasu
lewulinowego dodaje się do 20 ml kwasu octowego,
a następnie mieszaninę ogrzewa do temperatury

76°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2 go-
dzin przy ciągłym mieszaniu. Następnie do miesza-
niny dodaje się około 60 ml wody, odsącza i suszy
wytrącony osad, otrzymując 4,2 g kwasu 1-acetylo-
2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego, który po prze-
krytalizowaniu z acetonu daje czysty produkt o
temperaturze topnienia 163—164,5°C.

Jeżeli zamiast kwasu octowego stosuje się takie
rozpuszczalniki jak, kwas mrówkowy, kwas propio-
nowy, kwas mlekowy, kwas masłowy, cykloheksan,
n-heksan lub dwuoksan, wówczas uzyskuje się rów-
nież żądane produkty z dobrą wydajnością.

Przykład XXI. Postępując jak w przykładzie
XX, lecz stosując metanol jako rozpuszczalnik,
otrzymuje się octan 1-acetylo-2,5-dwumetylo-3-in-
dolilo metylu w postaci oleistej substancji o barwie
jasnożółtej.

Przykład XXII. 2,7 g N¹-chloroacetylo-N¹-(p-
metoksyfenylo)-hydrazyny i 1,6 g kwasu lewulin-
owego dodaje się do 30 ml lodowatego kwasu octo-
wego. Do mieszaniny dodaje się następnie około
2 ml stężonego kwasu chlorowodorowego i całość
ogrzewa do temperatury 75°C i utrzymuje w tej
temperaturze w ciągu 2 godzin, przy ciągłym mie-
szaniu. Po zakończeniu reakcji wytrącony osad od-
sącza się i suszy, otrzymując 2,3 g kwasu 1-chloro-
acetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego, któ-
ry po przekrytalizowaniu topnieje w temperaturze
155—157°C.

Przykład XXIII. 20 g chlorowodoru N¹-kro-
tonoilo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny dodaje się
do 40 g kwasu lewulinowego, a następnie miesza-
ninę podgrzewa do temperatury 78°C i utrzymuje
w tej temperaturze w ciągu 2½ godziny, przy cią-
głym mieszaniu. Po zakończeniu reakcji mieszaninę
traktuje się 200 ml zimnej wody, odsącza wytrącony
osad i ekstrahuje eterem. Po oddestylowaniu eteru
uzyskuje się kwas 1-krotonoilo-2-metylo-5-meto-
ksy-3-indoliloctowy w postaci surowych kryszta-
łów. Kryształy te przekrytalizowuje się z miesza-
niny eteru i alkoholu 85 : 15, otrzymując 7,5 g czy-
stego produktu o temperaturze topnienia 130—131°C.
Wydajność wynosi 44% wydajności teoretycznej.

Zgodnie z procesem opisanym w przykładzie
XXIII otrzymuje się następujące związki: 1-dekano-
ilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy, tempera-
tura topnienia 126°C, (rozpuszczalnik rekrytaliza-
cyjny: aceton), ester etylowy kwasu 1-krotonoilo-2-
metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego w postaci ole-
istej substancji, jak również ester etylowy 1-kaproi-
lo-2,5-dwumetylo-3-indoliloctowego w postaci
substancji oleistej.

Przykład XXIV. 20 g chlorowodoru N¹-ka-
proilo-N¹-(p-metoksyfenylo)-hydrazyny dodaje się
do 40 g kwasu lewulinowego, a następnie miesza-
ninę ogrzewa do temperatury 75°C i utrzymuje w tej
temperaturze w ciągu 2 godzin, przy ciągłym mie-
szaniu. Następnie mieszaninę traktuje się 100 ml
zimnej wody i wytrącony osad odsącza i suszy.
Uzyskuje się 13 g kwasu 1-kaproilo-2-metylo-5-meto-
ksy-3-indoliloctowego w postaci surowych kryszta-
łów, które przekrytalizowuje się z roztworu wod-
no-acetonowego, otrzymując 8,7 g czystego produk-
tu o temperaturze topnienia 140—141°C. Wydajność
wynosi 37% wydajności teoretycznej.

Przykład XXV. 17 g chlorowodoru N¹-(2',4'-heksadienoilo)-N¹-(p-metoksy-fenilo)-hydrazyny i 10 g kwasu δ -acetylowalerianowego dodaje się do 35 ml kwasu octowego, ogrzewa do temperatury 70–80°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2 godzin, przy ciągłym mieszaniu. Następnie dodaje się 150 ml zimnej wody i wytrącony osad odsącza i suszy, otrzymując 10 g kwasu γ -[1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-masłowego w postaci surowych kryształów. Surowe kryształy przekształca się z mieszaniny wody i acetonu, otrzymując 4,6 g czystego produktu o temperaturze topnienia 127–129°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: kwas β -[1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-propionowy o temperaturze topnienia 166–167°C (rozpuszczalnik rekryształizacyjny: woda–aceton), kwas 1(4'-metylopentanoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 135°C (rozpuszczalnik rekryształizacyjny: woda–aceton) i kwas 1-(4'-chlorobutyroilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 149–150°C (rozpuszczalnik rekryształizacyjny: aceton).

Przykład XXVI. 10 g chlorowodoru N¹-(n-dekanoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazyny i 9 g lewulinianu benzylu podgrzewa się mieszając w 30 ml dwuoksanu, a następnie odsącza uzyskane kryształy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a następnie przemywa zimną wodą, otrzymując oleistą substancję. Substancję tę traktuje się mieszaniną wody z acetonem i otrzymuje ester benzylowy kwasu 1-dekanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego o temperaturze topnienia 83–85°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: ester benzylowy kwasu 1-dekanoilo-5-metoksy-3-indoliloctowego w postaci substancji olejistej i ester benzylowy kwasu 1-dekanoilo-5-chloro-3-indoliloctowego w postaci substancji olejistej.

Przykład XXVII. 10 g chlorowodoru N¹-(n-oktanoilo)-m-tolilo-hydrazyny i 10 g kwasu lewulinowego podgrzewa się do temperatury 75–77°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 4 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny uzyskaną lepłą substancję rozpuszcza się w 30 ml acetonu i odsącza substancję nierozpuszczalną. Przesącz miesza się z 30 ml wody, a następnie pozostawia chłodząc na okres około 12 godzin. Powstałe kryształy odsącza się i suszy, otrzymując 6,8 g mieszaniny kwasu 1-(n-oktanoilo)-2,4-dwumetylo-3-indoliloctowego oraz kwasu 1(n-oktanoilo)-2,6-dwumetylo-3-indoliloctowego.

Przykład XXVIII. 4,7 g estru III-rzęd. butylowego kwasu 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego dodaje się do 45 g benzenu. Do mieszaniny dodaje się kwas p-toluenosulfonowy po czym całość ogrzewa pod chłodnicą zwrotną i przemywa 30 ml 10% wodnego roztworu wodorowęglanu sodu, a następnie kilkakrotnie wodą i suszy. Benzen oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym mieszaninę oczyszcza przez rekryształizację z acetonu, otrzymując kwas 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 161–162°C.

Analiza elementarna:

	C%	H%	N%
wielkości wyliczone	65,64	5,84	4,25
wielkości stwierdzone	65,53	5,62	4,41

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: kwas 1-dekanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 126°C.

Analiza elementarna:

	C%	H%	N%
wielkości wyliczone	70,80	8,32	3,75
wielkości stwierdzone	70,93	8,41	3,98

kwas 1-(4'-chlorobutyroilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 149–150°C.

Analiza elementarna:

	C%	H%	N%	Cl%
wielkości wyliczone	59,35	5,60	4,33	10,95
wielkości stwierdzone	59,00	5,60	4,22	10,23

i kwas 1-(4'-metylopentanoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 135°C.

Analiza elementarna:

	C%	H%	N%
wielkości wyliczone	68,12	7,30	4,16
wielkości stwierdzone	68,15	7,45	4,46

Przykład XXIX. 3,6 g chlorowodoru N¹-(2',4'-heksadienoilo)-N¹-(p-metoksyfenilo)-hydrazyny oraz 2,4 g kwasu acetylowalerianowego podgrzewa się do temperatury 85°C, dodaje 10 ml kwasu octowego i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 4 godzin przy ciągłym mieszaniu. Po ostudzeniu mieszaninę traktuje się zimną wodą, odsącza się powstałe kryształy i suszy je, otrzymując 3 g surowego kwasu 1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Następnie kwas przekryształizowuje się z mieszaniny wody z acetonem otrzymując czysty produkt o barwie jasnożółtej i o temperaturze topnienia 162–163°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: kwas 1-heksanoilo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 140–141°C i kwas 1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 156–157°C.

Przykład XXX. 7,5 g hydrazonu N¹-chloroacetylo-N¹-(p-metoksyfenilo)-acetaldehydu dodaje się do 50 g kwasu lewulinowego, a następnie do mieszaniny wprowadza 1,45 g bezwodnego chlorowodoru, ochładzając całość lodem. Stopniowo podnosi się temperaturę do 80°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 3 godzin. Po odstaniu przez noc mieszaninę traktuje się dużą ilością wody, otrzymując żywicowatą substancję. Substancję tę przekryształizowuje się kilkakrotnie z alkoholu i acetonu w obecności aktywnego węgla. Otrzymuje się krystaliczny kwas 1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 156–157°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki: kwas 1-acetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 162–164°C i kwas 1-(n-heksanoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 138–140°C.

Przykład XXXI. Mieszaninę 3,8 g estru III-rzęd. butylowego kwasu 1-acetylo-2-metylo-3-hydroksy-5-metoksy-2,3-dwuwodoro-3-indoliloctowego, 500 ml toluenu i 3 g kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewa się mieszając w ciągu 3 godzin w temperaturze 100° C, po czym mieszaninę przemywa się trzykrotnie wodą, oddziela warstwę organiczną i suszy ją nad bezwodnym siarczanem sodowym. Pozostałość po odparowaniu toluenu pozostawia się w szafie chłodniczej, otrzymując surowy, krystaliczny kwas 1-acetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z wodą topnieje w temperaturze 167—168° C.

Analiza elementarna:

	C%	H%	N%
obliczono	64,36	5,79	5,36
znaleziono	64,76	6,26	5,13

W analogiczny sposób otrzymuje się kwas β -[1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo] propionowy o temperaturze topnienia 166—167° C i kwas γ -[1-(2',4'-heksadienoilo)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo] masłowy o temperaturze topnienia 127—129° C.

Przykład XXXII. 2,5 g p-metoksyfenylohydrazonu lewulinianu metylu dodaje się do 50 ml lodowatego kwasu octowego. Następnie wkrapla się do mieszaniny 0,9 g chlorku acetylu, po czym mieszaninę ogrzewa się do temperatury 80° C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 3 godzin. Następnie mieszaninę traktuje się 50 ml zimnej wody i otrzymaną substancję oleistą ekstrahuje eterem, otrzymując ester metylowy kwasu 1-acetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Absorpcyjne widmo tego produktu w podczerwieni całkowicie odpowiada widmu typowego produktu, otrzymanego przez acetylowanie estru metylowego kwasu 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego.

Przykład XXXIII. Postępując jak w przykładzie XXXII, lecz stosując 1,2 g bezwodnika octowego zamiast 0,9 g chlorku acetylu, otrzymuje się także 2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctan metylu.

Przykład XXXIV. 3,7 g kwasu 1-acetylo-2-metylo-5-metoksy-2,3-dwuwodoro-3-indoliloctowego dodaje się do 100 ml benzenu, a następnie do mieszaniny wprowadza się 7,5 g czterochlorobenzochinonu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po usunięciu rozpuszczalnika przez destylację pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w acetonie, a substancję nierozpuszczalną oddziela. Następnie roztwór acetonowy suszy się, otrzymując surowe kryształy kwasu 1-acetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowego. Kryształy te przekrystalizowuje się z mieszaniny wody i acetonu, otrzymując czysty produkt o barwie jasnożółtej i temperaturze topnienia 163—164° C.

W analogiczny sposób otrzymuje się kwas 1-chloroacetylo-2-metylo-5-metoksy-3-indoliloctowy o temperaturze topnienia 156—157° C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 1-acetylo-3-indoliloalifatycznego o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy, ewentualnie

podstawiony chlórówcem, albo rodnik alkenylowy zawierający do 10 atomów węgla, R² oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R³ oznacza grupę alkoksylową zawierającą do 4 atomów węgla, grupę benzyloksylową lub hydroksylową, R⁴ oznacza niższy rodnik alkilowy, grupę alkoksylową, atom wodoru lub chlorowca, a m oznacza liczbę całkowitą 1—3, **znamienny tym**, że N¹-acylowaną pochodną fenylohydrazyny o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie albo N¹-acylowaną pochodną fenylohydrazonu o ogólnym wzorze 3, w którym R¹ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, a B oznacza resztę ketonu lub aldehydu, poddaje się reakcji z pochodną kwasu alifatycznego o wzorze ogólnym 4, w którym R², R³ i m mają wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się N¹-acylowaną pochodną fenylohydrazyny o wzorze 2, w którym R¹ i R⁴ mają znaczenie podane w zastrz. 1, otrzymaną z N¹-acylowanej pochodnej fenylohydrazonu o wzorze 3, w którym B, R¹ i R⁴ mają znaczenie podane w zastrz. 1, przez rozkład za pomocą kwasu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się N¹-acylowaną pochodną fenylohydrazyny o wzorze 2, w którym R¹ i R⁴ mają znaczenie podane w zastrz. 1, otrzymaną przez reakcję pochodnej fenylohydrazonu o wzorze 5, w którym R⁴ i B mają znaczenie podane w zastrz. 1, ze związkiem o wzorze 6, w którym R¹ ma znaczenie podane w zastrz. 1, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę estrową i następnie rozkład kwasem otrzymanej pochodnej N¹-acylowanego fenylohydrazonu o wzorze 3, w którym R¹, R⁴ i B mają wyżej podane znaczenie.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z pochodną kwasu alifatycznego o wzorze 4, w którym R², R³ i m mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się N¹-acylowaną pochodną fenylohydrazonu o wzorze 3, w którym R¹, R⁴ i B mają znaczenie podane w zastrz. 1, otrzymaną przez reakcję pochodnej fenylohydrazonu o wzorze 5, w którym R⁴ i B mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze 6, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę estrową.

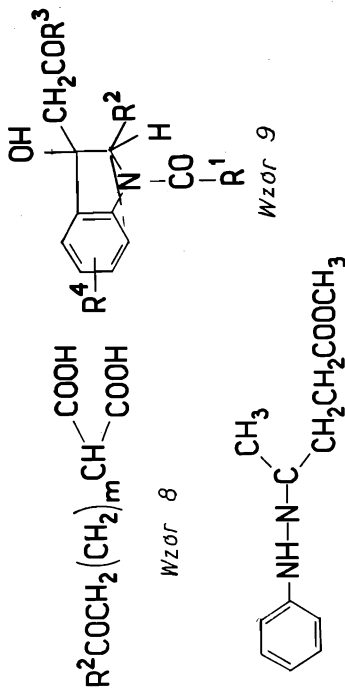
5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że pochodną fenylohydrazonu o wzorze 7, w którym R², R³, R⁴ i m mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 6, w którym R¹ ma znaczenie podane w zastrz. 1, a Y oznacza atom chlorowca lub grupę estrową.

6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że N¹-acylowaną pochodną fenylohydrazyny o wzorze 2, w którym R¹ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, lub sól tej pochodnej poddaje się reakcji z pochodną dwukarboksylowego kwasu alifatycznego o wzorze 8, w którym R² i m mają wyżej podane znaczenie, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R¹, R² i R⁴ mają znaczenie podane w zastrz. 1, R³ oznacza grupę hydroksylową, a m oznacza liczbę 1 lub 2.

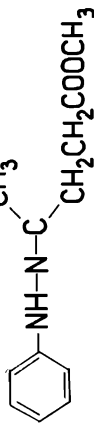
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1, w którym R¹, R², R⁴ i m mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R³ oznacza grupę

alkoksyłową, poddaje się rozkładowi, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym R^1 , R^2 , R^4 i m mają wyżej podane znaczenie, a R^3 oznacza grupę hydroksylową.

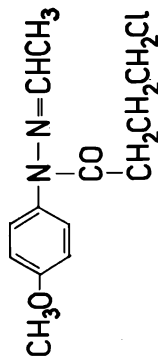
8. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna** 5 **tym**, że pochodną kwasu 1-acylo-3-hydroksy-2,3-dwuwodoro-3-indolilooctowego o wzorze 9, w któ-



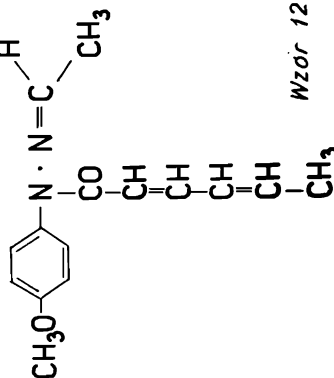
Wzór 9



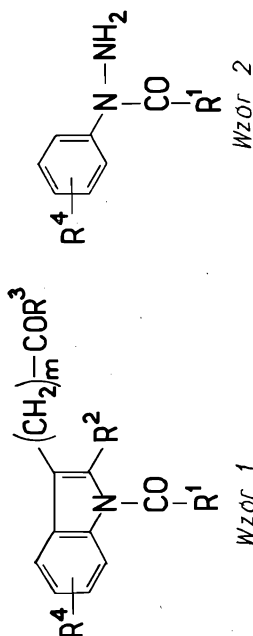
Wzór 10



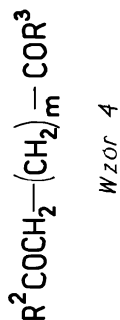
Wzór 11



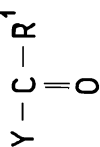
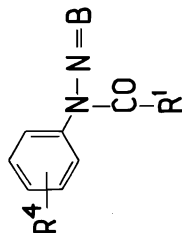
Wzór 12



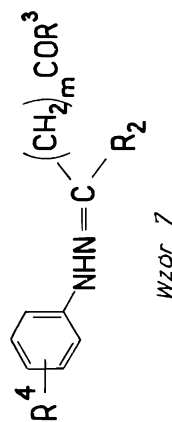
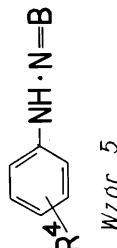
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 5



Wzór 7

