

NORGE



Utlegningskrift nr. 128402

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

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Patentsøknad nr. 168.099 Inngitt 11.5.1967
Løpedag -
Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968
Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 12.11.1973
Prioritet begjært fra: 12.5.-, 27.6.-, 30.6.-,
8.7.-, 1.8.-, 19.8.-, 15.12.-, 16.12.-, 20.12.-66, 6.1.-, 7.1.-,
16.1.-, 17.1.-, 20.1.-67 Japan, nr. 30306/66, 42039/66, 42721/66,
42723/66, 44723/66, 44724/66, 50691/66, 54673/66, 54674/66, 82480/66,
82649/66, 82650/66, 83748/66, 1351/67, 1352/67, 1499/67, 3223/67,
3224/67, 3530/67, 3531/67, 3532/67, 3962/67

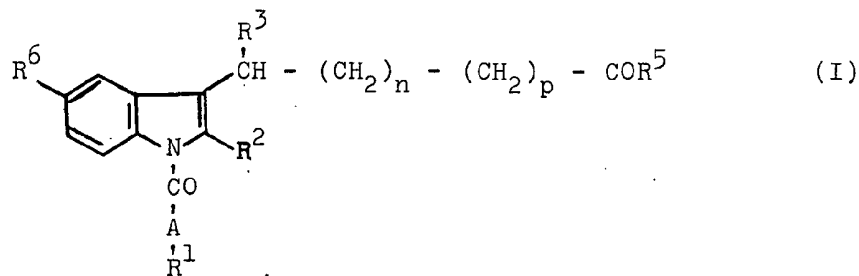
Sumitomo Chemical Company, Ltd.,
15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka, Japan.

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

Fullmektig: Mag. scient. Per Aubert.

Fremgangsmåte til fremstilling av 1-acyl-3-
indolyl-lavere alifatiske syreforbindelser.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte til fremstilling av nye 1-acyl-3-indolyl-lavere alifatiske syreforbindelser. Disse forbindelser har sterke anti-inflammatoriske, anti-pyretiske og analgetiske virkninger, og har den generelle formel:



128402

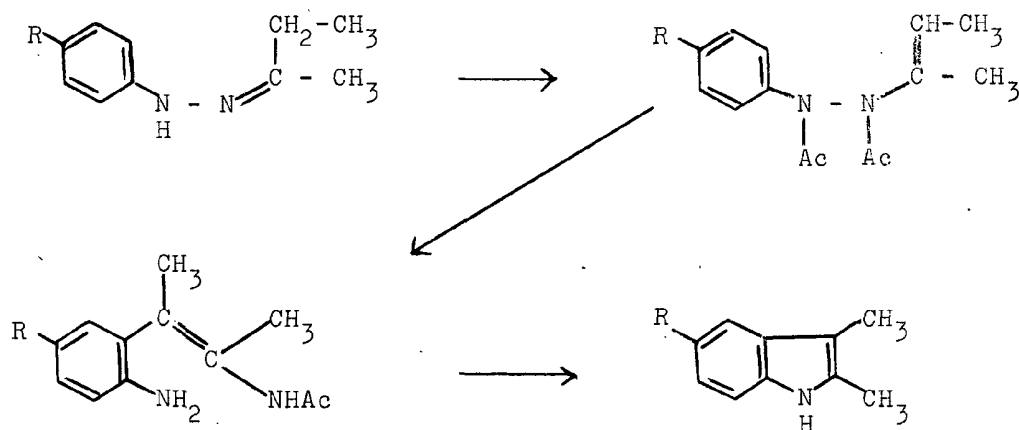
hvor R^1 er fenyl, tienyl, furyl, naftyl eller lavere-alkyl-, lavere-alkoksy-, nitro- eller halogen-substituert fenyl, R^2 og R^3 er hver hydrogen eller lavere-alkyl, R^5 er hydroksyl, alkoksy med opp til 4 karbonatomer, eller benzyloksy, R^6 er hydrogen, lavere-alkyl, lavere-alkoksy eller halogen, A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



Av de kjente og utviklede ikke-steroid anti-inflammatoriske forbindelser har 1-(p-klorbenzoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre sterkest virkning. Men den er sterkt toksisk. Det ble funnet at når man ga 10 mg/kg av denne forbindelse oralt til rotte, viste denne sterk blødning. Dessuten har alle de kjente anti-inflammatoriske forbindelser tendens til å bevirke blødning av fordøyelsesorganene, og man kjenner ikke få eksempler på et perforering av magen og innvollene 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, lav aktivitet sammenlignet med dens høye akutte toksisitet, og har derfor et meget lite terapeutisk forhold.

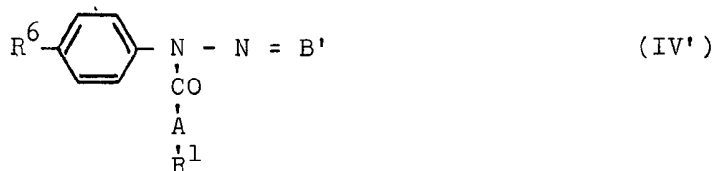
Syntese av indolderivater med acylgrupper i N-stilling er f.eks. beskrevet i Elderfield "Heterocyclic Compounds" bind 3, 1952, kapittel 1, sidene 1-247, og W.C. Sumpter og F.M. Miller: "Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems" 1954, sidene 1-69. 1-substituerte acylgrupper i 1-acyl-indol-derivater blir så lett hydrolysert av syre eller alkali at man har sett det som umulig å fremstille 1-acyl-indolderivater direkte fra de tilsvarende N^1 -acylerte fenylhydrazin-derivater 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:

128402

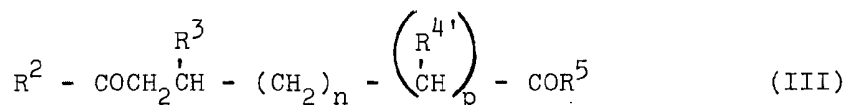


De har fremholdt at et viktig krav for indoldannelse er deacyleringen av N¹-acylgruppen i hydrazinderivatet, som er uten p-elektronpar i N¹-nitrogenatomet.

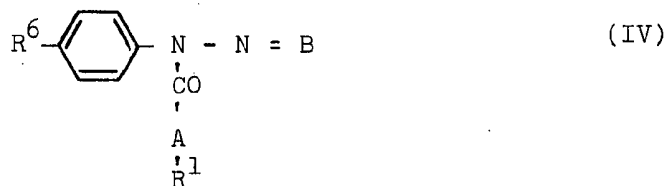
Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av de ovennevnte forbindelser med formel (I) er kjennetegnet ved at en N¹-acylert fenyldiazin eller -hydrazonforbindelse med formelen:



hvor R¹, R⁶ og A har den ovenfor angitte betydning og B' er hydrogen eller en keton- eller aldehydest, eller et syreaddisjonssalt derav, omsettes med en forbindelse med formelen:



hvor R², R³, R⁵, p og n har den ovenfor angitte betydning og hvor R^{4'} er hydrogen eller karboksy ved 50° - 200°C i nærvær av et kondensasjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av mineralsyrer zink eller kobberklorid, Grignard's reagenser og lignende, eller en hydrazonforbindelse med formelen:



128402

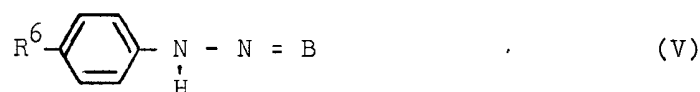
4

hvor R^1 , R^6 og A har den ovenfor angitte betydning og B er en keton- eller aldehydrest, dekomponeres i alkohol, benzen, xylen eller et lignende oppløsningsmiddel med HCl-gass eller en mineralsyre ved $0^\circ - 25^\circ\text{C}$ til en hydrazinforbindelse med formelen:



hvor R^1 , R^6 og A har den ovenfor angitte betydning, og ved at den resulterende hydrazinforbindelse eller et syreaddisjonssalt derav omsettes med en forbindelse med formelen (III) på samme måte som angitt, ovenfor, og, om ønsket, omdannelse av den oppnådde t-butylester eller benzylester av en forbindelse med formel (I) til den frie syre på i og for seg kjent måte.

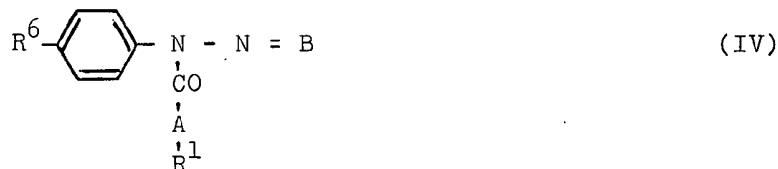
For oppnåelse av benyttede utgangsmaterialer omsettes et fenylhydrazon-derivat med formel:



hvor R^6 og B har samme betydning som ovenfor, med en forbindelse med formel:



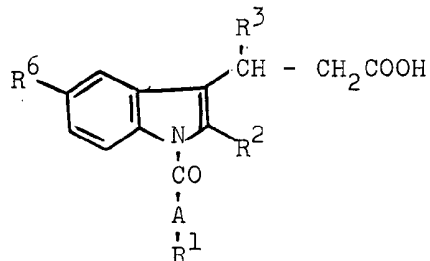
hvor R^1 og A har samme betydning som ovenfor, og Y betegner en halogen- eller ester-rest, for fremstilling av N^1 -acylert fenylhydrazon-derivat med formelen:



hvor R^1 , R^6 , A og B har den ovenfor angitte betydning.

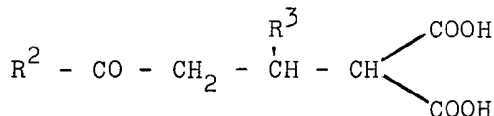
En spesielt fordelaktig fremgangsmåte for fremstilling av nye 1-acyl-3-indolyl-alifatsyre-derivater med formelen:

128402



(VII)

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, består i å omsette et N^1 -acylert fenyldiazinderivat med formel (II) med en forbindelse med formelen:

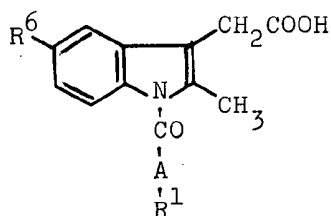


(VIII)

hvor R^2 og R^3 har samme betydning som angitt ovenfor.

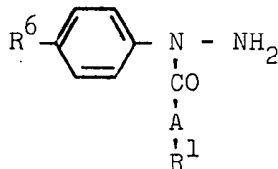
Forbindelsen med formel (VII) kan også fremstilles ved å omsette et N^1 -acylert fenyldiazinderivat med formel (IV) med en forbindelse med formel (VIII).

For fremstilling av en forbindelse med formelen:



(IX)

hvor R^1 , R^6 og A har samme betydning som angitt ovenfor, omsettes ifølge oppfinnelsen et N^1 -acylert fenyldiazinderivat med formelen:



(II)

hvor R^1 , R^6 og A har den ovenfor angitte betydning, med acetoarsyre eller 2-ketoaddipinsyre, hvilket også representerer en særlig fordelaktig metode, eller ovennevnte forbindelse med formel (IX), kan fremstilles ved å omsette et N^1 -acylert fenyldiazinderivat med formel (IV) med acetoarsyre eller 2-ketoaddipinsyre.

Nye 1-acyl-3-indolylalifatsyre-derivater med formel (I), kan fremstilles ved å omsette et fenyldiazinderivat med formelen:

$$\text{R}^6 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{NH}_2 \quad (\text{X})$$

hvori R⁶ har samme betydning som ovenfor nevnt, med en forbindelse med formel (VI) for fremstilling av N¹-acylert fenylyhydrazinforbindelsen med formel (II) og ifølge oppfinnelsen omsette den resulterende N¹-acylerte fenylyhydrazinforbindelse (II) med en alifatisk syreforbindelse med formel (III).

I henhold til foreliggende oppfinnelse fremstilles et 1-acyl-3-indolyl-alifatsyre-derivat med formel (I) ved de reaksjoner som fremgår av følgende ligninger:

$$\text{R}^6 - \text{C}_6\text{H}_4 - \underset{\text{H}}{\text{N}} - \text{N} = \text{B} + \text{R}^1 - \text{A} - \text{CO} - \text{Y} \longrightarrow$$

(V) (VI)

$$\begin{array}{c} \text{R}^6 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N} - \text{N} = \text{B} \\ | \\ \text{CO} \\ | \\ \text{A} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array} \quad (\text{IV})$$
$$\begin{array}{ccc}
 \text{R}^6 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N} - \text{N} = \text{B} & \longrightarrow & \text{R}^6 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N} - \text{NH}_2 \\
 \begin{array}{c} | \\ \text{CO} \\ | \\ \text{A} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array} & & \begin{array}{c} | \\ \text{CO} \\ | \\ \text{A} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array} \\
 \text{(IV)} & & \text{(II)}
 \end{array}$$
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^6 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N} - \text{NH}_2 + \text{R}^2\text{COCH}_2 - \overset{\text{R}^3}{\underset{|}{\text{CH}}} - (\text{CH}_2)_n - \left(\overset{\text{R}^4}{\underset{|}{\text{CH}}} \right)_p - \text{COR}^5 \\
 \begin{array}{c} | \\ \text{CO} \\ | \\ \text{A} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}
 \end{array}
 \quad (\text{III})$$
$$\longrightarrow \text{R}^6 - \text{C}_6\text{H}_3 - \text{N}(\text{CO}-\text{A}-\text{R}^1) = \text{C}(\text{R}^2) - \text{CH}(\text{R}^3) - (\text{CH}_2)_n - \left(\text{CH}(\text{R}^4) \right)_p - \text{COR}^5 \quad (\text{I})$$

I ovenstående formler har R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, B, Y, n og p samme betydninger som ovenfor angitt.

I foreliggende oppfinnelses fremgangsmåter kan forbindelsene N^1 -acylerte fenyldiazin-derivater med formel (II) og N^1 -acylerte fenyldiazon-derivater med formel (IV) syntetiseres som mellomprodukter ifølge andre fremgangsmåter enn de som er angitt heri. Slike mellomprodukter, nemlig forbindelsene (II) og (IV), er nye forbindelser.

I det følgende vil oppfinnelseens fremgangsmåte forklares videre i rekkefølge.

For det første beskrives omsetning mellom et fenyldiazon-derivat (V) og en forbindelse (VI).

Reaksjonen mellom et fenyldiazonderivat (V) og en forbindelse (VI) utføres i nærvær av en hydrogenhalogenid-akseptor. Som hydrogenhalogenid-akseptor kan man benytte et tertiært amin, f.eks. pyridin eller dimetylanilin. Disse hydrogenhalogenid-akseptorer kan samtidig benyttes som oppløsningsmiddel. Man kan også bruke inerte oppløsningsmidler som eter, benzen, toluen og tetrahydrofuran, i nærvær av ekvimolare eller større mengder av disse hydrogenhalogenid-akseptorer. Forbindelsen (VI) kan brukes som klorid, bromid, jodid eller fluorid, men kloridet er å foretrekke fra et økonomisk synspunkt. Reaksjonen foregår ved romtemperatur i mange tilfelle, og i enkelte tilfelle under 0°C for noen oppløsningsmidler. Den eksoterme reaksjon tar noen minutter eller flere timer. Etter at reaksjonen er ferdig frafiltreres det dannede hydrogenhalogenidsalt av hydrogenhalogenid-akseptoren, og filtratet konsentreres under redusert trykk, eller reaksjonsblandingen helles i vann når man benytter et vannoppløselig oppløsningsmiddel som f.eks. pyridin. Den tilsiktede N^1 -acylerte fenyldiazon utskilles som krystaller eller som en oljeaktig forbindelse. Disse stoffer kan renses med et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. en blanding av alkohol og vann.

I tilfelle en forbindelse har en relativt svak -N=C< -binding og blir benyttet som derivat (V), og også ved sterke reaksjonsbetingelser, får man direkte et N^1 -acylert fenyldiazin-derivat (II) istedenfor et N^1 -acylert fenyldiazon-derivat (IV).

De som utgangsforbindelser benyttede N^1 -acylerte diazin-derivater kan fremstilles meget enkelt direkte fra de nevnte diazon-derivater av etyl-levulinat, etyl-acetoacetat, metyl-4-metoksy-3-okso-n-butytrat.

128402

De N^1 -acylerte fenyl-hydrazon-derivater og N^1 -acylerte fenyl-hydrazin-derivater som er nye, er meget viktige forbindelser som mellomprodukter for fremstilling av meget virksomme anti-inflammatoriske preparater, analgetika og antipyretika.

I det følgende beskrives fremgangsmåten for fremstilling av N^1 -acylerte fenyl-hydrazin-derivater (II) ved dekomponering av N^1 -acylerte fenyl-hydrazon-derivater (IV).

Et N^1 -acylert fenyl-hydrazon-derivat (IV) oppløses eller suspenderes i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. alkohol, eter, benzen eller toluen. Når man benytter alkohol gir absolutt alkohol beste utbytte. Derpå absorberes over en ekvivalent tørr hydrogenkloridgass i den resulterende oppløsning eller suspensjon. Man får på denne måte HCl-saltet av N^1 -acylert fenyl-hydrazin-derivat (II) som krystaller i godt utbytte. Man kan benytte svovelsyre eller andre syrer istedenfor gassformig saltsyre. Når man benytter eter, benzen eller toluen som oppløsningsmiddel bør man tilsette en liten mengde alkohol. Reaksjonstemperaturen bør fortrinnsvis ligge på 0° - 25°C , men kan også ligge under 0°C .

Som N^1 -acylert fenyl-hydrazon-derivat (IV) kan nevnes en rekke forbindelser. F.eks. vil hydrazonene av acetaldehyd, kloral, benzaldehyd, acetal, etyl-acetoacetat og metoksy-aceton lett dekomponeres i generelle tilfelle under dannelsen av det ønskede N^1 -acylerte fenyl-hydrazin-derivat (II). Blant disse forbindelser har hydrazonet av acetaldehyd spesielt store økonomiske fordeler.

I noen tilfelle får man de nye N^1 -acylerte fenyl-hydrazin-derivater (II) direkte ved å omsette et fenyl-hydrazin-derivat (X),



hvor R^6 har samme betydning som angitt for formel (I), eller salter av disse, med en forbindelse (VI)



hvor R^1 og A har samme betydning som ovenfor angitt for formel (I), og Y betegner et halogenatom i dette tilfelle, i nærvær av et basisk reagens.

Reaksjonen utføres i et vanlig oppløsningsmiddel som benzen, toluen, xylen, eter, dioksan eller tetrahydrofuran i nærvær av et hydrogenhalogenid-tiltrekkende eller -opptagende stoff som f.eks. ter-

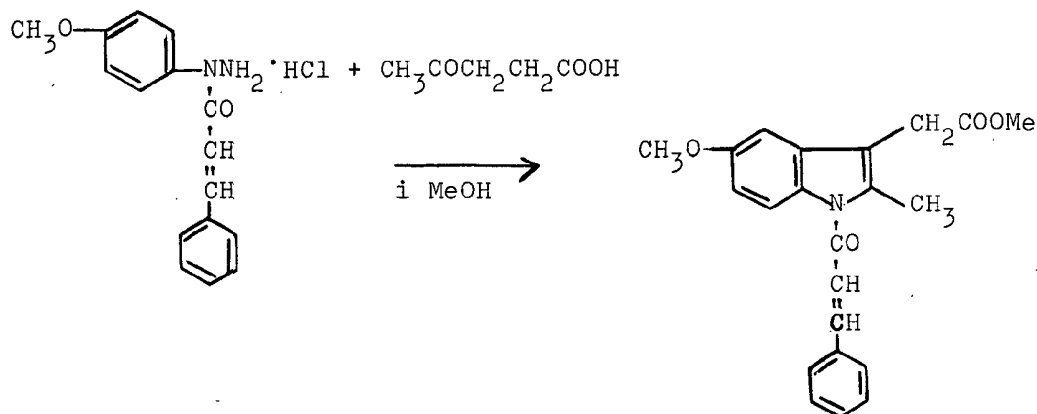
tiært amin. Som tertiært amin kan man bruke trietylamin, pyridin eller dimetylanilin, og mengden som kreves er minst den ekvimolare mengde av nevnte fenyl-hydrazin-derivat (X).

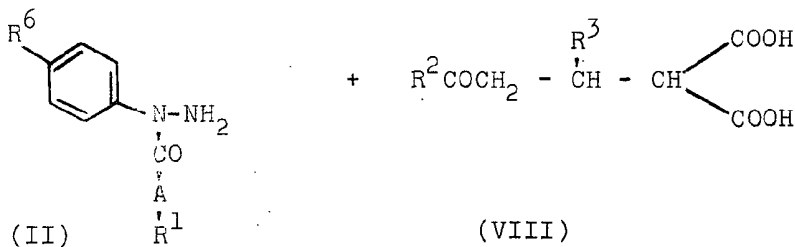
Denne reaksjon går så hurtig at forbindelsen (VI) tilsettes langsomt til fenyl-hydrazin-derivatet (X) i et egnet oppløsningsmiddel under kjøling. Det fremstilte N^1 -acylerte fenylhydrazin-derivat (II) er forurenset med et biprodukt som N^2 -acylert forbindelse eller N^2, N^2 -diacylert forbindelse, men det tilsiktede N^1 -acylerte fenylhydrazin-derivat (II) fraskilles og renses ved å fjerne biproduktene ved egnede metoder som f.eks. kolonnekromatografi. Imidlertid er det ikke nødvendig å rense den N^1 -acylerte forbindelse fordi bare den N^1 -acylerte forbindelse inngår i nedenstående reaksjon ifølge oppfinnelsen.

Derneft vil fremgangsmåten for fremstilling av et 1-acyl-3-indolyl-alifatsyre-derivat (I) ved omsetning mellom et N^1 -acylert fenyl-hydrazin-derivat (II) og et derivat av en alifatisk syre (III) beskrives.

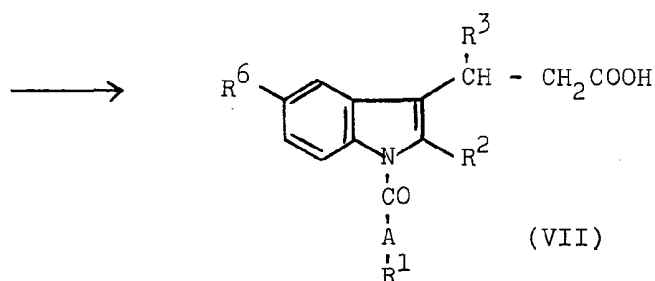
Denne reaksjon utføres ved oppvarming i nærvær av et egnet kondenseringsmiddel, eller eventuelt uten, i et organisk oppløsningsmiddel, eller eventuelt uten dette. Utbytte er meget høyt.

Reaksjonen går meget glatt uten et oppløsningsmiddel, men det er en fordel å benytte et egnet oppløsningsmiddel i mange tilfelle. Som oppløsningsmiddel er organiske syrer, f.eks. eddiksyre, maursyre, propionsyre, melkesyre, smørsyre, upolare organiske oppløsningsmidler som f.eks. cykloheksan, normal-heksan, benzen, toluen og andre organiske oppløsningsmidler som dioksan og dimetylformamid anvendbare ved ringslutningsreaksjonen. Når man bruker en alkohol som oppløsningsmiddel for denne reaksjon får man den tilsvarende ester av indol-alifatsyre. F.eks.



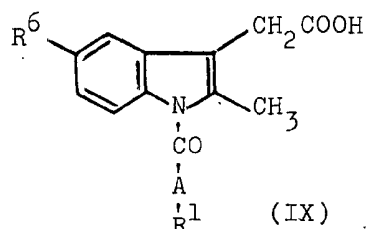


128402



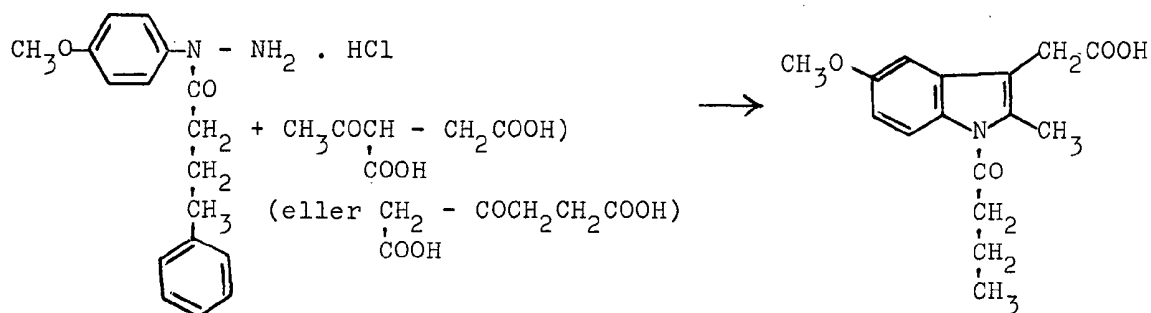
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , A og m har samme betydninger som ovenfor angitt.

Videre kan man i enkelte tilfelle fremstille 1-acyl-3-indolyl-eddiksyre-derivater med formelen:



hvor R^1 , R^6 og A har samme betydninger som angitt for formel (I), ut fra et N^1 -acyl-fenylhydrazin-derivat (II) eller salt av dette og aceto-ravsyre eller 2-ketoadipinsyre.

Et eksempel på denne metode vises nedenfor:



Videre kan man i henhold til oppfinnelsen fremstille 1-acyl-3-indolyl-alifatsyre-derivater (I) direkte fra N^1 -acylerte hydrazon-derivater (IV) i enkelte tilfelle, hvor 1-acyl-3-indolyl-alifatsyre-derivatet (I) fremstilles ved å omsette et N^1 -acylert fenylhydrazon-derivat (IV) med et alifatsyre-derivat (III) under oppvarming i nærvær av et egnet kondensasjonsmiddel, eventuelt uten, i et organisk oppløsningsmiddel eller uten et slikt.

Ifølge denne metode kan man som oppløsningsmiddel benytte

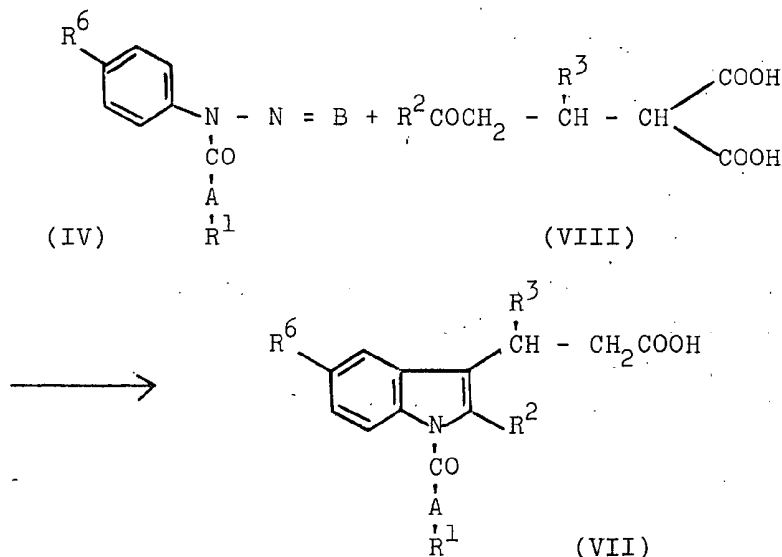
128402

syreer som maursyre, propionsyre, melkesyre og smørsyre, ikke-polare organiske oppløsningsmidler som cykloheksan, n-heksan, benzen og toluen eller en alkohol.

Reaksjonen forløper mellom 50° og 200°C , fortrinnsvis mellom 65° og 95°C .

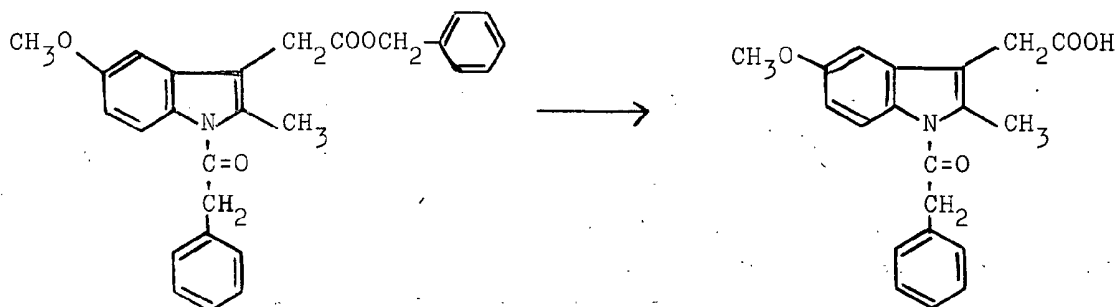
Som kondensasjonsmiddel under reaksjonen kan man benytte uorganiske syrer som saltsyre og svovelsyre, metallhalogenider som sinkklorid og kobberklorid, borfluorid og polyfosforsyre.

I dette tilfelle når R^4 er en karboksygruppe i formel (III), blir karboksygruppen dekarbonert for å gi et 1-acyl-3-indolyl-alifatisk syrederivat (VII), som vist nedenfor.



En ester slik som f.eks. en benzylester av forbindelsen med formel (I) kan omdannes til det frie syrederivat ved hydrogenering under dekomponering i nærvær av en metallkatalysator som f.eks. palladium.

Denne metode vises f.eks. ved følgende reaksjonsformel:



Hvis alkoholdelen i esterforbindelsen er tertiært butyl-alkohol, behandles esteren med en arylsulfonsyre som p-toluensulfonsyre for fremstilling av det ønskede produkt, og hvis den tertiære butylester bare smeltes ved oppvarming dekomponeres den til det ønskede frie 3-indolyl-alifatsyre-derivat.

I noen få tilfelle kan man fremstille den frie 3-indolyl-alifatsyre ved å behandle et amid av den tilsvarende 3-indolyl-alifat-syre med en passende mengde salpetersyring i et inert oppløsnings-middel.

Blant de ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilte nye 3-indolyl-alifatsyre-derivater finnes en rekke forbindelser som ikke bare oppviser utmerkede anti-inflammatoriske virkninger, men også har meget lav toksisitet.

Selv når over tusen mg/kg av disse stoffer gis oralt til rotte eller mus oppviser disse sjelden toksiske symptomer, og feces inneholder ikke blod. Allikevel 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-indolyl-eddiksyre (Indomethacin) og 1,2-difenyl-3,5-diokso-4-n-butylpyrazolidin (fenylbutazon) oppføres i nedenstående tabell.

128402

Tabell

Virkning Forbindelse	50% inhiberende dose av carra- geen-ødem i bak- poten hos rotte, per os (mg/kg)	50% letal dose for rotte, per os (mg/kg)	Terapeutisk (50% letal dose/50% inhiberende dose av carrageen-ødem)
1-(p-klorbenzoyl)- 2-metyl-5-metoksy- 3-indolyl-eddiksyre (indometazin)	7.5	15	2.0
1,2-difenyl-3,5- diokso-4-n-butyl- pyrazolidin (fenylbutazon)	320	ca. 600	ca. 1.9
1-(2'-furylakryl- oyl)-2-metyl-5- metoksy-3-indolyl- eddiksyre (ifølge oppfinnelsen)	25	> 1.000	> 40.0
1-(-fenylpropio- nyl)-2-metyl-5-met- oksy-3-indolyl- eddiksyre (ifølge oppfinnelsen)	250	> 1.500	> 6.0
Etyl-1-cinnamoyl-2- metyl-5-metoksy-3- indolyl-acetat (ifølge oppfinn- elsen)	65	> 1.500	> 23.1
1-fenylacetyl-2-metyl- 5-metoksy-3-indolyl- eddiksyre (ifølge oppfinnelsen)	210	> 1.500	> 7.1
1-cinnamoyl-2-metyl- 5-metoksy-3-indolyl- eddiksyre (ifølge oppfinnelsen)	12	> 1.500	> 125
1-(2'-thienylakryloyl)- 2-metyl-5-metoksy-3-in- dolyl-eddiksyre (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-in- dolyl-eddiksyre (ifølge oppfinnelsen)	ca. 40	> 1.500	> 37.5

Man fant at mange derivater (I) av 1-acyl-3-indolyl-alifat-syre, fremstilt i henhold til oppfinnelsen, er overlegne overfor 1-(p-klorbenzoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre (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.

De følgende eksempler er oppført for å illustrere oppfinnelsen.

Fremstilling av utgangsmaterialer:

Eksempel 1

13.8 g fenylacetylklorid ble tildryppet 13.1 g acetaldehyd- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon i 50 ml pyridin under isavkjøling. Man omrørte reaksjonsblandingen over natten under kjøling med is, og dette ble deretter hellt opp i 250 ml kaldt vann. Man fikk store mengder krystaller. De resulterende krystaller ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og oppveiet til 20 g acetaldehyd- N^1 -(fenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon med smeltepunkt 98° - 101°C .

På lignende måte som beskrevet i eksempel 1 fremstilte man de nedenstående hydrazoner.

Eksempel 2

Acetaldehyd N^1 -(β -fenylpropionyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazon, smeltepunkt 134° - 135°C .

Eksempel 3

Acetaldehyd N^1 -(p'-klorfenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazon, smeltepunkt 93° - 96°C .

Eksempel 4

Acetaldehyd N^1 -(γ -(p'-metoksyfenyl)-n-butyroyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon, smeltepunkt 96° - 98°C .

Eksempel 5

Acetaldehyd N^1 -(α -naftylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon, smeltepunkt 100° - 103°C .

Eksempel 6

Acetaldehyd N^1 -(m,p-dimetoksyfenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazon, smeltepunkt 88° - 90°C .

Eksempel 7

Acetaldehyd N^1 -cinnamoyl- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon, smeltepunkt 166° - 170°C .

128402Eksempel 8

Acetaldehyd N^1 -(α -metylcinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon, smeltepunkt 114° - 115°C .

Eksempel 9

Acetaldehyd N^1 -(p-klorcinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon, smeltepunkt 168° - 174°C .

Eksempel 10

Acetaldehyd N^1 -(p-metoksy-cinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazon, smeltepunkt 172° - 179°C .

Eksempel 11

Acetaldehyd N^1 -(p-tolylakryloyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon, smeltepunkt 169° - 172°C .

Eksempel 12

Acetaldehyd N^1 -(m-nitrocinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon, smeltepunkt 170° - 180°C .

Eksempel 13

Acetaldehyd N^1 -(β -2'-furylakryloyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazon, smeltepunkt 143° - 146°C .

Eksempel 14

20 g acetaldehyd- N^1 -cinnamoyl- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon ble suspendert i 100 ml etanol og suspensjonsblandingen ble omrørt under isavkjøling. 30 g gassformig hydrogenklorid ble absorbert i reaksjonsblandingen i løpet av 1 time under avkjøling med is. De dannede krystaller ble frafiltrert, vasket med 100 ml eter og tørket, og ga utbytte 18.5 g N^1 -cinnamoyl- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid med smeltepunkt 177°C (dekomponering).

På lignende måte som beskrevet i eksempel 14 ble nedenstående forbindelser fremstilt.

Eksempel 15

N^1 -(m-nitrocinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 165° - 170°C (dekomp.).

Eksempel 16

N^1 -cinnamoyl- N^1 -(p-tolyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 173° - 175°C (dekomp.).

Eksempel 17

N^1 -(α -fenylcinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 145° - 160°C (dekomp.).

Eksempel 18

N^1 -(β -p-tolylakryloyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 187°C (dekomp.).

Eksempel 19

N^1 -(α -metylcinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 174°C (dekomp.).

Eksempel 20

N^1 -(p-klorcinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 179°C - 182°C (dekomp.).

Eksempel 21

N^1 -(p-metoksy-cinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 178°C (dekomp.).

Eksempel 22

N^1 -(α -metyl-m-nitrocinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 168°C - 171°C (dekomp.).

Eksempel 23

N^1 -(fenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 165°C - 166°C (dekomp.).

Eksempel 24

N^1 -(β -fenylpropionyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 179°C (dekomp.).

Eksempel 25

N^1 -(p'-klorfenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 202°C - 203°C (dekomp.).

Eksempel 26

N^1 -{(p'-metoksyfenyl)-n-butyroyl}- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 166°C (dekomp.).

Eksempel 27

N^1 -(p'-nitrofenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 204°C - 205°C (dekomp.).

Eksempel 28

N^1 -(α -naftylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 173°C (dekomp.).

Eksempel 29

N^1 -fenylacetyl- N^1 -(p-metylfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 151°C - 152°C (dekomp.).

Eksempel 30

N^1 -(fenylacetyl)- N^1 -fenylhydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 145°C - 149°C (dekomp.).

128402Eksempel 31

N^1 -(fenylacetyl)- N^1 -(p-klorfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 167°C (dekomp.).

Eksempel 32

N^1 -(m,p-dimetoksyfenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt 165°C (dekomp.).

Eksempel 33

58 g acetaldehyd N^1 -(β -2'-furylakryloyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazon ble suspendert i 400 ml etanol, og suspensjonen ble omrørt under kjøling med is.

30 g gassformig hydrogenklorid ble absorbert i reaksjonsblandingen i løpet av en time.

De dannede krystaller ble frafiltrert, vasket med 100 ml eter og tørket til 35.0 g N^1 -(β -2'-furylakryloyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazin-hydroklorid med smeltepunkt 166°C (dekomp.).

På lignende måte fremstilte man N^1 -(β -2'-thienylakryloyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid.

Eksempel 34

7.7 g fenylacetylchlorid ble dråpevis tilsatt en oppløst blanding av 6.1 g p-tolylhydrazin og 5 g trietylamin i 150 ml toluen under isavkjøling.

Deretter ble reaksjonsblandingens temperatur langsomt øket til 70° til 75°C , og blandingens temperatur ble holdt på 70° - 75°C i ca. 20 minutter. Etter avkjølingen av blandingen, ble de dannede krystaller frafiltrert, filtratet ble oppkonsentrert til en oljerest som ble omkrystallisert fra en oppløsning av etanol og vann under dannelse av N^1 -fenylacetyl-p-tolylhydrazin med smeltepunkt 86° - 87°C . Det ble behandlet med etanolisk saltsyre for fremstilling av N^1 -fenylacetyl-p-tolylhydrazin-hydroklorid med smeltepunkt 151° - 152°C (dekomp.).

Eksempel 35

6.0 g cinnamoylchlorid ble dråpevis tilsatt en blanding av 8.7 g p-metoksyfenylhydrazin-hydroklorid, 10.1 g trietylamin og 200 ml toluen under avkjøling ved -5° til 0°C .

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 20° - 25°C i 1 time. Det utfelte stoff ble frafiltrert og tørr gassformig saltsyre ble innført i filtratet. Man fikk derved en stor mengde krystaller bestående av N^1 -(2',4'-cinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid. Krys-

tallene ble oppsamlet ved filtrering og vasket med 20 ml eter og tørket og ga N^1 -(2',4'-cinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid med smeltepunkt $183^{\circ} - 185^{\circ}C$.

De nedenstående forbindelser ble fremstilt på samme måte som i eksempel 35.

Eksempel 36

N^1 -(fenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt $166^{\circ} - 167^{\circ}C$ (dekom.).

Eksempel 37

N^1 -cinnamoyl- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt $179^{\circ}C$ (dekom.).

Eksempel 38

N^1 -(p'-metoksy-cinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt $178^{\circ}C$ (dekom.).

Eksempel 39

N^1 -(p-klorfenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt $202^{\circ}C$ (dekom.).

Eksempel 40

N^1 -(β -2'-furylakryloyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt $166^{\circ}C$ (dekom.).

Eksempel 41

N^1 -(β -fenylpropionyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt $179^{\circ}C$ (dekom.).

Eksempel 42

N^1 -cinnamoyl- N^1 -(m-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid, smeltepunkt $168^{\circ} - 169^{\circ}C$ (dekom.).

Fremstilling ifølge foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 43

20 g N^1 -(fenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid ble satt til 30 g levulinsyre. Blandingen ble oppvarmet ved $76^{\circ}C$ i 3 timer og hensatt ved romtemperatur over natten. Utfellingen ble oppsamlet ved filtrering vasket med vann og tørket, og man fikk råkrystaller av 1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre som ble omkrystallisert fra aceton-vann under dannelsen av 9.7 g rent stoff med smeltepunkt $141.5^{\circ} - 143^{\circ}C$.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	71.20	5.68	4.15
Funnet:	71.54	5.84	3.96

128402

Ifølge denne metode fremstilte man 1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre med omtrent samme utbytte fra en blanding av 10 g levulinsyre og 25 ml eddiksyre istedenfor 30 g levulinsyre.

Eksempel 44

En blanding av 10 g N^1 -(α -naftylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazin-hydroklorid og 20 g levulinsyre ble oppvarmet ved $75^\circ - 83^\circ C$ i $2\frac{1}{2}$ time under omrøring. Etter at reaksjonen var ferdig ble reaksjonsblandingen hellt i vann. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og omkrystallisert fra aceton-vann under dannelsen av lysegrå krystaller av 1-(α -naftylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $165.5^\circ - 166.5^\circ C$.

Mikroanalyse:

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

Eksempel 45

På samme måte som i eksempel 61 fremstilte man 1-(p-klor-fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $178^\circ C$ ut fra 10 g N^1 -(p-klorfenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid og 30 ml levulinsyre.

Mikroanalyse:

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

Eksempel 46

5 g N^1 -(p-nitrofenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazin-hydroklorid og 10 g levulinsyre ble tilsatt til 30 ml eddiksyre. Blandingen ble oppvarmet ved $90^\circ - 95^\circ C$ i 2 timer under omrøring. Deretter ble blandingen hellt opp i 150 ml vann, og det utfelte stoff oppsamlet ved filtrering vasket med vann og omkrystallisert fra dioksan under dannelsen av 1-(p-nitrofenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $207^\circ C$.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	62.82	4.75	7.33
Funnet:	63.11	4.77	7.26

Eksempel 47

På samme måte som i eksempel 44 fremstilte man 1- γ -p-metoksy-

128402

fenyl-n-butyroyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 163°C ut fra N^1 -(γ -p-metoksyfenyl-n-butyroyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazin-sulfat og levulinsyre.

Eksempel 48

På samme måte som i eksempel 44 fremstilte man 1-(m,p-dimetoksyfenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $169^{\circ} - 170^{\circ}\text{C}$ ut fra N^1 -(m,p-dimetoksyfenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)-hydrazin-hydroklorid og levulinsyre.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	66.49	5.83	3.55
Funnet:	66.46	5.93	3.41

Eksempel 49

På analog måte til eksempel 44 fremstilte man 1-(β -fenyl-n-propionyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $163^{\circ} - 164^{\circ}\text{C}$ ut fra N^1 -(β -fenyl-n-propionyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid og levulinsyre.

Mikroanalyse:

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

Eksempel 50

30 g N^1 -cinnamoyl- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid ble tilsatt til 50 g levulinsyre, og blandingen ble oppvarmet ved 75°C i 2 timer under omrøring. Deretter ble reaksjonsblandingen hellt opp i 200 ml vann under kraftig omrøring, de resulterende krystaller oppsamlet ved filtrering, tørket til 34 g råkrystaller bestående av 1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $158^{\circ} - 160^{\circ}\text{C}$, som ble omkrystallisert to ganger fra aceton. Smeltepunktet ble da hevet til $164^{\circ} - 165^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 51

På samme måte som i eksempel 50 fremstilte man 1-(β -p-tolylakryloyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 195°C , ved omsetning av N^1 -(β -p-tolylakryloyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid med levulinsyre.

Eksempel 52

På samme måte som i eksempel 50 fremstilte man 1-(p-klor-cinnamoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $220^{\circ} -$

128402

- 221°C, ut fra N¹-(p-klorcinnamoyl)-N¹-(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid med levulinsyre.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Beregnet:	65.71	4.69	3.65	9.26
Funnet:	65.46	4.64	3.56	8.93

Eksempel 53

Ved samme metode som i eksempel 50 fremstilte man 1-(α-metylcinnamoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 153.5° - 154.5°C ved å omsette N¹-(α-metylcinnamoyl)-N¹-(p-metoksyfenyl)-hydrazin-hydroklorid med levulinsyre.

Eksempel 54

På samme måte som i eksempel 50 ble 1-[β-(2-thienyl)akryloyl]-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 136° - 137°C, fremstilt ved omsetning av N¹-β-(2-thienyl)akryloyl-N¹-(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid med levulinsyre.

Eksempel 55

På samme måte som i eksempel 50 ble α-(1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl)-propionsyre, smeltepunkt 154° - 156°C, fremstilt ved omsetning av N¹-cinnamoyl-N¹-(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid med levulinsyre.

Eksempel 56

20 g N¹-cinnamoyl-N¹-(p-metoksyfenyl)-hydrazin-hydroklorid og 12 g γ-acetyl-n-smørsyre ble tilsatt 30 ml eddiksyre, og blandingen omrørt ved 75°C i 2 timer. Etter fullført reaksjon ble reaksjonsblandingens hensatt til kjøling, hellt opp i 155 ml vann og det utfelte stoff oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket til 18 g råkrystaller av β-(1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl)propionsyre, smeltepunkt 182° - 186°C. Råproduktet ble omkrystallisert fra acetonvann til 9.3 g av det rene produkt, hvorved smeltepunktet ble hevet til 189° - 190°C.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	72.71	5.83	3.58
Funnet:	72.59	5.96	3.43

Eksempel 57

På samme måte som i eksempel 56 fremstilte man γ-(1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl)smørsyre, smeltepunkt 125° - 126°C,

ved å omsette N^1 -cinnamoyl- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid og δ -acetyl-n-valeriansyre.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	73.19	6.14	3.71
Funnet:	73.23	6.14	3.61

Eksempel 58

På samme måte som i eksempel 56 fremstilte man gule nålkrystaller av 1-(m-nitrocinnamoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 203° - 204°C ved omsetning av N^1 -(m-nitrocinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid og levulinsyre.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	63.94	4.60	7.10
Funnet:	63.98	4.66	7.01

Eksempel 59

5 g N^1 -(β -2'-furylakryloyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid ble satt til 15 g levulinsyre, og blandingen omrørt ved 75° - 80°C i 2 timer. Deretter ble den hensatt til kjøling og hellt opp i iskaldt vann. Den resulterende brune utfelling ble oppsamlet ved filtrering og vasket grundig med vann. Vaskevæsken og utfellingene ble slått sammen og man tilsatte eter, rystet eteren ut og fraskilte eterlaget. Den samme fremgangsmåte ble gjentatt en rekke ganger og hvert etersjikt ble slått sammen med det første, tørket over vannfri natriumsulfat og oppkonsentrert til oljeaktig residuum som ble omkrystallisert fra metanol 2 ganger og ga 3 g gule krystaller av 1-(β -2'-furylakryloyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre med smeltepunkt 163.5° - 165°C .

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	67.26	5.01	4.13
Funnet:	67.26	5.13	3.94

Eksempel 60

10 g N^1 -cinnamoyl- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid og 20 g α -metyl-levulinsyre ble tilsatt til 10 ml eddiksyre, og blandingen ble omrørt ved 80°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble hensatt til kjøling og hellt opp i vann under dannelse av en oljeaktig masse som ble vasket grundig med vann og eksyrahert med 3 ganger 100 ml eter.

128402

Hvert etersjikt ble slått sammen med det første og tørket over vannfri natriumsulfat, eteren ble fjernet ved destillering og den gjenværende rest oppløst i etylacetat og kolonnekromatografert på nøytralisert aktiv aluminiumoksyd for fremstilling av krystaller av α -(1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl)propionsyre. Omkrystallisasjon fra acetonvann ga lysegule krystaller av det rene stoff med smeltepunkt 154.5° - 155.5°C .

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	72.73	5.79	3.86
Funnet:	72.97	5.70	3.92

Eksempel 61

På lignende måte som i eksempel 56 fremstilte man 1-(p-metoksy-cinnamoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 193° - 195°C ut fra N^1 -(p-metoksy-cinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazinhydroklorid og levulinsyre.

Mikroanalyse:

	C (%)	H (%)	N (%)
Beregnet:	70.68	5.72	3.90
Funnet:	69.97	5.68	3.79

Eksempel 62

På samme måte som i eksempel 50 fremstilte man etyl-1-cinnamoyl-2,5-dimetyl-3-indolyl-acetat, smeltepunkt 198° - 200°C ut fra N^1 -cinnamoyl- N^1 -(p-tolyl)hydrazinhydroklorid og etyl-levulinat.

Eksempel 63

På samme måte som i eksempel 50 fremstilte man 1- α -fenyl-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre med smeltepunkt 164° - 165°C ut fra N^1 - α -fenyl-cinnamoyl- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazinhydroklorid og levulinsyre.

Eksempel 64

På samme måte som i eksempel 50 fremstilte man 1-fenylacetyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 137° - 139°C ut fra N^1 -fenylacetyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazinhydroklorid og levulinsyre.

Eksempel 65

På samme måte som i eksempel 50 fremstilte man 1-(p-klor-cinnamoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 220° - 221°C ut fra N^1 -(p-klorcinnamoyl)- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazinhydroklorid og levulinsyre.

Eksempel 66

En blanding av 4.0 g N¹-cinnamoyl-N¹-(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid og 2.4 g acetonylmalonsyre ble oppvarmet i 10 ml eddiksyre ved 85°C i 4 timer under omrøring. Deretter ble reaksjonsblandingen hensatt til kjøling og hellt i 25 ml kaldt vann under dannelsen av krystaller. Disse ble oppsamlet ved filtrering og tørket til et råprodukt bestående av 1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyleddiksyre. Omkrystallisering fra aceton-vann ga fine hvite nålkrystaller med smeltepunkt 164° - 165°C.

På samme måte som i eksempel 66 ble de følgende forbindelser fremstilt:

Eksempel 67

1-fenylacetat-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 141.5° - 143°C.

Eksempel 68

1-(α-naftylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 165.5° - 166.5°C.

Eksempel 69

En blanding av 3.6 g N¹-(fenylacetyl)-N¹-(p-metoksyfenyl)-hydrazin-hydroklorid og 2.4 g aceto-*rac*syre ble oppvarmet i 10 ml eddiksyre ved 85°C i 4 timer under omrøring. Deretter ble blandingen hensatt til kjøling og hellt opp i 25 ml kaldt vann. De dannede krystaller ble oppsamlet ved filtrering og tørket til et råprodukt av 1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre. Omkrystallisering fra aceton-vann ga hvite nålkrystaller med smeltepunkt 142° - 143°C.

Ved denne metode fikk man det samme stoff ved å bruke 2-keto-adipinsyre istedenfor aceto-*rac*syre.

Eksempel 70

På samme måte som i eksempel 69 fremstilte man 1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 164° - 165°C ut fra N¹-(p-metoksyfenyl)hydrazin-hydroklorid og aceto-*rac*syre.

Eksempel 71

4.8 g t-butyl-1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-acetat ble tilsatt 40 ml benzen, og deretter en liten mengde p-toluen-sulfonsyre. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløp for å fullende reaksjonen. Etter oppvarming ble blandingen hensatt ved romtemperatur. Etter kjøling ble blandingen vasket 2 ganger med 60 ml

128402

vann og tørket. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon og den resulterende rest rensert og krystallisert fra aceton og omkrystallisert fra aceton-vann for fremstilling av 1-(fenylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $138^{\circ} - 139^{\circ}\text{C}$.

På samme måte som i eksempel 71 ble de følgende forbindelser fremstilt.

Eksempel 72

1-(α -naftylacetyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $165^{\circ} - 167^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 73

1-(β -(p-tolyl)akryloyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $195^{\circ} - 196^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 74

1-(p-klorcinnamoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $220^{\circ} - 221^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 75

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

Eksempel 76

1-(β -2'-furylakryloyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $163^{\circ} - 165^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 77

α -(1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl)propionsyre, smeltepunkt $154^{\circ} - 156^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 78

1-(p-metoksy-cinnamoyl)-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt $193^{\circ} - 195^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 79

1-cinnamoyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 164°C .

Eksempel 80

7.6 g acetaldehyd- N^1 -fenylacetyl- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon ble tilsatt til 30 g levulinsyre inneholdende 1 g hydrogenklorid, og blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 3 timer. Deretter ble den hensatt til kjøling og hellt opp i 200 ml vann. Det faste utfelte stoff ble oppsamlet ved filtrering og kolonnekromatografert på silikagel ved å bruke etylacetat som fremkallingsforbindelse, og deretter omkrystallisert fra aceton-vann til hvite nålformede krystaller av 1-fenylacetyl-

128402

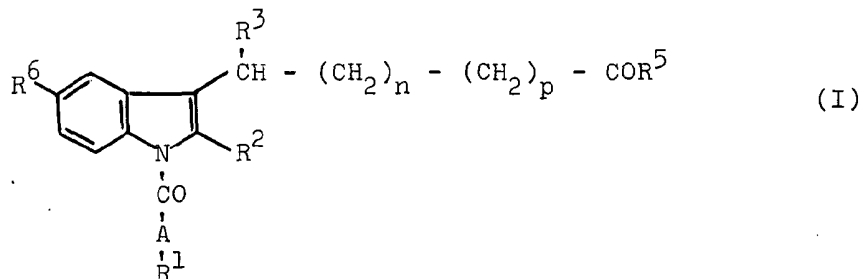
-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 139° - 142°C .

Eksempel 81

1.7 g acetomalonsyre og 2.6 g acetaldehyd N^1 -fenylacetyl- N^1 -(p-metoksyfenyl)hydrazon ble tilsatt til 20 ml eddiksyre inneholdende 0.37 g tørket hydrogenklorid, og blandingen ble omrørt ved 95°C i 4 timer. Deretter ble den hensatt til kjøling og hellt opp i kaldt vann, hvorefter benzen ble tilsatt. Blandingen ble rystet grundig og benzen-sjiktet ble fraskilt, tørket med vannfri natriumsulfat og oppkonsentrert ved destillering. Det resulterende faste stoff ble oppløst i eddiksyre, og oppløsningen ble kolonnekromatografert på silikagel og omkrystallisert fra aceton-vann for fremstilling av 1-fenylacetyl-2-metyl-5-metoksy-3-indolyl-eddiksyre, smeltepunkt 140° - 142°C .

P a t e n t k r a v

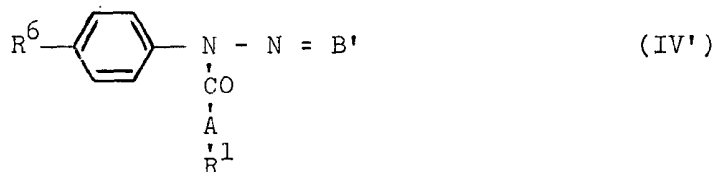
1. Fremgangsmåte til fremstilling av substituerte 1-acyl-3-indolyl-lavere alifatiske syreforbindelser med den generelle formel:



hvor R^1 er fenyl, thienyl, furyl, naftyl eller lavere alkyl-, lavere-alkoksy-, nitro- eller halogen-substituert fenyl; R^2 og R^3 er hver hydrogen eller lavere alkyl; R^5 er hydroksyl, alkoksy med opp til 4 karbonatomer eller benzyloksy; R^6 er hydrogen, lavere-alkyl, lavere-alkoksy eller halogen; A er $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ eller $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{CH}-$; og n og p er 0 eller 1,



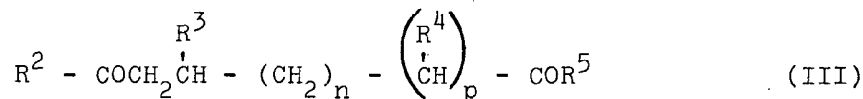
k a r a k t e r i s e r t ved at en N^1 -acylert fenylhydrazin- eller hydrazonforbindelse med formelen:



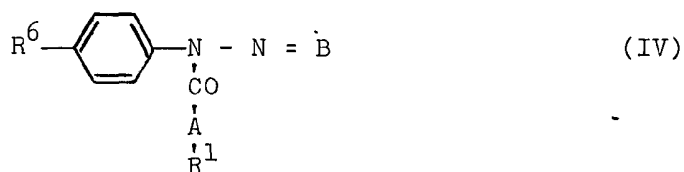
hvor R^1 , R^6 og A har den ovenfor angitte betydning, og B' er H_2 eller

128402

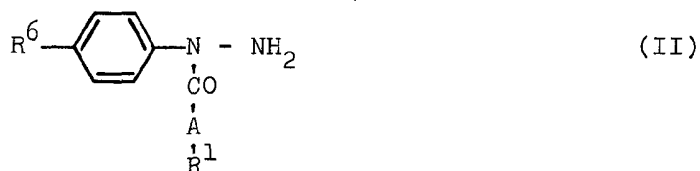
en keton- eller aldehydrest, eller et syreaddisjonssalt derav, omsettes med en forbindelse med formelen:



hvor R^2 , R^3 , R^5 , p og n har den ovenfor angitte betydning, og R^4 er hydrogen eller karboksy, ved $50^\circ - 200^\circ C$ i nærvær av et kondensasjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av mineralsyrer, sink eller kobberklorid, Grignard's reagenser og lignende, eller en hydrazoneforbindelse med formelen:

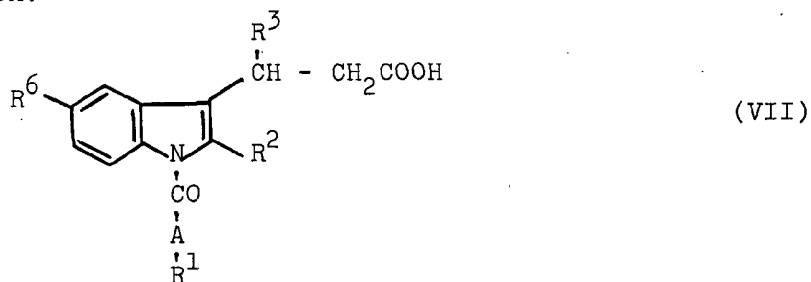


hvor R^1 , R^6 og A har den ovenfor angitte betydning og B er en keton- eller aldehydrest, dekomponeres i alkohol, benzen, xylen eller et lignende oppløsningsmiddel med HCl -gass eller en mineralsyre ved $0^\circ - 25^\circ C$ til en hydrazinforbindelse med formelen:



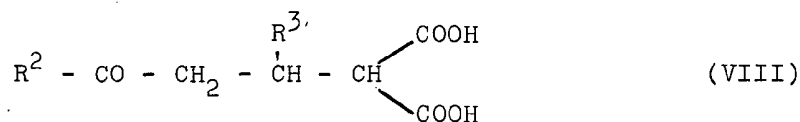
hvor R^1 , R^6 og A har den ovenfor angitte betydning, og ved at den resulterende hydrazinforbindelse eller et syreaddisjonssalt derav omsettes med en forbindelse med formelen (III) på samme måte som angitt ovenfor, og, om ønsket, omdannelse av den oppnådde *t*-butylester eller benzylester av en forbindelse med formel (I) til den frie syre på i og for seg kjent måte.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, til fremstilling av en forbindelse med formelen:



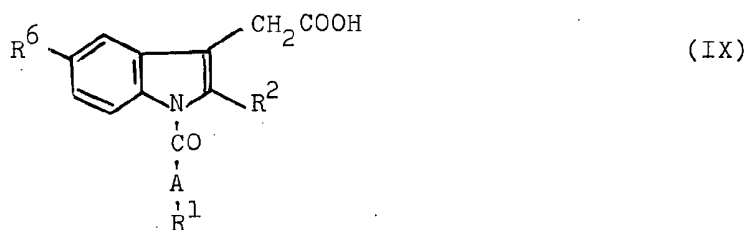
128402

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^6 og A har den ovenfor angitte betydning, k a r a k-
t e r i s e r t v e d at en forbindelse med formelen (II) eller
(IV) omsettes med en forbindelse med formelen:



hvor R^2 og R^3 har den ovenfor angitte betydning, ved $50^\circ - 200^\circ C$ i
nærvær av et kondensasjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av mine-
ralsyrer, sink eller kobberklorid, Grignard's reagenser og lignende.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, til fremstilling av en forbind-
else med formelen:



hvor R^1 , R^6 og A har den ovenfor angitte betydning, k a r a k t e-
r i s e r t v e d at en forbindelse med formel (II) eller (IV) om-
settes med acetoarvtsyre eller 2-ketoadipinsyre ved $50^\circ - 200^\circ C$ i nær-
vær av et kondensasjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av mineral-
syre, sink eller kobberklorid, Grignard's reagenser og lignende.

Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 111.007

Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 151809, 151637