

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196445
(11) (B2)



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

- (22) Přihlášeno 25 08 71
(21) [PV 6083-71]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 26 08 70
(75198), od 27 08 70 (75818),
od 03 10 70 (86964), od 09 12 70
(109768, 109769, 109771), od 15 02 71
(6887) a od 16 02 71 (7492)
Japonsko
(40) Zveřejněno 31 07 79
(45) Vydáno 15 03 83

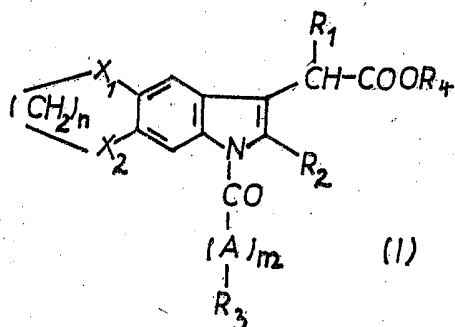
(51) Int. Cl.³
C 07 D 209/00

(72) (73)
Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

KIMURA MICHIO, MINOO-SHI,
INABA SHIGEHO, TAKARAZUKA-SHI a
YAMAMOTO HISAO, NISHINOMIYA-SHI (Japonsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů kyseliny indolyloctové a jejich soli

Vynález se týká způsobu výroby nových
derivátů kyseliny indolyloctové obecného
vzorce I,



ve kterém

X1 a X2 znamenají jednotlivě atom kyslíku nebo metylenskupinu,

A znamená alkylen s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkenylem s 1 až 5 atomy uhlíku, popřípadě tyto skupiny substituované atomem halogenu nebo fenylovou skupinou,

m je 0 nebo 1,

n je 1 nebo 2,

R1 a R2 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu mající 1 až 4 atomy uhlíku,

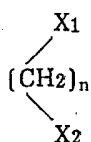
2

R3 znamená alkylovou skupinu mající 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthio skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, kyanoskupinou, methylenedioxy skupinou, ethylenedioxy skupinou nebo atomem halogenu, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, popř. s přikondenzovaným benzenovým kruhem a popř. substituovaný atomem halogenu, alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylem, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku substituovaný uvedenou alicyklickou skupinou, nebo nasycenou nebo nenasyčenou 5 nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, obsahující atom kyslíku, síry nebo dusíku, popřípadě substituovanou methylem, ethylem nebo atomem halogenu.

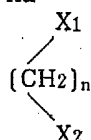
R4 znamená alkylovou skupinu mající 1 až 4 atomy uhlíku, nebo atom vodíku, nebo radikál M značící alkalický kov nebo kov alkalické zeminy nebo anorganickou nebo organickou bázi tvořící s karboxylovou kyselinou sál.

Pojem „halogen“ zahrnuje chlor, brom, jod, fluor; pojem „alkyl“ zahrnuje uhlovodíkový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem, například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl a podobné.

Vhodnou skupinou obecného vzorce



ve sloučeninách výše uvedeného obecného vzorce I může být například methylenedioxy-, ethylenedioxy-, ethylenoxy-, trimethylenoxy-, trimethylen- nebo tetramethylen skupina. Výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých n jest 1. Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, kde skupina



představuje methylenedioxy- nebo trimethylen skupinu.

V případě, že R_3 je fenylová skupina, může být dále substituována na jádru uhlovodíkovými zbytky anebo funkčními substituenty. Vhodnými uhlovodíkovými zbytky jsou takové, které obsahují nejvýše 4 atomy uhlíku, například nižší alkyl, jako methyl, ethyl, isopropyl, terc.butyl a podobné, alkoxy skupina, například methoxy-, ethoxy-, isopropoxy-, alyloxy skupina a podobné, alkylthio skupina, například methylthio-, ethylthio- nebo propylthio skupina, nitro skupina, kyanoskupina, methylenedioxy skupina, ethylenedioxy skupina, anebo halogen, například chlor, brom, fluor nebo jod. U významných sloučenin podle vynálezu je zbytkem R_3 fenyl a funkční substituent je v para poloze aromatického kruhu.

Nasycenou nebo nenasyčenou mono- nebo poly-allylickou skupinou, představovanou substituentem R_3 , může být například cykloalkyl skupina, cykloalkenyl skupina, cykloalkyl skupina s přikondenzovaným benzenovým kruhem. Alicyklická skupina může být dále substituována v alicyklickém a/nebo benzenovém kruhu minimálně jedním substituentem. Tímto substituentem může být halogen, například chlor, brom nebo fluor, alkyl skupina, například methyl-, ethyl-, isopropyl- nebo terc.butyl skupinu, nebo fenyl. Cykloalkyl skupinou může být například cyklopropyl-, cyklobutyl-, cyklopentyl-, cyklohexyl-, 2-methylcyklopropyl-, 3-methylcyklopentyl-, 2-methylcyklopentyl-, 1-fenyl-1-cyklopentyl anebo dimethylcyklopropyl skupina. Cykloalkenyl skupinou může být například cyklohexenyl-, cyklopentenyl-, tetrahydro-m-tolyl-, tetrahydro-p-tolyl-, cyklopentadienyl- anebo cyklohexadienyl skupina. Alicyklickou skupinou s přikondenzovaným benzenovým kruhem může být například indanyl-, tetrahydro-naftyl-, 1-methylindanyl-, indenyl-, methylindenyl- nebo dihydronaftyl skupina. Alkylem substituovaným alicyklickou skupinou může být například cyklohexenylmethyl-, 3-

-methyl-cyklohexenylmethyl-, indenylmethyl-, 1-(2'-indenyl)ethyl- anebo 1-(3'-indenyl)ethyl skupina.

Heterocyklickým zbytkem, představovaným substituentem R_3 , může být například nasycený i nenasyčený heterocyklický zbytek tvořený pěti- a šestičlenným heterocyklickým kruhem obsahujícím atom kyslíku, síry nebo dusíku. Uvedeným heterocyklickým zbytkem může být například furyl, thienyl, pyrrol, thiazol, thiadiazol, pyrazin, pyrid, pyrazolidin, pyridazin, pyrazol, imidazol, oxazol, pyrimidin nebo isoxazol. Zmíněné heterocyklické zbytky mohou být dále na jádře substituované methylem, ethylem nebo halogenem.

Mezi novými deriváty 3-indolyloctové kyseliny podle vynálezu jsou četné významné sloučeniny, které mají vynikající protizánětlivou účinnost při nízké toxicitě. Tak například

kyselina 1-(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-5,6-methylenedioxy-3-indolyloctová,

kyselina 1-(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-6,7-dihydrofuro[2,3-f]-3-indolyloctová,

kyselina 1-(p-fluorbenzoyl)-2-methyl-5,6-methylenedioxy-3-indolyloctová a

kyselina 1-cinnamoyl-2-methyl-5,6-methylenedioxy-3-indolyloctová

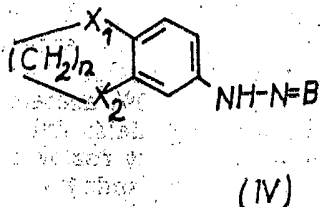
vykazují významný inhibiční účinek vůči karcinogénem vyvolanému edému u kryš; ED₅₀ pro uvedené sloučeniny jsou 17 mg/kg, 45 mg/kg, 14 mg/kg a 25 mg/kg.

V protikladu k výše uvedeným datům mají mnohé sloučeniny podle vynálezu nápadně nízkou toxicitu, a i když bylo kryšám nebo myším orálně podáno více než 500 mg/kg uvedených látek, neprojevovaly se toxické symptomy a zkouška na okultní krvácení ve stolici byla negativní. Protizánětlivá účinnost uvedených sloučenin je mnohem vyšší než účinnost známých sloučenin, například 1,2-difenyl-3,5-dioxo-4-n-butylpyrazolidinu (fenylbutazonu) a oxyfenbutazonu. Sloučeniny podle vynálezu mají proto značný význam pro praktické použití.

Nové kyseliny indolyloctové podle vynálezu a odpovídající soli se používají při prevenci a inhibici vzniku granulomů. Jsou cennými prostředky při léčení artritid a kožních onemocnění a dále rovněž v případech, které reagují na léčení jinými protizánětlivými látkami. Sloučeniny podle vynálezu mají dále užitečný stupeň antipyretické a analgetické účinnosti. Podávají se ve formě farmaceutických přípravků, obvykle orálně, tj. ve formě tablet nebo tobolek; vhodné dávkování závisí samozřejmě jednak na příslušné použité sloučenině, jednak na intenzitě ne-

moci, která má být léčena. Vhodná dávka látek při orálním podávání je obvykle 1,0 až 2000 mg denně, v závislosti na účinnosti jednotlivé použité sloučeniny a na citlivosti nemocného.

Podstata výroby derivátů kyseliny indolyl-octové shora uvedeného obecného vzorce I způsobem podle vynálezu je v tom, že se derivát fenyldiazinu obecného vzorce IV,



ve kterém

X₁ a X₂ n mají shora uvedený význam a B znamená skupinu



nebo chránicí systém Z, přičemž

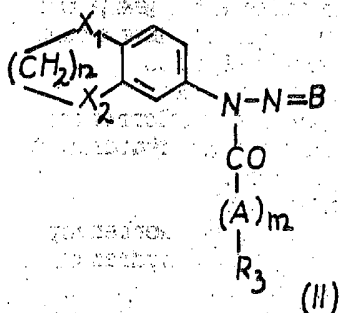
Z značí zbytek ketonu nebo aldehydu, jeden atom vodíku a jeden acylový zbytek karboxylové kyseliny s 1 až 11 atomy uhlíku, anebo jeden atom vodíku a jeden sulfonový radikál, uvede v reakci s halogenidem kyseliny obecného vzorce V,



ve kterém

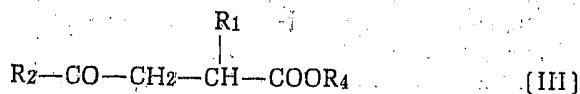
A, R₃, m mají shora uvedený význam a

Hal je halogen, v prostředí rozpouštědla a akceptoru halogenvodíku, a získaný N-acylovaný derivát fenyldiazinu obecného vzorce II,



ve kterém

X₁, X₂, A, m, n, R₃ a B mají shora uvedený význam, se nechá reagovat s derivátem alifatické kyseliny obecného vzorce III,



ve kterém

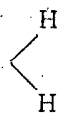
R₁, R₂ a R₄ mají shora uvedený význam.

Ve vzorcích II, II-a a II-b představuje chrá-

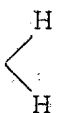
nicí systém Z skupinu nebo skupiny, které se dají snadno odstranit obvyklými, v literatuře dobře popsány postupy. Systém Z, vhodný pro účely tohoto vynálezu, je například zbytek ketonu nebo aldehydu, jeden atom vodíku a jeden acylový zbytek karboxylové kyseliny, anebo jeden atom vodíku a jeden sulfonový radikál.

Použitý zbytek ketonu nebo aldehydu není zvláště kritický a dají se použít libovolně zmíněné zbytky. Vhodnými zbytky jsou například zbytky odvozené od acetaldehydu, chloralu, benzaldehydu, acetalu, octoetanu ethylátého, methoxyacetonu, difenylketonu a podobných. Jak je odborníkům zřejmé, dá se rovněž použít i jiných zbytků ketonů nebo aldehydů. Podle vynálezu se dá použít acylového zbytku karboxylové kyseliny obsahující méně než dvanáct atomů uhlíku; uvedený acylový zbytek může mít přímou, rozvětvenou, cyklickou nebo cyklicko-alifatickou strukturu řetězce; může být nasycený, nenasycený nebo aromatický, a popřípadě dále substituovaný funkčními skupinami, jako hydroxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, halogenem a podobnými. Vhodným acylovým zbytkem karboxylové kyseliny je například formyl, acetyl, propionyl, trifluoracetyl, benzoyl a podobné. Vhodným sulfonovým radikálem je zbytek sulfonové kyseliny, zbytek sulfonanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, nebo zbytek sulfonanu amonného.

Výchozí látky obecného vzorce (IV) se dají syntetizovat o sobě dobře známými metodami. Tak například výchozí látky obecného vzorce (IV), ve kterých B je



se dají připravit způsobem popsaným Macbethem a spol. v J. Chem. Soc. 1951, 2968. Sloučeniny obecného vzorce (IV), ve kterých B představuje systém chránicí dusík, se dají připravit z odpovídajícího derivátu fenyldiazinu obecného vzorce (IV), ve kterém B jest



chráněním jeho termiální aminoskupiny vhodným chránicím systémem pomocí obecně známé techniky. Tak například sloučeniny obecného vzorce (IV), ve kterých B je



se nechají reagovat s ketonem nebo alde-

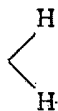
hydrem za vzniku příslušných sloučenin obecného vzorce (IV), ve kterém B je zbytek ketonu nebo zbytek aldehydu.

Sloučeniny obecného vzorce (IV) se dají převést na odpovídající N¹-acylované deriváty obecného vzorce (II) působením halogenidů kyselin obecného vzorce (V).

Halogenidem kyseliny obecného vzorce (V) může být chlorid, bromid nebo jodid; z komerčního hlediska je nejvhodnější chlorid. Reakce se provádí v rozpouštědle v přítomnosti akceptoru halogenvodíku. Vhodným akceptorem halogenvodíku je terciární amin, například pyridin, pikolin, triethylamin nebo dimethylanilin. Uvedených akceptorů halogenvodíku může být současně použito jako rozpouštědel. Jako rozpouštědel při uvedené reakci se může rovněž použít inertních rozpouštědel, jako je ether, benzen, toluen, xylen nebo tetrahydrofuran, a to v přítomnosti ekvimolárního nebo většího množství výše zmíněných akceptorů halogenvodíku. Reakce probíhá v mnohých případech při teplotě místnosti, a v některých druhích rozpouštědel dokonce při teplotě pod 0 °C. Exotermická reakce je obvykle skončena během několika minut až několika hodin.

Po skončení reakce se vzniklá halogenvodíková sůl akceptoru halogenvodíku odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku, anebo v případě, že se použije ve vodě rozpustného rozpouštědla, například pyridinu, se reakční směs nalije do vody a žádaný N¹-acylovaný derivát fenyldrazonu se vyloučí buď krystalický, nebo v olejovité formě. Získané produkty se dají čistit krystalizací z vhodného rozpouštědla.

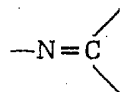
V případě, že sloučenina obecného vzorce (IV), ve kterém B je



se acyluje halogenidem kyseliny obecného vzorce (V), je reakce často doprovázena vznikem vedlejších produktů jako je N²-acylovaná sloučenina nebo N¹,N²-diacylovaná sloučenina.

Žádaný N¹-acylovaný derivát (II-a) se dá oddělit a vyčistit odstraněním vedlejších produktů vhodnou metodou, například sloupčovou chromatografií. Čištění N¹-acylované sloučeniny není však nutné, neboť v následující reakci podle vynálezu reaguje pouze N¹-acylovaný derivát.

Je-li derivátem obecného vzorce (IV) sloučenina mající poměrně slabou



vazbu, anebo za drastických reakčních podmínek, získá se přímo N¹-acylovaný derivát

fenylhydrazinu (IIa) místo N¹-acylovaného derivátu fenyldrazonu (IIb).

Sloučeniny obecného vzorce (IIa) se dají rovněž připravit ze sloučenin obecného vzorce (IIb) odstraněním chránicího systému. Uvedené odstranění chránicího systému se provede za užití konvenčních, o sobě dobře známých metod.

Výše uvedeným způsobem získaná N¹-acylovaná sloučenina se nechá reagovat s derivátem alifatické kyseliny obecného vzorce (III) za vzniku předmětného derivátu kyseliny indolyloctové obecného vzorce (I).

Uvedená reakce se provádí v přítomnosti nebo v nepřítomnosti vhodného kondenzačního činidla a v organickém rozpouštědle nebo bez rozpouštědla. Výtěžek reakce je velmi dobrý.

Reakce probíhá hladce bez přítomnosti rozpouštědla, ale v mnohých případech je výhodné použít vhodného rozpouštědla. Vhodnými rozpouštědly při uvedené cyklizační reakci jsou organické kyseliny, například kyselina octová, mravenčí, propionová, mléčná nebo máselná, dále nepolární organická rozpouštědla, například cyklohexan, n-hexan, benzen nebo toluen, a další organická rozpouštědla, jako dioxan nebo N,N-dimethylformamid. Použije-li se při reakci alkoholu jako rozpouštědla, vznikne odpovídající ester indolylalifatické kyseliny.

Reakce obvykle probíhá při teplotě v rozmezí od 50 °C do 200 °C; výhodná teplota je mezi 65 °C až 95 °C. Reakce probíhá rychle a obvykle je skončena během krátkého času, většinou během jedné až dvou hodin. V některých případech není nutná přítomnost kondenzačního činidla, ale v jeho přítomnosti se obvykle dosáhne lepších výsledků. Vhodným kondenzačním činidlem jsou anorganické kyseliny, jako kyselina chlorovodíková, sírová nebo fosforečná, halogenidy kovů, jako chlorid zinečnatý nebo měďnatý, práškovité těžké kovy, jako práškovitá měď, Grignardova činidla, fluoridy boru, kyselina polyfosforečná, nebo iontoměničové pryskyřice. Kyseliny chlorovodíkové a podobných se používá v ekvimolárním množství nebo v nadbytku, práškovité mědi a podobných činidel pouze v malém množství.

Po skončení reakce se reakční směs nechá stát v lednici (asi při 5 °C) nebo při teplotě místnosti, přičemž se vyloučí velké množství krystalického produktu.

V případě, že se z reakční směsi nevyloučí žádný krystalický produkt, zahustí se směs za sníženého tlaku anebo se ke směsi přidá přiměřené množství vody, vodné kyseliny octové nebo petroletheru; tak se získá žádaná látka, obvykle ve formě pěkných krystalů. Pro překrystalizování získaných sloučenin je obvykle vhodný ether, aceton, vodný alkohol, benzen nebo kyselina octová. Získaná krystalická látka se odfiltruje, obvykle se promyje vodným roztokem kyseliny octové, vodným ethanolem, vodou nebo petroletherem, a pak se suší. Sloučeniny po-

dle vynálezu jsou obvykle krystalické, s výjimkou esterů, které jsou někdy olejovité.

Výše popsaná rozpouštědla používaná při reakci, reakční podmínky, kondenzační činidla a rozpouštědla používaná ke krystalizaci jsou uvedena pouze pro ilustraci tohoto vynálezu, v žádném případě ho však neomezuji.

Deriváty kyseliny 1-acyl-3-indolyloctové obecného vzorce (I), ve kterém R_4 je atom vodíku, se dají převést působením báze na volnou kyselinu za mírných podmínek na odpovídající soli. Uvedeným způsobem se dají připravit soli alkalických kovů, například sodné, draselné, hlinité nebo hořečnaté soli, anebo soli kovů alkalických zemin, například barnaté nebo vápenaté soli. Soli organických aminů, jako je dimethylamin, morfolin, cholin, diethylaminoethanol, methylcyklohexylamin, histidin, arginin, lysin, thiamin, pyridoxamin nebo glukosamin, se dají připravit reakcí kyseliny s příslušnou organickou bází. Soli těžkých kovů, jako je zinek a železo, spadají rovněž do rozsahu tohoto vynálezu.

Podstata vynálezu je blíže objasněna v následujících příkladech provedení, které jsou však uvedeny pouze pro ilustraci, žádným způsobem však rozsah vynálezu neomezuji.

Příklad 1

K roztoku 13 g 3,4-methylendioxyfenylhydrazinu ve 100 ml etheru se při 0–5 °C během 20 minut přikape 4,1 g 80% acetaldehydu.

Reakční směs se míchá další 2 hodiny při 0–5 °C, pak se etherický roztok oddělí a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Ether se odpaří a zbývající odparek se předestiluje za sníženého tlaku. Získá se 11,5 g acetaldehyd-3,4-methylendioxyfenylhydrazonu o teplotě varu 113 až 115 °C (0,07 mm Hg).

IČ spektrum:

$\nu_{\max}$ 3300, 2850, 1620, 920 cm^{-1} .

Příklad 2

K roztoku 2 g acetaldehyd-3,4-methylendioxyfenylhydrazonu ve směsi 2 g pyridinu a 50 ml etheru se při 0–5 °C přikape 1,96 g p-chlorbenzoylchloridu.

Reakční směs se míchá 2 hodiny při 0–5 stupních Celsia a pak 5 hodin při teplotě místnosti a poté se nalije do vody.

Získaný reakční produkt poskytne po překrystalizování z ethanolu 3 g acetaldehyd-N¹-(p-chlorbenzoyl)-3,4-methylendioxyfenylhydrazonu o teplotě tání 143 až 145 °C.

Infračervené absorpční spektrum:

$\nu_{\max}$ 1640, 1620, 1580 cm^{-1} .

Podobným způsobem, jak je popsáno v příkladu 2, se získají následující sloučeniny:

acetaldehyd-N¹-(p-fluorbenzoyl)-3,4-methylendioxyfenylhydrazon,

IČ spektrum:

$\nu_{\max}$ 1660, 1620, 1600 cm^{-1} ;

acetaldehyd-N¹-cinamoyl-3,4-methylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 140–142 °C;

acetaldehyd-N¹-(3',4'-methylendioxybenzoyl)-3,4-methylendioxyfenylhydrazon,
infračervené spektrum:
 $\nu_{\max}$ 1640, 1610, 1600 cm^{-1} ;

acetaldehyd-N¹-(5'-indankarbonyl)-3,4-methylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 165–153 °C;

acetaldehyd-N¹-nikotinoyl-3,4-methylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 138–139,5 °C;

acetaldehyd-N¹-kaproyl-3,4-methylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 48–49 °C;

acetaldehyd-N¹-sorbonyl-3,4-methylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 187–189 °C;

acetaldehyd-N¹-(2-furanakryloyl)-3,4-methylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 164–166 °C;

acetaldehyd-N¹-(1'-indankarbonyl)-3,4-methylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 168–171 °C;

acetaldehyd-N¹-cyklopropankarbonyl-3,4-methylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 171–173 °C.

Příklad 3

Do roztoku 1,8 g acetaldehyd-N¹-(p-chlorbenzoyl)-3,4-methylendioxyfenylhydrazonu ve 40 ml ethanolu se při 0–3 °C uvádí 3 hodiny plynný chlorovodík a ethanol se pak oddestiluje při 20–25 °C za sníženého tlaku.

Přidáním 300 ml etheru k odparku se získá 1,99 g hydrochloridu N¹-(p-chlorbenzoyl)-3,4-methylendioxyfenylhydrazinu o t. t. 189–190 °C (za rozkladu).

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1670, 1580 cm^{-1} .

Podobným způsobem, jak je popsáno v příkladu 3, se připraví následující sloučeniny:

hydrochlorid N¹-(p-fluorbenzoyl)-3,4-methyldioxyfenylhydrazinu,

infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1600, 1670 cm⁻¹;

hydrochlorid N¹-(p-methylbenzoyl)-3,4-methyldioxyfenylhydrazinu,

infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1660, 1600 cm⁻¹;

hydrochlorid N¹-cinamoyl-3,4-methyldioxyfenylhydrazinu,
t. t. 190—191 °C;

hydrochlorid N¹-(3',4'-methylen-dioxybenzoyl)-3,4-methyldioxyfenylhydrazinu,

infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1680, 1690 cm⁻¹;

hydrochlorid N¹-(5-indankarbonyl)-3,4-methyldioxyfenylhydrazinu,
t. t. 203—204 °C;

hydrochlorid N¹-nikotinoyl-3,4-methyldioxyfenylhydrazinu,
t. t. 213—214 °C;

hydrochlorid N¹-kaproyl-3,4-methyldioxyfenylhydrazinu,
t. t. 153—155 °C;

hydrochlorid N¹-sorboyl-3,4-methyldioxyfenylhydrazinu,
t. t. 175—178 °C;

hydrochlorid N¹-(2'-furanakryloyl)-3,4-methyldioxyfenylhydrazinu,
t. t. 159,5—160,7 °C;

hydrochlorid N¹-(1'-indankarbonyl)-3,4-methyldioxyfenylhydrazinu,
t. t. 185—188 °C;

hydrochlorid N¹-cyklopropankarbo-nyl-3,4-methyldioxyfenyl-hydrazinu,
t. t. 190—193 °C.

Příklad 4

Směs 1,9 g hydrochloridu N¹-(p-chlorbenzoyl)-3,4-methyldioxyfenylhydrazinu a 20 gramů kyseliny levulové se zahřívá 1 hodinu na 55—60 °C a 3 hodiny na 80—90 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a nalije do 200 ml vody. Vyloučená látka se odfiltruje, promyje vodou a překrystalisuje dvakrát ze směsi acetonu s vodou (5:1). Získá se 1,19 g kyseliny 1-(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctové o t. t. 217—218 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1700, 1680, 1580 cm⁻¹.

Podobným způsobem, jak je popsán v příkladu 4, byly připraveny následující sloučeniny:

kyselina 1-cinamoyl-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctová,
t. t. 190—191 °C;

kyselina 1-(p-fluorbenzoyl)-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctová,
t. t. 238—240 °C;

kyselina 1-(p-methylbenzoyl)-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctová,
t. t. 204—206 °C;

kyselina 1-(3',4'-methyldioxybenzoyl)-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctová,
t. t. 198—200 °C;

kyselina 1-(5'-indankarbonyl)-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctová,
t. t. 190—192 °C;

kyselina 1-kaproyl-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctová,
t. t. 125—127 °C;

kyselina 1-sorboyl-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctová,
t. t. 177—178 °C;

kyselina 1-nikotinoyl-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctová,
t. t. 229—229,5 °C;

kyselina 1-(1'-indankarbonyl)-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctová,
t. t. 190—192 °C;

kyselina 1-cyklopropankarbonyl-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctová,
t. t. 180—183 °C;

kyselina 1-(2'-furanakryloyl)-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctová,
t. t. 160—162 °C.

Příklad 5

Do roztoku 1,2 g kyseliny 1-(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctové v 50 ml acetonu se při 0—2 °C přikape roztok 0,132 g hydroxidu sodného v 10 mililitrech vody. Reakční směs se míchá další 2 hodiny při 15—20 °C, vyloučená látka se odfiltruje a promyje třikrát 10 ml acetonu. Získá se 1,2 g 1-(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-5,6-methyldioxy-3-indolyloctanu sodného.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1680, 1560 cm⁻¹.

Příklad 6

Do roztoku 17 g 3,4-ethylendioxyfenylhydrazinu ve 100 ml etheru se při 5–10 °C, během 30 minut, přikape 11 g 80% acetaldehydu. Reakční směs se míchá další dvě hodiny při 5–10 °C, pak se etherický roztok oddělí a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Ether se odpaří a zbývající odparek se předestiluje za vakua. Získá se 15,4 g acetaldehyd-3,4-ethylendioxyfenylhydrazonu o teplotě varu 139–142 °C (0,15 mm Hg).

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 3400, 2800–3000, 1620, 1590 cm^{-1} .

Příklad 7

K roztoku 6,4 g acetaldehyd-3,4-ethylendioxyfenylhydrazonu ve směsi 3,9 g pyridinu a 50 ml etheru se při 0–5 °C přikape 5,2 g p-methylbenzoylchloridu. Získaná reakční směs se míchá 2 hodiny při 0–5 °C a 5 hodin při teplotě místnosti a pak se nalije do vody.

Získaný surový produkt poskytne po překrystalování z ethanolu 5,8 g acetaldehyd-N¹-(p-methylbenzoyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazonu o t. t. 121–122,9 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1650, 1620 cm^{-1} .

Podobným způsobem, jak je popsáno v příkladu 7, byly připraveny následující sloučeniny:

acetaldehyd-N¹-(p-chlorbenzoyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 184–187 °C;

acetaldehyd-N¹-cinamoyl-3,4-ethylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 135–137 °C;

acetaldehyd-N¹-(p-fluorbenzoyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 161–162 °C;

acetaldehyd-N¹-(3',4'-methylendioxybenzoyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 148,5–150 °C;

acetaldehyd-N¹-(5'-indankarbonyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazon,
t. t. 141–142,5 °C.

Příklad 8

Do roztoku 5,5 g acetaldehyd-N¹-(p-methylbenzoyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazonu ve 30 ml ethanolu se při 0–5 °C uvádí 3 hodiny plynný chlorovodík, pak se ethanol odpaří za sníženého tlaku při teplotě místnosti a k odparku se přidá 200 ml etheru.

Získá se 5 g hydrochloridu N¹-(p-methylbenzoyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazinu o t. t. 166–168 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1660, 1600 cm^{-1} .

Podobným způsobem, jak je popsáno v příkladu 8, byly připraveny následující sloučeniny:

hydrochlorid N¹-(p-chlorbenzoyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazinu,

infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1670, 1590 cm^{-1} ;

hydrochlorid N¹-cinamoyl-3,4-ethylendioxyfenylhydrazinu,

infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1680, 1620 cm^{-1} ;

hydrochlorid N¹-(p-fluorbenzoyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazinu,
t. t. 189–190 °C;

hydrochlorid N¹-(3',4'-methylendioxybenzoyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazinu,
t. t. 167–168 °C;

hydrochlorid N¹-(5'-indankarbonyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazinu,
t. t. 181–182 °C.

Příklad 9

Směs 5 g hydrochloridu N¹-(p-methylbenzoyl)-3,4-ethylendioxyfenylhydrazinu a 30 g kyseliny levulové se zahřívá 3 hodiny na 85 až 90 °C. Poté se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, nalije se do 200 ml vody a surový produkt se překrystalisuje dvakrát z octanu ethylnatého. Získá se kyselina 1-(p-methylbenzoyl)-2-methyl-5,6-ethylendioxy-3-indolyloctová o t. t. 170–171 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1710, 1670, 1610, 1590 cm^{-1} .

Podobným způsobem, jak je popsáno v příkladu 9, byly připraveny následující sloučeniny:

kyselina 1-(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-5,6-ethylendioxy-3-indolyloctová,
t. t. 162–163 °C;

kyselina 1-cinamoyl-2-methyl-5,6-ethylendioxy-3-indolyloctová,
t. t. 203–204,5 °C;

kyselina 1-(3',4'-methylenedioxy-benzoyl)-2-methyl-5,6-ethylenedioxy-3-indolyloctová,

infračervené spektrum:
 $\nu_{\max}$ 1730, 1640, 1610 cm^{-1} ;

kyselina 1-(5'-indankarbonyl)-2-methyl-5,6-ethylenedioxy-3-indolyloctová,
 t. t. 202,5–203,5 °C.

Příklad 10

K roztoku 19,5 g 2,3-dihydrobenzofuran-5-hydrazinu ve 100 ml etheru se při 0–5 °C, během 30 minut, přikape 6,2 g 80% acetaldehydu, a reakční směs se míchá další dvě hodiny při 0–5 °C. Poté se etherický roztok oddělí, vysuší nad bezvodým síranem sodným, ether se odpaří a zbývající odparek se předstiluje ve vakuu. Získá se 10,5 g acetaldehyd-2,3-dihydrobenzofuran-5-hydrazonu o teplotě varu 126–128 °C (0,05 mm Hg).

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 3300, 1600, 1640, 1660 cm^{-1} .

Příklad 11

K roztoku 2 g acetaldehyd-2,3-dihydrobenzofuran-5-hydrazonu ve směsi 2 g pyridinu a 50 ml etheru se při 0–5 °C přidá roztok 1,9 gramů p-chlorbenzoylchloridu v 10 ml etheru a směs se míchá 3 hodiny při 0–5 °C a 5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se poté nalije do vody, etherická vrstva se oddělí, promyje třikrát 30 ml vody a vysuší nad síranem sodným. Po odpaření etheru se získá acetaldehyd-N¹-(p-chlorbenzoyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-hydrazon ve formě olejovité kapaliny.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1650, 1620, 1590 cm^{-1} .

Příklad 12

Do roztoku 1,8 g acetaldehyd-N¹-(p-chlorbenzoyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-hydrazonu ve 40 ml ethanolu se při 0–5 °C uvádí 1 hodinu plynný chlorovodík. Reakční směs se míchá další 3 hodiny při 0–5 °C a pak se ethanol odpaří za sníženého tlaku při 20–25 stupních Celsia. Získaný odparek poskytne po rozmíchání s 300 ml etheru 1,7 g hydrochloridu N¹-(p-chlorbenzoyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-hydrazinu.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1660, 1590 cm^{-1} .

Příklad 13

Směs 1,7 g hydrochloridu N¹-(p-chlorben-

zoyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-hydrazinu a 30 g levulové kyseliny se zahřívá 3 hodiny na 85–90 °C. Získaná reakční směs se ochladí a nalije do 200 ml vody; získá se surová kyselina 1-(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-6,7-dihydro[2,3-f]-3-indolyloctová.

Po dvojnásobném překrystalizování z 95% ethanolu má získaná látka t. t. 216–218 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1680, 1700, 1930 cm^{-1} .

Příklad 14

K roztoku 26 g 3,4-cyklopentenofenylhydrazinu v 250 ml etheru se při 0–5 °C, během 30 minut, přidá 8,2 g 80% acetaldehydu. Reakční směs se míchá další dvě hodiny při 0–5 °C, pak se etherický roztok oddělí a vysuší bezvodým síranem sodným. Ether se odpaří a zbývající odparek se předstiluje ve vakuu. Získá se 20 g acetaldehyd-3,4-cyklopentenofenylhydrazinu o teplotě varu 113–115 °C (0,06 mm Hg).

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 3300, 2900, 1600, 1580 cm^{-1} .

Příklad 15

K roztoku 10 g acetaldehyd-3,4-cyklopentenofenylhydrazonu v 6,8 g pyridinu a 80 ml etheru se při 0 °C až 5 °C přidá 9,56 g cinamoylchloridu.

Reakční směs se míchá 2 hodiny při 0 až 5 °C a 5 hodin při teplotě místnosti a pak se nalije do vody. Získaný surový produkt poskytne po překrystalisování z ethanolu 10 g acetaldehyd-N¹-cinamoyl-3,4-cyklopentenofenylhydrazonu o t. t. 138 až 140 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1660, 1610 cm^{-1} .

Podobným způsobem, jak je popsáno v příkladu 15, byly připraveny následující sloučeniny:

acetaldehyd-N¹-(p-chlorbenzoyl)-3,4-cyklopentenofenylhydrazon,
 t. t. 119 až 122 °C;

acetaldehyd-N¹-(p-fluorbenzoyl)-3,4-cyklopentenofenylhydrazon,
 t. t. 113 až 114 °C;

acetaldehyd-N¹-(p-methylbenzoyl)-3,4-cyklopentenofenylhydrazon,
 t. t. 105 až 106 °C;

acetaldehyd-N¹-(3',4'-methylenedioxybenzoyl)-

-3,4-cyklopentenofenylhydrazon,
t. t. 111 až 113 °C;

acetaldehyd-N¹-(5'-indankarbonyl)-
-3,4-cyklopentenofenylhydrazon,
t. t. 110 až 112 °C;

acetaldehyd-N¹-(1'-indankarbonyl)-
-3,4-cyklopentenofenylhydrazon,
t. t. 115 až 117 °C;

acetaldehyd-N¹-cyklopropankarbonyl-
-3,4-cyklopentenofenylhydrazon,
t. t. 111 až 113 °C;

acetaldehyd-N¹-(α -chlorfenylacetyl)-
-3,4-cyklopentenofenylhydrazon,
t. t. 116 až 118 °C;

acetyldehyd-N¹-(2-furanakryloyl)-
-3,4-cyklopentenofenylhydrazon,
t. t. 176,5 až 178 °C.

Příklad 16

Do roztoku 10 g acetaldehyd-N¹-cinamoyl-
-3,4-cyklopentenofenylhydrazonu v 60 ml
ethanolu se při 0 až 5 °C uvádí 3 hodiny
plynný chlorovodík. Reakční směs se mí-
chá dalších 5 hodin při 0 až 5 °C, pak se za
vakua při teplotě místnosti odpaří ethanol
a odparek se rozmíchá s 300 ml etheru. Zís-
ká se 10,1 g hydrochloridu N¹-cinamoyl-3,4-
-cyklopentofenylhydrazinu o t. t. 150 °C (roz-
klad).

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1700—1660, 1620, 1570 cm⁻¹.

Podobným způsobem, jak je popsán v pří-
kladu 16, byly připraveny následující slouče-
niny:

hydrochlorid N¹-(p-chlorbenzoyl)-
-3,4-cyklopentofenylhydrazinu,
t. t. 194 až 196 °C;

hydrochlorid N¹-(p-fluorbenzoyl)-
-3,4-cyklopentofenylhydrazinu,
t. t. 180 až 181 °C;

hydrochlorid N¹-(p-methylbenzoyl)-
-3,4-cyklopentofenylhydrazinu,
t. t. 176 až 177 °C;

hydrochlorid N¹-(3',4'-
-methylendioxybenzoyl)-
-3,4-cyklopentofenylhydrazinu,
t. t. 184 až 186 °C;

hydrochlorid N¹-(5'-indankarbonyl)-
-3,4-cyklopentofenylhydrazinu,
t. t. 179 až 181 °C;

hydrochlorid N¹-(1'-indankarbonyl)-

-3,4-cyklopentofenylhydrazinu,
t. t. 211 až 212 °C;

hydrochlorid N¹-cyklopropankarbonyl-
-3,4-cyklopentofenylhydrazinu,
t. t. 158,5 až 159 °C;

hydrochlorid N¹-(α -chlorfenylacetyl)-
-3,4-cyklopentofenylhydrazinu,
t. t. 137 až 139 °C;

hydrochlorid N¹-(2'-furanakryloyl)-
-3,4-cyklopentofenylhydrazinu,
t. t. 178 až 179 °C.

Příklad 17

Směs 8 g hydrochloridu N¹-cinamoyl-3,4-
-cyklopentenofenylhydrazinu a 50 g kyseliny
levulové se zahřívá 1 hodinu na 90 °C a 2
hodiny na 95 až 100 °C, pak se reakční směs
ochladí na teplotu místnosti a nalije do 300
mililitrů vody. Surový produkt poskytne po
dvojnásobném překrystalisování ze směsi n-
hexanu s acetonem [3:1] kyselinu 1-cina-
moyl-2-methyl-5,6-cyklopenteno-3-indoly-
octovou o t. t. 144 až 146 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1710, 1670, 1630, 1600 cm⁻¹.

Podobným způsobem, jak je popsáno v
příkladu 17, byly připraveny následující
sloučeniny:

kyselina 1-(p-chlorbenzoyl)-
-2-methyl-5,6-cyklopenteno-3-
-indolyloctová,
t. t. 199 až 203 °C;

kyselina 1-(p-fluorbenzoyl)-
-2-methyl-5,6-cyklopenteno-3-
-indolyloctová,
t. t. 208,5 až 209,5 °C;

kyselina 1-(p-methylbenzoyl)-
-2-methyl-5,6-cyklopenteno-3-
-indolyloctová,
t. t. 205 až 206 °C;

kyselina 1-(3',4'-methylendioxybenzoyl)-
-2-methyl-5,6-cyklopenteno-3-
-indolyloctová,
t. t. 198 až 201 °C;

kyselina 1-(5'-indankarbonyl)-
-2-methyl-5,6-cyklopenteno-3-
-indolyloctová,
t. t. 210 až 211,5 °C;

kyselina 1-(1'-indankarbonyl)-
-2-methyl-5,6-cyklopenteno-3-
-indolyloctová,
t. t. 180,7 až 182,7 °C;

kyselina 1-cyklopropankarbonyl-
-2-methyl-5,6-cyklopenteno-3-
-indolyloctová,
t. t. 178 až 181 °C;

kyselina 1-(α -chlorfenylacetyl)-
-2-methyl-5,6-cyklopenteno-3-
-indolyloctová,
t. t. 178 až 180 °C;

kyselina 1-(2'-furanakryloyl)-
-2-methyl-5,6-cyklopenteno-3-
-indolyloctová,
infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1710, 1670, 1600, 1000, 880, 700 cm^{-1} .

Příklad 18

Do roztoku 24 g 3,4-cyklohexanofenylhydrazinu ve 200 ml etheru se při 0 až 5 °C, během 40 minut, přikape 22 g 80% acetaldehydu. Reakční směs se míchá další dvě hodiny při 5 až 10 °C, pak se etherický roztok oddělí a vysuší bezvodým síranem sodným. Po odpaření etheru se odparek předestiluje za sníženého tlaku; získá se 30 g acetaldehyd-3,4-cyklohexanofenylhydrazinu o teplotě varu 131 až 133,5 °C (0,09 mmHg).

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 3300, 2900, 1610 cm^{-1} .

Příklad 19

K roztoku 9 g acetaldehyd-3,4-cyklohexanofenylhydrazonu ve směsi 6 g pyridinu a 50 ml etheru se při 0 až 5 °C přidá 8,7 g p-chlorbenzoylchloridu a reakční směs se míchá 3 hodiny při 0 až 5 °C a 5 hodin při teplotě místnosti. Po nalití směsi do vody se získá surový produkt, který se překrystalizuje z ethanolu. Získá se 10,9 g acetaldehyd-N¹-(p-chlorbenzoyl)-3,4-cyklohexanofenylhydrazonu o t. t. 128 až 130 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1650, 1620, 1580 cm^{-1} .

Příklad 20

Do roztoku 10 g acetaldehyd-N¹-(p-chlorbenzoyl)-3,4-cyklohexanofenylhydrazonu v 50 ml ethanolu se při 0 až 3 °C uvádí 3 hodiny plynný chlorovodík a pak se ethanol odpaří za sníženého tlaku při 20 až 25 °C. Odparek po rozmíchání s 300 ml etheru poskytně 5,3 g hydrochloridu N¹-(p-chlorbenzoyl)-3,4-cyklohexanofenylhydrazinu o t. t. 180 až 181 °C (za rozkladu).

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1660, 1570 cm^{-1} .

Příklad 21

Směs 10,3 g hydrochloridu N¹-(p-chlorbenzoyl)-3,4-cyklohexanofenylhydrazinu a 45 g kyseliny levulové se zahřívá 3 hodiny na 85 až 92 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, nalije do 500 ml vody, surový produkt se odfiltruje a promyje třikrát 20 ml vody. Po překrystalisování ze směsi etheru s petroletherem (3:1) se získá 9,5 g kyseliny 1-(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-5,6-cyklohexano-3-indolyloctové o t. t. 179 až 181 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1640—1680, 1580 cm^{-1} .

Příklad 22

Směs 3,06 g hydrochloridu N¹-(p-methylbenzoyl)-3,4-methylendioxyfenylhydrazinu a 1,69 g kyseliny α -methyllevulové v 30 ml kyseliny octové se zahřívá 3 hodiny na 80 až 90 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a nalije do vody (200 ml). Vodný podíl se odstraní dekantací, a dekantace vodou se ještě třikrát opakuje. Získaný surový produkt se překrystalizuje ze směsi methanolu s vodou (5:1) a pak z methanolu. Získají se 2 g kyseliny α -[1-(p-methylbenzoyl)-2-methyl-5,6-methylendioxy-3-indolyl]-propionové o t. t. 172 až 175 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1700, 1600 cm^{-1} .

Příklad 23

Směs 3 g N¹-cinamoyl-N²-formyl-3,4-methylendioxyfenylhydrazinu a 30 ml kyseliny levulové se zahřívá v přítomnosti malého množství plynného chlorovodíku 3 hodiny na 70 až 75 °C.

Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs zředí 300 ml vody, vyloučená látka se odfiltruje a promyje třikrát vodou. Po překrystalisování ze směsi acetonu s vodou (6:1) se získá kyselina 1-cinamoyl-2-methyl-5,6-methylendioxy-3-indolyloctová o t. t. 190 až 191 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1730, 1660, 1620 cm^{-1} .

Příklad 24

Směs 2,5 g N¹-(p-chlorbenzoyl)-N²-formyl-3,4-cyklopentenofenylhydrazinu a 25 g kyseliny levulové se zahřívá v přítomnosti malého množství kyseliny sírové 3 hodiny na 65 až 70 °C. Poté se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, nalije do 300 ml vody a vyloučený surový produkt se odfiltruje a promyje třikrát vodou.

Po překrystalisování ze směsi acetonu s vodou (5:1) se získá kyselina 1-(p-chlorbenzoyl)-2-methyl-5,6-cyklopenten-3-indolyl-octová o t. t. 198 až 201 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1700, 1680, 1580 cm^{-1} .

Příklad 25

Roztok 3,5 g N^1 -cinnamoyl- N^2 -acetyl-3,4-cyklopentenofenylhydrazinu a 10 g kyseliny levulové v 50 ml kyseliny octové se zahřívá v přítomnosti malého množství kyseliny sírové 3 hodiny na 60 až 65 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, nalije do 300 mililitrů vody, vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje třikrát vodou.

Po překrystalisování ze směsi n-hexanu s acetonem (3:1) se získá kyselina 1-cinnamoyl-2-methyl-5,6-cyklopenten-3-indolyl-octová o t. t. 144 až 146 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1710, 1670, 1630, 1600 cm^{-1} .

Příklad 26

Ke směsi 3,5 g N^1 -(p-methylbenzoyl)- N^2 -acetyl-3,4-cyklopentenofenylhydrazinu ve 20 g kyseliny levulové se přidá malé množství plynného chlorovodíku a získaná směs se zahřívá 3 hodiny na 60 až 65 °C.

Reakční směs se poté zpracuje podobně, jak bylo popsáno v příkladu 25. Získá se kyselina 1-(p-methylbenzoyl)-2-methyl-5,6-cyklopenten-3-indolyl-octová, která po překrystalisování ze směsi acetonu s vodou (5:1) má t. t. 205 až 206 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1720, 1690, 1670, 1600 cm^{-1} .

Příklad 27

Roztok 3,5 g hydrochloridu N^1 -(2'-furanakryloyl)-3,4-cyklopentenofenylhydrazinu a 10 g ethylesteru kyseliny levulové v 50 ml ethanolu se zahřívá 3 hodiny na 80 až 85 stupňů Celsia.

Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, nalije do 300 ml vody a vytřepe třikrát

50 ml etheru. Etherické extrakty se promyjí vodou, vysuší nad bezvodým síranem sodným a zahustí za vakua. Získaný surový produkt se chromatografuje na 150 g silikagelu zaužití octanu ethylatého k eluci látky. Získá se ethylester kyseliny 1-(2'-furanakryloyl)-2-methyl-5,6-cyklopenten-3-indolyl-octové.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1710, 1630 cm^{-1} .

Podobným způsobem, jak je popsáno v příkladu 27, byly připraveny následující sloučeniny:

methyl-1-cinnamoyl-2-methyl-5,6-cyklopenten-3-indolylacetát,

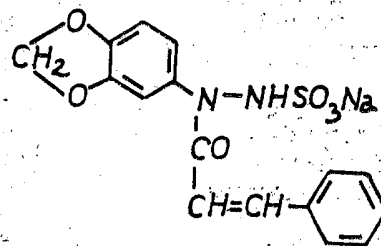
$\text{IČ } \nu_{\max}$ 2950, 1730, 1670, 1620, 1050, 760 cm^{-1} .

isopropyl-1-(p-methylbenzoyl)-2-methyl-5,6-ethylendioxy-3-indolylacetát,

$\text{IČ } \nu_{\max}$ 1700, 1660, 1370, 1270, 1200, 1120, 1060 cm^{-1} .

Příklad 28

Směs 8 g sodné soli N^1 -cinnamoyl-3,4-methylendioxyfenylhydrazin- N^2 -sulfitu vzorce



a 45 ml kyseliny levulové se zahřívá v přítomnosti malého množství kyseliny sírové 3 hodiny na 80 až 85 °C. Poté se reakční směs ochladí a nalije do vody. Surová látka poskytne po dvojnásobném překrystalisování ze směsi acetonu s vodou (5:1) kyselinu 1-cinnamoyl-2-methyl-5,6-methylendioxy-3-indolyl-octovou o t. t. 190 až 192 °C.

Infračervené spektrum:

$\nu_{\max}$ 1730, 1660, 1620 cm^{-1} .

Účinek na edém vyvolaný karageeniem u krys

Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Inhibice	ED ₅₀ (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	LD ₅₀ / ED ₅₀
Indomethacin	5	43,6			
	10	56,4	8	29	3,6
	20	67,5			
Fenylbutazon	50	30,0			
	100	40,9	230	720	3,2
	200	62,7			
Benzydamín	400	20,0	>400	1050	<2,6
HCl	600	45,5			
Kyselina 1-cinnamoyl- -2-methyl-5,6-methylen- dioxy-3-indolyloctová	20	60,0			
	50	60,5	18	>3000	>166,7
	100	70,0			
	200	84,5			
Kyselina 1-(p-methyl- benzoyl)-2-methyl- -5,6-methylenedioxy-3- -indolyloctová	20	67,8			
	50	65,5	7	>2000	>285,7
	100	70,0			
	200	85,0			
Kyselina 1-(p-chlor- benzoyl)-2-methyl- -5,6-cyklopenten-3- -indolyloctová	20	67,5			
	50	70,5	7	>2000	>285,7
	100	75,2			
	200	80,6			
Kyselina 1-(p-chlor- benzoyl)-2-methyl- -5,6-ethylendioxy-3- -indolyloctová	20	68,0			
	50	70,5	7	2000	285,7
	100	75,5			
	200	80,0			
Kyselina 1-(p-chlor- benzoyl)-2-methyl- -6,7-dihydrofuro- -[2,3-f]-3-indolyloctová	20	48,5			
	50	53,0	40	>4000	>100
	100	55,7			
Kyselina 1-(p-chlor- benzoyl)-2-methyl- -5,6-cyklohexen-3- -indolyloctová	20	59,8			
	50	60,2	15	>3000	>200
	100	68,5			
	200	85,0			
Kyselina 1-(p-fluor- benzoyl)-2-methyl-5,6-methyl- -5,6-methylenedioxy-3- -indolyloctová	20	60,0			
	50	64,7	14	>2000	>142,7
	100	70,5			
	200	82,0			
Kyselina 1-(1'-indan- karbonyl)-2-methyl- -5,6-cyklopenten-3- -indolyloctová	20	45,0			
	50	55,3	45	>2000	>44,4
	100	60,5			
Kyselina 1-cyklo- propankarbonyl-2-methyl- -5,6-cyklopenten-3- -indolyloctová	20	53,2			
	50	60,4	19	3000	157,9
	100	75,0			
Kyselina 1-(α-chlor- fenylacetyl)-2-methyl- -5,6-cyklopenten-3- -indolyloctová	20	60,0			
	50	66,5	13	1500	115,4
	100	78,3			

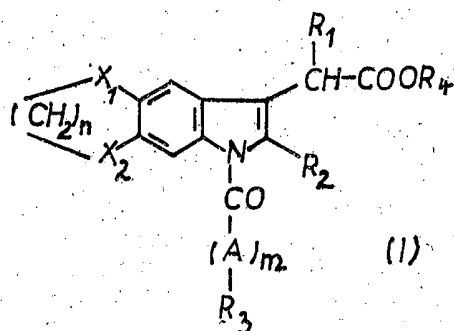
Sloučenina	Dávka (mg/kg)	Inhibice	ED ₅₀ (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	LD ₅₀ / ED ₅₀
Kyselina 1-(2'-furanakryloyl)-2-methyl-5,6-cyklopenten-3-indolyloctová	20 50 100	58,2 60,8 75,2	15	2000	133,3
Kyselina α -[1-(p-methylbenzoyl)-2-methyl-5,6-methylenedioxy-3-indolyl]propionová	20 50 100	67,0 68,8 70,5	10	2500	250
Kyselina 1-(3',4'-methylenedioxybenzoyl)-2-methyl-5,6-methylenedioxy-3-indolyloctová	20 50 100	50,0 55,0 70,2	20	3000	150
Kyselina 1-(5'-indan-karbonyl)-2-methyl-5,6-methylenedioxy-3-indolyloctová	20 50 100	48,0 54,3 62,0	23	>2000	>86,9
Kyselina 1-nikotinoyl-2-methyl-5,6-methylenedioxy-3-indolyloctová	20 50 100	50,5 62,3 72,0	18	2000	111,1
Isopropyl-1-(p-methylbenzoyl)-2-methyl-5,6-ethylenedioxy-3-indolylacetát	20 50 100	60,0 68,2 75,0	13	1000	76,9

Z uvedeného srovnání vyplývá, že sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu mají

vynikající protizánětlivou účinnost při nízké toxicitě.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů kyseliny indolyloctové obecného vzorce I,



ve kterém

X1 a X2 znamenají jednotlivě atom kyslíku nebo methylenskupinu,

A znamená alkylen s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkenylen s 1 až 5 atomy uhlíku, popřípadě tyto skupiny substituované atomem halogenu nebo fenylovou skupinou,

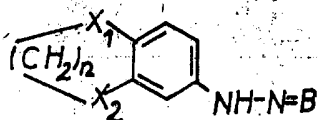
m je 0 nebo 1,

n je 1 nebo 2,

R1 a R2 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinou, kyano skupinou, methylenedioxy skupinou, ethylenedioxy skupinou nebo atomem halogenu, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě s přikondenzovaným benzenovým kruhem a popřípadě substituovaný atomem halogenu, alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylem, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku substituovaný uvedenou alicyklickou skupinou, nebo nasyčenou nebo nenasycenou 5 nebo 6člennou heterocyklickou skupinou, obsahující atom kyslíku, síry nebo dusíku, popřípadě substituovanou methylem, ethylem, nebo atomem halogenu,

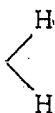
R4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atom vodíku, nebo zbytek M značící alkalický kov nebo kov alkalické zeminy nebo anorganickou nebo organickou bázi tvořící s karboxylovou kyselinou sůl, vyznačující se tím, že se derivát fenyldiazinu obecného vzorce IV,



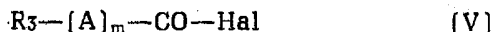
(IV)

ve kterém

X_1 , X_2 a n mají shora uvedený význam a B znamená skupinu

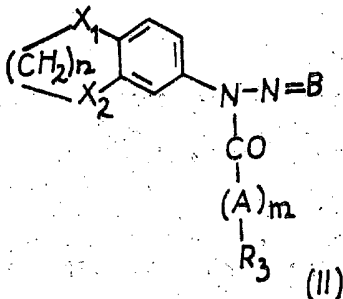


nebo chránicí systém Z , přičemž Z značí zbytek ketonu nebo aldehydu, jeden atom vodíku a jeden acylový zbytek karboxylové kyseliny s 1 až 11 atomy uhlíku, anebo jeden atom vodíku a jeden sulfonový radikál, uvede v reakci s halogenidem kyseliny obecného vzorce V,



ve kterém

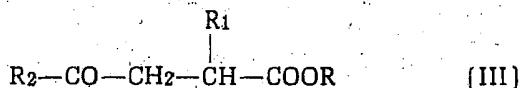
A , R_3 a m mají shora uvedený význam a Hal je halogen, v prostředí rozpouštědla a akceptoru halogenvodíku, a získaný N^1 -acylovaný derivát fenyldiazinu obecného vzorce II,



(II)

ve kterém

X_1 , X_2 , A , m , n , R_3 a B mají shora uvedený význam, se nechá reagovat s derivátem alifatické kyseliny obecného vzorce III,



ve kterém

R_1 , R_2 a R_4 mají shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na N^1 -acylovanou sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce II, v němž X_1 a X_2 znamenají jednotlivě atom kyslíku. A zna-

mená skupinu $-CH=CH-$, m je 0 nebo 1, n je 1 nebo 2, R_3 znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem nebo akoxylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu a B znamená zbytek ketonu nebo aldehydu, působí derivátem alifatické kyseliny shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R_1 a R_2 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R_4 znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kation.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na N^1 -acylovanou sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce II, v němž X_1 a X_2 znamenají jednotlivě atom kyslíku, A znamená skupinu $-CH=CH-$, m je 0 nebo 1, n je 1 nebo 2 a R_3 znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem nebo akoxylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, působí derivátem alifatické kyseliny obecného vzorce III, v němž R_1 a R_2 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R_4 znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kation.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na N^1 -acylovanou sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce II, v němž X_1 a X_2 znamenají jednotlivě atom kyslíku, m je 0, n je 1 nebo 2 a R_3 znamená fenylovou skupinu substituovanou methyldioxyskupinou nebo ethyldioxyskupinou, působí derivátem alifatické kyseliny shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R_1 a R_2 znamenají atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R_4 znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kation.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na N^1 -acylovanou sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce II, v němž X_1 a X_2 znamenají jednotlivě atom kyslíku, m je 0, n je 1 nebo 2, R_3 znamená fenylovou skupinu substituovanou methyldioxyskupinou nebo ethyldioxyskupinou a B znamená zbytek ketonu nebo aldehydu, působí derivátem alifatické kyseliny shora uvedeného vzorce III, v němž R_1 a R_2 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R_4 znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kation.

6. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se na N^1 -acylovanou sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce II, v němž X_1 znamená atom kyslíku, X_2 methylen, A skupinu $-CH=CH-$, m je 0 nebo 1, n je 1 nebo 2, R_3 znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem nebo akoxylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu a B znamená zbytek ketonu nebo aldehydu, působí derivátem alifatické kyseliny shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R_1 a R_2 znamenají jednotlivě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R_4 znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kation.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na N^1 -acylovanou sloučeninu shora u-

vedeného obecného vzorce II, v němž X_1 znamená atom kyslíku, X_2 methylen, A skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$, m je 0 nebo 1, n je 1 nebo 2 a R_3 znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem nebo alkoxyem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, působí derivátem alifatické kyseliny shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R_1 a R_2 znamenají atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R_4 znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kation.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na N^1 -acylovanou sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce II, v němž X_1 a X_2 znamenají jednotlivě methylen, A skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$, m je 0 nebo 1, n je 1 nebo 2, R_3 znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem nebo alkoxyem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu a B znamená zbytek ketonu nebo al-

dehydu, působí derivátem alifatické kyseliny shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R_1 a R_2 znamenají jednotlivě alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R_4 znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kation.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se na N^1 -acylovanou sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce II, v němž X_1 a X_2 znamenají jednotlivě methylen, A znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$, m je 0 nebo 1, n je 1 nebo 2 a R_3 znamená fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylem nebo alkoxyem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, působí derivátem alifatické kyseliny shora uvedeného obecného vzorce III, v němž R_1 a R_2 znamenají atom vodíku alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R_4 znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo kation.