

P.- 33.977

Pos-9935 Sumitomo



335482



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 11 de Enero de 1.967, con el número 335.482

e n

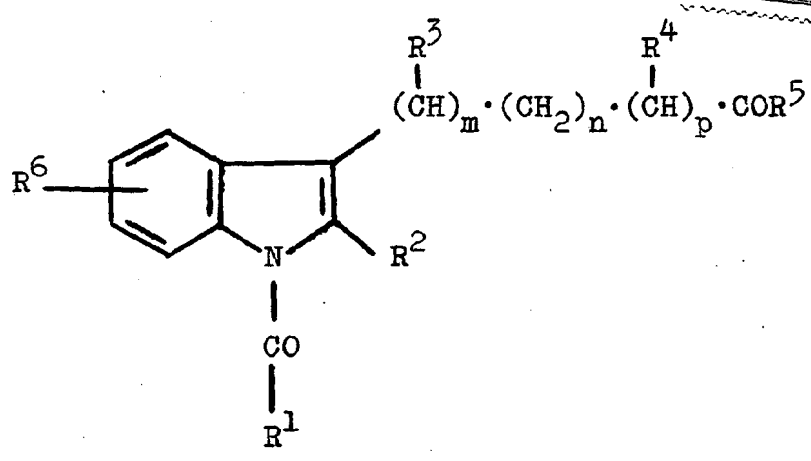
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD., entidad japonesa, establecida en 15, Kitahama-5-chome, Hisgashi-ku, Osaka, Japón, por:

"PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UN COMPUESTO DE ACIDO 3-INDO  
LILALIFATICO"

-----  
La presente invención se refiere a un método para preparar derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula:



(I)

5

10

15

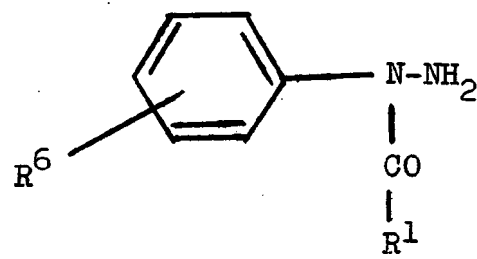
20

donde  $\text{R}^1$  es un grupo alcoholo o grupo alqueno no sustituido o sustituido con halogeno, que tiene hasta 10 atomos de carbono;  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son, respectivamente, un atomo de hidrogeno o grupo alcoholo inferior que tiene hasta 3 atomos de carbono;  $\text{R}^4$  es un atomo de hidrogeno, grupo carboxi o grupo alcoxycarbonilo que tiene hasta 4 atomos de carbono;  $\text{R}^5$  es un grupo alcoxi que tiene hasta 4 atomos de carbono, grupo benciloxi, grupo tetrahidropiranioloxi, grupo hidroxil o grupo amino;  $\text{R}^6$  es un grupo alcoholo inferior que tiene hasta 4 atomos de carbono, grupo alcoxi que tiene hasta 3 atomos de carbono, grupo alcoholitico que tiene hasta 3 atomos de carbono, atomo de halogeno o atomo de hidrogeno;  $m$  y  $p$  son, respectivamente, 0 o 1; y  $n$  es 0 o un entero de 1 a 3.

25

Los derivados de acido 3-indolil-alifatico representados por la formula general (I) se obtienen, con grandes rendimientos, haciendo reaccionar a una temperatura elevada un derivado de hidrazina, o una sal suya, representado por la formula general:

335482

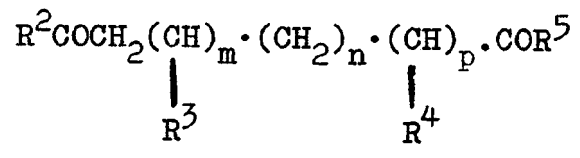


(II)

5

donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> tienen los mismos significados definidos antes, con un derivado de ácido alifático, representado por la fórmula general:

10



(III)

15

donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, n y p tienen los mismos significados antes definidos, ya sea como tales o en un disolvente orgánico, en presencia o ausencia de un agente de condensación adecuado.

20

La reacción de la presente invención transcurre suavemente, incluso cuando no se usa disolvente, pero en algunos casos es preferible el uso de disolventes adecuados. Por ejemplo, en la condensación de ácidos alifáticos libres, se prefiere usar ácidos orgánicos tales como ácidos acético, fórmico, propiónico, láctico y butírico, disolventes orgánicos apolares tales como ciclohexano, n-hexano, benceno y tolueno, o disolventes orgánicos tales como dioxano y dimetilformamida, mientras que en la condensación de ésteres alcohólicos de ácidos alifáticos es deseable usar alcoholes adecuados, además de dichos disolventes. La reacción avanza a cualquier temperatura comprendida entre 50 y aproximadamente 200°C, pero es lo

25

30



más preferible la adopción de una temperatura comprendida entre 65 y 90°C. No siempre se requiere el agente de condensación, pero el uso de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico y fosfórico, da resultados favorables, en general. Los disolventes de reacción, temperaturas de reacción y agentes de condensación antes mencionados se indican como ejemplos, y la invención no está limitada a ellos.

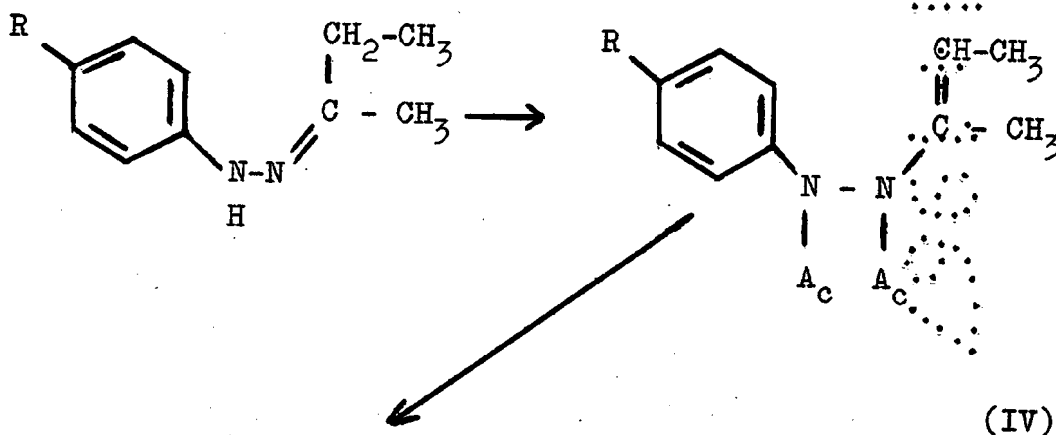
El método de la presente invención es extremadamente nuevo; no solo es totalmente desconocido el propio método de síntesis, sino que la mayoría de los materiales de partida, es decir, derivados de hidrazina asimétricos y sus sales, son compuestos nuevos. Es decir, la síntesis de compuestos de indol que tienen posiciones N sustituidas con grupos acilo está descrita en, por ejemplo, Elderfield, "Compuestos heterocíclicos", vol. 3, (1952), capítulo 1, págs. 1 a 247, y en W.C. Sumpter y F.M. Miller, "Compuestos heterocíclicos con sistemas de indol y carbazol" (1954), págs. 1 a 69. Sin embargo, la síntesis de compuestos de N-acil-indol según el método de la presente invención no ha sido nunca expuesta ni descrita en ninguna literatura japonesa ni de otros países, de reciente publicación. Así, el método de la presente invención es enteramente nuevo. Los grupos acilo l-sustituídos en los compuestos de l-acil-indol son hidrolizados tan fácilmente, por ácidos o álcalis, que se ha considerado imposible obtener derivados de l-acil-indol directamente de los correspondientes derivados de fenilhidrazina N<sup>1</sup>-acilada, por indolización de Fischer. Suvorov y otros (Suvorov y otros: Doklady Acad. Nauk. S.S.S.R., 136, 840, 1961; Chem. Abstr.,

30  
2.3.67.



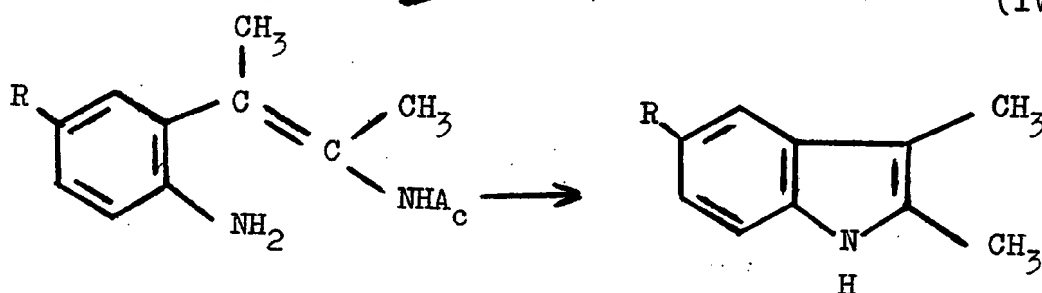
55, 17621, 1961; J. Gen. Chem., U.R.S.S., 28, 1058, 1958) han indicado recientemente lo siguiente, acerca de este problema:

5



10

15



20

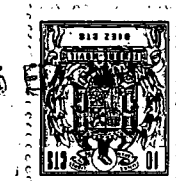
Estos han explicado que la indolización de Fischer no transcurre sin desacilación de un compuesto de hidrazina (IV), debido a que es necesaria la libertad de un par de electrones p para la formación de un nuevo enlace C-C.

25

Sin embargo, los autores de la presente invención han sido capaces de hallar que los compuestos de 1-acil-indol se pueden sintetizar directamente a partir de fenilhidrazinas N<sup>1</sup>-aciladas, según el presente nuevo método. El procedimiento de la presente invención se puede explicar por el siguiente procedimiento de reacción:

335482





el éster a ácido libre. Así, el procedimiento usual ha si  
do notablemente complicado y de bajo rendimiento.

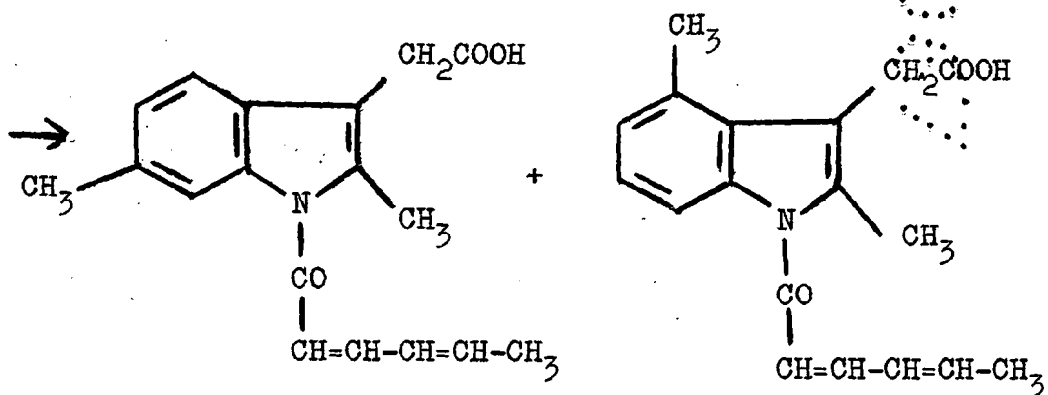
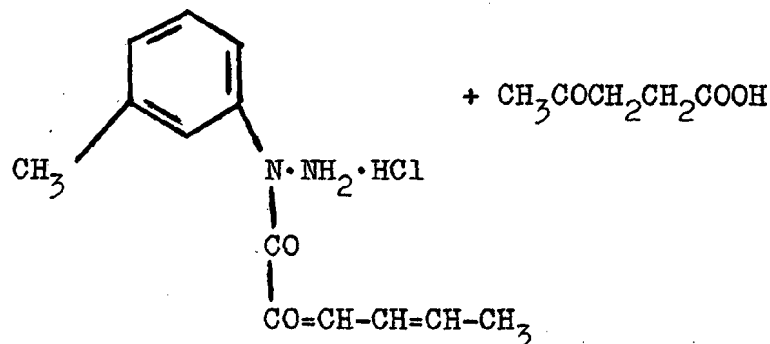
Según el método de la presente invención, los  
ácidos l-acil-indolil-alifáticos se pueden sintetizar,  
5 con rendimientos extremadamente altos y sin las complica-  
das operaciones que se requieren en el procedimiento  
usual. El presente método es muy ventajoso, no sólo para  
producción a escala de laboratorio, sino también para  
producción a escala comercial.

10 Los derivados de ácido indolil-alifático ob-  
tenidos según el método de la presente invención tienen  
acciones prominentes como anti-inflamatorios, analgési-  
cos y antipiréticos, y son compuestos notablemente úti-  
les.

15 Algunos derivados de ácido 3-indolil-alifático  
que se pueden obtener fácilmente según el método de la  
presente invención son, por ejemplo, el ácido N-heptanoil  
-2-metil-5-metil-3-indolilbutírico, ácido N-(4-clorohexa-  
noíl)-5-cloro-3-indolilpropiónico, y 2-(N-cloroacetil-5-  
20 metoxi-3-indolil)-propionato de etilo.

25 En el caso de que el sustituyente del deriva-  
do de fenilhidrazina representado por la fórmula (II) es-  
té en posición p, el derivado de indol resultante, repre-  
sentado por la fórmula (I), es una sustancia única, mien-  
tras que en el caso de que el sustituyente esté en posi-  
ción m se producen simultáneamente dos isómeros, según la  
presente reacción, en general. Por ejemplo, es considera-  
blemente difícil, en general, separar los dos isómeros  
siguientes:

335482



20 Sin embargo, los dos isómeros pueden ser separados cuando se efectúan operaciones cuidadosas por cromatografía en columna, usando una carga de columna y un revelador adecuados.

25 Según la presente invención, los compuestos tales como los enumerados a continuación se pueden obtener fácilmente y con altos rendimientos: ácido 1-acetil-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético y ácido 1-acetil-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-cloroacetyl-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético y ácido 1-cloroacetyl-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-propionil-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético y ácido 1-propionil-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-n-butirolil-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético y ácido 1-n-butirolil-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético

30



xi-3-indolilacético, ácido 1-n-pentanoíl-2-metil-6-metoxi  
 -3-indolilacético y ácido 1-n-pentanoíl-2-metil-4-metoxi-  
 3-indolilacético, ácido 1-n-hexanoíl-2-metil-6-metoxi-3-  
 indolilacético y ácido 1-n-hexanoíl-2-metil-4-metoxi-3-in-  
 5 dolilacético, ácido beta-(1-cloroacetil-2-metil-6-metoxi-  
 3-indolil)-propiónico y ácido beta-(1-cloroacetil-2-metil  
 -4-metoxi-3-indolil)-propiónico, ácido gamma-(1-cloroace-  
 til-2-metil-6-metoxi-3-indolil)-butírico y ácido gamma-  
 (1-cloroacetil-2-metil-4-metoxi-3-indolil)-butírico; áci-  
 10 do alfa-(1-n-hexanoíl-2-metil-6-metoxi-3-indolil)-propió-  
 nico y ácido alfa-(1-n-hexanoíl-2-metil-4-metoxi-3-indo-  
 lil)-propiónico, ácido 1-n-hexanoil-2-metil-6-cloro-3-in-  
 dolilacético y ácido 1-n-hexanoil-2-metil-4-cloro-3-indo-  
 lilacético, 1-n-hexanoil-2-metil-6-metoxi-3-indolilaceta-  
 15 tato de metilo y 1-n-hexanoíl-2-metil-4-metoxi-3-indolilace-  
 tato de metilo, 1-n-hexanoil-2-metil-6-metoxi-3-indolila-  
 cetato de terc-butilo y 1-n-hexanoíl-2-metil-4-metoxi-3-  
 indolilacetato de terc-butilo, 1-n-hexanoíl-2-metil-6-me-  
 toxi-3-indolilacetato de bencilo y 1-n-hexanoíl-2-metil-4-  
 20 metoxi-3-indolilacetato de bencilo, ácido 1-n-hexanoíl-2-  
 metil-5,6-dimetoxi-3-indolilacético y ácido 1-n-hexanoíl-  
 2-metil-4,5-dimetoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-he-  
 xadienoíl)-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético y ácido 1-(2',  
 4'-hexadienoíl)-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético, 1-clo-  
 25 roacetil-6-metoxi-3-indolilacetato de metilo y 1-cloroace-  
 cil-4-metoxi-3-indolilacetato de metilo, ácido 1-acetil-  
 2-metil-6-metoxi-3-indolilacético y ácido 1-acetil-2-me-  
 til-4-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-n-heptanoíl-2-me-  
 til-6-metoxi-3-indolilacético y ácido 1-n-heptanoíl-2-me-  
 30 til-4-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-iso-butanoíl-2,6-

335482



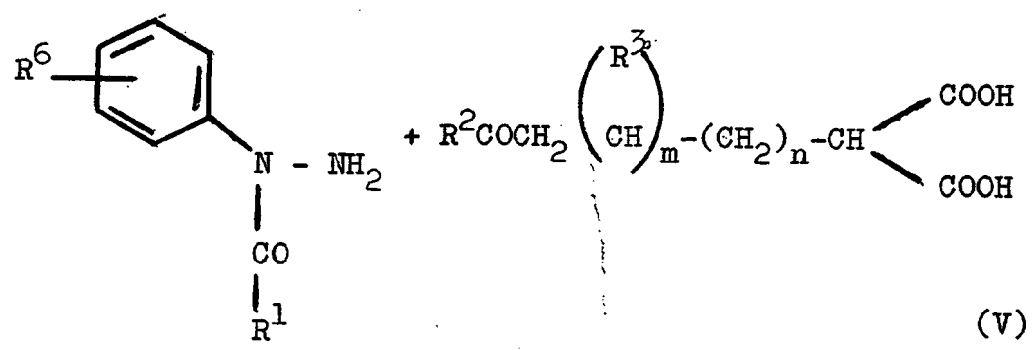
-dimetil-3-indolilacético y ácido 1-iso-butanóil-2,4-dime-  
 til-3-indolilacético, ácido 1-n-octanoil-2-metil-6-metoxi-  
 -3-indolilacético y ácido 1-n-octanoil-2-metil-4-metoxi-  
 3-indolilacético, ácido 1-n-decanoil-6-metoxi-3-indolila-  
 cético y ácido 1-n-decanoil-2-metil-4-metoxi-3-indolilacé-  
 tico.

5

En el método de la presente invención, cuando el compuesto ácido alifático (III), cuyo R<sup>4</sup> de la fórmula es un grupo carboxi, reacciona con un derivado de hidrazina, o una sal suya de fórmula (II), el compuesto de ácido 3-indolilalifático (I) que resulta es descarboxinado en algunos casos, de forma que R<sup>4</sup> se convierte en H en su fórmula, como se indica a continuación.

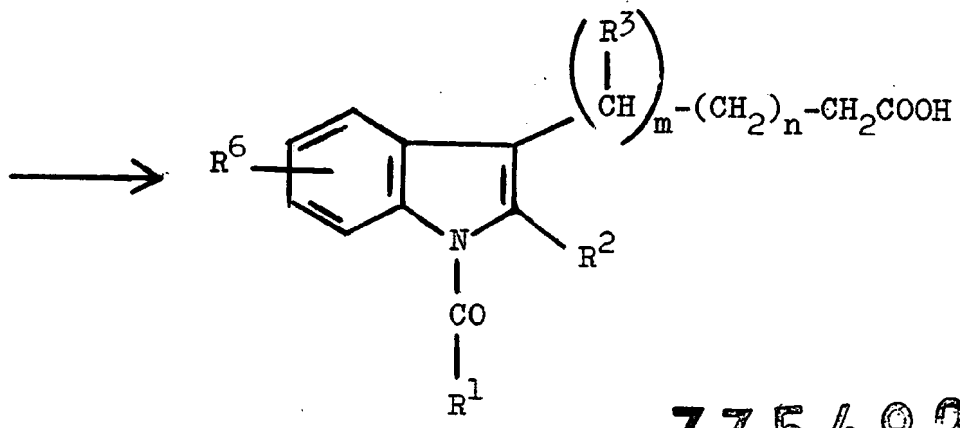
10

15



20

25



30

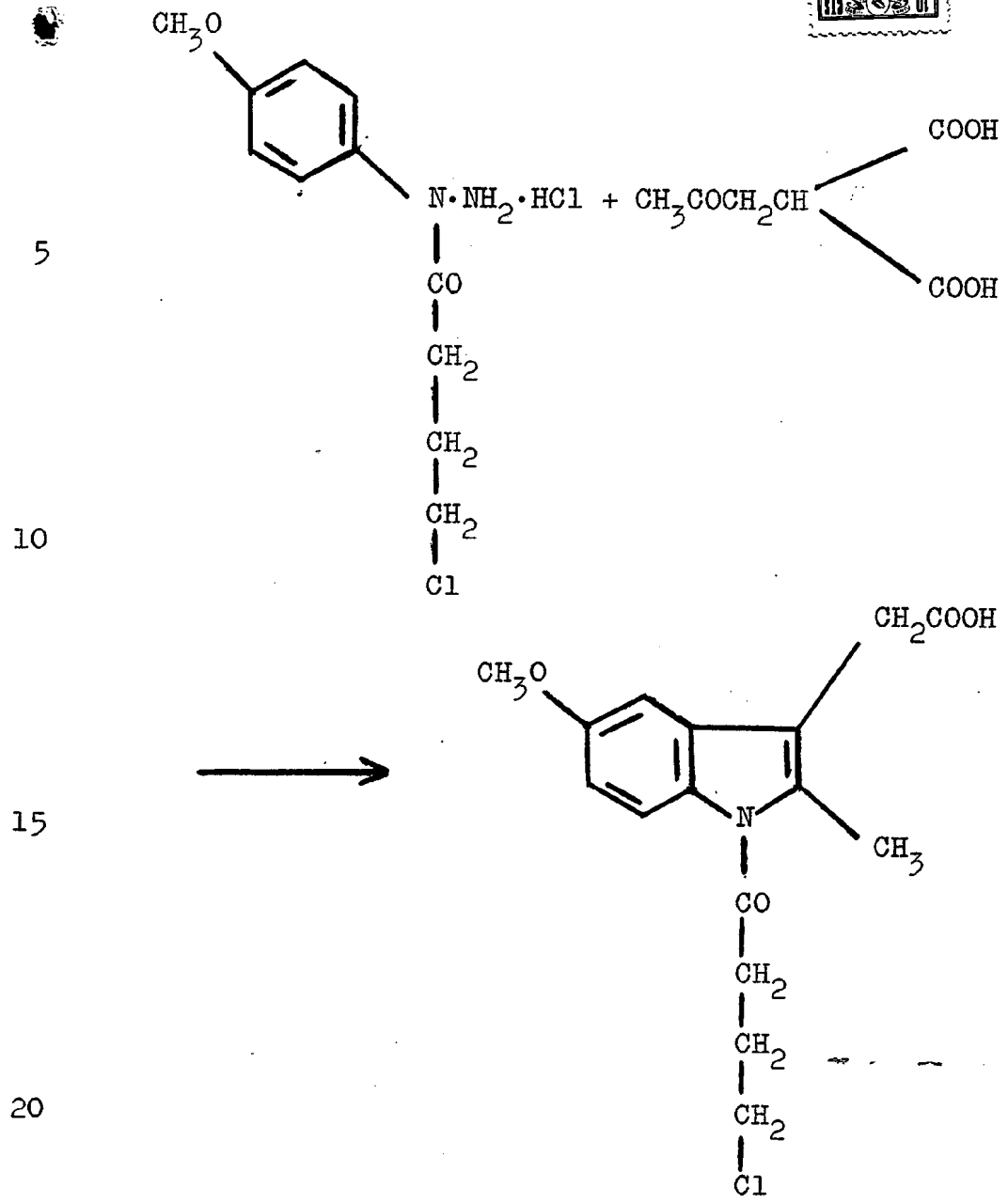
335482



La temperatura de reacción adoptada en este caso es de 60 a 200°C, preferiblemente de 80 a 140°C. Como disolventes se usan ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, propiónico y láctico; disolventes orgánicos inertes tales como benceno y tolueno; u otros diversos disolventes orgánicos tales como acetonitrilo y butanol. Como agentes de condensación se emplean ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico y sulfúrico, haluros metálicos tales como cloruro de cinc o fluoruros de boro.

El anterior método de la presente invención no requiere métodos ni medios complejos, y da un rendimiento extremadamente alto, en comparación con el procedimiento usual. Por tanto, el anterior método es notablemente ventajoso, no solo para producción a escala de laboratorio, sino también para producción a escala comercial. Un ejemplo de este método es el siguiente:

335482



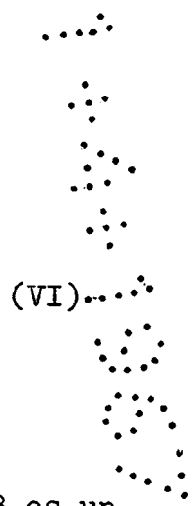
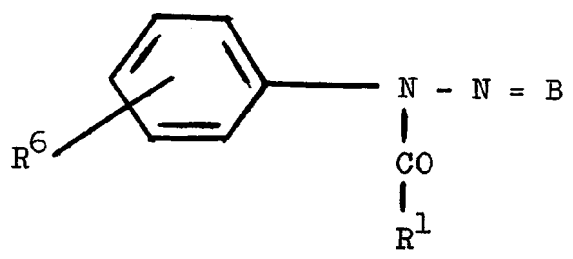
Según este método se obtienen los siguientes compuestos: ácido 1-(4'-clorobutiroyl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido alfa-[1-(4'-clorobutiroyl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-propiónico, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(4'-clorobutiroyl)-2,4-dimetil-3-indolilacético y ácido 1-(4'-clorobutiroyl)-2,6-dimetil-3-indolilacético, ácido 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-acetil-

30  
2.3.67.



2,5-dimetil-3-indolilacético, ácido alfa- $\lceil$ 1-(4'-clorobutiroil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil $\rceil$ -propiónico, ácido 1-(4'-clorobutiroil)-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, ácido 1-(4'-clorobutiroil)-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(4'-clorobutiroil)-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético y ácido 1-(4'-clorobutiroil)-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(4'-clorobutiroil)-2,4-dimetil-3-indolilacético y ácido 1-(4'-clorobutiroil)-2,6-dimetil-3-indolilacético, ácido 1-heptanoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-hexanoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-octanoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

Además, los derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático representados por la fórmula (I) se pueden obtener haciendo reaccionar derivados de N<sup>1</sup>-acil-fenilhidrazona, representados por la fórmula general:



donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son según se han definido antes, y B es un resto de cetona o aldehído, con un compuesto cetónico representado por la fórmula (III).

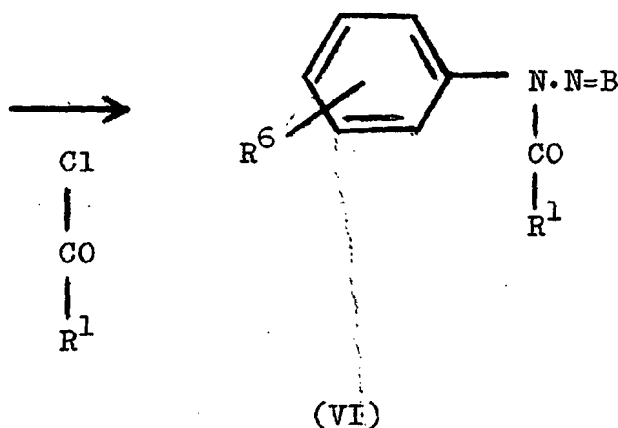
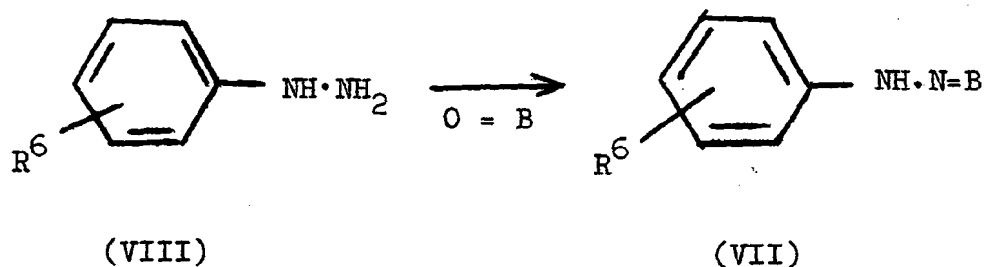
Como disolventes se usan ácidos orgánicos tales como los ácidos fórmico, propiónico, láctico y butírico; disolventes orgánicos apolares tales como ciclohexano, n-hexano, benceno y tolueno; o alcoholes. La reacción

2.3.67.



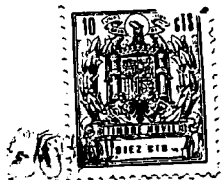
transcurre a una temperatura comprendida entre 50 y 200°C, pero es preferible una temperatura de 65 a 95°C. Los agentes de condensación empleados son ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico y sulfúrico, haluros metálicos tales como cloruro de cinc y cloruro de cobre, polvos metálicos pesados, fluoruros de boro o ácidos polifosfóricos.

El derivado de N<sup>1</sup>-acil-fenilhidrazona que es un material de partida empleado en la reacción anterior se sintetiza de la siguiente forma:



Es decir, un derivado de fenilhidrazina (VIII) se hace reaccionar, en un disolvente adecuado, por ejemplo alcohol, con un compuesto cetónico o aldehydico,

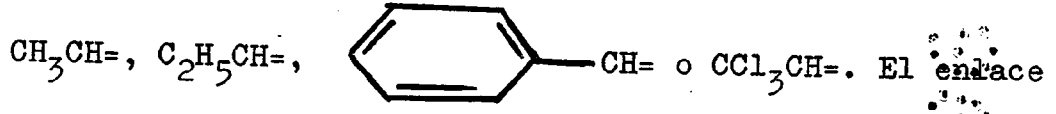
335482



produciendo el correspondiente compuesto de fenilhidrazona (VII), que luego es acilado con  $R'COCl$ , en piridina como disolvente, con lo que se puede obtener el derivado de  $N^1$ -acil-fenilhidrazona representado por la fórmula (VI).

5

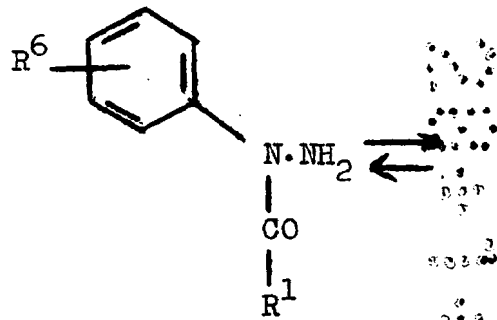
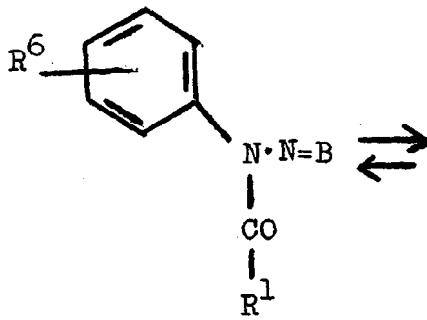
Para B es preferible un grupo que por sí mismo tome ninguna o poca parte en la reacción de cerrar el anillo. Por ejemplo, son adecuados para tales grupos el



10

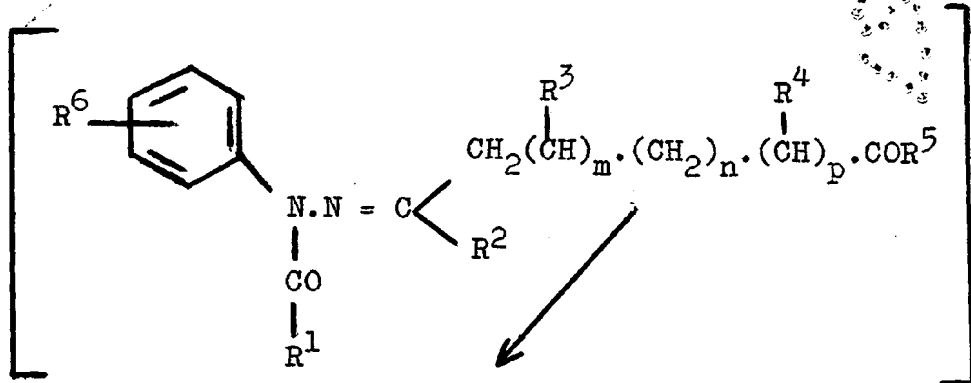
$N=C$  de la hidrazona (VII) es considerablemente inestable en ácidos, y se considera que en un disolvente, en presencia de ácido, se establece la siguiente ecuación:

335482

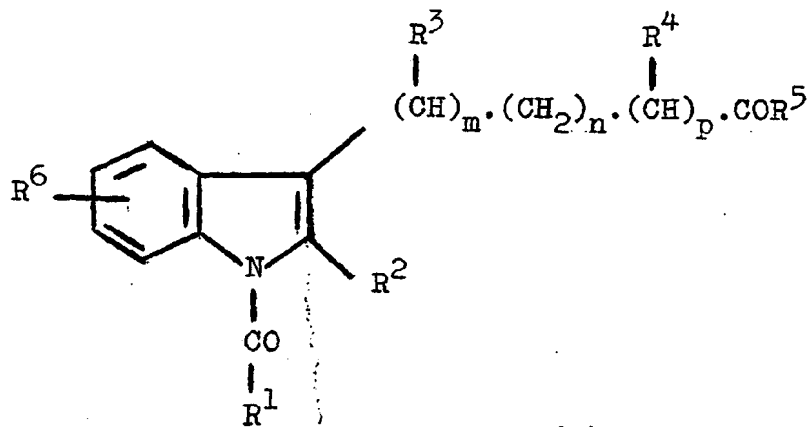


(VI)

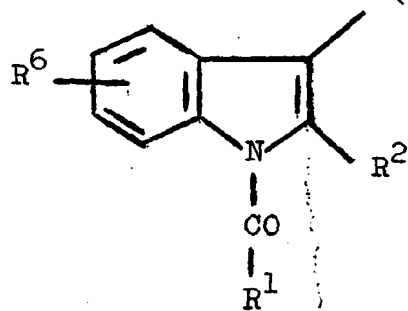
10



15



20



(I)

25

Según este método se sintetizan los siguientes compuestos: ácido 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-acetil-2,5-dimetil-3-indolilacético, ácido 1-propionil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, 1-iso

30

335482



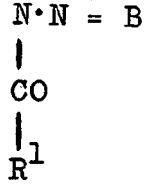
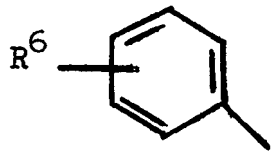
butirol-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo,  
1-n-pentanoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de etilo,  
1-n-hexanoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de terc-bu-  
tilo, ácido 1-(4'-clorobutirol)-2-metil-5-metoxi-3-indo-  
5 lilacético, ácido gamma-[1-(4'-clorobutirol)-2-metil-5-  
metoxi-3-indolil]-butírico, ácido beta-[1-(4'-clorobuti-  
rol)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-propiónico, ácido alfa-  
[1-(4'-clorobutirol)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-propió-  
nico, ácido 1-(4'-clorobutirol)-2-metil-5-cloro-3-indoli-  
10 lacético, ácido 1-(4'-clorobutirol)-5-metoxi-3-indolila-  
cético, ácido 1-(4'-clorobutirol)-2-metil-4-metoxi-3-in-  
dolilacético y ácido 1-(4'-clorobutirol)-2-metil-6-meto-  
xi-3-indolilacético, ácido 1-(4'-clorobutirol)-2,4-dime-  
til-3-indolilacético y ácido 1-(4'-clorobutirol)-2,6-di-  
15 metil-3-indolilacético, ácido 1-n-hexanoil-2-metil-5-me-  
toxi-3-indolilacético, ácido 1-n-heptanoil-2-metil-5-meto-  
xi-3-indolilacético, ácido 1-octanoil-2-metil-5-metoxi-3-  
indolilacético, ácido 1-decanoil-2-metil-3-indolilacéti-  
co.

20 Los derivados de N<sup>1</sup>-acil-fenilhidrazona (VI)  
y derivados de N<sup>1</sup>-acil-fenilhidrazina (II), y sales de...  
ellos, que se indican a continuación, que son materiales  
de partida empleados en la presente reacción, son tam-  
bién compuestos nuevos:

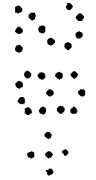
25 Derivados de hidrazona representados por la  
fórmula general:

2.3.67.

335482



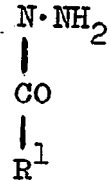
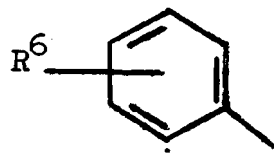
(VI)



5

donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$  y B son según se han definido antes, y derivados de hidrazina, y sales de ellos, representados por la fórmula general:

10



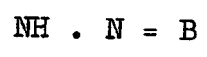
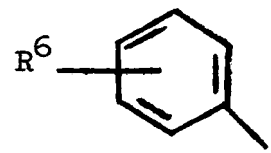
(II)

15

donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^6$  son según se han definido antes.

20

Estos compuestos se preparan de la siguiente forma: unos derivados de hidrazona, representados por la fórmula general:



(VII)



25

donde  $\text{R}^6$  y B son según se han definido antes, se hacen reaccionar, bajo condiciones adecuadas, con compuestos re

30

335482

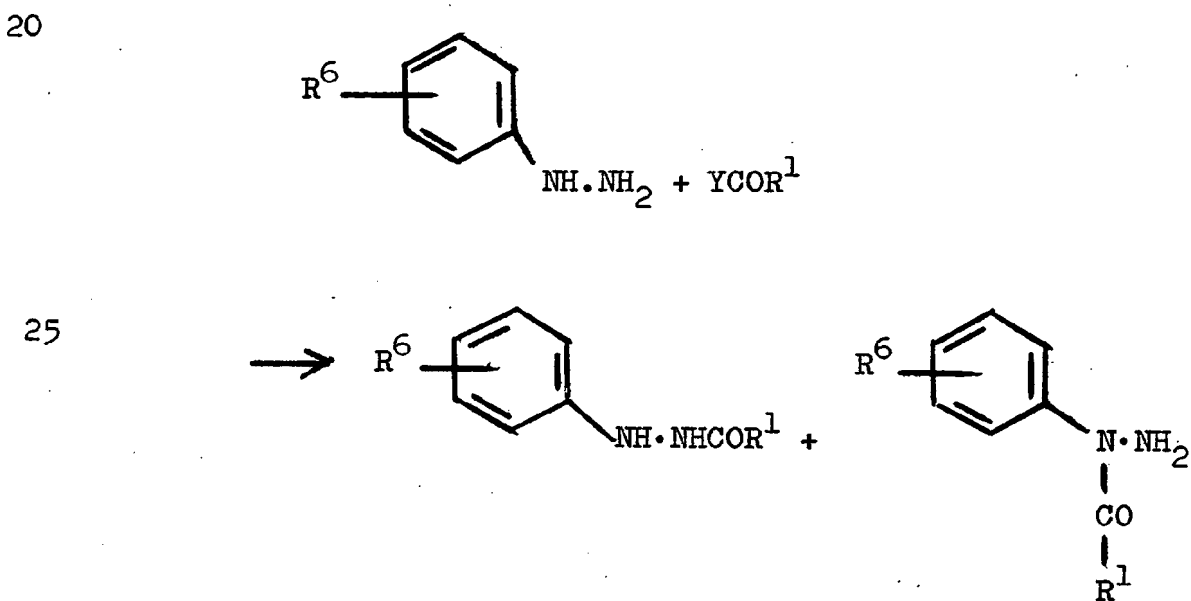


presentados por la fórmula general:



5 donde R<sup>1</sup> es según se ha definido antes, e Y es un átomo de halógeno o residuo de éster, obteniéndose los nuevos derivados de fenilhidrazona representados por la fórmula (VI), o los nuevos derivados de fenilhidrazina representados por la fórmula (II).

10 La reacción anterior transcurre a través de (VII) + (IX) → (VI) → (II), y para obtener los compuestos de fórmula (VI) o (II) se deben usar como materiales de partida los derivados de hidrazona representados por la fórmula (VII). En el caso de que N<sup>2</sup> haya sido  
 15 do acilado sin haberse protegido con cetonas o aldehidos adecuados, también se obtienen compuestos de hidrazina simétricos indeseados. Es decir, en el caso anterior, la reacción transcurre según la ecuación:



335482



donde  $R^1$ ,  $R^6$  e Y son según se han definido antes.

Las cetonas o aldehidos a usar para proteger el  $N^2$  no están particularmente limitados, y se puede usar cualquiera de ellos. Sin embargo, en la práctica es deseable usar aquellos que no provocan reacciones secundarias y que son baratos y sean prácticos para su uso comercial. Entre ellos son adecuados, por ejemplo, el acetaldehído, cloral y benzaldehído. ....

Según el método anterior se pueden obtener los siguientes derivados de hidrazona: acetaldehído- $N^1$ -(3-cloropropionil)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazona, acetaldehído- $N^1$ -(4-clorobutiloil)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazona, acetaldehído- $N^1$ -(2-metil-3-cloropropionil)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazona, acetaldehído- $N^1$ -(3-cloropropionil)- $N^1$ -(p-tolil)-hidrazona, acetaldehído- $N^1$ -(3-pentenoil)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazona, acetaldehído- $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -(m-metoxifenil)-hidrazona, acetaldehído- $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -(m-tolil)-hidrazona, acetaldehído- $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazona, benzaldehído- $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -fenilhidrazona, acetaldehído- $N^1$ -(2,4-hexadienoil)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazona, benzaldehído- $N^1$ -acetil- $N^1$ -fenilhidrazona, acetaldehído- $N^1$ -acetil- $N^1$ -fenilhidrazona.

Al hacer reaccionar los derivados de hidrazona representados por la fórmula (VII), con los compuestos representados por la fórmula (IX), en algunos casos, en que los enlaces-N=C- han sido debilitados mediante B, se obtienen, en general, los derivados de hidrazona representados por la fórmula (VI), por ejemplo en el caso de tales compuestos de hidrazona con acetaldehído, levulinato de metilo, etc; o bien, en que la reacción se ha efectuado



bajo condiciones relativamente severas, los enlaces de hidrazona se rompen fácilmente tras la acilación, dando directamente los derivados de hidrazina de fórmula (II) en lugar de derivados de hidrazona de la fórmula (VI).

5 Por ejemplo, la  $N^1$ -(2,4-hexadienoíl)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazina y la  $N^1$ -(cloroacetil)-fenilhidrazina se obtienen directamente de las hidrazinas correspondientes a ellas.

10 Como agentes de acilación, los más adecuados son los haluros de acilo. Sin embargo, la reacción transcurre también usando, por ejemplo, anhídridos de ácido, dando a veces los productos deseados.

15 En general, los nuevos derivados de hidrazina representados por la fórmula (II), y sus sales, se obtienen con altos rendimientos por descomposición de los derivados de hidrazona representados por la fórmula (VI), con ácidos.

20 Como derivados de fenilhidrazona, representados por la fórmula (VI), se usan diversos compuestos cetónicos o compuestos aldehídicos, tales como, por ejemplo, dietilcetona, feniletilcetona, etilbutilcetona, metoxiacetona, benzaldehído, acetaldehído, cloral, levulinato de metilo y gamma-metoxibutilaldehído. En el caso anterior, es deseable usar un compuesto que se pueda descomponer fácilmente una vez completada la reacción, y que no  
25 provoque reacciones secundarias que disminuyan el rendimiento, y que se pueda obtener fácilmente. En vista de estos puntos, se puede decir que el acetaldehído es el más adecuado.

30 Como disolventes a usar en la descomposición de dichas hidrazonas, se prefieren los alcoholes. Sin em-



bargo, en caso de que se use más de un equivalente de alcohol en combinación, también se puede usar un disolvente inerte ordinario, tal como, por ejemplo, éter, benceno o tolueno.

5                   Para la descomposición se usa en general un ácido inorgánico, pero en algún caso se puede usar también un ácido orgánico. Sin embargo, el uso de un ácido orgánico no es preferible en la mayoría de los casos, ya que no solo el rendimiento de la reacción es bajo, sino

10                   que es posible que se provoquen reacciones secundarias. Los ácidos inorgánicos preferibles son los ácidos clorhídrico, sulfúrico y fósforico. En este caso se pueden alcanzar rendimientos más favorables en estado seco que en estado húmedo.

15                   La reacción se termina en un período corto, incluso a baja temperatura, y su rendimiento es notablemente alto. Además, los derivados de hidrazina deseados se obtienen en forma de sales, y por tanto se pueden obtener fácilmente cristales de los mismos, por concentración

20                   del disolvente o por enfriamiento de los líquidos de reacción. Además, cuando estas sales se añaden a una solución alcalina, se pueden obtener cuantitativamente incluso derivados de hidrazina libres.

25                   Según el procedimiento anterior se producen, por ejemplo,  $N^1$ -(3-cloropropionil)- $N^1$ -(p-metoxidifenil)-hidrazina,  $N^1$ -(4-clorobutiloíl)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazina,  $N^1$ -(2-metil-3-cloropropionil)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazina,  $N^1$ -(3-cloropropionil)- $N^1$ -(p-tolil)-hidrazina,  $N^1$ -(3-pentenoíl)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazina,  $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -(m-metoxifenil)-hidrazina,  $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -

30

335482

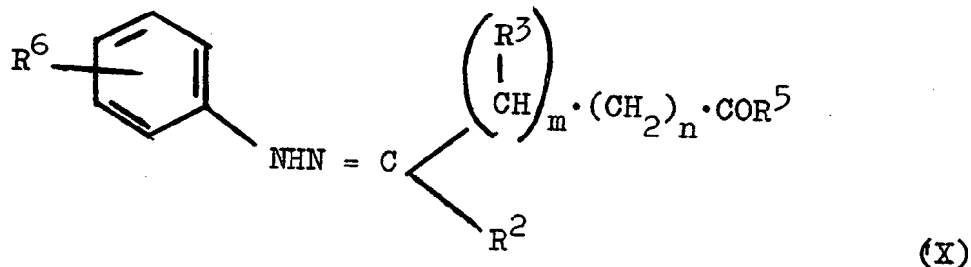


(m-tolil)-hidrazina, N<sup>1</sup>-(cloroacetil)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina, N<sup>1</sup>-(cloroacetil)-N<sup>1</sup>-fenilhidrazina, N<sup>1</sup>-(cloroacetil)-N<sup>1</sup>-(p-clorofenil)-hidrazina, N<sup>1</sup>-(2,4-hexadienoil)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina, N<sup>1</sup>-(2,4-hexadienoil)-N<sup>1</sup>-(p-metiltiofenil)-hidrazina, N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>1</sup>-fenilhidrazina y N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>1</sup>-(m-clorofenil)-hidrazina, y clorhidratos, sulfatos y fosfatos de dichas hidrazinas.

Estos compuestos tienen acciones estimulantes, tranquilizantes, bactericidas y tumor-estáticas, y son notablemente útiles. Además, también son importantes como compuestos intermedios para diversas medicinas tales como, por ejemplo, drogas antiinflamatorias, analgésicos, anti-piréticos, tranquilizantes y drogas antiarterioescleróticas.

Además, los derivados de ácido l-acil-indolil-alifático representados por la fórmula (I) se pueden obtener también según el método siguiente.

Es decir, unos derivados de fenilhidrazona, representados por la fórmula general:



donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, m y n son igual que en el caso de la fórmula (I), se hacen reaccionar, en un disolvente adecuado, con los compuestos de acilo representados por

335482



la fórmula (IX), para preparar ésteres de 1-acil-3-indolil-ácido alifático, representados por la fórmula I.

5 Los disolventes adecuados empleados en el método anterior son disolventes inertes, ácidos orgánicos y ésteres de ácidos orgánicos. Como disolventes inertes se usan, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, ciclohexano, tetrahidrofurano y hexano; como ácidos orgánicos, ácidos acético, cloroacético, propiónico, butírico, caproico y heptanoico; y como ésteres de ácidos orgánicos, cloroacetato de etilo, butirato de metilo, acrilato de metilo, valeriato de metilo y sorbato de metilo.

10 Como compuesto de acilo representado por la fórmula (IX) se emplea más corrientemente cloruro de acilo. Además de él se pueden usar también bromuro de acilo o anhídrido de ácido.

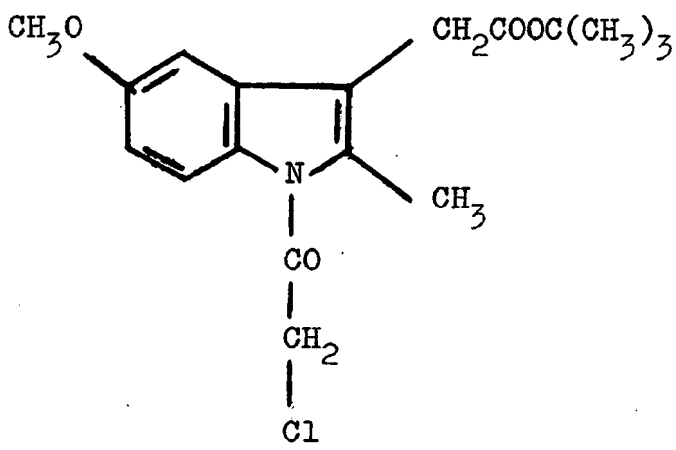
15 La temperatura de reacción es de 30 a 150°C, preferiblemente de 80 a 120°C. En general, la reacción se completa en aproximadamente varias horas.

20 Cuando una vez terminada la reacción se concentra el disolvente, o se añade ácido acético, agua o éter de petróleo, se deposita un producto deseado, y cuando se concentra el producto, tras extracción con éter, benceno o cloroformo, se puede obtener un producto purificado.

25 Según el método anterior se obtienen los siguientes compuestos: 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo, 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de etilo, 1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo, 1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de terc-butilo,

30  
2.3.67.

335482

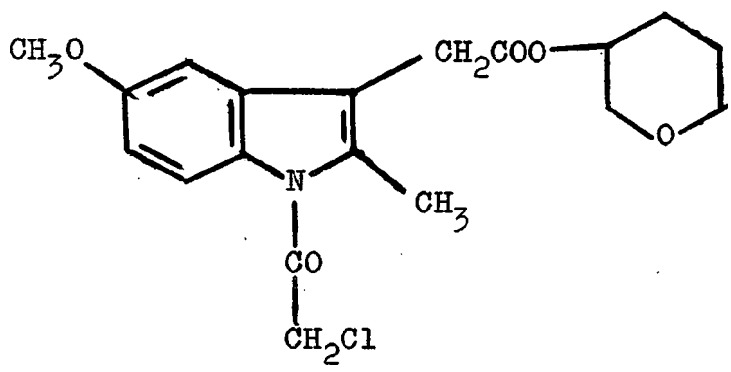


5

10

1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de benci  
 lo, 1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de  
 tetrahidropiraniilo,

15



20

25

30

1-cloroacetil-2-metil-5-metiltio-3-indolilacetato de me-  
 tilo, 1-cloroacetil-2-metil-5-cloro-3-indolilacetato de  
 metilo, 1-cloroacetil-2,5-dimetil-3-indolilacetato de me-  
 tilo, alfa-(1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-pro-  
 pionato de metilo, gamma-(1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-  
 3-indolil)-butirato de metilo, 1-cloroacetil-5-metoxi-3-  
 indolilacetato de metilo, 1-acrofil-2-metil-5-metoxi-3-in-  
 dolilacetato de metilo, 1-butilofil-2-metil-5-metoxi-3-in-  
 dolilacetato de metilo, 1-heptanofil-2-metil-5-metoxi-3-in-

335482

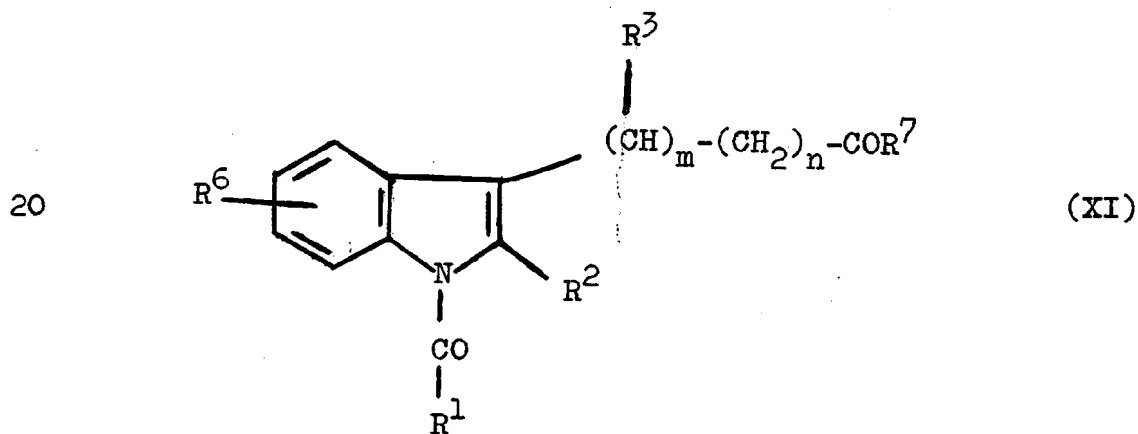


dolilacetato de metilo, 1-(2',4'-hexadienoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo.

5 Todos estos ésteres de ácidos 1-acil-3-indolil-alifáticos son compuestos nuevos, y tienen acciones antiflogísticas, analgésicas y antipiréticas. Además, algunos de estos ésteres, tal como, por ejemplo, el éster de terc-butilo, éster de bencilo y éster de tetrahidropirani-  
 10 lo, son hidrolizados por un tratamiento adecuado, convirtiéndose en ácidos 1-acil-3-indolil-alifáticos. Los ácidos de tipo libre tienen mayor actividad farmacológica que los ácidos de tipo éster.

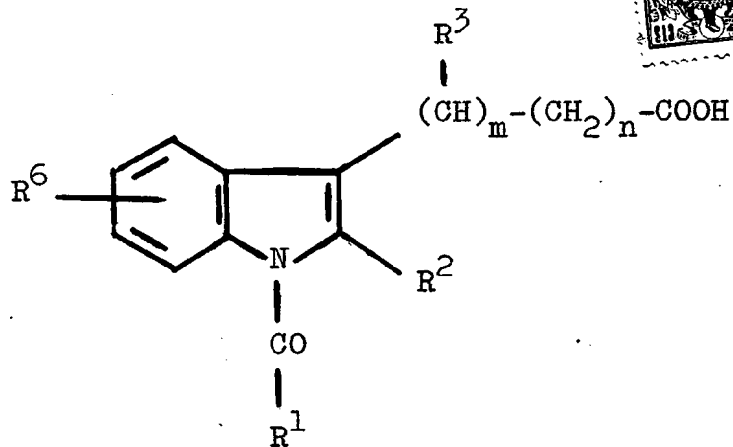
Los compuestos de ácido 1-acil-3-indolil-alifático se pueden preparar también según el siguiente procedimiento:

15 Se descomponen los compuestos representados por la fórmula general:



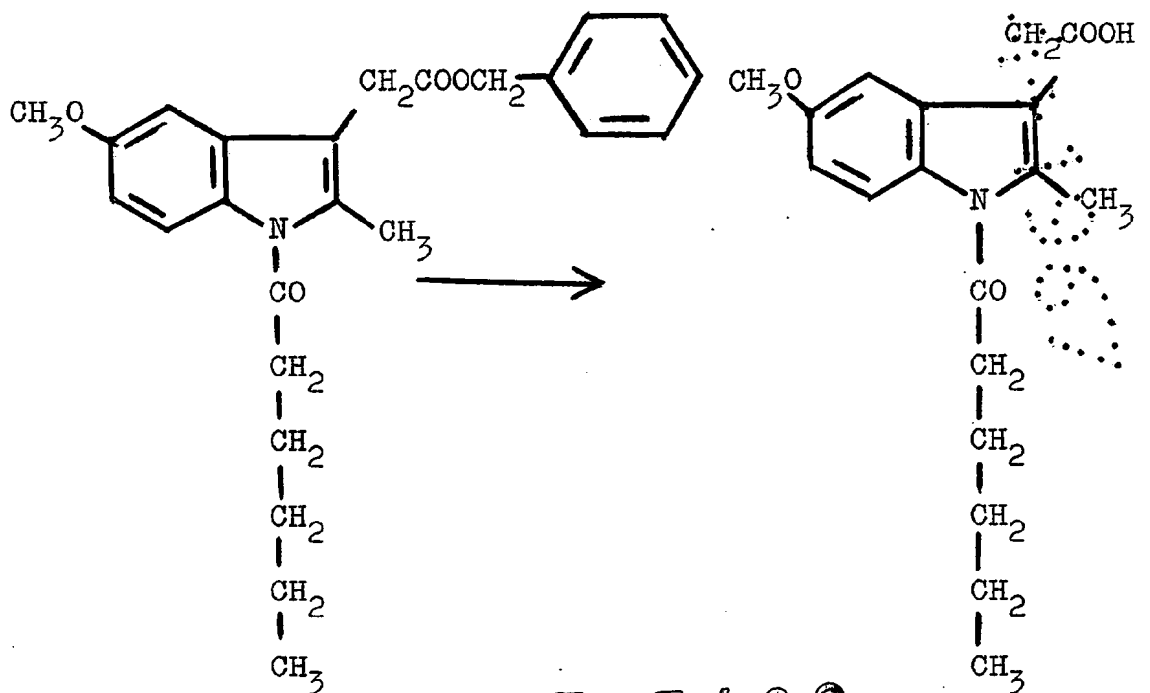
25 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $m$  y  $n$  son según se han definido antes, y  $R^7$  es un grupo alcoxi, amino o bencilo, para obtener a escala comercial nuevos derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula general:

335482



10 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $m$  y  $n$  son según se han definido antes.

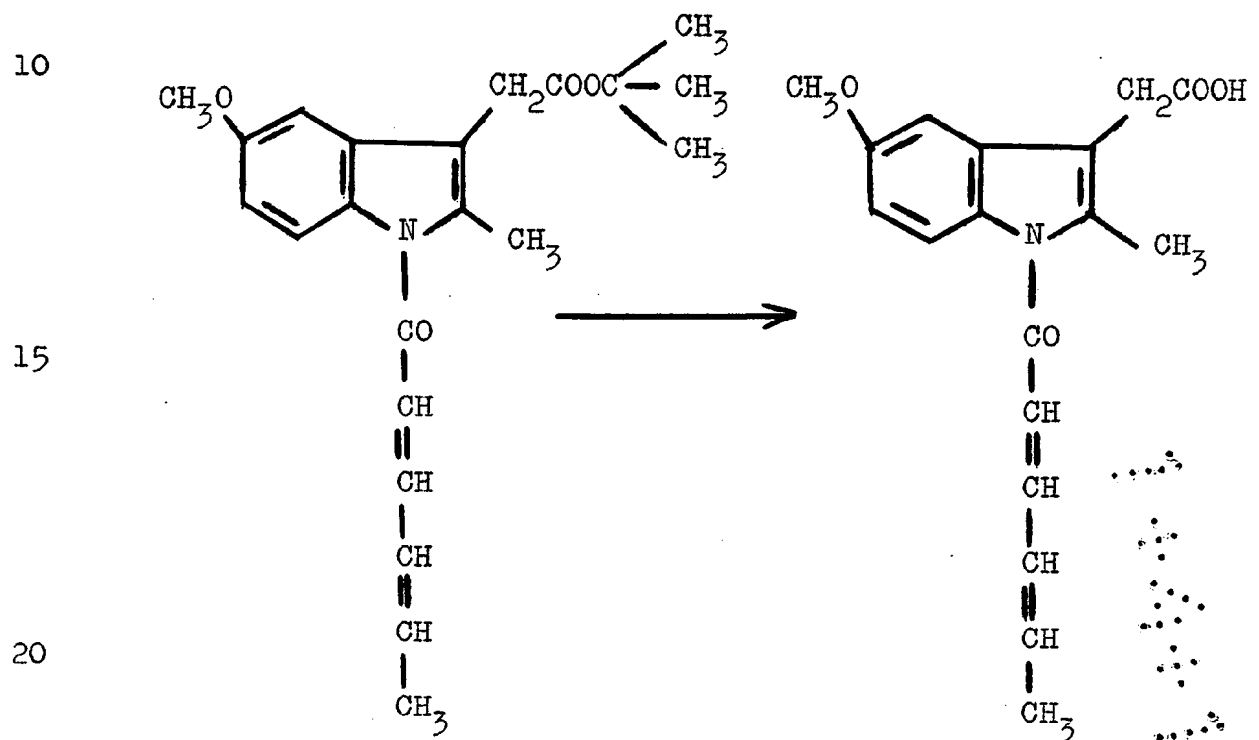
15 Por ejemplo, un éster bencílico de un derivado de ácido 3-indolil-alifático se hidrogena en presencia de un catalizador metálico adecuado, por ejemplo paladio, con lo que se descompone el éster, dando un derivado de ácido 3-indolil-alifático libre. La reacción es, por ejemplo, la siguiente:



335482



Además, cuando un éster de terc-butilo de dicho ácido se trata en presencia de un ácido arilsulfónico, por ejemplo ácido p-toluénsulfónico, se hidroliza, dando el producto deseado. Hay algunos casos en que el producto deseado se obtiene a veces por simple calentamiento y fusión del éster de terc-butilo. La reacción es, por ejemplo, la siguientes:



Además, cuando se trata una amida de ácido 3-indolil-alifático, en un disolvente inerte, en presencia de una cantidad adecuada de ácido nitroso, se obtiene a veces el deseado ácido 3-indolil-alifático libre.

Según el procedimiento anterior se pueden obtener los siguientes compuestos: ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético,

2.3.67.



ácido gamma- $\square$ 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil  $\square$ -butírico, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metiltio-3-indolilácético, ácido alfa- $\square$ 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil  $\square$ -propiónico, ácido

5 1-(n-butirol)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-isobutirol-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(3',3'-dietilacriloil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(5'-cloro-3'-pentenoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(5'-cloro-3'-pentenoíl)-2,5-dimetil-3-indolilacético, ácido 1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(5'-cloro-3'-pentenoíl)-2-metil-5-metiltio-3-indolilacético, ácido alfa- $\square$ 1-(5'-cloro-3'-pentenoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil  $\square$ -propiónico, ácido 1-(5'-cloro-3'-pentenoíl)-2-metil-4-metil-4-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(5'-cloro-3'-pentenoíl)-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(5'-cloro-3'-pentenoíl)-2,4-dimetil-3-indolilacético, ácido 1-(5'-cloro-3'-pentenoíl)-2,6-dimetil-3-indolilacético, ácido 1-(n-heptanoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2'-etilhexanoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-cloroacetil-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-cloroacetil-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(n-caproíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(3'-cloropropionoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2'-cloropropionoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-crotonoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(n-hexanoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(metacriloil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

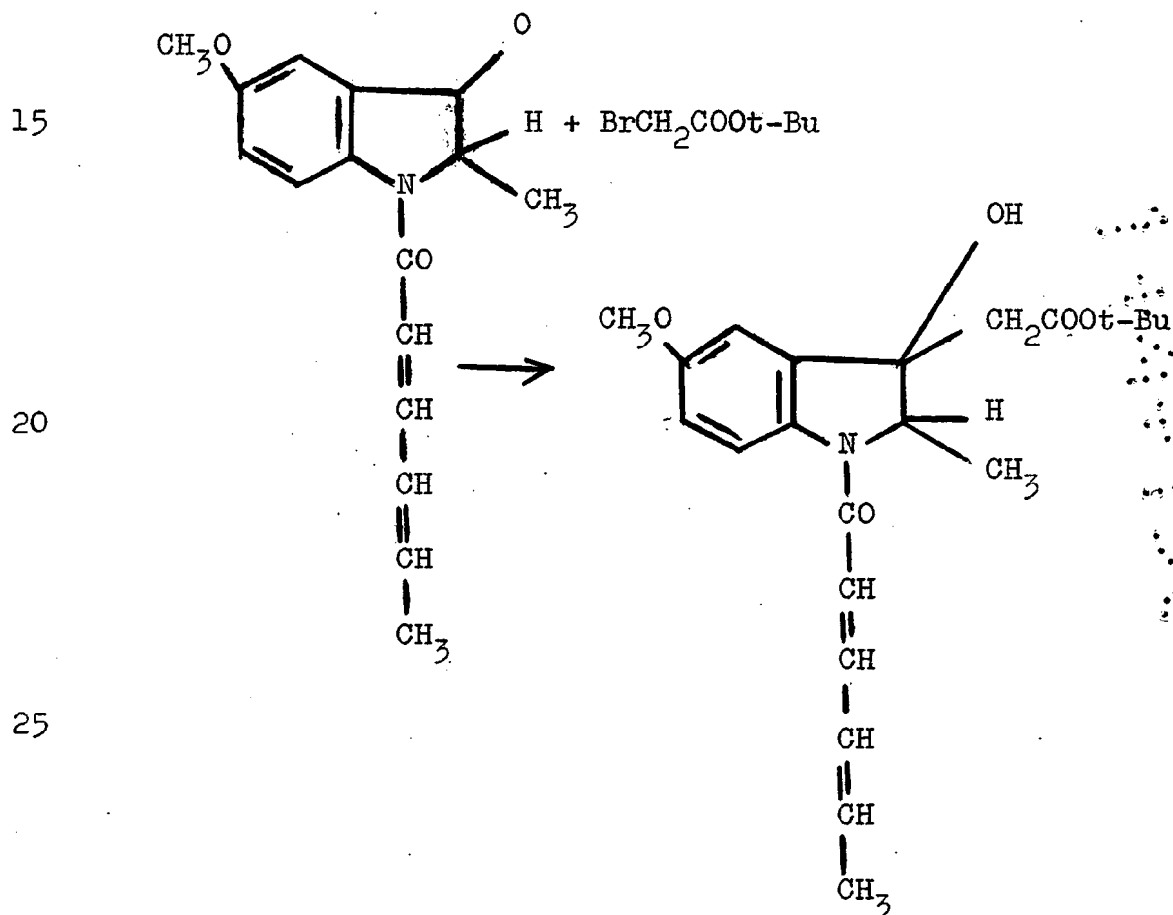
30  
2.3.67.





tal como terc-butilo, el compuesto se trata en presencia de un ácido arilsulfónico, con lo que se obtiene el compuesto desalcoholado sin afectar al enlace amida del ácido, dando el ácido libre deseado.

5 El derivado de ácido 1-acil-3-hidroxi-2,3-dihidro-3-indolilacético, material de partida para el anterior procedimiento, se obtiene añadiendo un éster de ácido halógenoacético a un derivado de 1-acil-indolilo correspondiente, y calentando la mezcla con agitación, en  
10 un disolvente orgánico apolar, en presencia de gránulos de cinc, y, si es necesario, de un trozo pequeño de yodo. El siguiente es un ejemplo de la anterior reacción:



Además, cuando se efectúan la reacción de deshidratación y la hidrólisis del éster, se obtiene el ácido



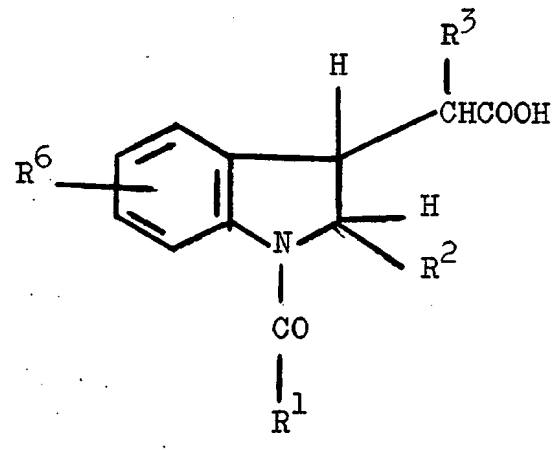
do 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético deseado.

Según el procedimiento anterior se obtienen los nuevos compuestos siguientes: ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metiltio-3-indolilacético, ácido 1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-cloroacetil-2,5-dimetil-3-indolilacético, ácido 1-crotonoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-acriloíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-n-decanoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-n-hexanoíl-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, ácido 1-(3'-cloropropionoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(3'-metilacriloíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(4'-clorobutiroyl)-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-butiroyl-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-butiroyl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-butiroyl-2-metil-3-indolilacético, ácido 1-butiroyl-2-metil-5-cloro-3-indolilacético.

Además, los compuestos de ácido 1-acil-3-indolil-alifático deseados se pueden obtener también según el procedimiento siguiente:

Se pueden obtener derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático representados por la fórmula (I), deshidrogenando derivados de ácido 1-acil-2,3-dihidro-3-indolil-alifático, representados por la fórmula general:

335482



(XIV)

5

10

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$  son según se han definido antes.

15

En esta reacción de deshidrogenación se pueden usar disolventes apolares, tales como benceno, xileno y tolueno, y otros diversos disolventes orgánicos tales como acetona, ácido acético, cloroformo, etanol y metanol.

25

Como agentes oxidantes se usan cloranilo, dióxido de selenio, halógenos y agentes oxidantes similares.

Según el método anterior se pueden obtener fácilmente los compuestos siguientes: ácido 1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido alfa-(1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolil)-propiónico, ácido 1-cloroacetil-2-metil-5-cloro-3-indolilacético, ácido 1-cloroacetil-2-metil-5-metiltio-3-indolilacético, ácido 1-cloroacetil-2,5-dimetil-3-indolilacético, ácido 1-acriloíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-4-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-6-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-5-metoxi-3-indolilacético, ácido

30  
2-3-67.



1-n-decanoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido  
1-n-octanoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido  
1-isobutiroíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.

5 El derivado de ácido 1-acil-2,3-dihidro-3-in-  
dolil-alifático, material de partida, se obtiene con gran  
rendimiento haciendo reaccionar el correspondiente deriva-  
do de ácido 2,3-dihidro-3-indolil-alifático con un cloru-  
ro de acilo, en presencia de un reactivo alcalino.

10 Los nuevos derivados de ácido 1-acil-3-in-  
dolil-alifático, obtenidos según la presente invención, son  
compuestos útiles que tienen acciones anti-inflamatorias,  
analgésicas y antipiréticas notablemente excelentes, así  
como efectos antiarterioescleróticos y antihipercolesté-  
micos.

15 Por ejemplo, el ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-  
2-metil-5-metoxi-3-indolilacético es un compuesto nuevo  
que nunca ha sido indicado en ninguna literatura. Según  
los ensayos farmacológicos, el anterior compuesto tiene  
una toxicidad notablemente baja, pero tiene una actividad  
20 farmacológica excelente y su relación terapéutica es ex-  
tremadamente grande, como se entenderá por la tabla si-  
guiente:

335482

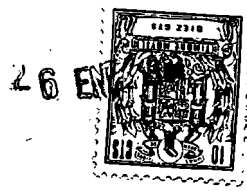
6 ENE. 1967



		Efectos		
Medicina		50% dosis inhibidora del edema carrageenina de la pata trasera de ratas, por vía oral, mg/kg	50% dosis letal en la rata, por vía oral, mg/kg	Relación terapéutica, 50% dosis letal/50% dosis inhibidora del edema carrageenina
Indometacina		7,5	15	2,0
Fenilbutazona		320	aprox. 600	aprox. 1,9
Acido 1-(2',4'-hexadienoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético		75	> 1.000	13,3

335482

335482



De entre las drogas anti-inflamatorias no es  
teroides desarrolladas, la indometacina es la de mayor  
actividad, pero, por tanto, su toxicidad es elevada. Los  
autores de la presente invención han observado también  
5 que incluso cuando se administraron 10 mg/kg de dicha me-  
dicina, por vía oral, una rata presentó hemorragia ocul-  
ta. Además de ello, todas las drogas anti-inflamatorias  
usuales tienden a promover hemorragias en los órganos di-  
gestivos y se han indicado no pocos ejemplos en que las  
10 perforaciones de estómago e intestinos provocaron la muer-  
te. Además, la fenilbutazona, que se usa mucho actualmen-  
te como antiflogístico, tiene poca actividad en compara-  
ción con su gran toxicidad aguda, y por tanto su rela-  
ción terapéutica es considerablemente pequeña.

15 En contraste con los hechos anteriores, el  
ácido 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolila-  
cético tiene una toxicidad notablemente baja, e incluso  
cuando se administran por vía oral 1000 mg/kg de dicho  
ácido, a ratas y ratones, apenas muestran síntomas tóxi-  
cos, y las hemorragias ocultas son negativas en sus ex-  
crementos. A pesar de ello, la actividad del ácido es ma-  
yor que la de la fenilbutazona y oxifenbutazona. Por tan-  
to, su relación terapéutica es mucho mayor que la de cual-  
quier otra medicina. Así, el ácido es un compuesto de va-  
20 lor práctico notablemente alto.

Además de él, el ácido 1-(3',3'-dietilacri-  
loíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-(5'-clo-  
ro-3'-pentenoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido  
1-hetanoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido 1-terc-  
30 -pentanoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético, ácido gamma-

335482



[1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil]-bu-  
tírico y ácido 1-(4'-metilpentanoíl)-2-metil-5-metoxi-3-  
indolilacético presentan también efectos farmacológicos  
sustancialmente similares.

5

La mayoría de estos compuestos tienen accio-  
nes analgésicas y antipiréticos mayores que las de la  
aminopiridina y aspirina. Además, estos compuestos tienen  
efectos preventivos de la arterioesclerosis experimental,  
y una significativa acción de reducción de colesterol en  
sangre.

10

El método de la presente invención se ilustra  
rá a continuación con más detalle, pero los ejemplos son  
solamente ilustrativos, y no se han de considerar como li-  
mitación del ámbito de la invención.

15

#### Ejemplo 1

20

Se calentaron 2,8 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-clo-  
roacetil-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina y 9,3 g de ácido  
levulínico, con agitación, a 75°C durante 1 hora 45 min.  
Después de enfriar, en el líquido de reacción se cargo  
agua fría, y el precipitado depositado se recuperó por  
filtración y se secó, con lo que se obtuvieron 2,2 g de  
cristales crudos de ácido 1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-  
3-indolilacético. Los cristales crudos se recristaliza-  
ron con etanol, obteniendo un producto puro que tenía un  
punto de fusión de 155 a 156°C.

25

30

Según el procedimiento del Ejemplo 1, el co-  
rrespondiente clorhidrato de derivado de hidrazina y un  
derivado de ácido alifático se calentaron, con agitación,  
a de 75 a 80°C durante de 1,5 a 2,5 horas, obteniéndose



con grandes rendimientos los compuestos enumerados a continuación.

Ejemplo 2

5                   Acido 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético; p.f., 163 a 164,5°C (disolvente de recristalización, acetona).

Ejemplo 3

10                   Acido 1-(2',4'-hexadienoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético; p.f., 157 a 160°C (disolvente de recristalización, acetona).

Ejemplo 4

15                   Se añadieron 4,8 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina y 2,5 g de ácido levulínico a 20 ml de ácido acético, y la mezcla se calentó con agitación, a 76°C durante 2 horas. Se añadieron aproximadamente 60 ml de agua al líquido de reacción, y el precipitado depositado se filtró y secó, para obtener 4,2 g de ácido 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Este

20                   producto se recristalizó con acetona, obteniendo un producto puro que tenía un punto de fusión de 163 a 164,5°C.

25                   Los productos deseados se obtuvieron con grandes rendimientos incluso cuando se efectuó la reacción anterior usando como disolvente ácido fórmico, ácido propiónico, ácido láctico, ácido butírico, ciclohexano, n-hexano o dioxano, en vez de ácido acético.

Ejemplo 5

30                   Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4



1967

usando metanol como disolvente, obteniendo 1-acetil-2,5-dimetil-3-indolilacetato de metilo, en forma de sustancia aceitosa amarilla clara.

#### Ejemplo 6

5

Se añadieron 2,7 g de N<sup>1</sup>-cloroacetil-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina y 1,6 g de ácido levulínico a 30 ml de ácido acético glacial. Se añadieron además a la mezcla aproximadamente 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla resultante se calentó, con agitación, a 75°C durante 2 horas. Una vez completada la reacción, el precipitado depositado se filtró y secó, con lo que se obtuvieron 2,3 g de ácido 1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Este ácido se recrystalizó, obteniendo un producto puro que tenía un punto de fusión de 155 a 157°C.

10

15

#### Ejemplo 7

Se añadieron 20 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-crotonoil-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina a 40 g de ácido levulínico, y la mezcla se calentó, con agitación, a 78°C durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, el líquido de reacción se cargó en 200 ml de agua fría, y la sustancia sólida resultante se filtró, y se sometió a extracción con éter, y luego se destiló el éter, con lo que se obtuvieron cristales crudos de ácido 1-crotonoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Los cristales crudos se recrystalizaron con un disolvente mixto, 85:15, de éter y alcohol, obteniendo 7,5 g de un producto puro; p.f., 130 a 131°C; rendimiento, 44%.

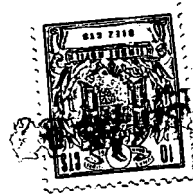
20

25

30

Según el procedimiento del Ejemplo 7, se obtu

**335482**



vieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 8

5 Acido 1-decanoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético; p.f., 126°C (disolvente de recristalización, acetona).

Ejemplo 9

10 1-crotonoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de etilo, sustancia aceitosa.

Ejemplo 10

15 1-caproil-2,5-dimetil-3-indolilacetato de etilo, sustancia aceitosa.

Ejemplo 11

20 Se añadieron 20 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-caproil-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina a 40 g de ácido levulínico, y la mezcla se calentó, con agitación, a 75°C durante 2 horas. Después se cargó el líquido de reacción en 100 ml de agua fría, y el precipitado resultante se filtró y secó, con lo que se produjeron 13,0 g de cristales crudos de ácido 1-caproil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Los cristales crudos se recristalizaron con acetona-  
25 -agua, obteniendo 8,7 g de un producto puro; p.f., 140 a 141°C; rendimiento, 37%.

Ejemplo 12

30 Se añadieron 17 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-(2', 4'-hexadienoil)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina y 10 g de

335482



ácido delta-acetilvalérico a 35 ml de ácido acético, y la  
mezcla se calentó, con agitación, a de 70 a 80°C durante  
2 horas. Después se cargó el líquido de reacción en 150  
ml de agua fría, y el precipitado resultante se filtró y  
5 secó, con lo que se obtuvieron 10 g de cristales crudos  
de ácido gamma- $\square$ 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-  
3-indolil $\square$ -butírico. Los cristales crudos se recristali-  
zaron con acetona-agua, obteniendo 4,6 g de un producto  
puro; p.f. 127 a 129°C.

10 Según el procedimiento del Ejemplo 12, se ob-  
tuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 13

15 Acido beta- $\square$ 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-  
metoxi-3-indolil $\square$ -propiónico; p.f., 166 a 167°C (disol-  
vente de recristalización, acetona-agua).

Ejemplo 14

20 Acido 1-(4'-metilpentanoíl)-2-metil-5-metoxi-  
3-indolilacético; p.f., 135°C (disolvente de recristaliza-  
ción, acetona-agua).

Ejemplo 15

25 Acido 1-(4'-clorobutiroíl)-2-metil-5-metoxi-3-  
indolilacético; p.f., 149 a 150°C (disolvente de recrista-  
lización, acetona).

Ejemplo 16

30 10 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-(n-decanoíl)-N<sup>1</sup>-(p-  
metoxifenil)-hidrazina y 9 g de levulinato de bencilo se

2.3.67.

335482



calentaron y agitaron en 30 ml de dioxano, y los cristales resultantes se separaron por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y se lavó el concentrado con agua fría, con lo que se produjo una sustancia  
5 aceitosa. La sustancia aceitosa se trató con acetona-agua, obteniendo 1-decanoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de bencilo; p.f., 83 a 85°C.

Según el procedimiento del Ejemplo 16 se obtuvieron los siguientes compuestos:

10

Ejemplo 17

1-decanoíl-5-metoxi-3-indolilacetato de bencilo, sustancia aceitosa.

15

Ejemplo 18

1-decanoíl-5-cloro-3-indolilacetato de bencilo, sustancia aceitosa.

20

Se disolvieron 20 g de acetaldehído-fenilhidrazona y 15,4 g de piridina en 100 ml de éter anhidro. Se añadió a la solución cloruro de cloroacetilo, gota a gota, durante un período de aproximadamente 40 min a de 0 a 5°C, mientras se enfriaba con hielo. Luego se agitó la solución durante 4 horas, mientras se enfriaba más con hielo, para depositar un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con 50 ml de éter frío. Se combinaron el filtrado y los lavados, y el líquido resultante se concentró hasta aproximadamente un tercio de la cantidad original. Se añadieron al líquido 60 ml de etanol anhidro, y se introdujo  
25  
30

335482



en el líquido cloruro de hidrógeno gaseoso seco, enfriando con hielo. Después de almacenar el líquido, con enfriamiento, los cristales depositados se recogieron por filtración por filtración, se lavaron con éter y luego se secaron, obteniendo 9,9 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-(cloroacetyl)-fenilhidrazina; p.f., 144 a 147°C (descomposición). Este clorhidrato se cargó en solución acuosa de carbonato sódico al 5%, obteniendo de forma sustancialmente cuantitativa N<sup>1</sup>-(cloroacetyl)-fenilhidrazina libre, que luego se recristalizó con etanol, obteniendo un producto puro que tenía un punto de fusión de 125 a 126°C.

5

10

Ejemplo 20

Se disolvieron 21 g de acetaldehído metoxifenilhidrazona en 60 ml de piridina. Se añadieron gota a gota a la solución 21 g de cloruro de 2,4-hexadienoilo, enfriando mucho con hielo-cloruro sódico. Durante la adición se mantuvo la temperatura entre -2 y +3°C. El tiempo requerido para la adición gota a gota fue de aproximadamente 20 min. El líquido de reacción se dejó reposar durante la noche, con enfriamiento por hielo, y luego se cargó en 300 ml de agua fría, depositando cristales. Los cristales se recogieron por filtración y luego se secaron, obteniendo 19 g de cristales crudos de acetaldehído N<sup>1</sup>-(2',4'-hexadienoilo)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona; p.f., 139 a 141°C.

15

20

25

Ejemplo 21

Según el procedimiento del Ejemplo 20, la acetaldehído p-metoxifenilhidrazona dió acetaldehído

30

335492



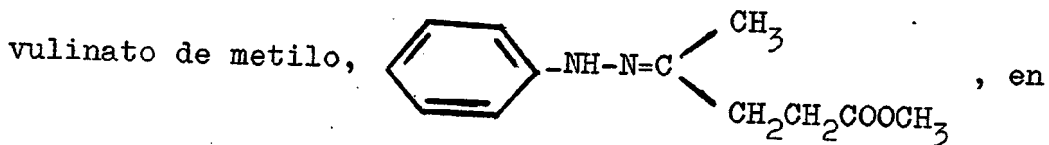
$N^1$ -capiloíl- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazona; p.f., 70 a 72°C; rendimiento, 62%.

Ejemplo 22

5 Se disolvieron 12 g de acetaldehido p-metoxi-  
fenilhidrazona en 50 ml de éter anhidro. Se añadió a la  
solución, gota a gota, cloruro de cloroacetilo a 0°C, du-  
rante un período de aproximadamente 1 hora. Después de  
dejar que la solución se enfriase durante la noche, el  
10 precipitado resultante se separó por filtración. Se con-  
centró el filtrado a presión reducida, y el concentrado  
se cargó con éter de petróleo, depositándose un precipita-  
do. Se filtró el precipitado, y luego se secó, obteniendo  
17 g de cristales crudos de acetaldehido  $N^1$ -(cloroacetil)  
15  $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazona; p.f., 68  
a 73°C.

Ejemplo 23

20 Se disolvieron 3,1 g de fenilhidrazona de le-  
vulinato de metilo,



15 ml de piridina. Se añadieron gota a gota a la solución  
1,8 g de cloruro de cloroacetilo, enfriando con hielo y  
25 agitando. Después se dejó reposar la solución a temperatu-  
ra ambiente durante varios días. Luego se cargó el líqui-  
do de reacción en agua fría, obteniendo una sustancia acei-  
tosa. Esta sustancia aceitosa se trató y purificó con eta-  
nol-agua, obteniendo  $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -fenilhidrazina;  
30 p.f., 124 a 126°C.



Ejemplo 24

5 Se trató acetaldehído p-metoxifenilhidrazona, según el procedimiento del Ejemplo 23, obteniendo de forma sustancialmente cuantitativa cristales crudos de acetaldehído N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona; p.f., 77 a 80°C.

Ejemplo 25

10 Se trató acetaldehído fenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 23, obteniendo de forma sustancialmente cuantitativa cristales crudos de acetaldehído N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>1</sup>-fenilhidrazona; p.f.; 91 a 95°C. ....

Ejemplo 26

15 Se trató acetaldehído p-clorofenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 20, obteniendo acetaldehído N<sup>1</sup>-(2',4'-hexadienoíl)-N<sup>1</sup>-(p-clorofenil)-hidrazona; p.f., 125°C. ....

Ejemplo 27

20 Se trató acetaldehído p-metoxifenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 20, obteniendo de forma sustancialmente cuantitativa acetaldehído N<sup>1</sup>-(n-decanoíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona; p.f., 74 a 76°C.

25

Ejemplo 28

Se trató benzaldehído m-tolilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 20, obteniendo benzaldehído N<sup>1</sup>-cloroacetil-N<sup>1</sup>-(m-tolil)-hidrazona.

335482



Ejemplo 29

Se trató acetaldehído p-tolilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 20, obteniendo, con rendimiento del 70%, acetaldehído N<sup>1</sup>-(2',4'-hexadienoíl)-N<sup>1</sup>-(p-tolil)-hidrazona; p.f., 110 a 112°C.

Ejemplo 30

Se trató acetaldehído p-metoxifenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 20, obteniéndose, con rendimiento del 93%, acetaldehído N<sup>1</sup>-beta,beta-dimetilacrilóíl-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona; p.f., 110 a 116°C.

Ejemplo 31

Se trató acetaldehído p-metoxifenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 20, obteniendo, con rendimiento del 50%, acetaldehído N<sup>1</sup>-crotonoíl-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona; p.f., 106 a 108°C.

Ejemplo 32

Se trató acetaldehído p-tolilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 20, obteniendo de forma sustancialmente cuantitativa acetaldehído N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>1</sup>-(p-tolil)-hidrazona; p.f., 63 a 64°C.

Ejemplo 33

Se trató acetaldehído p-metiltiofenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 20, obteniendo acetaldehído N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>1</sup>-(p-metiltiofenil)-hidrazona; p.f., 71 a 74°C.

335482



### Ejemplo 34

Se trató acetaldehído p-metoxifenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 20, obteniendo, con rendimiento de aproximadamente 55%, acetaldehído N<sup>1</sup>-(4'-metilpentanoíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona; p.f., 69 a 70°C.

### Ejemplo 35

Se trató acetaldehído p-metoxifenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 20, obteniendo un rendimiento del 62%, acetaldehído N<sup>1</sup>-(4'-clorobutiñoíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona; p.f., 80 a 82°C.

### Ejemplo 36

Se añadieron 94 g de acetaldehído p-tolilhidrazona a 60 g de piridina y 1200 ml de éter. Se añadieron a la mezcla, gota a gota, 103 g de cloruro de caproíl, durante un período de 40 min, mientras se enfriaba con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, depositándose un precipitado. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró hasta pequeña cantidad. Se añadieron al residuo 100 ml de etanol, y se introdujo en el líquido resultante cloruro de hidrógeno gaseoso seco, enfriando con hielo, con lo que se formó gran cantidad de cristales. El líquido se almacenó en un refrigerador durante 1 día, y los cristales se recogieron por filtración y luego se lavaron con éter, obteniendo 72 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-(n-caproíl)-N<sup>1</sup>-(p-tolil)-hidrazina; p.f., 133 a 135°C (descomposición).

335482



Ejemplo 37

Se trató benzaldehído p-tolilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 36, obteniendo clorhidrato de N<sup>1</sup>-acetil-N<sup>1</sup>-(p-tolil)-hidrazina; p.f., 177°C (descomposición).

5

Ejemplo 38

Se trataron 24 g de acetaldehído p-clorofenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 36, obteniendo 18 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-(3'-cloropropionil)-N<sup>1</sup>-(p-clorofenil)-hidrazina; p.f., 213 a 214°C (descomposición); rendimiento, 48%.

10

Ejemplo 39

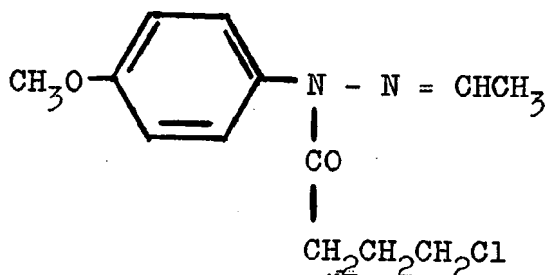
Se trataron 100 g de acetaldehído p-tolilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 36, obteniendo 67 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-(3'-cloropropionil)-N<sup>1</sup>-(p-tolil)-hidrazina; p.f., 199 a 205°C.

15

Ejemplo 40

Se disolvieron en 200 ml de alcohol 49 g de acetaldehído N<sup>1</sup>-(4'-clorobutiloil)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona

25



30

Se introdujo en la solución cloruro de hidrógeno gaseoso

335482



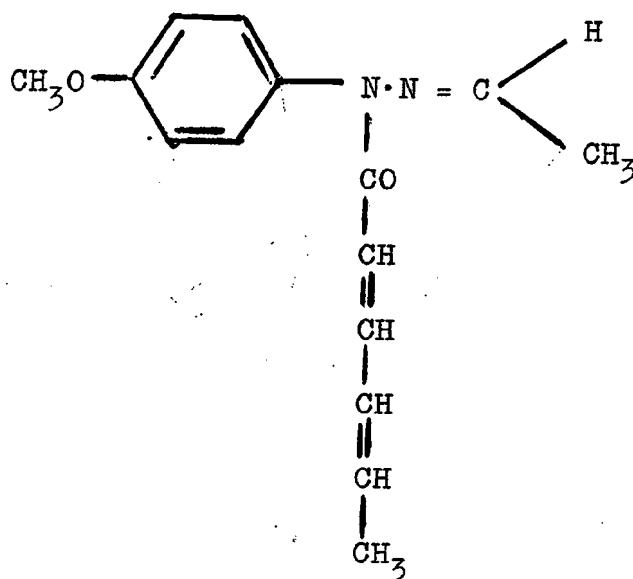
seco, enfriando con hielo. Después se separó el exceso de cloruro de hidrógeno, bajo presión reducida, con lo que se depositaron gran cantidad de cristales. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron, obteniendo  
 5 clorhidrato de N<sup>1</sup>-(4'-clorobutiloíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina; p.f., 159°C (descomposición); rendimiento, 72%.

Ejemplo 41

10 Se trató benzaldehído N<sup>1</sup>-(4'-clorobutiloíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona según el procedimiento del Ejemplo 40, obteniendo N<sup>1</sup>-(4'-clorobutiloíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina.

Ejemplo 42

15 Según el procedimiento del Ejemplo 40, se trató acetaldehído N<sup>1</sup>-(2',4'-hexadienoíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona, representada por la fórmula siguiente:



30

335482



obteniendo cuantitativamente clorhidrato de  $N^1$ -(2',4'-hexadienoil)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazina; p.f., 156 a 160°C (descomposición).

Ejemplo 43

5

Se trató acetaldehído  $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -fenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 40, obteniendo de forma sustancialmente cuantitativa clorhidrato de  $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -fenilhidrazina; p.f., 144 a 147°C (descomposición). Este clorhidrato se añadió a una solución acuosa de carbonato sódico al 5%, con lo que se produjo cuantitativamente  $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -fenilhidrazina libre. El compuesto así producido se recristalizó con etanol, obteniendo un producto puro que tenía un punto de fusión de 125 a 126°C.

10

15

Ejemplo 44

Se trató acetaldehído  $N^1$ -acetil- $N^1$ -fenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 40, obteniendo clorhidrato de  $N^1$ -acetil- $N^1$ -fenilhidrazina; p. f., 182 a 183°C (descomposición).

20

Ejemplo 45

Se trató acetaldehído  $N^1$ -acetil- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazona según el procedimiento del Ejemplo 40, obteniendo clorhidrato de  $N^1$ -acetil- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazina; p.f., 165 a 167°C (descomposición).

25

Ejemplo 46

Se trató acetaldehído  $N^1$ -(cloroacetil)- $N^1$ -

30



5      -(p-metoxifenil)-hidrazona según el procedimiento del Ejemplo 40, obteniendo clorhidrato de N<sup>1</sup>-(cloroacetil)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina; p.f., 150 a 151°C (descomposición). Además, dicho clorhidrato se trató según el procedimiento del Ejemplo 43, obteniendo N<sup>1</sup>-(cloroacetil)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina libre; p.f., 121 a 122°C.

Ejemplo 47

10      Se trataron 37,5 g de acetaldehído N<sup>1</sup>-(4'-metilpentanoíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona según el procedimiento del Ejemplo 40, obteniendo 21,7 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-(4'-metilpentanoíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina; p.f., 159 a 162°C (descomposición); rendimiento, 56%.

Ejemplo 48

20      Se trataron 20 g de acetaldehído N<sup>1</sup>-(n-hexanoíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona según el procedimiento del Ejemplo 40, obteniendo 27,9 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-(n-hexanoíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina; p.f., 154 a 155°C (descomposición); rendimiento, 100%.

Ejemplo 49

25      Se trataron 175 g de acetaldehído N<sup>1</sup>-(n-decanoíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona según el procedimiento del Ejemplo 40, obteniendo 80 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-(n-decanoíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina; p.f., 137 a 139°C (descomposición).

Ejemplo 50

30      Se formó una suspensión de 114 g de acetalde-

335482



hido  $N^1$ -(2',4'-hexadienoíl)- $N^1$ -p-tolilhidrazona en 300 ml de etanol. Se introdujo en la suspensión cloruro de hidrógeno gaseoso seco, hasta la saturación. Después de dejar reposar la suspensión durante varias horas, se añadió  
5 éter hasta que se produjo un precipitado, y el líquido de reacción se almacenó durante la noche, con enfriamiento, depositándose gran cantidad de cristales. Luego se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con éter, obteniendo 58 g de clorhidrato de  $N^1$ -(2',4'-hexadienoíl)- $N^1$ -p-tolilhidrazina; p.f., 138 a 141°C (descomposición).  
10

#### Ejemplo 51

Se trataron 13 g de acetaldehído  $N^1$ -(2',4'-hexadienoíl)- $N^1$ -(p-clorofenil)-hidrazona según el procedimiento del Ejemplo 50, obteniendo 10 g de clorhidrato de  $N^1$ -(2',4'-hexadienoíl)- $N^1$ -(p-clorofenil)-hidrazina; p.f., 163°C (descomposición); rendimiento, 74%.  
15

#### Ejemplo 52

Se trataron 105 g de acetaldehído  $N^1$ -(2'-n-butenóíl)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazona según el procedimiento del Ejemplo 50, obteniendo 101 g de clorhidrato de  $N^1$ -(2'-n-butenóíl)- $N^1$ -(p-metoxifenil)-hidrazina; p.f., 155 a 159°C; rendimiento, 92%.  
20

#### Ejemplo 53

Se trató acetaldehído  $N^1$ -(3'-cloropropionil)- $N^1$ -(p-clorofenil)-hidrazona según el procedimiento del Ejemplo 50, obteniendo clorhidrato de  $N^1$ -(3'-cloropropionil)- $N^1$ -(p-clorofenil)-hidrazina; p.f., 213 a 214°C (des-  
25  
30

335482

composición).



Ejemplo 54

5 Se trató acetaldehído  $N^1$ -(3'-cloropropionil)- $N^1$ -p-tolilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 50, obteniendo clorhidrato de  $N^1$ -(3'-cloropropionil)- $N^1$ -p-tolilhidrazina; p.f., 200 a 204°C.

Ejemplo 55

10 Se trató acetaldehído  $N^1$ -(n-hexanoíl)- $N^1$ -fenilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 50, obteniendo clorhidrato de  $N^1$ -(n-hexanoíl)- $N^1$ -fenilhidrazina; p.f., 125 a 130°C.

Ejemplo 56

15 Se trató acetaldehído  $N^1$ -(n-hexanoíl)- $N^1$ -p-tolilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 50, obteniendo clorhidrato de  $N^1$ -(n-hexanoíl)- $N^1$ -p-tolilhidrazina; p.f., 133 a 135°C (descomposición).

Ejemplo 57

20 Se trató acetaldehído  $N^1$ -(n-hexanoíl)- $N^1$ -m-tolilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 50, obteniendo clorhidrato de  $N^1$ -(n-hexanoil)- $N^1$ -m-tolilhidrazina; p.f., 125 a 129°C.

Ejemplo 58

25 Se trató acetaldehído  $N^1$ -acetil- $N^1$ -p-tolilhidrazona según el procedimiento del Ejemplo 50, obteniendo clorhidrato de  $N^1$ -acetil- $N^1$ -tolilhidrazina; p.f., 177°C.

(descomposición).



Ejemplo 59

5 Se trató acetaldehído  $N^1$ -(n-hexanoíl)- $N^1$ -(p-metiltiofenil)-hidrazona según el procedimiento del Ejemplo 50, obteniendo clorhidrato de  $N^1$ -(n-hexanoíl)- $N^1$ -(p-metiltiofenil)-hidrazina; p.f., 142 a 145°C.

Ejemplo 60

10 Se calentaron 10 g de clorhidrato de  $N^1$ -(n-octanoíl)-m-tolilhidrazina y 10 g de ácido levulínico, a de 75 a 77°C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla, la sustancia glutinosa resultante se disolvió en 30 ml de acetona, y los insolubles se separaron por filtración. El  
15 filtrado se cargó en 30 ml de agua, y el líquido se almacenó durante la noche, con enfriamiento. Después se recogieron por filtración los cristales depositados, y se secaron, obteniendo 6,8 g de una mezcla de ácido 1-(n-octanoíl)-2,4-dimetil-3-indolilacético y ácido 1-(n-octanoíl)-  
20 -2,6-dimetil-3-indolilacético.

Ejemplo 61

25 Se añadieron 4,7 g de 1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de terc-butilo a 45 ml de benceno. Se añadió además ácido p-toluénsulfónico a la mezcla, y se trató la mezcla a reflujo. Después de calentar, la mezcla de reacción se lavó con 30 ml de solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%, se lavó sucesivamente varias veces con agua, y luego se secó. Después se  
30 paró benceno por destilación bajo presión reducida, y la

335482



mezcla de reacción se purificó por recristalización con acetona, obteniendo ácido 1-(2',4'-hexadienóil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético; p.f., 161 a 162°C.

Análisis elemental:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado	65,64	5,84	4,25
Hallado	65,53	5,62	4,41

Según el procedimiento anterior se sintetizaron los compuestos siguientes:

Ejemplo 62

Acido 1-decanoil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético; p.f., 126°C.

Análisis elemental:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado	70,80	8,32	3,75
Hallado	70,93	8,41	3,98

Ejemplo 63

Acido 1-(4'-clorobutiloíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético; p.f., 149 a 150°C.

Análisis elemental:

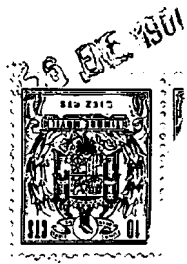
	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Calculado	59,35	5,60	4,33	10,95
Hallado	59,00	5,60	4,22	10,23

Ejemplo 64

Acido 1-(4'-metilpentanoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético; p.f., 135°C.

335482

9.8.67.



Análisis elemental:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado	68,12	7,30	4,16
Hallado	68,15	7,45	4,46

5

Ejemplo 65

3,6 g de clorhidrato de N<sup>1</sup>-(2',4'-hexadienoíl)-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazina y 2,4 g de ácido acetoni-  
lónico se calentaron a 85°C, con agitación, en 10 ml de  
ácido acético, durante 4 horas. Después de enfriar se car-  
gó la mezcla en agua fría, depositándose cristales. Los  
cristales se recuperaron por filtración y se secaron, con  
lo que se obtuvieron 3,0 g de cristales crudos de ácido  
1-(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético.  
Los cristales se recrystalizaron con acetona-agua, obte-  
niendo cristales amarillos claros; p.f., 162 a 163°C.

10

15

Según el mismo procedimiento que antes, se  
obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 66

Acido 1-hexanoíl-2-metil-5-metoxi-3-indolila-  
cético; p.f., 140 a 141°C.

20

Ejemplo 67

Acido 1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indo-  
lilacético; p.f., 156 a 157°C.

25

Ejemplo 68

Se añadieron 7,5 g de acetaldehido N<sup>1</sup>-cloroa-  
cetil-N<sup>1</sup>-(p-metoxifenil)-hidrazona a 50 g de ácido levulí-

30

335482



9 nico, y se introdujeron en la mezcla 1,45 g de cloruro de  
hidrógeno seco, enfriando con hielo. Después se elevó  
gradualmente la temperatura, y se calentó la mezcla a  
5 80°C durante 3 horas. Después de dejar reposar durante la  
noche, la mezcla se cargó en gran cantidad de agua, con  
lo que se formó una sustancia resinosa. La sustancia re-  
sinosa se recristalizó repetidamente con alcohol y aceto-  
na con carbono activo, obteniéndose bellos cristales de  
10 ácido 1-cloroacetyl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético; p.  
f., 156 a 157°C.

Según el mismo procedimiento que antes, se obtuvie-  
ron los siguientes compuestos:

Ejemplo 69

15 Acido 1-acetyl-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético;  
p.f., 162 a 164°C.

Ejemplo 70

Acido 1-(n-hexanoil)-2-metil-5-metoxi-3-indo-  
lilacético; p.f., 138 a 140°C.

Ejemplo 71

20 Una mezcla de 3,8 g. de 1-acetyl-2-metil-3-hidroxi  
-5-metoxi-2,3-dihidro-3-indolilacetato de t-butilo, 500 ml.  
de tolueno y 3 g. de ácido p-toluenosulfónico fué calenta-  
da a 100°C durante 3 horas con agitación. Después de ter-  
minada la reacción, la mezcla de reacción fué lavada con  
25 agua tres veces, y la capa de tolueno fué secada sobre  
sulfato de sodio anhidro. Después la solución de tolueno  
fué concentrada y dejada reposar en un refrigerador para  
dar cristales crudos de ácido 1-acetyl-2-metil-5-metoxi



-3-indolilacético. La recristalización desde agua y acetona dió el producto puro; p.f., 167 a 168°C.

Análisis elemental:

	C (%)	H (%)	N (%)
5      Calculado . . . . .	64,36	5,79	5,36
Hallado . . . . .	64,76	6,26	5,13

Ejemplo 72

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 71, se obtuvo el siguiente compuesto: ácido beta- $\alpha$ -(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil $\gamma$ -propiónico; p.f., 166 a 167°C.

Ejemplo 73

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 71, se obtuvo el siguiente compuesto: ácido gamma- $\alpha$ -(2',4'-hexadienoíl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil $\gamma$ -butírico; p.f., 127 a 129°C.

Ejemplo 74

Se añadieron 2,5 g de p-metoxifenilhidrazona de levulinato de metilo a 50 ml de ácido acético glacial. Se añadieron a la mezcla 0,9 g de cloruro de acetilo, gota a gota, y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas. Después se cargó la mezcla, con agitación, en 50 ml de agua fría, con lo que se formó una sustancia aceitosa. La sustancia aceitosa se sometió a extracción con éter, obteniendo 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo. El espectro infrarrojo de absorción de este producto coincidió enteramente con el de un producto patrón preparado por acetilación de 2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo.



Ejemplo 75

En la reacción del Ejemplo 74, se usaron 1,2 g de anhídrido acético en vez de 0,9 g de cloruro de acetilo, con lo que también se obtuvo 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetato de metilo.

Ejemplo 76

Se añadieron 3,7 g de ácido 1-acetil-2-metil-5-metoxi-2,3-dihidro-3-indolilacético a 100 ml de benceno, y se añadieron además 7,5 g de cloranilo. La mezcla de reacción se calentó y trató a reflujo durante 3 horas. Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida, el residuo se disolvió con acetona, y se separaron los insolubles. Después se secó la solución en acetona, con lo que se formaron cristales crudos de ácido 1-acetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético. Los cristales se recrystalizaron con acetona-agua, obteniéndose un producto puro, amarillo claro; p. f., 163 a 164°C.

Según el procedimiento del Ejemplo 76 se produjo el compuesto siguiente:

Ejemplo 77

Acido 1-cloroacetil-2-metil-5-metoxi-3-indolilacético; p.f., 156 a 157°C.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Japón, el 12 de Enero de 1966, bajo el número 1999/66; 28 de Abril de 1966, números 27300/66 y 27301/66; 2 de Mayo de 1966, núm. 28125/66; 4 de Mayo de 1966, núm. 28400/66; 21 de Junio de 1966, núm. 40591/66; 8 de Julio de 1966, números 44723/66 y 44724/66; 19 de Agosto de 1966, números 54.674 y 54675/66, se acoge a los beneficios del art. 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A - 335482

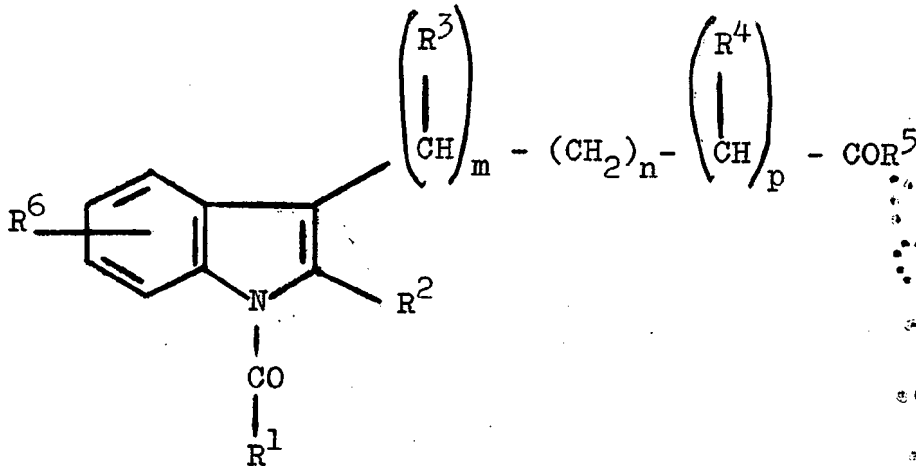
Los puntos de invención propia y nueva que se



presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5

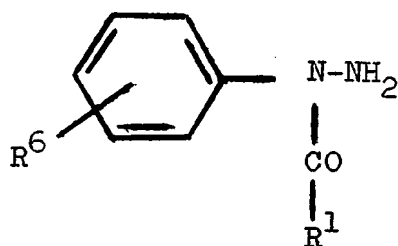
1.- Procedimiento para producir un compuesto de ácido 3-indolilalifático de fórmula:



10

donde R<sup>1</sup> es un grupo alcoholo, grupo alcoholo halógeno-sustituído o grupo alquenilo, que tiene hasta 10 átomos de carbono; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, respectivamente, un átomo de hidrógeno o grupo alcoholo inferior; R<sup>4</sup> es hidrógeno, un grupo carboxi o grupo alcoxicarbonilo; R<sup>5</sup> es un grupo alcoxi que tiene hasta 4 átomos de carbono, grupo benciloxi, grupo tetrahidropiranioloxi, grupo hidroxilo o grupo amino; R<sup>6</sup> es un grupo alcoholo inferior, grupo alcoxi, grupo alcoholito, átomo de halógeno o átomo de hidrógeno; m y p son, respectivamente, 0 o 1; y n es 0 o un entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazina N<sup>1</sup>-acilada, de fórmula:

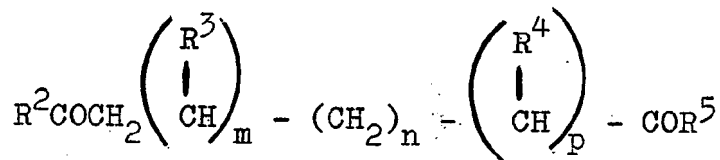
15



335482

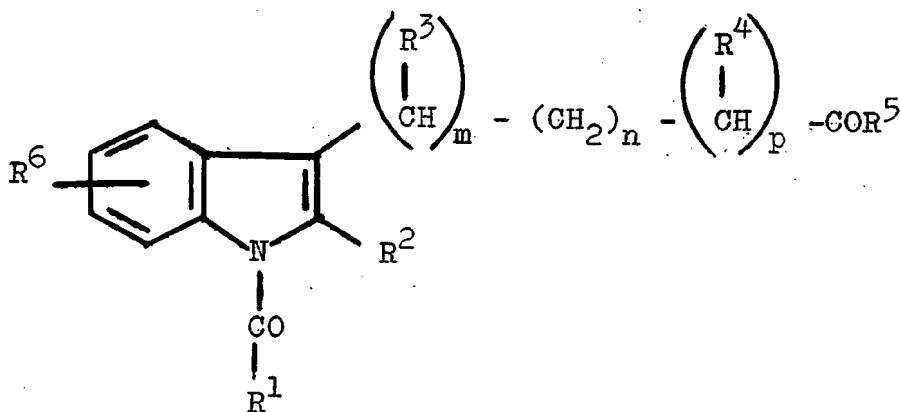


donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> tienen los mismos significados antes identificados, con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:



5 donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, n y p tienen los mismos significados antes identificados, produciendo el compuesto de ácido 3-indolil-alifático.

2.- Procedimiento para producir compuestos de ácido 3-indolil-alifático, de fórmula:

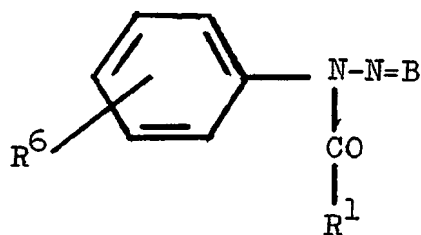


10 donde R<sup>1</sup> es un grupo alcoholo, grupo alcoholo halógeno-sustituído o grupo alquenilo, que tiene hasta 10 átomos de carbono; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, respectivamente, un átomo de hidrógeno, o un grupo alcoholo inferior; R<sup>4</sup> es hidrógeno, un grupo carboxi o grupo alcoxicarbonilo; R<sup>5</sup> es un grupo alcoxi que tiene hasta 4 átomos de carbono, grupo benciloxi, grupo tetrahidropiraniloxi, grupo hidroxilo o grupo amino; R<sup>6</sup> es un grupo alcoholo inferior; grupo alcoxi,

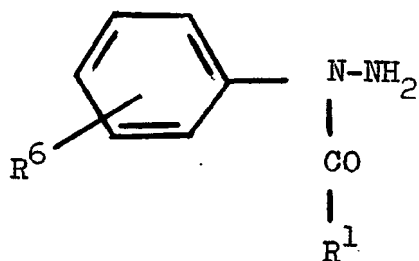
16



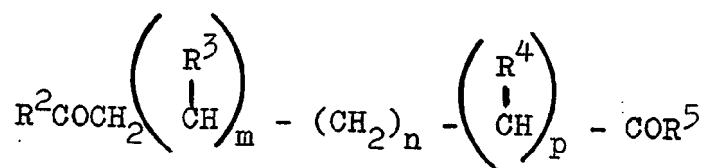
grupo alcoholítico, átomo de halógeno o átomo de hidrógeno;  $\underline{m}$  y  $\underline{p}$  son, respectivamente, 0 o 1; y  $\underline{n}$  es 0 o un entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende descomponer un compuesto de fenilhidrazona  $N^1$ -acilada, de fórmula:



5 donde  $R^1$  y  $R^6$  tienen los mismos significados antes identificados y B es un resto de cetona o aldehído, con un agente de descomposición, produciendo un compuesto de fenilhidrazina  $N^1$ -acilada, de fórmula:



10 donde  $R^1$  y  $R^6$  tienen los mismos significados antes identificados, y hacer reaccionar el resultante compuesto de fenilhidrazina  $N^1$ -acilada con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:



13 donde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $\underline{m}$ ,  $\underline{n}$  y  $\underline{p}$  tienen los mismos signifi-

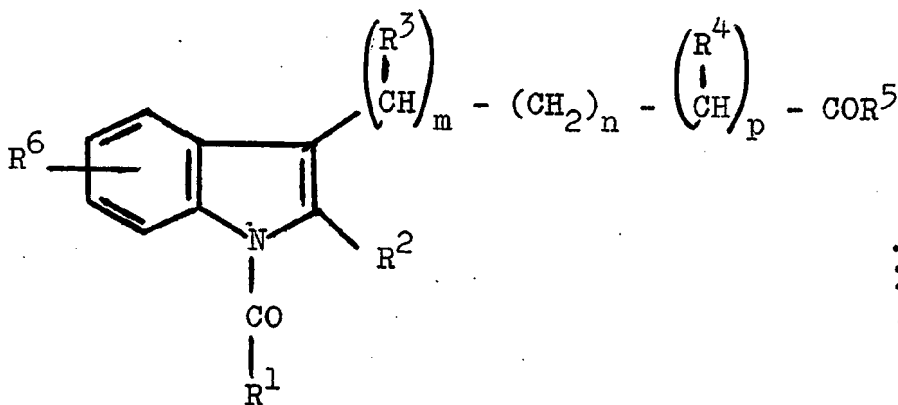
335482



cados antes identificados, produciendo el compuesto de ácido 3-indolil-alifático.

3.- Procedimiento para producir compuestos de ácido 3-indolil-alifático, de fórmula:

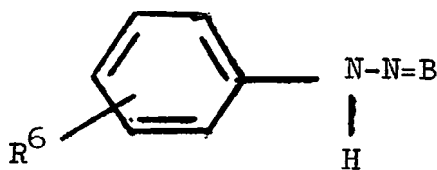
5



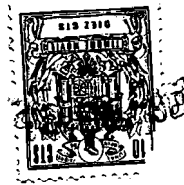
10

donde R<sup>1</sup> es un grupo alcohol, grupo alcohol halógeno-sustituído o grupo alqueno, que tiene hasta 10 átomos de carbono; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, respectivamente, un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol inferior; R<sup>4</sup> es hidrógeno, un grupo carboxi o un grupo alcoxycarbonilo; R<sup>5</sup> es un grupo alcoxi que tiene hasta 4 átomos de carbono, grupo benciloxi, grupo tetrahidropiranioloxi, grupo hidroxil o grupo amino; R<sup>6</sup> es un grupo alcohol inferior, grupo alcoxi, grupo alcoholitio, átomo de halógeno o átomo de hidrógeno; m y p son, respectivamente, 0 o 1; y n es 0 o un entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona, de fórmula:

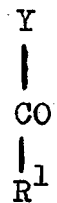
15



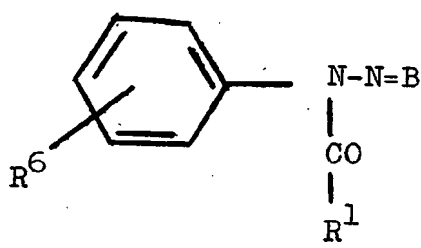
335482



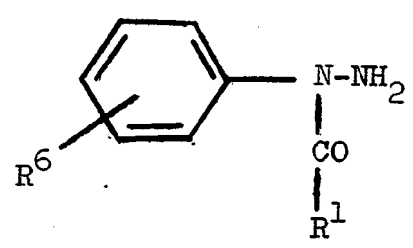
donde  $R^6$  tiene el mismo significado antes identificado, y  $B$  es un resto de cetona o aldehido, con un compuesto que tiene la fórmula:



5 donde  $R^1$  tiene los mismos significados antes identificados, e  $Y$  es un átomo de halógeno o resto de éster, produciendo un compuesto de fenilhidrazona  $N^1$ -acilada, de fórmula:

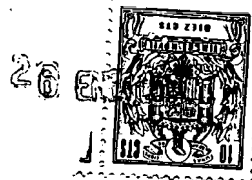


10 donde  $R^1$  y  $R^6$  tienen los mismos significados antes identificados, y  $B$  es un resto de cetona o aldehido, descomponer el resultante compuesto de fenilhidrazona  $N^1$ -acilada, con un agente de descomposición, para producir un compuesto de fenilhidrazina  $N^1$ -acilada, de fórmula:

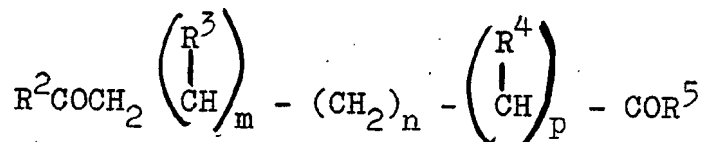


14 donde  $R^1$  y  $R^6$  tienen los mismos significados antes identificados, y hacer reaccionar el resultante compuesto de fe

335482



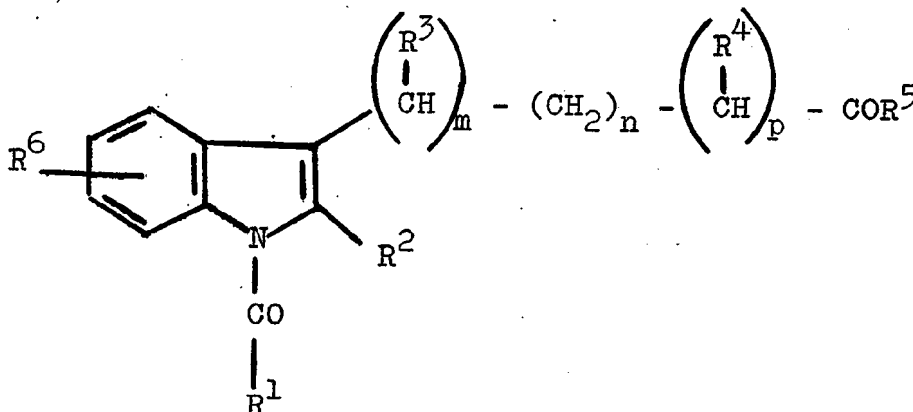
nilhidrazina N<sup>1</sup>-acilada con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:



donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, n y p tienen los mismos significados antes identificados, para producir el compuesto de ácido 3-indolil-alifático.

5

4.- Procedimiento para producir compuestos de ácido 3-indolil-alifático, de fórmula:



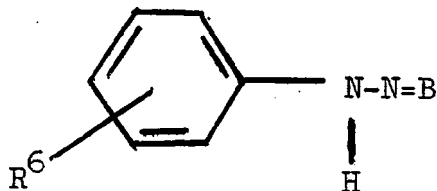
donde R<sup>1</sup> es un grupo alcoholo, grupo alcoholo halógeno-sustituído o grupo alqueno, que tiene hasta 10 átomos de carbono; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, respectivamente, un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior; R<sup>4</sup> es hidrógeno, un grupo carboxi o grupo alcocarbonilo; R<sup>5</sup> es un grupo alcoxi que tiene hasta 4 átomos de carbono, grupo benciloxi, grupo tetrahidropiranioloxi, grupo hidroxilo o grupo amino; R<sup>6</sup> es un grupo alcoholo inferior, grupo alcoxi, grupo alcohilitio, átomo de halógeno o átomo de hidrógeno, m y p son,

10

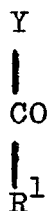
15



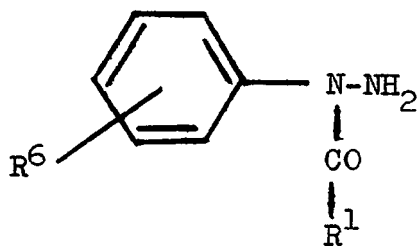
respectivamente, 0 o 1; y  $n$  es 0 o un entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona, de fórmula:



5 donde  $\text{R}^6$  tiene el mismo significado antes identificado y  $\text{B}$  es un resto de cetona o aldehído, siendo relativamente débil el enlace  $\text{-N=B}$  del compuesto de fenilhidrazona, con un compuesto que tiene la fórmula:



10 donde  $\text{R}^1$  tiene los mismos significados antes identificados e  $\text{Y}$  representa un halógeno o un resto de éster, produciendo un compuesto de fenilhidrazina  $\text{N}^1$ -acilada, de fórmula:

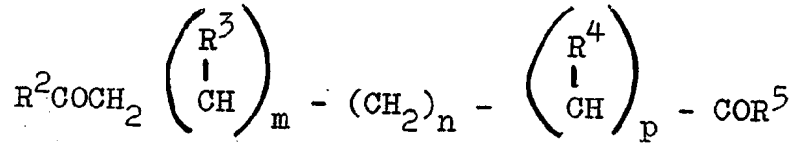


13 donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^6$  tienen los mismos significados antes identificados, y hacer reaccionar el resultante compuesto de fe

335482



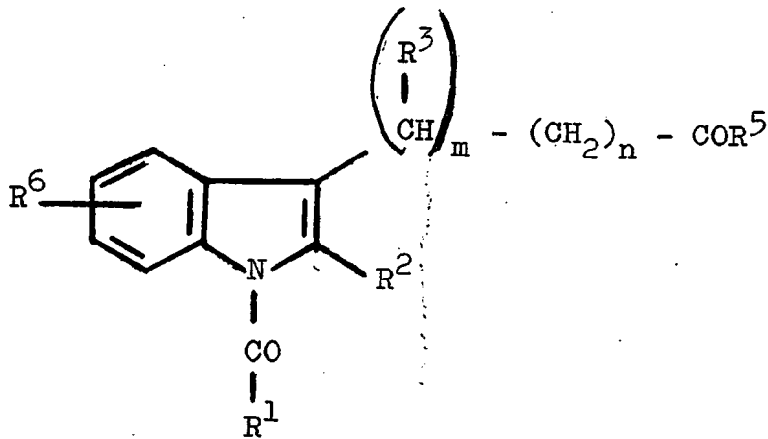
nilhidrazina N<sup>1</sup>-acilada con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:



donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, n y p tienen los mismos significados antes identificados, produciendo el compuesto de ácido 3-indolil-alifático.

5

5.- Método para preparar ésteres de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula general:



donde R<sup>1</sup> es una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, sustituida o no sustituida con halógeno; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, respectivamente, un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, R<sup>5</sup> es un grupo alcoxi inferior que tiene hasta 4 átomos de carbono, grupo benciloxi o grupo tetrahidropiranioloxi; R<sup>6</sup> es un grupo alcoholilo, alcoxi o alcoholtilio, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno; m es 0 o 1; y n es 0 o un entero de 1 a 3; el cual proce-

10

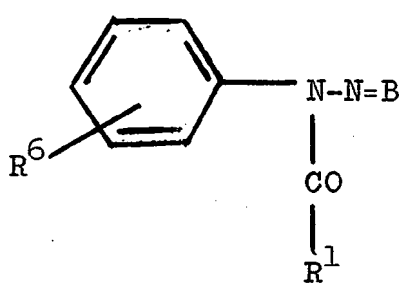
16

2.3.67.

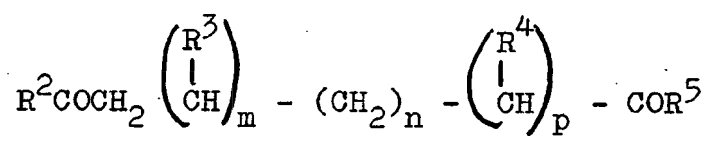




donde R<sup>1</sup> es un grupo alcoholo, grupo alcoholo halógeno-  
 -sustituído o grupo alquenilo, que tiene hasta 10 átomos  
 de carbono; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, respectivamente, un átomo de hi-  
 drógeno o un grupo alcoholo inferior; R<sup>4</sup> es hidrógeno, un  
 grupo carboxi o grupo alcocarbonilo; R<sup>5</sup> es un grupo al-  
 coxi que tiene hasta 4 átomos de carbono, grupo benciloxi,  
 grupo tetrahidropiranioloxi, grupo hidroxilo o grupo amino;  
 R<sup>6</sup> es un grupo alcoholo inferior, grupo alcoxi, grupo alco-  
 hilitio, átomo de halógeno o átomo de hidrógeno; m y p son,  
 respectivamente, 0 o 1; y n es 0 o un entero de 1 a 3; el  
 cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto  
 de fenilhidrazona N<sup>1</sup>-acilada, de fórmula:



donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> tienen los mismos significados antes identi-  
 ficados, y B es un resto de cetona o aldehido, con un com-  
 puesto de ácido alifático, de fórmula:

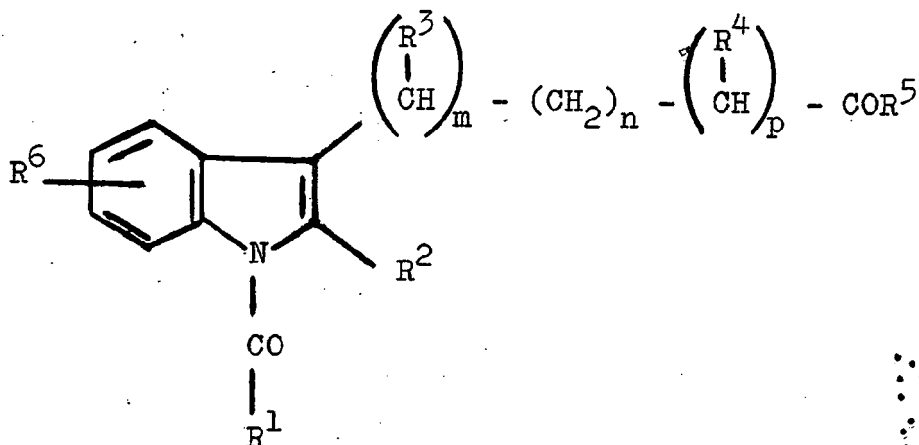


donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m, n y p tienen los mismos signifi-  
 cados antes identificados, produciendo el compuesto de  
 ácido 3-indolil-alifático.

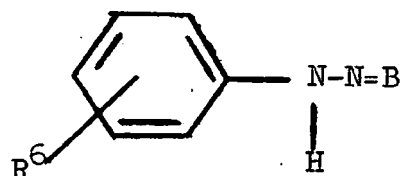
335482



7.- Procedimiento para producir compuestos de ácido 3-indolil-alifático, de fórmula:



5 donde  $R^1$  es un grupo alcoholo, grupo alcoholo halógeno-sustituído o grupo alquenilo, que tiene hasta 10 átomos de carbono;  $R^2$  y  $R^3$  son, respectivamente, un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior;  $R^4$  es hidrógeno, un grupo carboxi o grupo alcóxicarbonilo;  $R^5$  es un grupo alcóxi que tiene hasta 4 átomos de carbono, un grupo benciloxi, grupo tetrahidropiranioloxi, grupo hidroxilo o grupo amino;  $R^6$  es un grupo alcoholo inferior, grupo alcóxi, grupo alcoholitio, átomo de halógeno o átomo de hidrógeno;  $m$  y  $p$  son, respectivamente, 0 o 1; y  $n$  es 0 o un entero de 1 a 3; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona, de fórmula:

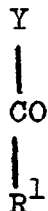


15 donde  $R^6$  tiene el mismo significado antes identificado, y

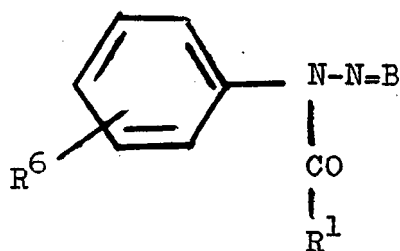
335482



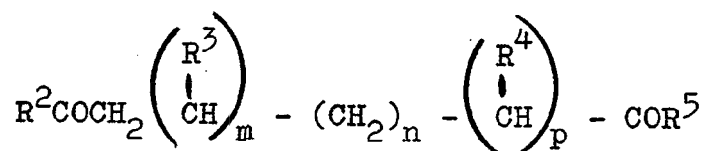
B es un resto de cetona o aldehido, con un compuesto que tiene la fórmula:



5 donde  $\text{R}^1$  tiene el mismo significado antes identificado e Y es un átomo de halógeno o un resto de éster, produciendo un compuesto de fenilhidrazona  $\text{N}^1$ -acilada, de fórmula:



10 donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$  y B tienen los mismos significados antes identificados, hacer reaccionar el resultante compuesto de fenilhidrazona  $\text{N}^1$ -acilada con un compuesto de ácido alifático, de fórmula:



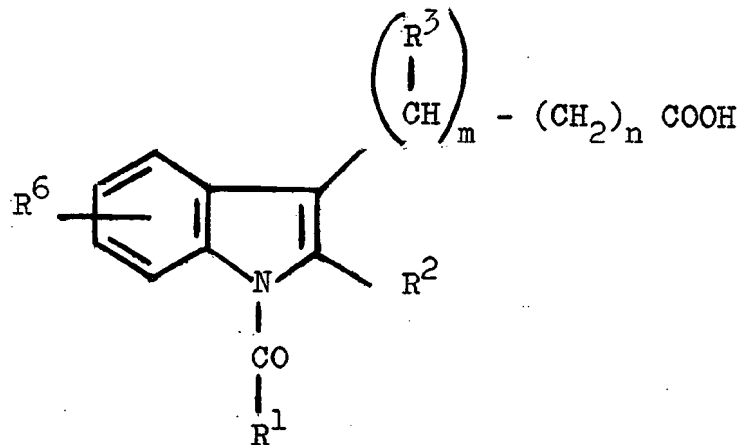
15 donde  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ , m, n y p tienen los significados antes identificados, produciendo el compuesto de ácido

335482

3-indolil-alifático.



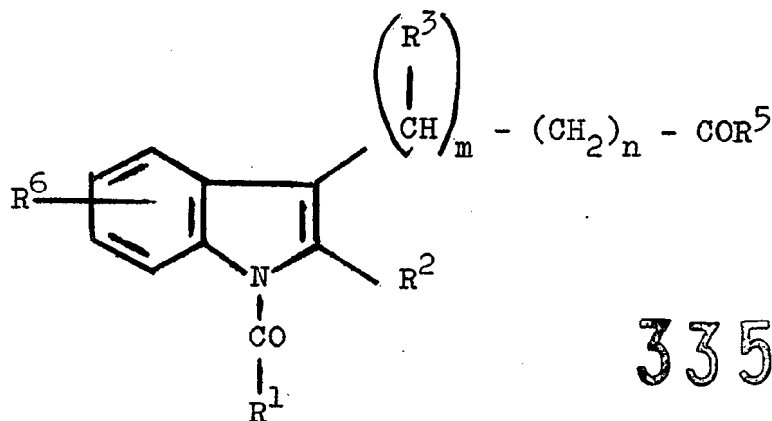
8.- Método para preparar derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula general:



5

donde  $R^1$  es un grupo alifático saturado o insaturado, sustituido o no sustituido con halógeno, que tiene hasta 10 átomos de carbono;  $R^2$  y  $R^3$  son, respectivamente, un átomo de hidrógeno o grupo alcohol inferior;  $R^6$  es un grupo alcoxí, alcohol o alcoholitio;  $m$  es 0 o 1; y  $n$  es 0 o un entero de 1 a 3; con tal de que  $R^6$  esté sustituido en la posición 4, 5 ó 6 del núcleo de indol; el cual método comprende descomponer un compuesto representado por la fórmula general:

10

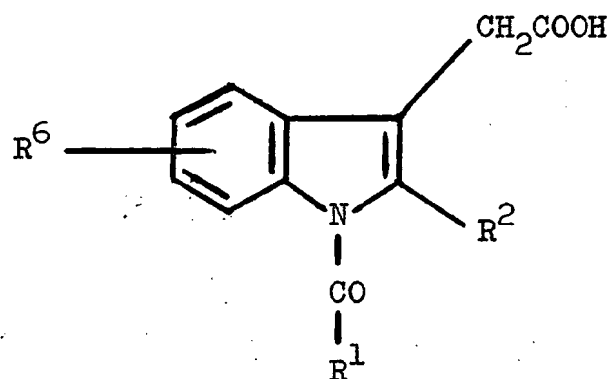


335482

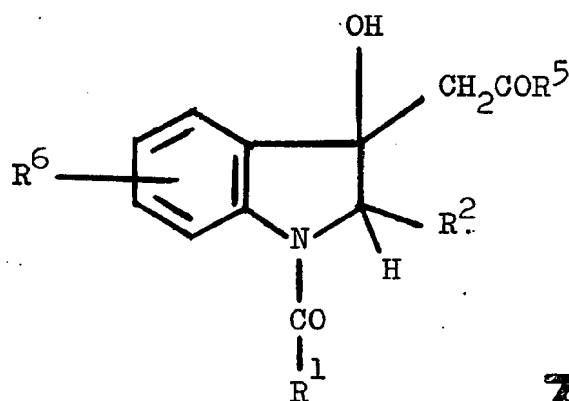


donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $\underline{m}$  y  $\underline{n}$  son tal como se han definido antes, y  $R^5$  es un grupo alcoxi, amino o benciloxi, produciendo los derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático.

9.- Método para preparar derivados de ácido 1-acil-3-indolilacético, representados por la fórmula general:



donde  $R^1$  es un resto hidrocarbonado saturado o insaturado, sustituido o no sustituido con halógeno, que tiene una cadena rectilínea o ramificada que tiene de 1 a 8 carbonos;  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o grupo alcohol; y  $R^6$  es un átomo de hidrógeno, grupo alcohol, grupo alcoxi, grupo alcoholitio o átomo de halógeno; el cual método comprende deshidratar o hidrolizar simultáneamente un derivado de ácido 1-acil-3-hidroxi-2,3-dihidro-3-indolilacético, representado por la fórmula general:



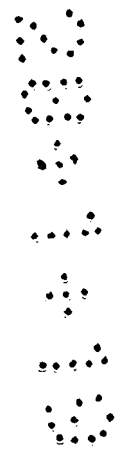
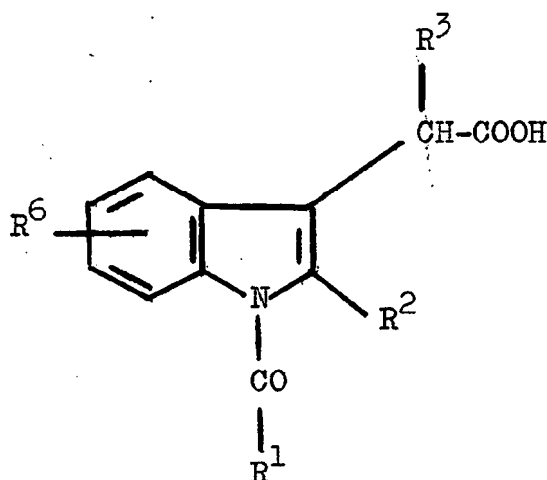
22.6.67.

335482



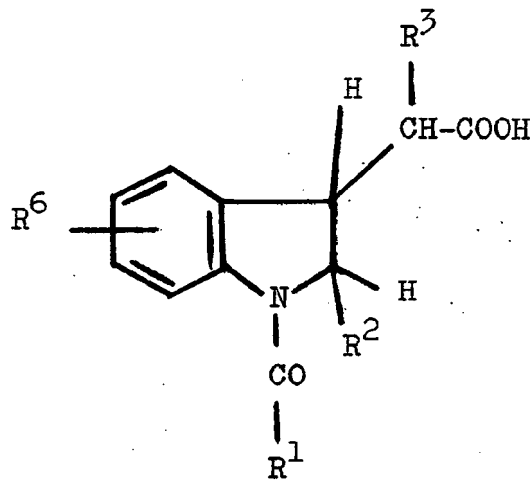
donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^6$  son tal como se han definido antes, y  $R^5$  es un grupo hidroxilo o alcoxi, produciendo derivados de ácido 1-acil-3-indolilacético.

5 10.- Método para preparar derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula general:



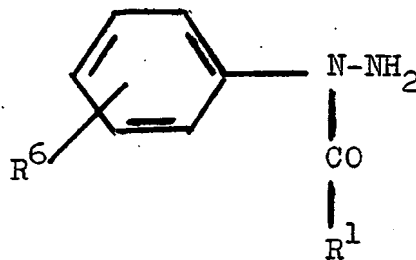
10 donde  $R^1$  es un resto hidrocarbonado saturado o insaturado, sustituido o no sustituido con halógeno, que tiene una cadena rectilínea o ramificada;  $R^2$  y  $R^3$  son, respectivamente, un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo; y  $R^6$  es un átomo de hidrógeno, grupo alcohilo, grupo alcoxi, grupo alcohilitio o átomo de halógeno; el cual método comprende deshidrogenar un derivado de ácido 1-acil-2,3-dihidro-3-indolil-alifático, representado por la fórmula general:

335482



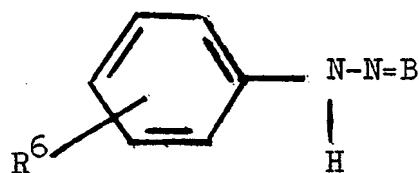
donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^6$  son tal como se han definido antes, produciendo los derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático.

5 11.- Procedimiento para producir un compuesto de fenilhidrazina  $N^1$ -acilada, de fórmula:

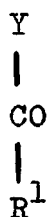


11 donde  $R^1$  es un grupo alcoholo, grupo alcoholo halógeno-sustituído o grupo alqueno, que tiene hasta 10 átomos de carbono, y  $R^6$  es un grupo alcoholo inferior, grupo alcoxi, grupo alcoholitio, átomo de halógeno o átomo de hidrógeno; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona, de fórmula:

335482



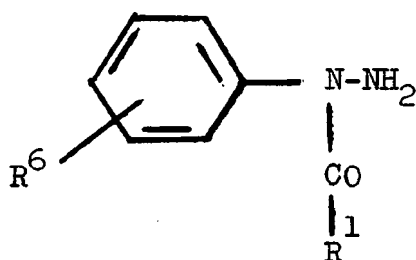
donde  $\text{R}^6$  tiene los mismos significados antes identificados, y  $\text{B}$  es un resto de cetona o aldehido, con un compuesto que tiene la fórmula:



5

donde  $\text{R}^1$  tiene el mismo significado antes identificado, e  $\text{Y}$  representa un halógeno o un resto de éster, produciendo el compuesto de fenilhidrazina  $\text{N}^1$ -acilada.

12.- Procedimiento para producir un compuesto de fenilhidrazina  $\text{N}^1$ -acilada, de fórmula:



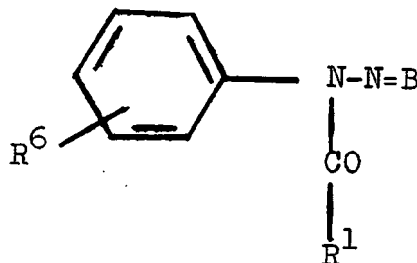
13

donde  $\text{R}^1$  es un grupo alcoholo, grupo alcoholo halógeno-sustituído o grupo alqueno, que tiene hasta 10 átomos de carbono, y  $\text{R}^6$  es un grupo alcoholo inferior, grupo alcoxí, grupo alcoholito, átomo de halógeno o átomo de hidrógeno; el cual procedimiento comprende descomponer un

335482

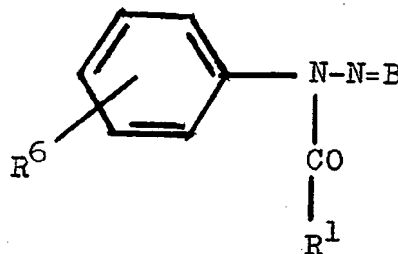


compuesto de fenilhidrazona N<sup>1</sup>-acilada, de fórmula:

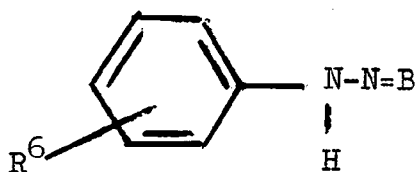


5 donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> tienen los mismos significados antes identificados, y B es un resto de cetona o aldehído, con un agente de descomposición, produciendo el compuesto de fenilhidrazina N<sup>1</sup>-acilada.

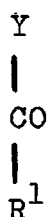
13.- Procedimiento para producir un compuesto de fenilhidrazona N<sup>1</sup>-acilada, de fórmula:



10 donde R<sup>1</sup> es un grupo alcoholo, grupo alcoholo halógeno-sustituído o grupo alquénilo, que tiene hasta 10 átomos de carbono, y R<sup>6</sup> es un grupo alcoholo inferior, grupo alcoxi, grupo alcoholitio, átomo de halógeno o átomo de hidrógeno, y B es un resto de cetona o aldehído; el cual  
14 procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona, de fórmula:



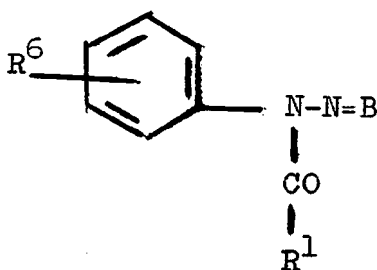
donde  $R^6$  y  $B$  tienen los mismos significados antes identificados, con un compuesto que tiene la fórmula:



donde  $R^1$  tiene el mismo significado antes identificado e  $Y$  es un halógeno o un resto de éster, produciendo el compuesto de fenilhidrazona  $N^1$ -acilada.

5

14.- Método para preparar derivados de fenilhidrazona  $N^1$ -acilada, representados por la fórmula general:



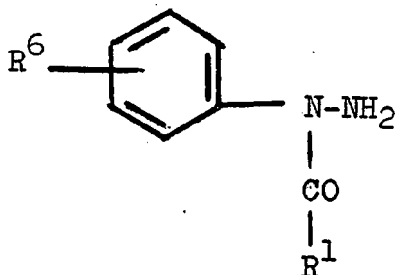
donde  $R^1$  es un grupo alcoholo o alqueno sustituido o no sustituido con halógeno, que tiene hasta 6 átomos de carbono;  $R^6$  es un grupo alcoholo inferior, grupo alcoxi, grupo alcoholito, átomo de hidrógeno o átomo de halógeno

13

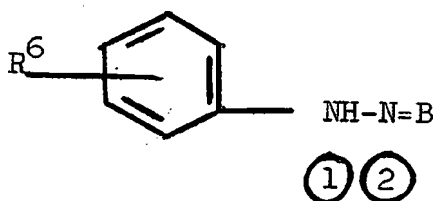
335482



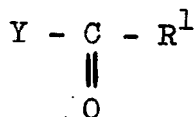
sustituído en posición para o meta del grupo hidrazino; y B es un resto de aldehído o cetona; o derivados de fenilhidrazina N<sup>1</sup>-acilada, representados por la fórmula general:



5 donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son tal como se han definido antes; el cual método comprende hacer reaccionar un derivado de hidrazona, representado por la fórmula general:



donde R<sup>6</sup> y B son tal como se han definido antes, con un compuesto representado por la fórmula general:



10 donde R<sup>1</sup> es tal como se ha definido antes e Y es un átomo de halógeno o residuo de éster, produciendo los derivados de fenilhidrazona N<sup>1</sup>-acilados.

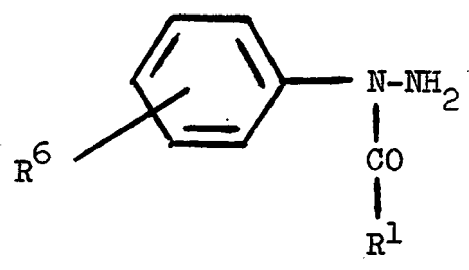
13 15.- Procedimiento para producir un compuesto

335482

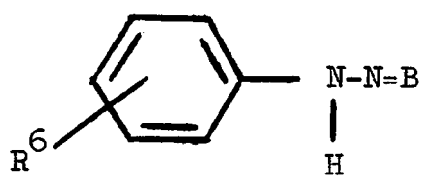
13 SEP



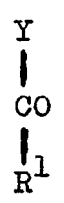
de fenilhidrazina N<sup>1</sup>-acilada, de fórmula:



donde R<sup>1</sup> es un grupo alcoholo, grupo alcoholo halógeno-sustituído o grupo alquenilo, que tiene hasta 10 átomos de carbono, y R<sup>6</sup> es un grupo alcoholo inferior, grupo alcoxi, grupo alcoholitio, átomo de halógeno o átomo de hidrógeno; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fenilhidrazona, de fórmula:



donde R<sup>6</sup> tiene los mismos significados antes identificados y B es un resto de cetona o aldehido, con un compuesto que tiene la fórmula:

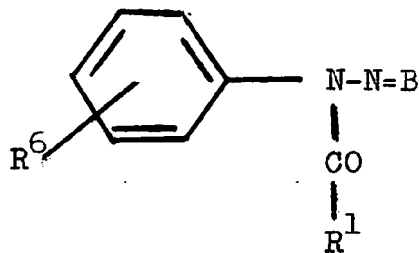


donde R<sup>1</sup> tiene los mismos significados antes identificados, e Y es un átomo de halógeno o un resto de éster, produciendo un compuesto de fenilhidrazona N<sup>1</sup>-acilada, de fórmula:

15

22.6.67.

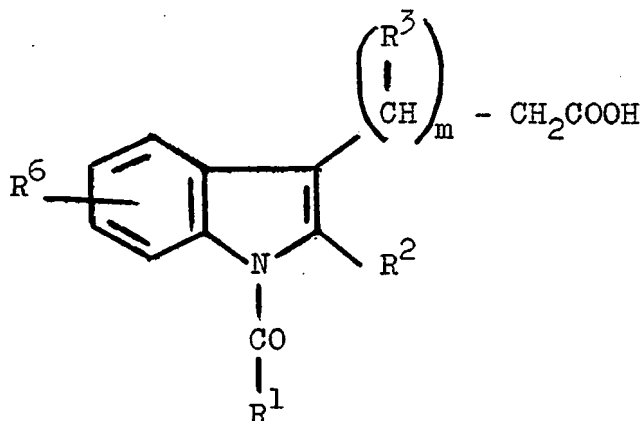
335482



donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{B}$  tienen los mismos significados antes identificados, y descomponer el resultante compuesto de fenilhidrazona  $\text{N}^1$ -acilada, con un agente de descomposición, produciendo el compuesto de fenilhidrazina  $\text{N}^1$ -acilada.

5

16.- Método para preparar derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático, representados por la fórmula general:

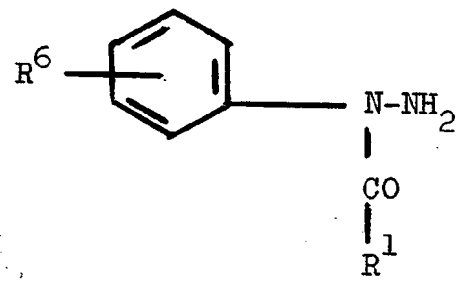


10

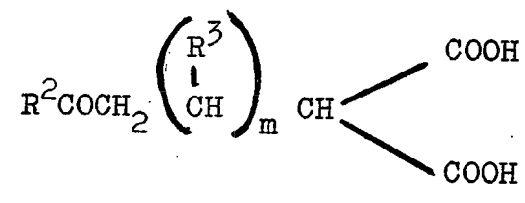
donde  $\text{R}^1$  es una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, sustituida o no sustituida con halógeno, que tiene hasta 7 átomo de carbono;  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son, respectivamente, un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol;  $\text{R}^6$  es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo alcohol o grupo alcoxi; y  $\underline{m}$  es 0 o 1; el cual método comprende hacer reaccionar un derivado de fenilhidrazina  $\text{N}^1$ -acilada, o una sal suya, representado por la fórmula general:

15

335482



donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son tal como se han definido antes, con un derivado de ácido dicarboxílico representado por la fórmula general:



5

donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y m son tal como se han definido antes, produciendo los derivados de ácido 1-acil-3-indolil-alifático.

17.- Procedimiento para producir un compuesto de ácido 3-indolilalifático.

10

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ochenta y dos hojas es critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

1 APR 1964

Director de Estudios

335482