



CASE ABC

COFD

PATENTE **422569**  
DE  
INTRODUCCION

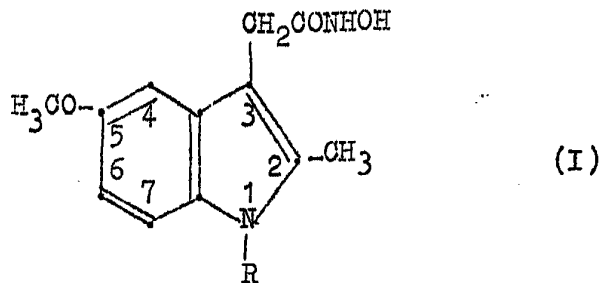
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS 3-INDOLACE-  
TOHIDROXAMICOS" a favor de la firma italiana ISTITUTO BIOLO-  
GICO CHEMIOTERAPICO "ABC" S.p.A., residente en Via Crescen-  
tino 25, TURIN (Italia).

- o -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados del ácido  
2-metil-5-metoxi-3-indol-acetohidroxámico de la fórmula ge-  
neral

5.



10. en la que



- R representa un átomo de hidrógeno, un grupo aril-alquílico, un grupo de alqueno o de aroilo. Entre los aril-alquilos se prefiere el fenilmetilo. Ejemplos típicos representativos del sustituyente de alqueno son el alilo, el vinilo y el isopropenilo, prefiriéndose el alilo. El grupo de aroilo puede ser benzoilo, clorobenzoilo, metoxibenzoilo, tiometilbenzoilo o, de preferencia, p-clorobenzoilo.
- 5.
- 10.

- Los compuestos antes indicados resultan eficaces, en calidad de agentes anti-inflamatorios, en las pruebas siguientes: edemas derivados de carragaen, edemas de formalina y granuloma de esponja de polivinil-pirrolidona. Además son activos como agentes analgésicos y antipiréticos y se caracterizan por baja toxicidad aguda, siendo por tanto su índice terapéutico particularmente favorable.
- 15.

- Los compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar ésteres de alcoholes alifáticos inferiores (uno a cuatro átomos de carbono) de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolacético R-sustituido en la posición 1 (donde R tiene el significado indicado anteriormente con hidroxilamina en metanol anhidro a elevada temperatura según la reacción II, o bien haciendo reaccionar, a la temperatura del ambiente, un cloruro de dicho ácido con hidroxilamina en un alcohol inferior o agua, según la reacción III :
- 20.
- 25.





- Se agitan vigorosamente, durante 1 hora 0,04 moles de hidruro sódico (NaH en dispersión de Merck al 20%) al tiempo que se protegen contra la humedad con 20 cc de dimetilformamida (DMF) recién destilada y, a continuación,
5. se mezcla lentamente, mientras se agita, con 0,0399 moles de éster metílico del ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolacético disueltos en 24 cc de DMF, llevándose a cabo al mismo tiempo la refrigeración externa por medio de un baño de hielo. Se prosigue la agitación y el enfriamiento durante
10. 1 hora, aproximadamente, hasta que se ha disipado por completo el hidrógeno gaseoso. Se instila una solución de 0,0415 moles de cloruro de alilo en 20 cc de DMF, mediante un embudo de goteo, y se deja que reaccione durante 1 hora mientras que lleva a cabo una ulterior agitación y refrigeración. Se cierra el recipiente y se guarda en un refrigerador durante 48 horas, por lo menos.
- 15.

Al terminar este período de tiempo se vierte la masa reaccional en 400 cc de agua fría, se agita y se deja reposar durante unas pocas horas en un refrigerador: se

20. forma un precipitado constituido por terrones untuosos, los cuales se recuperan por filtración, se lavan a fondo con agua sobre el filtro, se secan en vacío sobre  $\text{CaCl}_2$  y se lavan intensamente, de forma repetida, con ligroina (punto de ebullición  $40^{\circ}\text{--}70^{\circ}\text{C}$ ).

25. Se purifica la masa apelmazada, de color pardo, mediante cristalización consecutiva en alcohol etílico acuoso caliente, con lo que se obtienen 5,750 g de éster metílico de ácido 1-alil-2-metil-5-metoxi-3-indol-acético en forma de una masa blanca o ligeramente parda de prismas



alargados, de punto de fusión  $72^{\circ}$ - $74^{\circ}$ ,  $75^{\circ}\text{C}$ , resultando el éster lo suficientemente puro para las reacciones subsiguientes. La ulterior cristalización en un poco de metanol proporciona un éster perfectamente blanco, de punto de fusión  $74$ - $75^{\circ}\text{C}$ .

5.

Hallado: C 70,16 % (calculado 70,30); H 7,09% (7,00);

N 5,13 % (5,12).

El éster reduce rápidamente el permanganato potásico en una solución de acetona y da, mediante hidrólisis con solución de hidróxido potásico alcohólico 0,5 N, el ácido libre respectivo: punto de fusión  $104^{\circ}$ - $106^{\circ}\text{C}$  (cristalizado en ciclohexano).

10.

Segunda parte - Preparación de solución alcohólica de hidroxilamina.

15.

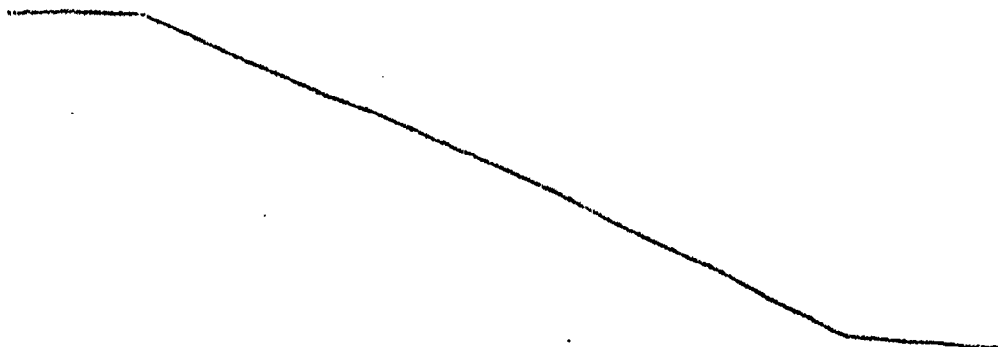
Se disuelven 0,920 g de sodio en 15 cc de metanol anhidro. Se mezcla esta solución con una solución de 1,4 g de clorhidrato de hidroxilamina en 15 cc de metanol. Se separa rápidamente por filtración el cloruro sódico precipitado y se ajusta el volumen de la solución filtrada a 42

20.

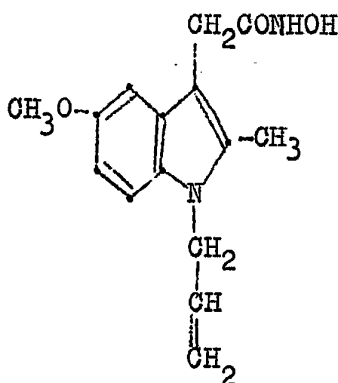
cc con más metanol. La solución puede conservarse únicamente unas pocas horas a baja temperatura.

Tercera parte - Acido 1-allyl-2-metil-5-metoxi-3-indol-acetohidroxámico (I/A)

25.



422569



5.

(V)

10. Se disuelven, a elevada temperatura, 0,910 g (0,003 M) de éster metílico del ácido l-alil-2-metil-5-metoxi-3-indolacético en 4 cc de metanol anhidro y se mezcla, de una vez, con 14 cc de la solución metanólica de hidroxilamina (0,005 moles) y se somete a reflujo durante media hora.

15. A continuación se evapora el metanol en vacío, se disuelve el residuo en 10-11 cc de agua, y se filtra de ser necesario. Se neutraliza la solución límpida de reacción alcalina (pH 6-6,5) al tiempo que se enfría con ácido clorhídrico 2N. Precipita un producto oleoso denso, que

20. cristaliza inmediatamente o con tiempo; este producto se separa por filtración, se lava a fondo repetidamente con un poco de agua y se purifica mediante cristalizaciones consecutivas en benceno caliente. El resultado que se obtiene es de 0,550 g I/A en forma de una masa blanca de pequeñas

25. agujas (punto de fusión 131<sup>o</sup>-133<sup>o</sup>, 135<sup>o</sup> C (descomposición).  
Hallado : C 65,38 % (calculado 65,60); H 6,65% (6,65);  
N 9,93 % (10,21).

El producto es soluble en soluciones de reacción alcalina pero no en bicarbonato; cuando se disuelve en me-

422569

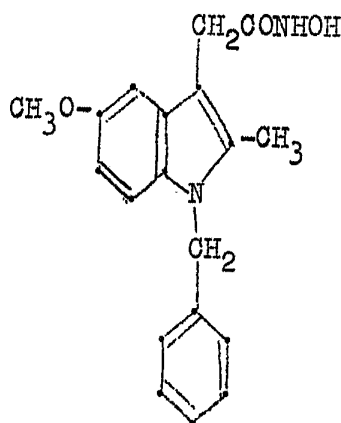


tanol se vuelve violeta al adicionarle una solución acuosa de una sal férrica.

EJEMPLO 2

Acido 1-bencil-2-metil-5-metoxi-3-indolacetohidroxamico

5. (I/B)



10.

(VI)

15.

Se disuelve, a temperatura elevada, 1,080 g (alrededor de 0,03 moles) de éster metílico de ácido 1-bencil-2-metil-5-metoxi-3-indolacético, punto de fusión 72<sup>o</sup>-75<sup>o</sup>C (preparado de modo análogo al descrito en el ejemplo 1, 1<sup>a</sup> parte, con relación al derivado 1-alílico) en 4 cc de metanol anhidro, y luego se somete a reflujo con 8 cc de una solución metanólica de hidroxilamina (ejemplo 1, 2<sup>a</sup> parte) durante 15 minutos.

20.

25.

A continuación se acidifica la solución con ácido clorhídrico concentrado hasta alrededor de pH=3 y se evapora el disolvente en vacío; se desintegra finamente el residuo en 20 cc de agua y se separa por filtración el producto no disuelto, se lava de nuevo con agua, se seca y se purifica cuidadosamente, en forma repetida, en bence-

422569



no, lo que da alrededor de 0,500 g de una masa blanca de pequeñas agujas, punto de fusión 145<sup>o</sup>-149<sup>o</sup>Q (descomposición) (I/B).

Hallado: C 68,89% (calculado 70,35); H 6,21% (6,21);

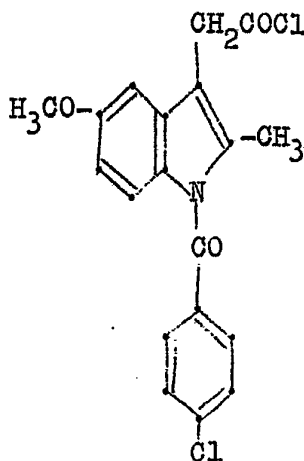
5. N 8,56% (8,63).

El producto es soluble en soluciones de reacción alcalina y se vuelve violeta con la adición de una sal férrica.

EJEMPLO 3

10. Primera parte - Cloruro de ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolacético

15.



(VII)

20.

25.

Se trata, en corriente de nitrógeno, 1 g de ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolacético (J. Am. Chem. Soc. 85, 488-489 (1963)) con 10 cc de cloruro de tionilo, en el que se disuelve rápidamente. Se evapora con rapidez la solución en vacío y se destempla el residuo, dos o tres veces (que normalmente tiene un intenso color verde parduzco) con unos pocos cc de benceno anhidro, el cual se separa en vacío cada vez. Se destempla a fondo el residuo resultante con 5 cc de éter anhidro, que disuelve la mayor



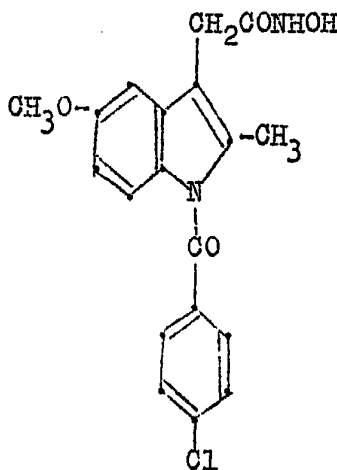
parte de las impurezas de color, y se separa por filtra -  
ción, y se purifica mediante cristalización en éter anhidro,  
lo que dá una masa cristalina de agujas con color amarillo  
paja, punto de fusión 124°-127°C. Rendimiento: 0,700 g.

5. Hallado: Cl 18,62% (calculado 18,84).

El producto es relativamente estable frente al  
agua y los álcalis acuosos en donde manifiesta su insolubi-  
lidad aún después de estar sumergido durante varias horas a  
la temperatura del ambiente. Reacciona, mejor si se encuen-  
tra a elevada temperatura, con alcoholes inferiores con los  
que forma los ésteres correspondientes, y con amoníaco bajo  
condiciones apropiadas, para formar la amida (punto de fu -  
sión 219°-221°C).

10.

Segunda parte - Acido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-  
15. -3-indolacetohidroxámico I/O



20.

(VIII)

25.

Se mezcla, de forma lenta, y al tiempo que se en-  
fría una solución de 1,330 g de hidróxido sódico en 20 cc  
de agua con 2,330 g de clorhidrato de hidroxilamina, después  
de lo cual se destempla 1 g de cloruro de ácido 1-p-cloro-  
benzoyl-2-metil-5-metoxi-3-indolacético en esta solución

422569



neutra o ligeramente alcalina mediante vigorosa agitación durante unos pocos minutos.

5. El cloruro de ácido reacciona con la hidroxilamina libre en forma considerablemente rápida, aparentemente sin disolución. La reacción se completa cuando aparece límpida una muestra de la suspensión al adicionarle álcali acuoso. Se separa por filtración la masa cristalina de color amarillo pálido de producto I/C, se lava a fondo con agua y se seca en vacío. El rendimiento del producto bruto
10. resulta cuantitativo. El producto se purifica con rendimientos excelentes mediante cristalización repetida en dioxano caliente y se lava con éter, punto de fusión 181°-182°C (descomposición).

Hallado: C 61,16 % (calculado 61,21); H, 4,72% (4,60);  
15. N 7,41% (7,51); Cl 9,73 (9,51).

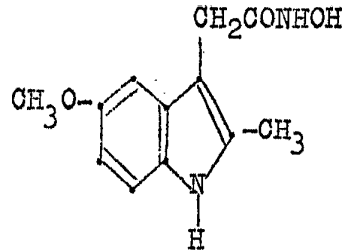
- El producto es soluble a temperatura elevada en muchos disolventes orgánicos, en los que puede recristalizarse, pero luego se obtiene, típicamente, en una forma menos pura. En alcoholes dá origen a la peculiar reacción
20. de ácidos hidroxámicos con sales férricas; es soluble en álcalis fuertes en donde, no obstante, se hidroliza rápidamente aún a la temperatura del ambiente y forma el producto I/D desbenzoilado (del que se hará referencia más adelante).

25.

EJEMPLO 4

Acido 2-metil-5-metoxi-indol-3-acetohidroxámico  
(I/D)

422569



(IX)

5.

10.

15.

20.

25.

Se someten a reflujo, durante 3 horas y media, 2,75 g (0,001 M) de éster terciobutílico de ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolacético con 28 cc de solución metanólica de hidroxilamina (compárese el ejemplo 1, 2ª parte). Se enfría la solución y se filtra en caso de que sea ligeramente opalescente, evaporándose el disolvente en vacío; se recoge con agua el residuo y se alcaliniza de nuevo con un poco de hidróxido sódico. Se separa por filtración la reducida cantidad de producto de partida insoluble que todavía no ha reaccionado y se trata la solución con ácido clorhídrico 2N hasta pH=5, aproximadamente. Se separa el precipitado resultante, se lava con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, luego con agua y se seca; la purificación se efectúa mediante cristalización en dioxano, seguida de cristalización en alcohol anhidro, siendo el resultado de 1,75 g de I/D, punto de fusión 172<sup>o</sup>-174<sup>o</sup> C (descomposición); en forma de una masa cristalina blanca.

Hallado: C 61,68% (calculado 61,52); H 5,89% (6,02); N 11,87% (11,96).

En forma alternativa este producto puede obtenerse, tal como se ha indicado anteriormente, mediante

422569



hidrólisis alcalina de I/C a la temperatura del ambiente.

Para esta finalidad, se disuelve 1 g de I/C en una solución de 2 cc de hidróxido sódico en 10 cc de agua.

La solución originalmente amarilla tiende fácilmente a

5. volverse más pálida y se filtra al cabo de unos pocos minutos, se acidifica con ácido clorhídrico 2N hasta que precipita por completo (pH alrededor de 5), se mezcla con bicarbonato sódico hasta un pH de 8,3, aproximadamente, se agita bien, y el producto sin disolver (I/D) se separa por filtración y se purifica en la forma antes expuesta.
- 10.

Con una fuerte acidificación del agua madre de la reacción de hidrólisis puede obtenerse ácido p-clorobenzoico en forma de un subproducto de la hidrólisis.

NOTA: Los puntos de fusión de los compuestos obtenidos en los ejemplos se determinaron con un microscopio Kofler equipado con tabla de calentamiento. Los valores termométricos no se han corregido.

15.

Investigaciones farmacológicas.-

Los compuestos se sometieron a las investigaciones siguientes :

20.

1. Determinación de la dosis letal al 50% (DL<sub>50</sub>) sobre ratas.
2. Determinación de la acción inhibidora frente a los edemas experimentales de
  - a. carragaen
  - b. formalina
3. Determinación de la acción inhibidora frente al granuloma de esponja de polivinilpirrolidona.
4. Determinación de la acción analgésica.

25.



5. Determinación de la acción antipirética.

El compuesto utilizado en calidad de testigo fué la "indometacina" (ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-317-indolilacético) debido a la similitud de la estructura química con la de los compuestos probados.

1. - Determinación de la dosis letal al 50% sobre ratas:

La determinación se llevó a cabo sobre ratas albinas de ambos sexos, con un peso promedio de 200 g, mediante la administración oral de los compuestos suspendidos en aceite de oliva. El volumen administrado no fué superior a 0,2 cc/100 g. El porcentaje de mortalidad se determinó 4 días después de la administración.

En la tabla I se resumen los resultados (que se elaboraron siguiendo el método estadístico de J. Hitchfield Jr. y colaboradores, Journal of Pharm. Exp. Therap. 96,99, 1949).

TABLA I

Compuesto	DL <sub>50</sub> mg/kg. per os (con límites <u>confi</u> <u>denciales</u> )	Número de ani - males
Indometacina	23 (16 - 31)	65
I/C	96 (72 -118)	74
I/D	107 (81 -128)	62
I/A	79 (62-97)	73
I/B	81 (68 - 104)	79

2. - Determinación de la acción inhibidora frente al edema experimental de :

a. carragaen

La determinación se llevó a cabo sobre ratas al-

422569



5. binas de ambos sexos con un peso medio de 150 g. La inflamación se indujo inyectando en el tejido subcutáneo de la pata posterior izquierda 0,1 cc de una solución fisiológica estéril al 0,1 % de carragaen (Genulacta Karrageenan tipo L9100, Kobenhavns Fektin Fabrik, Lille Skensved y Denmark).

10. La intensidad de la inflamación inducida se estimó midiendo el volumen de la pata según un método pletismométrico (inmersión del miembro hasta la articulación tibio-tarsal en un receptáculo con rebosadero y medición de la cantidad desplazada de líquido). La diferencia entre el volumen del miembro antes de la inyección de carragaen y 5 horas después indica la intensidad del edema.

15. Los compuestos se administraron per os, suspendidos en aceite de oliva, con un volumen de 0,2 cc/100 g., a lo sumo, 1 hora antes de la inyección de carragaen.

(Para más detalles se hace referencia al método de: Arrigoni Martelli E. y colaboradores: II Farmaco ed. prat. 19, 134, 1964; Winter G.A. y colaboradores, Proc. Soc. exp. Biol. A. Med. 111, 514, 1963).

20. Los resultados expuestos en la tabla 2a indican el porcentaje de inhibición del edema.

TABLA 2a

25.	Compuesto	Dosis mg/kg	% de inhibición ± S.E.	Número de animales
	Indometacina	2,5	31,9 ± 3,5	35
	"	5,0	39,7 ± 2,9	39
	"	10,0	56,2 ± 4,3	30
	I/C	2,5	37,3 ± 3,1	40

422569



TABLA 2a (cont.)

	Compuesto	Dosis mg/kg	% de inhibición ± S.E.	Número de animales
5.	I/C	5,0	51,2 ± 2,7	40
	I/C	10,0	68,5 ± 3,9	40
	I/D	2,5	21,3 ± 2,4	35
	I/D	5,0	39,2 ± 3,1	35
	I/D	10,0	51,6 ± 3,4	40
	I/A	2,5	9,2 ± 0,9	35
10.	I/A	5,0	16,7 ± 1,3	35
	I/A	10,0	21,5 ± 2,4	35
	I/B	2,5	9,9 ± 0,8	30
	I/B	5,0	15,5 ± 1,4	40
15.	I/B	10,0	26,8 ± 2,6	35

b. - Formalina.

Todas las condiciones experimentales son similares a las descritas anteriormente.

20. La inflamación se indujo mediante la inyección en el tejido subcutáneo de la pata posterior izquierda de 0,1 cc de una solución de formalina al 1%.

TABLA 2b

	Compuesto	Dosis mg/kg	% de inhibición ± S.E.	Número de animales
25.	Indometacina	2.5	19,5 ± 1.6	35
	"	5.0	25,3 ± 2.2	30
	"	10.0	39.6 ± 3.1	35
	I/C	2.5	21.3 ± 1.5	30
	I/C	5.0	33.4 ± 2.1	35



TABLA 2b (cont.)

Compuesto	Dosis mg/kg	% de inhibición ± S.E.	Número de animales
5. I/C	10,0	44,5 ± 2,4	35
I/D	2,5	16,5 ± 2,5	35
I/D	5,0	27,3 ± 3,6	40
I/D	10,0	40,2 ± 4,9	40
I/A	2,5	8,5 ± 1,9	30
I/A	5,0	13,6 ± 3,2	30
10. I/A	10,0	19,3 ± 3,8	35
I/B	2,5	8,9 ± 1,6	35
I/B	5,0	12,5 ± 2,8	35
I/B	10,0	19,5 ± 3,4	35

15. 3. - Determinación de la acción inhibitoria frente al granuloma de esponja de polivinilpirrolidona.

La determinación se llevó a cabo sobre ratas albinas de ambos sexos con un peso medio de 200 g.

20. El animal se sometió a ligera anestesia con éter y se le introdujo bajo la piel de la región interescapular una esponja de polivinilpirrolidona con un peso de unos 20 mg. La incisión se suturó con una puntada de hilo de seda. A partir del día siguiente y durante 8 días consecutivos se le administró por vía oral un volumen de 0,2 cc/100 g., a 25. lo sumo, de los compuestos suspendidos en aceite de oliva. El noveno día se sacrificaron los animales; se biseccionó con cuidado el tejido granulematoso formado y la esponja contenida en el interior de los tejidos circundantes y se pesó después de permanecer 18 horas a 50° C.



Los resultados se resumen en la Tabla 3

TABLA 3

	Compuestos	Dosis por día durante 8 días mg/kg.	Peso del granuloma mg ± S.F.	Nº de animales
5.			164 ± 13	12
	Indometacina	2,5	116 ± 19	15
	"	5,0	107 ± 21	15
	I/C	2,5	105 ± 13	20
10.	I/C 5,0		97 ± 21	20
	I/D	2,5	129 ± 15	20
	I/D	5,0	112 ± 16	20
	I/A	2,5	142 ± 19	15
	I/A	5,0	126 ± 21	20
15.	I/B	2,5	143 ± 13	15
	I/B	5,0	132 ± 18	20

4. - Determinación de la acción analgésica.

20. La determinación se llevó a cabo sobre ratas albinas de ambos sexos con peso medio de 150 g. El efecto analgésico de los compuestos se estimó midiendo la presión ejercida sobre la pata posterior izquierda inflamada mediante la inyección de levadura de cerveza (0,1 cc/animal de una solución al 20%) que produce en el animal reacciones de dolor.

25. El procedimiento se describe con detalle por I. O. Randall y colaboradores; Arch. in Pharmacodyn. III, 409, 1957.

Los compuestos se administraron por vía oral,



suspendidos en aceite de oliva (0,2 cc/100 g.), 1 hora antes de inducir la flogosis.

Los resultados resumidos en la tabla 4 expresan la inhibición porcentual del umbral del dolor.

5.

TABLA 4.

Compuesto	Dosis mg/kg	% de inhibición ± S.E. del umbral del dolor	Núm. de animales
Indometacina	2,5	23 ± 5	30
"	5,0	40 ± 6	30
10. I/O	2,5	33 ± 5	40
I/O	5,0	58 ± 7	40
I/D	2,5	25 ± 6	35
I/D	5,0	41 ± 5	35
15. I/A	2,5	13 ± 3	30
I/A	5,0	26 ± 4	30
I/B	2,5	16 ± 6	30
I/B	5,0	24 ± 5	30

20. 5. - Determinación de la acción antipirética.

La determinación se llevó a cabo sobre ratas albinas de ambos sexos con peso medio de 200 g.

25. El índice de la temperatura se determinó según la suma de 10 lecturas de temperatura efectuadas con intervalos de 30 minutos empezando 1 hora después de la administración del pirógeno (0,5 mg/kg en peso del lipopolisacárido de E. coli) menos 10 veces la temperatura basal (para información se hace referencia al procedimiento detallado de C.A. Winter y colaboradores, Journal Pharm. Exp. Therap.

422569



141, 369, 1963).

Los compuestos se suspendieron en aceite de oli-  
va y se administraron por vía oral 1 hora antes del piró-  
geno.

5.

TABLA 5

Compuesto	Dosis mg/kg	Índice de temperatu ra	Número de ani- males
Indometacina	3,0	5,2	30
"	6,0	3,8	30
10. I/C	3,0	4,1	40
I/C	6,0	2,6	40
I/D	3,0	4,9	35
I/D	6,0	3,2	35
15. I/A	3,0	6,5	35
I/A	6,0	4,4	35
I/B	3,0	6,9	35
I/B	6,0	4,3	35

20.

CONCLUSIONES

Los compuestos probados poseen una elevada acti-  
vidad anti-inflamatoria, según viene demostrado por los  
resultados de las pruebas con dos tipos de flogosis expe-  
rimental aguda, o sea, edemas de carragaen y formalina y  
un tipo de flogosis crónica, o sea, el granuloma de cuer-  
po extraño. Estos compuestos ejercen, además, actividad  
25. analgésica y antipirética.

Los compuestos probados se distinguen por una  
toxicidad aguda considerablemente baja, por lo que el índi

422569



de terapéutico resulta particularmente favorable. El compuesto más ventajoso resulta ser el ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indol-acetohidroxámico (I/C).

Preparados farmacéuticos.-

5. Los derivados, tal como se han descrito anteriormente, son apropiados tanto para la administración oral como rectal, según los ejemplos siguientes:

A. - Cápsulas.-

10. Se llena una cápsula de gelatina (Snap-Fit, Parke & Davies) con una mezcla homogénea de 25 g de ácido 1-p-clorobenzoil-2-metil-5-metoxi-3-indolacetohidroxámico (I/C), 220 mg de lactosa, 4 mg de talco y 1 mg de estearato magnésico. El peso de la cápsula llena es de 0,330 g.

B. - Pastillas g.

15. Se preparan pastillas de 8 mm de diámetro con una mezcla homogénea de 25 mg de I/C, 220 mg de lactosa, 4 g de talco y 1 g de estearato magnésico, por pastilla.

C. - Supositorios.

20. Se preparan supositorios de un peso de 1,600 g utilizando 50 mg de I/C por supositorio y polietilenglicol en calidad de excipiente.

25. Una dosificación típica de las cápsulas y pastillas antes descritas consiste en 1-2 unidades tres veces al día (después de las comidas).

Para el empleo rectal son indicados 3-4 supositorios por día.

Los excipientes antes indicados son típicos para los preparados farmacéuticos según este invento. Sin em-



bargo, debe hacerse constar que otros excipientes, inertes frente al derivado de que se trata, pueden resultar apropiados y ser utilizados por los expertos en el arte.

ADVERTENCIA: Los derivados de este invento son sensibles

5. a los metales pesados y a los compuestos metálicos pesados. Por consiguiente, en la preparación de dichos derivados y de sus formas farmacéuticas debe evitarse, preferentemente, cualquier contacto con partes mecánicas que cedan dichos metales y compuestos; asimismo, los excipientes utilizados
10. deberán estar exentos de dichos metales y compuestos (aún en vestigios). Por "metales pesados" se entiende aquí los metales que tienen una densidad superior a 5, principalmente el hierro, el cobre, el zinc, el plomo, el estaño, el bismuto, el cadmio, el mercurio, el cobalto y el manganeso.

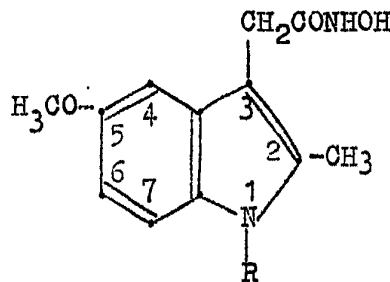
15.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran como no divulgadas ni practicadas en España, las siguientes reivindicaciones:

- 1.- Procedimiento para la preparación de ácidos 3-indolacetohidroxámicos, y más concretamente derivados del ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolacetohidroxámico, de la fórmula general
- 20.

25.

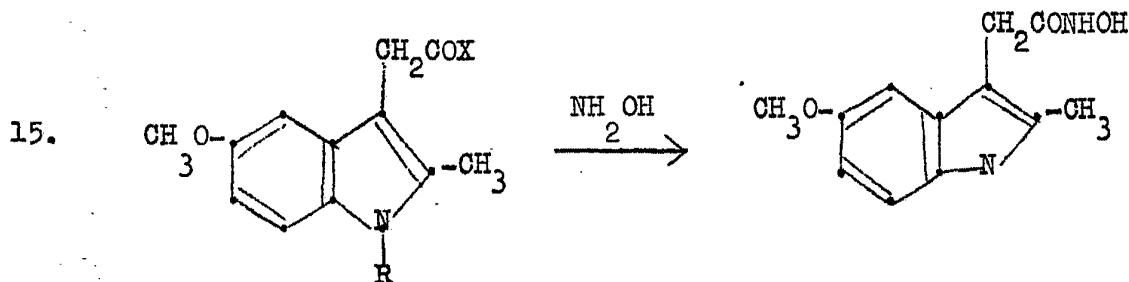




en la que

R es un miembro elegido del grupo constituido por hidrógeno, fenil-metilo, alilo, vinilo, isopropenilo, benzoilo, clorobenzoilo, metoxibenzoilo y tiometilbenzoilo,

- 5. caracterizado por hacerse reaccionar ésteres de alcoholes inferiores del ácido 2-metil-5-metoxi-3-indolacético R sustituido, y opcionalmente un cloruro de ácido de dicho compuesto, con hidroxilamina, en presencia de metanol anhidro a elevada temperatura, y, en la opcionalidad de un alcohol inferior o agua a la temperatura del ambiente, según el esquema de reacción



donde R tiene el significado antes expresado y X representa un grupo alcoxilo inferior o cloro.

- 20. 2.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque, de un modo preferente se seleccionan aquellos compuestos en que R es alilo, fenil-metilo, p-clorobenzoilo o hidrógeno.

- 25. 3.- Procedimiento para la preparación de ácidos 3-indolacetohidroxámicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva compuesta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 24 de Enero 1974  
p.a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE L. MORA

FELIPE PRIETO