



20 JUL 1978
Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la memoria aneja.

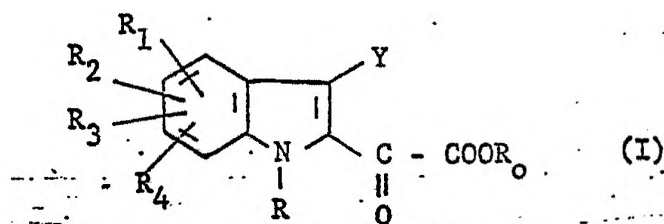
NUMERO	466825
FECHA DE PRESENTACION	3 FEB. 1978

10 A1

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
76758	11 de Febrero de 1977	Luxemburgo
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO INDOLILGLIOXILICO		
71 SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Alfred Sallmann, Dr. Niklaus Bühler, Hans Bosshard		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácido indolilgloxílico, especialmente a los derivados del ácido 3-hidroxi-indolil-2-gloxílico de fórmula general



10 donde Y significa hidroxil, en caso dado eterado ó acilado, R significa hidrógeno, alquilo inferior ó cicloalquilo, en caso dado sustituido y -OR₀ significa hidroxil, en caso dado eterado, y donde ó bién R₁ significa alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, hidroxil, fenoxil, halógeno ó nitro, R₂ significa alquilo inferior, alcoxi inferior ó hidroxil y R₃ y R₄, independientes entre sí, significan hidrógeno ó alquilo inferior, donde como mínimo uno de los restos

15 R₁, R₂, R₃ y R₄ representa alquilo inferior enlazados en la posición 5 y/ó 6, ó bién R₁ y R₂ juntos significan alquilenol enlazado a dos átomos de carbono adyacentes con 3 a 5 átomos de carbono y R₃ y R₄ significan hidrógeno, y a sus sales, así como a procedimientos para su obtención, además a preparados farmacéuticos conteniendo los

20 compuestos de fórmula I ó sales de los mismos y al empleo de los nuevos compuestos.

En relación con la presente descripción contienen los restos y compuestos orgánicos denominados "inferiores" especialmente hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

25 Alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo ó n-pentilo.

Hidroxil eterado es, por ejemplo, alcoxi inferior -OR₀, en caso dado sustituido.

30 Los sustituyentes de alquilo inferior R ó bién R₀ sustituido son hidroxil ó alcoxi inferior, pudiendo estar pre-

sentas uno ó varios sustituyentes.

Alcoxi inferior significa, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, terc.-butiloxi, n-pentiloxi ó n-hexiloxi.

5 Hidroxi- ó alcoxi inferior-alquilo inferior es, especialmente, 2- y/ó 3-hidroxi-alquilo inferior, por ejemplo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo ó 2,3-dihidroxi-propilo, ó 2- ó 3-alcoxi inferior-alquilo inferior, por ejemplo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo ó 3-metoxipropilo.

10 El cicloalquilo contiene preferentemente 5 hasta 8, en primer lugar 5 - 7 átomos de anillo y es, por ejemplo, ciclo-pentilo ó cicloheptilo ó, ante todo ciclohexilo.

Fenoxi es preferentemente fenoxi insustituido, pero también puede estar sustituido por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, 15 y/ó nitro.

Halógeno es especialmente halógeno con el número atómico hasta 35, es decir, fluor, cloro ó bromo.

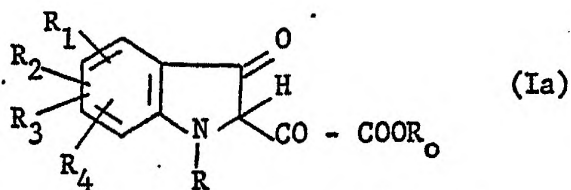
Hidroxi acilado es, por ejemplo, el aciloxi 20 derivado de un ácido carboxílico orgánico. Como ácidos carboxílicos entran aquí, preferentemente, en consideración los ácidos carboxílicos alifáticos ó aromáticos, en caso dado sustituidos, tal como el ácido alcan- ó alquen-carboxílico, en caso dado fenil- sustituido, preferentemente uno de los ácidos de alcano inferior- ó bién alqueno 25 inferior-carboxílicos que llevan uno de los restos alquilo inferior mencionados ó restos de alqueno derivados de ellos, así como los ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo, los ácidos benzóicos ó piridincarboxílicos. En los mencionados ácidos pueden estar los restos aromáticos en caso dado sustituidos por alquilo inferior, 30 alcoxi inferior, halógeno y/ó nitro. Hidroxi acilado es por lo tanto

preferentemente alcanoiloxi inferior, de cadena recta ó ramificado, por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutilriloxi, valeroiloxi ó pivaloiloxi, ó resto de fenilacetiloxi, α -fenilpropioniloxi, benzoiloxi, nicotinoiloxi, isonicotinoiloxi ó picoliloxi, en caso dado sustituidos como ya se ha indicado.

Alquileo formado conjuntamente por R_1 y R_2 , con 3 hasta 5 átomos de carbono, es especialmente alquileo de cadena recta, tal como 1,3-propileno ó 1,4-butileno y en segundo lugar 1,5-pentileno.

Las sales de los compuestos de fórmula I son, en primer lugar, las sales de aplicación farmacéutica, entrando en consideración como sales especialmente las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos ú orgánicos adecuados, por ejemplo, con ácido fosfórico ó sulfúrico, ácido clorhídrico ó bromhídrico, ácido acético, glicólico, maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzóico, salicílico, embónico, nicotínico, metansulfónico, 2-hidroxi-etansulfónico, 4-metilbencenosulfónico ó 2-naftalinsulfónico, además, también las sales de adición de ácido utilizables como productos intermedios, por ejemplo, con ácido pícrico, pícrólico, flávico, de Reineque ó perclórico. Además, los compuestos de fórmula I, donde R significa hidrógeno pueden formar también sales internas ó sales con bases. Las sales con bases son, por ejemplo, las sales de metal alcalino ó de metal alcalino-térreo, por ejemplo, las sales del sodio, potasio, magnesio ó calcio, además las sales amónicas con amoniaco ó aminas, tales como alquilo inferior- ó hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina ó di-(2-hidroxi-*etil*)-amina.

Los compuestos de fórmula I, donde Y significa hidroxil, se pueden presentar también en la forma 3-ceto tautómera (desmotropen) descrita por la fórmula

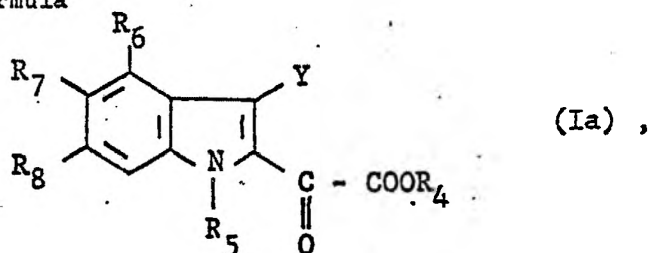


5 Los nuevos compuestos muestran valiosas propiedades farmacológicas. Presentan en especial efectos antialérgicos, tal y como se pueden demostrar, por ejemplo, en la rata en dosis de unos 0,3 hasta unos 10 mg/kg en administración intravenosa y en dosis de unos 1 hasta unos 100 mg/kg en administración oral en el ensayo de anafilaxia cutánea pasiva (reacción PCA) que se realiza análogo al método descrito por Goose y Blair, Immunology, tomo 16, pag. 749 (1969), produciéndose la anafilaxia cutánea pasiva según el procedimiento descrito por Ovary, Progr. Allergy, tomo 5, pag. 459 (1958). Los compuestos de la presente invención son por lo tanto utilizables como inhibidores de reacciones alérgicas, por ejemplo, en el tratamiento y profilaxia de enfermedades alérgicas, tales como asma, asma tanto extrínseca como también intrínseca, u otras enfermedades alérgicas, tales como fiebre de heno, conjuntivitis, urticaria y exemas.

20 La invención se refiere en primer lugar a compuestos de fórmula I, donde Y tiene el significado ya mencionado, R y R₀ independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, hidroxialquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, hidroxialquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, donde hidroxí está enlazado en la posición 2 y/ó 3, alcoxi inferior-alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, donde el grupo alcoxi inferior está enlazado en la posición 2 ó 3, y donde ó bien R₁ significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, C₅-C₇-ciclialquilo, hidroxí, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de

carbono, halógeno del número atómico hasta 35 ó nitro y R_2 , R_3 y R_4 , independientes entre sí, significan hidrógeno ó alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono donde como mínimo uno de los restos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 es alquilo inferior enlazado en la posición 5 y/ó 6, con hasta 4 átomos de carbono, ó bien R_1 y R_2 significan juntos alquileo de cadena recta enlazado en la posición 5,6, con 3 hasta 5 átomos de carbono, y R_3 y R_4 significan hidrógeno y las sales de los compuestos anteriormente mencionados, especialmente las correspondientes sales farmacéuticamente utilizables.

La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula

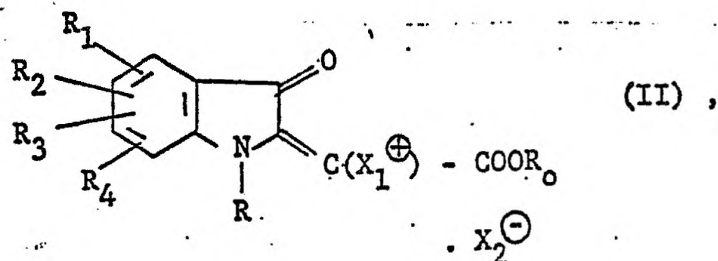


donde Y significa hidroxilo, C_1 - C_4 -alcoxi, tal como metoxi ó etoxi, ó C_2 - C_7 -alcanoiloxi, tal como acetoxi, R_4 y R_5 independientes entre sí significan hidrógeno ó alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo ó etilo, hidroxilo-alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, donde hidroxilo está enlazado en la posición 2 y/ó 3, por ejemplo, 2-hidroxietilo ó 2,3-di-hidroxipropilo ó alcoxi inferior-alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, donde el grupo alcoxi inferior está enlazado en la posición 2 ó 3, por ejemplo, 2-metoxietilo y donde ó bien uno de los restos R_7 y R_8 es alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, uno de los restos que quedan R_6 , R_7 y R_8 es hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, halógeno con el número atómico hasta 35, por ejemplo, cloro, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, hidroxilo ó nitro, y el tercero de los restos R_6 , R_7 y R_8 significa hidrógeno ó

alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo ó R_6 significa hidrógeno y R_7 y R_8 juntos representan alquileo con 3 ó 4 átomos de carbono de cadena, recta, por ejemplo, 1,3-propileno y las sales de los compuestos anteriormente mencionados, especialmente las correspondientes sales farmacéuticamente utilizables.

La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de fórmula Ia donde Y es hidroxilo, R_4 y R_5 significan hidrógeno ó alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo ó etilo, ó en segundo lugar hidroxilo-alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, donde el hidroxilo está enlazado en la posición 2 y/ó 3, por ejemplo, 2-hidroxietilo ó 2,3-dihidroxipropilo ó alcoxi inferior-alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, donde el grupo alcoxi inferior está enlazado en la posición 2 ó 3, por ejemplo, metoxietilo, y donde R_6 , R_7 y R_8 significan hidrógeno ó metilo ó R_7 y R_8 juntos significan 1,3-propileno ó 1,4-butileno, donde como mínimo uno de los restos R_7 y R_8 es distinto de hidrógeno, especialmente aquellos donde Y significa hidroxilo, R_6 significa hidrógeno ó alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo ó etilo, R significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo ó etilo, R_6 significa hidrógeno y como mínimo uno de los restos R_7 y R_8 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo y el otro significa en caso dado hidrógeno, ó R_7 y R_8 juntos representan un alquileo inferior de 3 hasta 4 miembros, tal como 1,3-propileno, y las sales de los compuestos anteriormente mencionados, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

Los compuestos de fórmula I se obtienen en forma conocida, por ejemplo hidrolizando un compuesto de fórmula general



5 donde R, R₀, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados indicados, X₁[⊕] significa un grupo onium y X₂[⊖] significa el resto aniónico de un ácido, ó una sal del mismo y, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula I se transforma en otro compuesto de fórmula I y/ó si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal ó una sal obtenida

10 en el compuesto libre ó en otra sal.

En un producto de partida de fórmula II que generalmente se forma "in situ", se entiende bajo un grupo onium un grupo cargado positivamente cuya valencia libre parte del heteroátomo, cargado positivamente, especialmente del átomo de nitrógeno, además

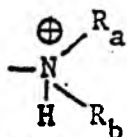
15 del átomo de azufre.

Como resto X₁[⊕] tiene preferencia un grupo amonium donde el átomo de nitrógeno puede estar mono-, di- ó trisustituido por sustituyentes mono- ó bivalentes. Tales sustituyentes son especialmente aquellos de caracter alifático, tales como restos hidrocarburo mono- ó divalentes, alifáticos, así como cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos ó aralifáticos, en caso dado sustituidos en primer lugar alquilo inferior ó alquileo inferior, donde átomos de carbono pueden estar sustituidos por heteroátomos, tales como átomos de oxígeno y, en caso dado, átomos de nitrógeno en caso dado

20 sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, por ejemplo, metilo, etilo, 3-oxa-n-butilo, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 3-oxa-1,5-pentileno ó 3-metil-3-aza-1,5-pentileno, además cicloalquilo, por ejemplo, ciclohexolo ó fenil-alquilo inferior, por ejemplo, bencilo. Grupos amonium X₁[⊕] preferentes son aquellos de

25

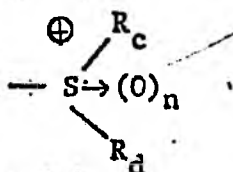
fórmula



(IIa) ,

5 donde R_a y R_b significan hidrógeno ó preferentemente alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo ó juntos forman alquileno inferior, donde un átomo de carbono puede estar sustituido por un átomo de oxígeno ó un átomo de nitrógeno, en caso dado sustituido, por ejemplo, con alquilo inferior, por ejemplo, 1,5-pentileno, 3-oxa-1,5-pentileno
10 ó 3-metil-3-aza-1,5-pentileno. Como ulterior sustituyente del átomo de nitrógeno en el grupo amonium entra por ejemplo en consideración un grupo amidino; en la fórmula parcial IIa puede por lo tanto R_a significar, por ejemplo, también amidino y R_b significar hidrógeno.

Otros grupos onium X_1^{\oplus} son los grupos sulfonium
15 que pueden estar sustituidos, por ejemplo, por sustituyentes mono- ó divalentes, de carácter alifático, tales como los arriba mencionados especialmente por alquilo inferior ó alquileno inferior, donde átomos de carbono pueden estar sustituidos por heteroátomos, tales como oxígeno ó átomos de nitrógeno en caso dado sustituidos, por ejemplo,
20 por alquilo inferior, tal como metilo, por ejemplo, metilo, etilo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno, y preferentemente contienen un grupo S-óxido. Tales grupos son, en primer lugar, aquellos de fórmula



(IIb) ,

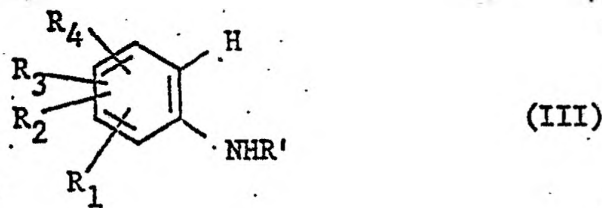
25 donde R_c y R_d significan alquilo inferior, por ejemplo, metilo, ó juntos representan alquileno inferior, por ejemplo, 1,4-butileno, ó 1,5-pentileno y n significa 0 ó, preferentemente 1.

Los aniones X_2^{\ominus} de ácido son, en primer lugar,
30 aquellos de ácidos fuertes, tales como ácidos inorgánicos, por ejem-

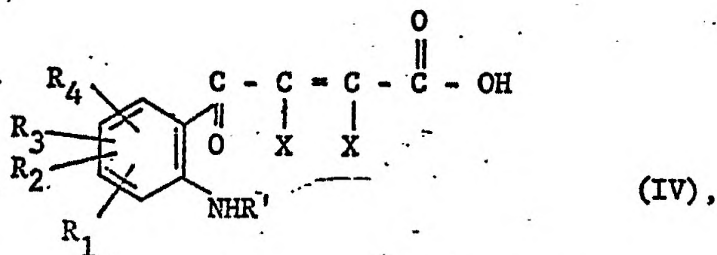
5 plo, de un hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico además ácido bromhídrico ó también de ácido sulfúrico ó de ácidos carbo- xílicos ó sulfónicos orgánicos fuertes. El anion X_2^{\ominus} está por lo tanto en primer lugar por un anión de halógeno, especialmente por el anión de cloro.

La hidrólisis se efectua preferentemente en medio ácido, especialmente por tratamiento con un ácido diluido, tal como un ácido mineral, por ejemplo, hidrácido halogenado, tal como ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico, además, ácido sulfúrico. Aquí se puede trabajar en presencia de un disolvente ó diluyente orgánico, preferentemente miscible con agua, si es necesario bajo enfriamiento ó calentamiento (por ejemplo, en una zona de temperaturas desde unos 0°C hasta unos 100°C) en un recipiente cerrado y/ó en una atmósfera de gas inerte.

15 El producto de partida de fórmula II se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar una anilina sustituida de fórmula



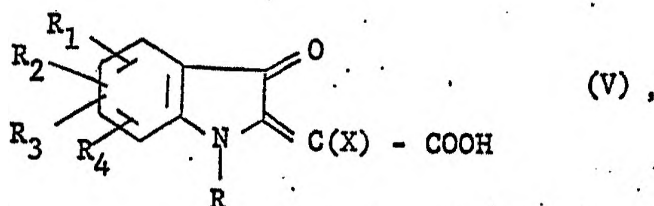
20 donde R' es preferentemente distinto a hidrógeno y significa un grupo R ó acilo, tal como alcanilo inferior ó benzoilo en caso dado sustituido, por ejemplo, formilo, acetilo ó benzoilo, ó una sal de adición de ácido del mismo, con un anhídrido de ácido 2,3-di-X- maléico donde los restos X significan grupos hidroxí esterificados, capaz de reacción, iguales ó diferentes, por ejemplo, con un anhi- drido de ácido 2,3-dihalógeno-, especialmente 2,3-dicloro-maléico, en presencia de un ácido Lewis, por ejemplo, cloruro de aluminio y 30 en un compuesto así obtenible de fórmula



5

donde X tiene el significado de arriba y significa en primer lugar halógeno, especialmente cloro, en caso necesario mediante tratamiento con una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico, se cierra el anillo a un compuesto de fórmula

10



en caso dado bajo disociación de acilo R'.

15

En el compuesto de anilina de fórmula III de arriba tienen los restos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 los significados arriba indicados con la excepción de que R_1 no significa nitro; un grupo alcoxi inferior R_1 y/o R_2 se puede transformar bajo las condiciones de la reacción de Friedel-Craft en hidroxilo, y si se desea, volver a transformar por alquilación de nuevo en el grupo alcoxi inferior.

20

En un producto intermedio de fórmula V, obtenible según el procedimiento de arriba, se puede esterificar el grupo carboxilo libre, por ejemplo, por tratamiento del ácido de fórmula V con un alcohol inferior, en caso dado sustituido, en presencia de un ácido ó de un agente de condensación ó, para la formación del éster de hidroxilo-alquilo inferior con un epoxi-alcano inferior, ó por reacción de una sal de metal alcalino del ácido con un haluro de alquilo inferior, en caso dado sustituido ó di-alquilo inferior-sulfato ó por tratamiento del correspondiente cloruro de ácido con un alcohol inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, en presen-

30

cia de un medio básico. Aquí se pueden presentar en un reactivo de esterificación los sustituyentes en forma funcionalmente modificada y liberarse entonces en el producto intermedio esterificado. Así se puede emplear como reactivo de esterificación, por ejemplo el cloruro

5 2,3-epoxi-propílico e hidrolizar en el éster obtenido la agrupación 2,3-epoxi-propílica ulteriormente a la agrupación 2,3-dihidroxi-propilo deseada.

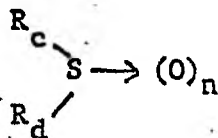
Además, un grupo nitro se puede introducir, por ejemplo, por tratamiento con ácido nítrico, en caso necesario en

10 presencia de ácido sulfúrico, en la parte carbocíclico aromática del anillo indólico. Además, un grupo hidroxilo R_1 se puede transformar en un grupo alcoxi inferior, por ejemplo, por tratamiento con un sulfato de alquilo inferior en presencia de una base, por ejemplo, de carbonato potásico.

En un producto intermedio de fórmula V se puede transformar el grupo X, en forma en sí conocida en el grupo onium X_1^{\ominus} del producto de partida de fórmula II, efectuándose la formación del producto de partida generalmente in situ. Así se puede tratar un compuesto de fórmula V con amoníaco ó una amina, por ejemplo, un

20 compuesto de fórmula R_a-NH-R_b (VI) y después formar el grupo amonium X_1^{\oplus} deseado, si es necesario, por tratamiento con un ácido, en caso dado también en el medio ácido de la reacción de hidrólisis según la presente invención. En forma análoga se puede tratar un producto intermedio de fórmula V con un sulfóxido ó sulfuro, por ejemplo, de

25 fórmula

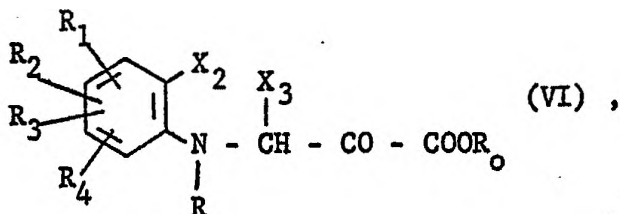


y obtener así el producto de partida de fórmula II deseado donde X_1^{\oplus}

30 es un grupo sulfonium.

Un compuesto de fórmula I, obtenible según la presente invención, se puede transformar en forma en sí conocida en otro compuesto de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener además condensando un compuesto de fórmula



10 donde uno de los restos X_2 y X_3 significa un grupo carboxi, en caso dado funcionalmente modificado y el otro significa hidrógeno, ó una sal del mismo, intramolecularmente y, sí se desea, un compuesto de fórmula I obtenido, se transforma en otro compuesto de fórmula I y/ó sí se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre

15 ó en otra sal y/ó un compuesto de fórmula I obtenido, donde R significa hidroxí, se transforma en una sal.

Grupos carboxi, funcionalmente modificados son, por ejemplo, los grupos ciano ó los grupos carboxi que contienen grupos oxo, funcionalmente modificados, ante todo los grupos carboxi esterificados, tales como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo,

20 metoxi- ó etoxicarbonilo. Las sales de los compuestos de fórmula IX son especialmente las sales de metal alcalino, tales como las sales sódicas ó potásicas de los compuestos de fórmula VI, donde X_2 , X_3 y/ó $-COOR_o$ es carboxi.

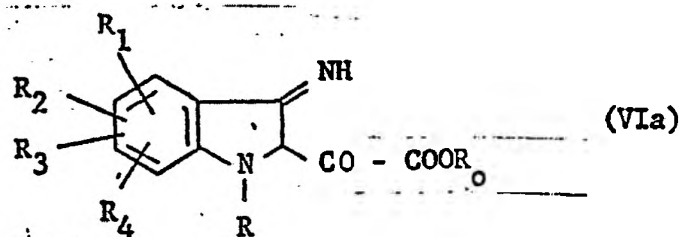
25 La condensación intramolecular se efectua en la forma usual, por ejemplo, térmicamente, por ejemplo, a unos 60 hasta $300^{\circ}C$ y/ó por tratamiento con una base, por ejemplo, con un hidróxido, alcoholato, amida ó carboxilato de metal alcalino, tal como hidróxido sódico ó potásico, etanolato ó metanolato sódico,

30 amida sódica ó diisopropilamida de litio ó acetato sódico, en caso

necesario en un disolvente inerte, por ejemplo, en benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida ó anhídrido acético.

En una forma de ejecución preferente del procedimiento anteriormente indicado se trata, por ejemplo, un compuesto de fórmula VI, donde R_1 significa hidrógeno, X_2 significa carboxi esterificado y X_3 es hidrógeno, con un alcanolato inferior de metal alcalino, preferentemente, con metanolato ó etanolato sódico, en benceno ó tolueno, trabajándose preferentemente a unos 60 hasta 130°C, por ejemplo, a 80 - 100°C.

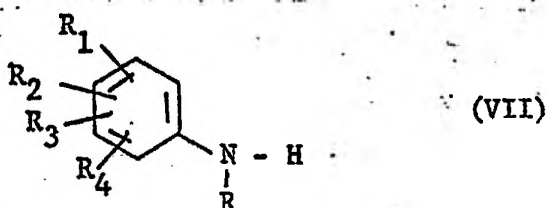
En una modificación de éste procedimiento se puede partir también del correspondiente nitrilo, es decir, de un compuesto de fórmula VI donde X_2 ó bien X_3 es ciano. Aquí se obtiene primariamente el correspondiente compuesto de fórmula



20 como producto intermedio aislable cuyo grupo NH exocíclico se hidroliza a oxo bajo las condiciones de la elaboración.

Los productos de partida de fórmula VI se pueden obtener, siempre que no sean ya conocidos, según métodos en sí conocidos.

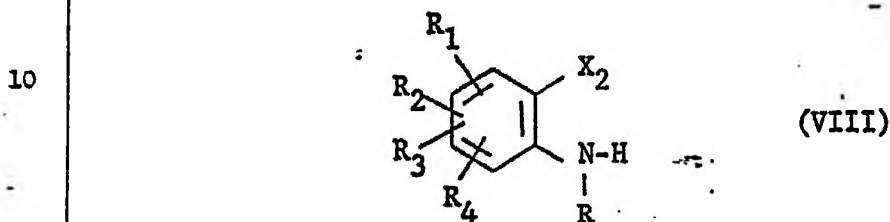
25 Por ejemplo, los compuestos de fórmula VI, donde X_2 significa hidrógeno y X_3 significa carboxi, en caso dado esterificado, se pueden obtener si un compuesto de fórmula



ó una sal de metal alcalino, por ejemplo, la sal sódica del mismo, se condensa con un éster de ácido halogenooxalacético, por ejemplo, con bromoxalacetato de etilo, en la forma usual, y en caso dado, un grupo carboxi esterificado X_3 se hidroliza a carboxi.

5

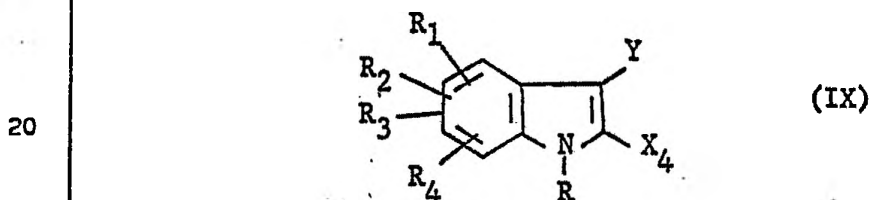
Los compuestos de fórmula VI, donde X_2 significa carboxi en caso dado funcionalmente modificado y X_3 significa hidrógeno, se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar en la forma usual un compuesto de fórmula



con una sal de metal alcalino, por ejemplo, la sal sódica del mismo con un éster de ácido halogenopirúvico, por ejemplo, con éster de ácido bromopirúvico.

15

Compuestos de fórmula I se pueden obtener además transformando en un compuesto de fórmula



donde X_4 significa un resto transformable en el grupo de fórmula $-CO-COOR_0$, X_4 en el grupo de fórmula $-CO-COOR_0$ y, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula I se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/ó, si se desea, una sal obtenida se transforma en el compuesto libre ó en otra sal y/ó un compuesto obtenido de fórmula I, donde R significa hidroxil, se transforma en una sal.

25

Los restos transformables en grupos de fórmula $-CO-COOR_0$, especialmente los restos hidrolíticamente transformables en éstos, especialmente los restos hidrolizables en el grupo oxalo,

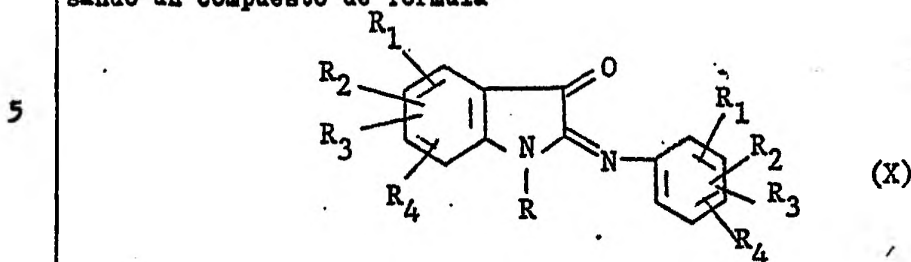
30

por ejemplo, los restos oxalo funcionalmente modificados distintos
 a los grupos de fórmula $-\text{CO}-\text{COOR}_0$. Tales restos son, por ejemplo,
 aquellos de las fórmulas $-\text{C}(=\text{X}_5)-\text{COOR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{X}_6$ y en segundo lugar
 $-\text{C}(=\text{X}_5)-\text{X}_6$, donde X_5 significa un grupo oxo funcionalmente modifica-
 do y X_6 significa un grupo carboxi funcionalmente modificado distin-
 to a los grupos carboxi $-\text{COOR}_0$ en caso dado esterificados. Los grupos
 oxo funcionalmente modificados son especialmente los grupos tioxo y,
 los grupos imino, preferentemente sustituidos, por ejemplo hidroxí-
 ó fenilimino. Los grupos carboxi funcionalmente modificados X_6 son
 especialmente los grupos trihalogenometilo, por ejemplo, tricloro-
 metilo.

La hidrólisis de los grupos mencionados al grupo
 oxalo se efectúa por ejemplo, en presencia de agentes de hidrólisis
 ácidos ó, en segundo lugar básicos, en caso necesario en presencia
 de ulteriores agentes auxiliares, por ejemplo, partiendo de com-
 puestos de fórmula IX, donde X_4 es un grupo $-\text{C}(=\text{X}_5)-\text{COOR}_0$ y X_5 es
 tioxo, de agentes de oxidación, por ejemplo, hipohalogenitos, tales
 como hipocloruro sodico, ó percompuestos, tales como peróxido de
 hidrógeno. Agentes de hidrólisis ácidos son preferentemente ácidos
 minerales, tales como ácido clorhídrico ó ácido sulfúrico. Agentes
 de hidrólisis básicos son preferentemente los hidróxidos de metal
 alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico ó bases amónicas, por ejemplo,
 hidróxido amónico.

En una forma de ejecución preferente del pro-
 cedimiento anterior se hidroliza, por ejemplo, un compuesto de
 fórmula IX, donde X_4 significa un grupo de fórmula $-\text{C}(=\text{NOH})-\text{COOH}$ ó
 $-\text{C}(=\text{N}-\text{Ar})-\text{COO}^{\ominus}\text{H}_2\text{N}-\text{Ar}^{\oplus}$ ó Ar significa un resto fenilo, en caso dado
 sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, alcoxi inferior,
 halógeno y/ó nitro, en presencia de ácido clorhídrico en un disolven-
 te acuoso, tal como ácido acético acuoso.

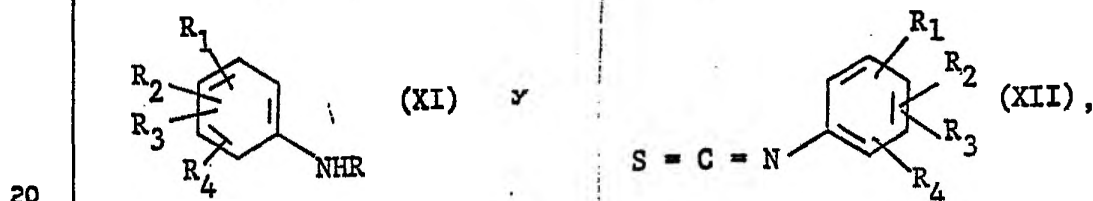
Los productos de partida de fórmula IX, donde X_4 significa un grupo de fórmula $-C(=S)-COOR_0$, se pueden obtener condensando un compuesto de fórmula



en la forma usual con rodanina que hidrolizando el producto de condensación con alcalis diluidos, por ejemplo, con lejía sódica al 10 %.

10 De los compuestos de fórmula IX así obtenibles, donde X_4 significa $-C(=S)-COOH$ se pueden obtener entonces por reacción usual con hidroxilamina ó bién un compuesto de fórmula H_2N-Ar los productos de partida preferentes donde X_4 significa un grupo de fórmula $-C(=NOH)-COOH$ ó bién $-C(=NAr)-COO^-H_3N^+-Ar$.

15 Los compuestos de fórmula X se obtienen a su vez por reacción de los compuestos de fórmula



por tratamiento del producto de condensación primeramente con cianuro potásico y a continuación con sulfuro amónico y cierre de anillo con ácido sulfúrico.

25 Los compuestos obtenibles según la presente invención se pueden transformar entre sí.

Así se puede en un compuesto de fórmula I, donde Y significa hidroxí, eterar éste en la forma usual, por ejemplo, metilar con sulfato dimetílico ó acilar por reacción usual con un agente acilante, tal como un anhídrido de ácido, haluro de ácido, por ejemplo, cloruro de ácido ó ceteno al aciloxi. En forma análoga se

30

grupo hidroxil eterado como arriba indicado. Aquí se pueden presentar en un reactivo de esterificación los sustituyentes en forma funcionalmente modificada y liberarse entonces en un compuesto de fórmula I donde $-OR_0$ significa alcoxi inferior sustituido, donde los sustituyentes se presentan en forma funcionalmente modificada. Así se puede emplear como reactivo de esterificación, por ejemplo, el cloruro 2,3-epoxipropílico y en el éster obtenido hidrolizar la agrupación 2,3-epoxipropilica ulteriormente a la agrupación 2,3-dihidroxipropilica deseada.

En un compuesto de fórmula I, donde $-OR_0$ significa un grupo hidroxil eterado, éste se puede transformar en otro grupo hidroxil eterado por reesterización, por ejemplo, por tratamiento con un alcohol, tal como un alcohol inferior, en caso dado sustituido, en presencia de un catalizador de reesterificación adecuado, tal como un compuesto de alcanolato de metal alcalino, por ejemplo, alcanolato sódico ó potásico.

En un compuesto de fórmula I se puede transformar un grupo carboxilo esterificado de fórmula $-C(=O)-OR_0$ (Ib) donde R_0 es un grupo hidroxil eterado, en la forma usual en un grupo carboxilo libre, de fórmula Ib donde R_0 significa hidrógeno, por ejemplo, por hidrólisis, generalmente en medio alcalino, por ejemplo, por tratamiento con agua en presencia de un hidróxido de metal alcalino ó de metal alcalino-térreo, por ejemplo, hidróxido sódico. En forma análoga se puede hidrolizar también aciloxi Y a hidroxil.

Además, en un compuesto de fórmula I se puede transformar un grupo hidroxil fenólico R_1 y/ó R_2 en forma en sí conocida en un grupo alcoxi inferior, por ejemplo, por tratamiento del compuesto fenol ó del fenolato correspondiente tal como del fenolato de metal alcalino, por ejemplo, fenolato sódico ó potásico, con un éster reactivo de un alcohol inferior, tal como un haluro alquilo

inferior ó sulfato de dialquilo inferior, donde al emplear el compuesto fenólico libre se trabaja en presencia de un medio básico, tal como de un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato sódico ó potásico.

5 Los compuestos libres obtenidos se pueden transformar en forma conocida en sales, sales de adición de ácido, y otras, por reacción, por ejemplo, de una solución del compuesto libre con un disolvente ó mezcla de disolventes adecuados, con un ácido, tal como uno de los ácidos anteriormente mencionados ó con
10 una solución de los mismos ó con un intercambiador de aniones adecuados y en sales con bases, entre otros, por tratamiento con una base, ó con una sal adecuada de un ácido carboxílico, generalmente en presencia de un disolvente ó diluyente.

Las sales obtenidas se pueden transformar en
15 forma conocida en los compuestos libres. Las sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, un carbonato ó hidrogenocarbonato metálico ó amoníaco, así como con un intercambiador de aniones adecuados y las sales con bases, por ejemplo, por tratamiento con
20 un reactivo ácido, tal como un ácido mineral.

Las sales obtenidas se pueden transformar en forma conocida en otras sales, las sales de adición de ácido en otras sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un intercambiador de aniones ó por tratamiento de una sal de un
25 ácido inorgánico con una sal metálica adecuada, tal como una sal de sodio, de bario ó de plata, de un ácido en un disolvente adecuado en el cual la sal inorgánica que se forma sea insoluble y con ello se separe de la mezcla de reacción.

Los compuestos, inclusive sus sales, se pueden
30 obtener también en forma de sus hidratos ó comprender el disolvente

empleado para la cristalización.

Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres ó sus sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales ó bien los compuestos libres.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento, como producto intermedio, y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, ó donde un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción ó se emplea en forma de un derivado del mismo, en caso dado de una sal. En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos.

La presente invención se refiere así mismo a los preparados farmacéuticos que contienen los compuestos de fórmula I ó las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos. En los preparados farmacéuticos de la presente invención se trata de aquellos para administración enteral, tal como oral ó rectal, así como parenteral a los seres de sangre caliente, conteniendo la sustancia activa farmacológica sola ó junto con un excipiente farmacéuticamente utilizable. La dosificación de la sustancia activa depende de las especies de los seres de sangre caliente, de la edad y del estado individual, así como de la forma de aplicación.

Los nuevos preparados farmacéuticos contienen, por ejemplo, desde aproximadamente un 10 % hasta aproximadamente un 95 %, preferentemente desde un 20 % hasta un 90 % de sustancia activa. Preparados farmacéuticos según la presente invención son, por ejemplo, aquellos en forma adecuada para inhalación ó insufla-

ción, tales como en forma de aerosol ó de spray, ó en forma de unidades de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas ó supositorios, además, ampollas.

Los preparados farmacéuticos de la presente
5 invención se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución ó liofilización. Así se pueden obtener preparados farmacéuticos para la aplicación oral combinando la sustancia activa con excipientes sólidos y granulando en caso dado una mezcla obtenida
10 y elaborando la mezcla ó bien granulado, si es necesario ó deseable, después de agregar agentes auxiliares adecuados a tabletas ó núcleos de grageas.

Excipientes adecuados son especialmente materiales de carga tales como azucar, por ejemplo, lactosa, sacarosa,
15 manita ó sorbita, preparados de celulosa y/ó fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico ó hidrogenofosfato de calcio, además los aglutinantes, tales como los engrudos de féculas, por ejemplo, los engrudos de fécula de maiz, de trigo, de arroz ó de patata, gelatina, traganta, celulosa metilica y/ó polivinilpirrolidona y/ó si
20 se desea, agentes de disgregación, tales como las féculas arriba mencionadas, además fécula de carboximetilo, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, agar, ácido algínico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico. Agentes auxiliares son, en primer lugar, los agentes reguladores de la fluidez y los lubricantes,
25 por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico ó las sales del mismo, tales como estearato de magnesio ó de calcio y/ó polietilenglicol. Los núcleos de grageas se dotan de revestimientos adecuados, en caso dado resistentes a los jugos gástricos, empleándose, entre otros, soluciones de azucar concentradas, en caso dado,
30 que contienen goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilen-

glicol y/ó dióxido de titanio, soluciones de laca en disolventes orgánicos adecuados ó mezclas de disolventes ó, para la obtención de revestimientos resistentes a los jugos gástricos soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acetilica ó ftalato de celulosa hidroxipolimetilica. A las tabletas ó a los revestimientos de las grageas se les pueden agregar colorantes ó pigmentos, por ejemplo, para la identificación ó la caracterización de distintas dosis de sustancia activa.

Otros preparados farmacéuticos de aplicación oral son las cápsulas duras de gelatina así como las cápsulas blandas, cerradas de gelatina y un plastificante tal como glicerina ó sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener la sustancia activa en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tal como lactosa; aglutinantes tales como féculas y/ó mezclas de lubricantes, tales como talco ó estearato de magnesio y, en caso de estabilizadores. En las cápsulas blandas se encuentra la sustancia activa preferentemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina ó polietilenglicoles líquidos, en forma disuelta ó en suspensión, pudiéndose asimismo haber agregado estabilizadores.

Como preparados farmacéuticos de aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los supositorios que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica para supositorios. Como masa básica para supositorios son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos naturales ó sintéticos, los hidrocarburos parafinados, polietilenglicoles ó alcanoles superiores. Además se pueden emplear también cápsulas rectales de gelatina que contienen una combinación de la sustancia activa con una masa básica; como sustancias para masas básicas entran en consideración, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles ó hidrocarburos

parafinados.

Para la administración parenteral son adecuadas en primer lugar, las soluciones acuosas de una sustancia activa en forma hidrosoluble, por ejemplo, de una sal hidrosoluble, además las
5 suspensiones de las sustancias activas, tales como las correspondientes suspensiones inyectables oleaginosas, empleándose disolventes lipófilos adecuados ó vehículos, tales como aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, ó ésteres de ácido graso sintéticos, por
ejemplo, oleato etílico ó triglicéridos, ó las suspensiones inyec-
10 tables acuosas que contienen sustancias elevadoras de la viscosidad, por ejemplo, celulosa carboximetilica de sodio, sorbita y/ó dextrano y, en caso dado, también estabilizadores.

Los preparados para la inhalación ó bien insuflación para el tratamiento de las vias respiratorias por administración
15 nasal ó bucal son, por ejemplo, las cápsulas de insuflación que contienen la sustancia activa en forma de un polvo que permiten su insuflación con el aire de la respiración, ó aerosoles ó spray se pueden repartir la sustancia activa farmacológica en forma de un
polvo ó en forma de gotas de una solución ó suspensión. Preparados
20 con propiedades repartidoras en forma de polvo contienen además de la sustancia activa generalmente agentes auxiliares, las cápsulas de insuflación, por ejemplo, excipientes sólidos, tales como lactosa y los preparados de aerosol ó bien de spray por ejemplo, un gas
propulsor líquido con un punto de ebullición por debajo de tempera-
25 tura ambiente, así como si se desea, ulteriores excipientes, tales como agentes líquidos ó sólidos no iónicos ó aniónicos, tensioactivos, y/ó diluyentes sólidos. Los preparados donde la sustancia activa
farmacológica se encuentra en solución contienen además de ésta un
agente de propulsor adecuado, además, si es necesario, un disolvente
30 adicional y/ó un estabilizador. En lugar del gas propulsor se puede

emplear también aire a presión, produciéndose éste mediante un dispositivo de compresión y de distensión adecuado, según sea necesario.

Los preparados farmacéuticos para aplicación topical y local son, por ejemplo, para el tratamiento de la piel, las lociones y cremas que contienen una emulsión líquida ó semi-sólida de aceite-en-agua ó agua-en-aceite y los ungüentos (conteniendo éstos preferentemente un agente de conservación), para el tratamiento de los ojos las gotas que contienen el compuesto activo en solución acuosa y oleginosa y los ungüentos para los ojos que preferentemente se preparan en forma esterilizada, para el tratamiento de la nariz, 10 polvos, aerosoles y sprays (similares a los arriba descritos para el tratamiento de las vías respiratorias) así como polvos bastos que se administran por rápida inhalación através de los huecos nasales y gotas para la nariz que contienen el compuesto activo en 15 solución acuosa ú oleginosa ó para el tratamiento local de la boca, bombones que contienen el compuesto activo en una masa formada generalmente de azúcar y goma arábiga ó traganta, a los cuales se les pueden agregar sazonantes, así como pastillas que contienen la sustancia activa en una masa inerte, por ejemplo, de gelatina y glicerina ó azúcar y goma arábiga. 20

La invención se refiere asimismo al empleo de los nuevos compuestos de fórmula I y las sales del mismo como compuestos farmacológicamente activos, especialmente como antialérgicos, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos. La dosis diaria que se administra a un ser de sangre caliente de unos 70 kg asciende 25 de unos 200 mg hasta unos 1200 mg.

Los ejemplos a continuación ilustran la invención arriba descrita; sin embargo no limitan ésta en forma alguna. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

a) 10,6 g de 2-carboxiclorometilen-1,5,6-trimetil-indoxilo se disuelven en 150 cc de etanol. A 50°C se gotean entonces
5 6,8 g de piperidina en 30 cc de etanol y la solución se mantiene durante 1 hora a 50°. Se diluye con agua de hielo a 600 cc, se agregan 45 cc de ácido clorhídrico concentrado, el producto en bruto se separa por filtración y se purifica en la forma descrita bajo c). Después de recristalizar en metanol funde el ácido 3-hidroxi-1,5,6-
10 trimetil-indolil-2-glicoxílico a 195 - 197°.

El mismo producto se puede obtener también según las variantes del procedimiento b) y c) descritas a continuación;

b) 7,8 g de 2-carboxiclorometilen-1,5,6-trimetil-indoxilo en 50 cc de ácido acético glacial se mezclan lentamente con
15 5,4 g de carbonato de guanidina. La solución se agita entonces durante 24 horas a 60°, se diluye con agua de hielo y el producto en bruto precipitado se purifica en la forma descrita bajo c).

c) En una mezcla de 5,0 g de 2-carboxiclorometilen-1,5,6-trimetil-indoxilo en 26 cc de sulfóxido dimetílico y 4 cc de
20 agua se agita durante 1 hora a 70°, se mezcla con 100 cc de agua y se agita durante 30 minutos a 65°. Se enfría y los cristales precipitados se separan por filtración. Los cristales se lavan con 50 cc de agua fría y se disuelven en una mezcla de 300 cc de agua y 20 cc de lejía sódica al 30 %. La solución se filtra a través de una capa
25 de Hyflo. El filtrado se ajusta con ácido clorhídrico concentrado ácido al congo, los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con 100 cc de agua y se disuelven en 30 cc de lejía sódica 2-n. La solución acuoso-alcalina se filtra a través de una capa de Hyflo. El filtrado se pone ácido con ácido clorhídrico 2-n y los
30 cristales rojo oscuro del p.f. 194 - 196° se separan por filtración.

Después de recristalizar en metanol funde el ácido 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glicoxílico a 195 - 197°.

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

5 En un matr az provisto de agitador y dotado de desviación de HCl se introducen 60 cc de 1,2-dicloreetano y 40 g de $AlCl_3$ anhidro pulverizado (0,3 moles) y con un baño externo de hielo/metanol se enf a a 0°C. Después se gotean a 0 - 3°C en el transcurso de 20 minutos 13,5 g (0,1 mol) de N-metil-3,4-dimetil-anilina
10 (recien destilada) y la suspensión se agita a ésta temperatura durante 30 minutos. Se agrega entonces en pequeñas porciones 16,7 g (0,1 mol) de anh rido de ácido dicloromal ico (al 95 %) y la mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 20 - 25°C. A continuación se vierte la solución verde oscura obtenida sobre unos 500 g de hielo,
15 se agita durante 30 minutos y la fase acuosa se separa por decantación. Al residuo oleinoso se le agregan 10 cc de acetato de etilo con lo que se forman cristales violeta. Después de separar por filtración y secar se obtiene el 2-carboxiclorometilen-1,5,6-trimetil-indoxilo en forma de cristales violetas del p.f. > 220°, que se pueden
20 seguir reaccionando sin ulterior purificación.

Ejemplo 2

25 20,0 g de 2-carboxiclorometilen-5,6-dimetil-indoxilo se hacen reaccionar en 280 cc de etanol con 13,6 g de piperidina durante 3 horas a 50° bajo agitación y después se diluye con hielo y agua a 750 cc. Después de agregar 50 cc de ácido clorhídrico concentrado se separa el producto por filtración, se disuelve en 800 cc de agua bajo adición de 50 cc de lejía sódica al 30 %
30 y la solución se clarifica por filtración. El filtrado se pone ácido

al congo con ácido clorhídrico, el ácido 5,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxílico precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca. Este muestra, después de recrystalizar en ácido acético glacial, un punto de fusión de 238° (descomposición).

5 El mismo producto se puede obtener también de la manera siguiente:

5,0 g de 2-carboxiclorometilen-5,6-dimetil-indoxilo en 42 cc de sulfóxido dimetilico y 8 cc de agua se mantienen bajo agitación durante 16 horas a 75° , después se mezcla con 150 cc de agua y se filtra. El producto se disuelve en 300 cc de agua bajo adición de 20 cc de lejía sódica al 30 %, se clarifica por filtración y el filtrado se pone ácido al congo mediante adición de ácido clorhídrico. El producto en bruto precipitado se purifica como descrito bajo a).

15 El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

En un matr az provisto de agitación y desviación de HCl se introducen 200 cc de 1,2-dicloroetano y 350 g de $AlCl_3$ anhidro pulverizado (2,625 moles) y con un baño de hielo externo se enfria a $0^{\circ}C$. Después se agregan a $0 - 10^{\circ}C$ en el transcurso de unos 30 minutos, bajo agitación, 100 g (0,61 moles) de 3,4-dimetilacetanilida en 200 cc de cloruro etilénico y después, en el transcurso de 10 minutos 102 g (0,61 moles) de anhido de ácido dicloromal ico sólido (al 95 %). Después de agitar durante 30 minutos a $20 - 25^{\circ}C$ se agita la mezcla de reacción aún durante 22 horas a $40^{\circ}C$. La mezcla de reacción se introduce a continuación en una mezcla de agua y hielo (volumen final unos 3-4 litros). Después se separa el agua por decantación y el residuo untuoso, marrón-amarillo, se agita con 1000 cc de acetato de etilo y se separa por succión. El material separado por succión se seca a $50^{\circ}C$ en el armario secador de vacio.

Se obtienen 165,5 g de un producto amarillo. Este se mezcla con 600 cc de NaOH acuoso al 10 % y se enfría con hielo, de manera que la temperatura de reacción no sobrepase los 32°C. Después de agitar durante 5 1/2 horas a 20 - 25°C se calienta la mezcla de reacción durante 1 hora a 40°C. Después de volver a enfriar a 20 - 25°C se separa por succión la suspensión roja obtenida. Los cristales rojos así obtenidos se secan, después de intenso lavado con agua, cuidadosamente a 40°C en vacío. La lejía madre se ajusta con HCl concentrado a un pH de 1 y el precipitado rojo formado se separa por succión. Después de lavar a fondo con agua se seca el producto separado por succión y se reúne con la cantidad principal. Se obtiene el 2-carboxiclorometileno-5,6-dimetil-indoxilo que se puede seguir reaccionando directamente.

En forma análoga se obtiene, partiendo 3,4-dimetil-acetanilida a través de 2-carboxiclorometileno-1,6-dimetil-indoxilo el ácido 1,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxílico del p.f. superior a 250°.

Ejemplo 3

Una solución de 7,0 g de 5,6-dimetil-2-(α -metoxicarbonil- α -piperidino-metilen)-indoxilo en 80 cc de ácido sulfúrico al 10 % se agita durante 30 minutos a 60° y se enfría. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan con 20 cc de agua y se secan bajo 0,01 torr a 40°. Después de recrystalizar en metanol funde el 5,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxilato de metilo a 188 - 192°.

El producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

251,5 g (1,0 mol) de 2-carboxiclorometileno-5,6-

dimetil-indoxilo se suspenden en 300 cc de agua con lejía sódica concentrada se ajusta a un pH de 7. Después se agregan en el transcurso de 6 horas 378 g (3,0 moles) de sulfato dimetílico a 20 - 25°C controlando continuamente el pH y manteniéndole por goteado de solución de sosa al 10 % en 6,8 - 7,2. Después de agitar durante 20 horas a un pH de 6,8 - 7,2 se separa la suspensión por filtración, se lava bien con agua y se seca a 60°C/100 torr. Se precipita así el 5,6-dimetil-2-metoxi-carbonilclorometilen-indoxilo en cristales rojos que funden a 208 - 210°C. La recrystalización en ácido acético glacial eleva el punto de fusión a 215 - 218°C.

A una suspensión de 98,0 g de 5,6-dimetil-2-metoxi-carbonilclorometilen-indoxilo en 1500 cc de etanol se gotean bajo agitación a temperatura ambiente 79,7 cc de piperidina. Se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, después durante 18 horas a 60° y bajo presión reducida se concentra hasta sequedad. El residuo se mezcla con 200 cc de agua y 1000 cc de acetato de etilo, se agita bien, la fase orgánica se separa y ésta se lava nuevamente con 100 cc de agua. Después se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo cristalino se cromatografía en 2000 g de gel de sílice. Las fracciones 17 - 23 eluidas en cada caso con 1000 cc de éter contienen el 5,6-dimetil-2-(α -metoxicarbonil- α -piperidino-metilen)-indoxilo puro. Estas fracciones se reúnen y se frotran con 100 cc de éter. El producto cristalizado funde a 170 - 173°.

Ejemplo 4

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 3 se obtienen, partiendo de 2-carboxiclorometilen-5,6-trimetilen-indoxilo a través del 2-metoxicarbonilclorometilen-5,6-trimetilen-

indoxilo del p.f. 220° y el 2-(α -metoxicarbonil- α -piperidino-
metilen)-5,6-trimetilen-indoxilo del p.f. 166 - 168° el 3-hidroxi-
5,6-trimetilen-indolil-2-glioxilato de metilo del p.f. 200 - 202°.

5 Ejemplo 5

Se presenta una solución de 32 g (0,114 moles)
de 2-metoxicarbonil-clorometilen-1,5,6-trimetil-indoxilo en 100 cc de
etanol y en el transcurso de 30 minutos se gotea una solución de
10 19,2 g (0,228 moles) de piperidina en 50 cc de etanol a 20 - 25°C.
La solución rojo oscuro se agita entonces durante 4 horas a 20 - 25°C.
Después se gotean bajo enfriamiento con hielo en el transcurso de
30 minutos 200 cc de ácido sulfúrico acuoso al 10 % y se sigue
agitando durante 1 hora a 20 - 25°C. La suspensión rojo oscuro
15 se separa por succión, se lava con agua y se seca a 60°C y 100 torr.
Se obtienen 25,7 g de cristales negruzcos del 3-hidroxi-1,5,6-
trimetil-indolil-2-glioxilato de metilo que aún contienen pocas
impurezas. La recristalización en acetato de etilo con adición de
carbón activo dá unos cristales amarillo-verdosos del p.f. 169 -
20 171°C.

El producto de partida se puede obtener en
forma análoga como descrito en el ejemplo 3 partiendo de 2-carboxi-
clorometilen-1,5,6-trimetil-indoxilo (vease su obtención en el ejem-
plo 1). Este funde, recristalizado en éster acético a 134 - 136°.

25

Ejemplo 6

En forma análoga como descrito en el ejemplo 5
se pueden obtener, partiendo de 1-etil-2-carboxiclorometilen-5,6-
30 dimetil-indoxilo del p.f. 130° (descomposición) que se puede obtener

en analogía a los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 2 para la obtención de los 2-carboxiclorometilen-indoxilos allí empleados a través de 1-etil-5,6-dimetil-2-metoxicarbonilclorometilen-indoxilo del p.f. 110 - 111° (de éster acético) el 1-etil-5,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxilato de metilo del p.f. 142 - 143° (en ciclohexano).

Ejemplo 7

En forma análoga a como descrito en el ejemplo 5 se pueden obtener, partiendo de 2-carboxiclorometilen-1,5,6-trimetil-indoxilo, a través del 2-etoxicarbonilclorometilen-1,5,6-trimetil-indoxilo del p.f. 93 - 94° el 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de etilo del p.f. 126 - 127° (de ciclohexano).

Ejemplo 8

Una solución de 3,0 g de 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indoxil-2-glioxilato de metilo en 200 cc de metanol se mezcla con 23 cc de una solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Después se evapora la suspensión bajo presión más reducida a 40° hasta sequedad. El residuo se disuelve en 300 cc de agua. La solución acuosa se acidifica con 30 cc de ácido clorhídrico 2-n y la suspensión rojo-oscura precipitada se extrae con 700 cc de acetato de etilo. Después se agita la fase orgánica con 100 cc de solución 0,5-n de bicarbonato sódico, con lo que se separa la sal sódica del ácido 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxílico como cristales naranja. El producto se separa por filtración y se seca bajo 0,01 torr a 60°. Este contiene un mol de agua de cristal y funde a 235° bajo descom-

posición. Después de recristalizar en metanol funde a 234 - 235°.

En forma análoga se puede obtener partiendo de 1,5 g de 5,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxilato de metilo la sal sódica del ácido 5,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxílico del p.f. 265° (descomposición) así como partiendo del ácido 1,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxílico su sal sódica, p.f. superior a 250°.

Ejemplo 9

Una solución de 1,0 g de la sal sódica del ácido 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxílico en 10 cc de dimetilformamida absoluta se mezcla bajo agitación a temperatura ambiente con 0,5 g de sulfato dimetilico. La solución se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se mezcla nuevamente con 0,5 g de sulfato dimetilico y se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. Después se diluye la solución con 100 cc de agua, los cristales precipitados se separan por filtración y se disuelven en 100 cc de acetato de etilo. La solución se extrae con 20 cc de agua, a continuación dos veces, cada una con 10 cc de solución de bicarbonato sódico y nuevamente con 20 cc de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se cristaliza en acetato de etilo. El 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de metilo funde a 169 - 171°.

En forma análoga se puede obtener, partiendo de 0,8 g de la sal sódica del ácido 5,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxílico el 5,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxilato de metilo del p.f. 188 - 192° (en metanol).

Ejemplo 10

En forma análoga a como descrito en los ejemplo
1 - 9 se pueden obtener además:

Acido 5-etil-3-hidroxi-1-metil-indolil-2-glioxi-
lico y su éster de metilo,

5 ácido 1,5-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxílico
y su éster de metilo,

ácido 6-etil-3-hidroxi-1-metil-indolil-2-glioxi-
lico y su éster de metilo,

10 1,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxilato de
metilo

ácido 1,6-dimetil-3-pivaloiloxi-indolil-2-
glioxílico y su éster de metilo,

3-hidroxi-4-oxo-1,5,6-trimetil-indolil-2-gli-
oxilato de butilo,

15 5,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxilato de
butilo,

ácido 3-hidroxi-5,6-trimetilen-indolil-2-glioxi-
lico,

20 3-hidroxi-1-metil-5,6-trimetilen-indolil-2-
glioxilato de metilo y

ácido 3-acetoxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-
glioxílico.

Ejemplo 11

25

2 g (0,0066 moles) de 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-
indol-2-glioxilato de metilo se agitan en 35 cc de anhídrido acético
con 0,2 g de acetato sódico anhidro durante 1 hora a 100°C. Después
de enfriar se separa el acetato sódico y la solución marrón se eva-
30 para. La recristalización en ciclohexano da cristales amarillo pálido

del 3-acetoxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de metilo del p.f. 153 - 154°.

Ejemplo 12

5

5 g de 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de metilo se mezclan en 40 cc de etilenglicol bajo nitrógeno con 2,8 g de carbonato sódico anhidro y se agita durante 1 hora a 40°. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se
10 mezcla con 100 cc de acetato de etilo. Después se agregan 50 cc de ácido sulfúrico al 10 % precipitándose así el 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de 2-hidroxietilo. Este se separa por filtración y se recristaliza en tolueno. Se obtienen agujas amarillo-naranja del p.f. 154 - 156°.

15

Sustituyendo el etilenglicol por la correspondiente cantidad del alcohol en cuestión se obtiene además el 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de neopentilo, p.f. 115 - 117°, el 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de n-
20 octilo, p.f. 65 - 67° y el 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de isopropilo, p.f. 154 - 156°.

Ejemplo 13

Una suspensión de 15,75 g de ácido 3-hidroxi-
25 1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxílico en 1500 cc de acetona se mezcla bajo agitación, gota a gota con una solución de 9,51 g de trietanolamina en 70 cc de acetona. La solución naranja se concentra bajo 11 torr a un volumen de unos 50 cc. Los cristales precipitados se separan por filtración, se lavan ulteriormente con poco acetona y
30 se disuelven en 80 cc de etanol caliente. Al enfriar la solución

cristaliza la sal trietanolamínica del ácido 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxílico. Los cristales se separan por filtración. P.f. 132 - 134°.

5 Ejemplo 14

Análogo al ejemplo 3 se obtiene de 1,2 g de 2-(α -metoxi-carbonil- α -piperidinometilen)-5,6-trimetilen-indoxilo el 3-hidroxi-5,6-trimetilen-indolil-2-glioxilato de metilo, p.f. 198 - 202° (en acetato de etilo).

El producto de partida se puede obtener como sigue:

15 Análogo a como descrito en el ejemplo 2 se obtiene, por ejemplo, de 10,5 g de 6-acetamido-indano y 10,2 g de anhídrido de ácido dicloromaléico el 2-carboxiclorometilen-5,6-trimetilen-indoxilo, p.f. 200° (descomposición, después de recristalizar en ácido acético glacial).

20 Análogo al ejemplo 3 se obtiene de 6,0 g de 2-carboxiclorometilen-5,6-trimetilen-indoxilo el 2-metoxicarbonil-clorometilen-5,6-trimetilen-indoxilo, p.f. 183 - 184° (en acetato de etilo).

25 Una suspensión de 5,5 g de 2-metoxicarbonil-clorometilen-5,6-trimetilen-indoxilo en 28 cc de metanol se agita, después de agregar 3,74 g de piperidina, bajo introducción de nitrógeno, durante 18 horas a 60°. La solución rojo oscuro se mezcla entonces con hielo y agua. El aceite precipitado se extrae con 50 cc de acetato de etilo. El extracto acetato etílico se lava con 10 cc de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo 11 torr hasta sequedad. El residuo, un aceite, se cromatografía en 180 g de 30 gel de sílice. Las fracciones 1 - 3, cada una con 200 cc de éter,

contienen producto de partida. Las fracciones 4 - 7, eluidas con éter, contienen el 2-(α -metoxicarbonil)- α -piperidino-(metileno)-5,6-trimetileno-indoxilo puro, p.f. 160 - 162° (en éter).

5 Ejemplo 15

1 g de 1,5,6-trimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxilato de metilo se suspenden en 30 cc de solución al 10 % de carbonato sódico y se agita con 4 cc de sulfato dimetilico durante 24 horas a temperatura ambiente. El 1,5,6-trimetil-3-metoxi-indolil-2-glioxilato de metilo precipitado se separa por filtración y se recristaliza en ciclohexano. Funde a 141-143°.

15 Ejemplo 16

Tabletas conteniendo 0,1 g de sustancia activa, por ejemplo 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de metilo se preparan como sigue:

Composición (para 1000 tabletas)

20	Sustancia activa	100,00 g
	Lactosa	50,00 g
	Fécula de trigo	73,00 g
	Acido silícico coloidal	13,00 g
	Estearato de magnesio	2,00 g
25	Talco	12,00 g
	Agua	q.s.

La sustancia activa se mezcla con una parte de la fécula de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa através de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño Maria

y la mezcla pulverulenta de arriba se amasa con éste engrudo hasta formarse una masa ligeramente plástica. La masa plástica se impulsa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se vuelve a pasar através de un tamiz. Se mezcla entonces con la restante fécula de trigo, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 0,25 g.

Ejemplo 17

Una solución acuosa aproximadamente al 2 % de una sustancia activa según la presente invención, hidrosoluble, en forma libre ó en forma de la sal sódica, adecuada para la inhalación se puede preparar, por ejemplo, con la composición siguiente:

Composición

15	Sustancia activa, por ejemplo 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de sodio	2000 mg
	Estabilizador, por ejemplo, sal disódica del ácido etilendiamidotetraacético	10 mg
	Agente de conservación, por ejemplo, cloruro benzalcónico	10 mg
20	Agua, recién destilada	ad 100 mg

Preparación

La sustancia activa se disuelve bajo adición de una cantidad equimolecular de lejía sódica 2-n en agua recién destilada. Después se agrega el estabilizador y el agente de conservación. Después de disolver totalmente todos los componentes se completa la solución obtenida a 100 cc, se llena en botellitas y éstas se cierran herméticamente al gas.

Ejemplo 18

Cápsulas conteniendo unos 25 mg de una sustancia activa de la presente invención, adecuadas para insuflación, se pueden preparar, por ejemplo, con la siguiente composición:

Composición

5	Sustancia activa, por ejemplo, 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de metilo	25 mg
	Lactosa, finisimamente molturada	25 mg

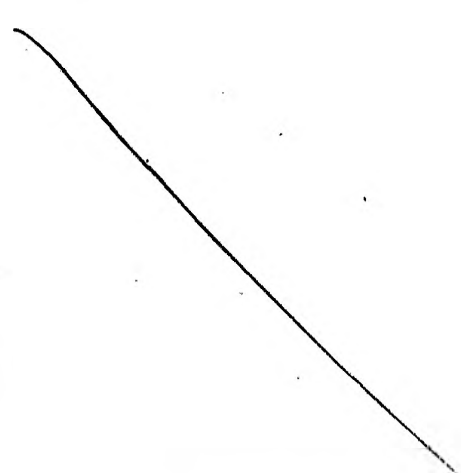
Preparación:

10 La sustancia activa y la lactosa se mezclan íntimamente. El polvo obtenido es entonces tamizado y en pociones de cada vez 50 mg se llena en 1000 cápsulas de gelatina.

Ejemplo 19

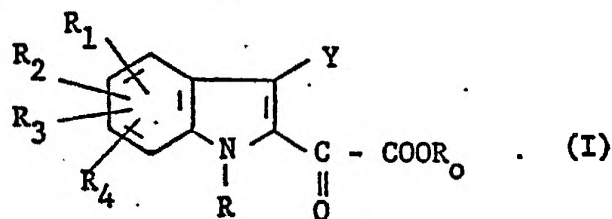
15 En forma análoga a como descrito en los ejemplos 13 - 15 se pueden obtener preparados farmacéuticos correspondientes conteniendo otro de los compuestos de la fórmula general I descritos en los ejemplos 1 - 12.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



Reivindicaciones

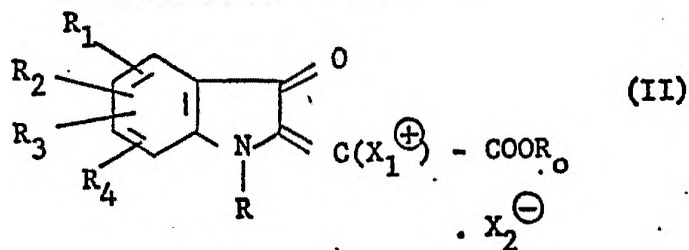
1. Procedimiento para la obtención de derivados de ácido 3-hidroxi-indolil-2-glioxílico de fórmula general



10 donde Y significa hidroxil, en caso dado eterado ó acilado, R significa hidrógeno, alquilo inferior ó cicloalquilo, en caso dado sustituido y $-OR_o$ significa hidroxil, en caso dado eterado y donde ó

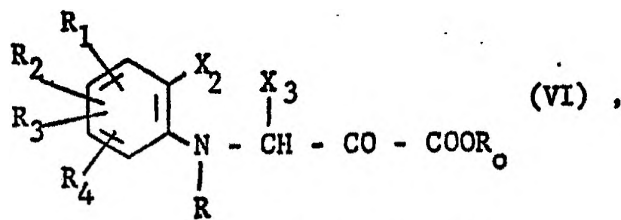
15 bién R_1 significa alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, hidroxil, fenoxil, halógeno ó nitro, R_2 significa alquilo inferior, alcoxi inferior ó hidroxil y R_3 y R_4 , independientes entre sí, significan hidrógeno ó alquilo inferior, donde como mínimo uno de los

20 restos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representa alquilo inferior enlazados en la posición 5 y/ó 6, ó bién R_1 y R_2 juntos significan alquilenol enlazado a dos átomos de carbono adyacentes con 3 a 5 átomos de carbono y R_3 y R_4 significan hidrógeno, y a sus sales, caracterizado porque un compuesto de fórmula general

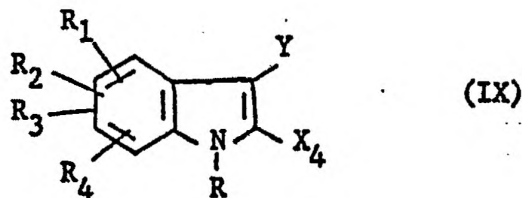


30 donde R, R_o , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados indicados, X_1^+ significa un grupo onium y X_2^- significa el resto anión de un ácido

ó una sal del mismo, se hidroliza, ó un compuesto de fórmula



10 donde uno de los restos X_2 y X_3 significa un grupo carboxi en caso dado funcionalmente modificado y el otro significa hidrógeno ó una sal del mismo, se condensa intramolecularmente ó en un compuesto de fórmula



20 donde X_4 significa un resto transformable en el grupo oxalo, X_4 se transforma en el grupo oxalo y, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula I se transforma en otro compuesto de fórmula I y/ó si se desea, un compuesto libre obtenido se transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre ó en otra sal.

25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la valencia libre del grupo onium X_1^{\oplus} en un material de partida de fórmula II parte del heteroátomo cargado positivamente.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque un grupo onium X_1^{\oplus} en un grupo amonium.

Handwritten signature or mark.

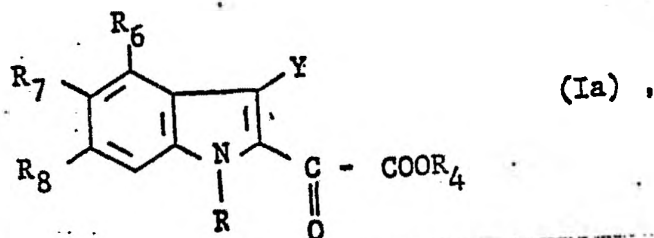
4. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque un grupo onium X_1^{\oplus} es un grupo sulfonium.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en medio ácido.
6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula VI, donde R significa hidrógeno, X_2 significa carboxi esterificado y X_3 significa hidrógeno.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula IX, donde X_4 significa un grupo de fórmula $-C(=X_5)-COOR_0$, $-C(=O)-X_6$ ó $-C(=X_5)-X_6$ y X_5 significa un grupo oxo funcionalmente modificado y X_6 significa un grupo carboxi funcionalmente modificado, distinto al grupo $-COOR_0$, se hidroliza.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se parte de un compuesto de fórmula IX, donde X_4 significa un grupo de fórmula $-C(=S)-COOH$ ó $-C(=NAr)-COO^{\ominus}H_2N-Ar^{\oplus}$ y Ar significa fenilo, en caso dado sustituido.
9. Procedimiento según la reivindicación 7 ó 8, caracterizado porque la hidrólisis se realiza en medio ácido.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 9, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 10, caracterizado porque un compuesto de partida se forma bajo las condiciones de reacción ó se emplea en forma de un derivado.

5 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula general I, según la reivindicación 1, donde R y R₀ independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, hidroxialquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, 10 hidroxialquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, donde hidroxí está enlazado en la posición 2 y/ó 3, alcoxi inferior-alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, donde el grupo alcoxi inferior está enlazado en la posición 2 ó 3, y donde ó bien R₁ significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, C₅-C₇-ciclo- 15 alquilo. hidroxí, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, halógeno del número atómico hasta 35 ó nitro y R₂, R₃ y R₄, independientes entre sí, significan hidrógeno ó alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono donde como mínimo uno de los restos R₁, R₂, R₃ y R₄ es alquilo inferior enlazado en la posición 5 y/ó 6, 20 con hasta 4 átomos de carbono, ó bien R₁ y R₂ significan juntos alquileno de cadena recta enlazado en la posición 5,6, con 3 hasta 5 átomos de carbono y R₃ y R₄ significan hidrógeno, y las sales de los compuestos anteriores, especialmente las correspondientes sales farmacéuticamente utilizables.

25

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula



5

10

15

20

25

donde Y significa hidroxilo ó C_2-C_7 -alcaniloxi, R_4 y R_5 independientes entre sí, significan hidrógeno ó alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo ó etilo, hidroxilo-alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, donde hidroxilo está enlazado en la posición 2 y/ó 3, por ejemplo, 2-hidroxietilo ó 2,3-dihidroxipropilo ó alcoxi inferior-alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, donde el grupo alcoxi inferior está enlazado en la posición 2 ó 3, por ejemplo, 2-metoxietilo y donde ó bien uno de los restos R_7 y R_8 es alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, uno de los restos que quedan R_6 , R_7 y R_8 es hidrógeno, alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, halógeno con el número atómico hasta 35, por ejemplo, cloro, alcoxi inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoxilo, hidroxilo ó nitro y el tercero de los restos R_6 , R_7 y R_8 significa hidrógeno ó alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo ó R_6 significa hidrógeno y R_7 y R_8 juntos representan alquileno con 3 ó 4 átomos de carbono de cadena, recta, por ejemplo, 1,3-propileno y las sales de los compuestos anteriormente mencionados, especialmente las correspondientes sales farmacéuticamente utilizables.

14.

Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general Ia, según la reivindicación 13, donde Y significa hidroxilo,


30


de

R_4 y R_5 significan en primer lugar en cada caso hidrógeno ó alquilo inferior, con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo ó etilo, ó en segundo lugar hidroxialquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, donde el hidroxilo está enlazado en la posición 2 y/ó 3, por ejemplo, 2-hidroxietilo ó 2,3-dihidroxi-propilo ó alcoxialquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, donde el grupo alcoxialquilo inferior está enlazado en la posición 2 ó 3, por ejemplo, metoxietilo y donde R_6 , R_7 y R_8 significan hidrógeno ó metilo ó R_7 y R_8 juntos significan 1,3-propileno ó 1,4-butileno, donde como mínimo uno de los restos R_7 y R_8 es distinto de hidrógeno y las sales de los compuestos anteriormente mencionados, especialmente las correspondientes sales farmacéuticamente utilizables.

15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula general Ia según la reivindicación 13 donde Y significa hidroxilo, R_6 significa hidrógeno ó alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo ó etilo, R significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo ó etilo, R_6 significa hidrógeno y como mínimo uno de los restos R_7 y R_8 significa alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo y el otro significa en caso dado hidrógeno, ó R_7 y R_8 juntos representan un alquilenos inferior de 3 hasta 4 miembros, tal como 1,3-propileno y las sales de los compuestos anteriormente mencionados, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el 3-hidroxi-1,5,6-trimetilindolil-2-glioxilato de metilo.



17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el 1-etil-5,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxilato de metilo.
- 5 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de etilo.
- 10 19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el 5,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxilato de metilo.
- 15 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el 3-hidroxi-5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de metilo.
- 20 21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el ácido 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxílico ó su sal sódica.
- 25 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11 caracterizado porque se prepara el ácido 5,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxílico ó su sal sódica.
- 25 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el ácido 1,6-dimetil-3-hidroxi-indolil-2-glioxílico ó su sal sódica.
- 30 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el ácido 3-hidroxi-5,6-
- 

trimetilen-indolil-2-glioxílico ó su sal sódica.

25. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de 2-hidroxietilo.

5 26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de neopentilo.

27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de n-octilo.

28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizado porque se prepara el 3-hidroxi-1,5,6-trimetil-indolil-2-glioxilato de isopropilo.

29. Procedimiento para la obtención de derivados
15 de ácido indolilglioxílico tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 46 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

- 9 FEB. 1978

CIBA-GEIGY AG.

J. M. GÓMEZ AGELO Y P.
p. p. Firmado J. Suarez Dia.

de