



276953

278 953

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de :

ORSYMONDE

Sociedad Anónima, de nacionalidad france-
sa, domiciliada en 166, rue de Charonne,
PARIS XI (Francia), relativa a :

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPU-
SO ATARÁLTICO".

=====

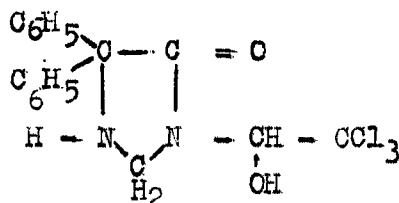
Inventor : Dr. Victor Lafon

Prioridad: Solicitud de patente británica
nº 14.749 de fecha 29.4.1961



La presente invención se relaciona con un procedimiento de preparación del nuevo compuesto que tiene la fórmula: - - - - -

5.



a saber la N(alfa-hidroxibetatricloroetil) 5,5 difeniltetrahidroglioxalina-4-ona, que llamaremos de aquí en adelante el compuesto. - - - - -

10.

Según la invención, se prepara dicho compuesto por condensación de 5,5 difeniltetrahidroglioxalina-4-ona y cloral. - - - - -

15.

Se han realizado varios ejemplos de preparación de dicho compuesto; a continuación se han indicado en peso las partes de los compuestos que reaccionan: - - - - -

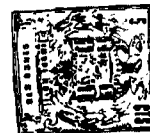
20.

En un primer modo de realización, se han añadido lentamente, y agitando, 800 partes de cloral a una solución de 420 partes de 5,5-difeniltetrahidroglioxalina-4-ona en 450 partes de dioxano; dicha solución se ha preparado previamente en caliente y durante la adición del cloral, se ha enfriado exteriormente, de manera a evitar que la temperatura excediera de 28°C. - - - - -

25.

Se deja reposar la mezcla de la reacción a la temperatura ambiente y se separan cristales; estos cristales se lavan con agua destilada fría. - - - - -

276959



Las aguas madres pueden concentrarse al vacío, para obtener otra fracción cristalizada. - - - - -

30. En un segundo modo de realización, se añaden en primer lugar, 850 partes de 5,5-difeniltetrahydroglicoxalina-4-ona y 1000 partes de cloral y después se añaden a dichas mezclas, agitando, 1470 partes de cloral a la temperatura ambiente; la agitación se continúa durante 90 minutos a una temperatura del orden de 60 a 70°C. - - - - -

35. Dejando en reposo la mezcla a la temperatura ambiente durante 48 horas, se obtienen cristales que se filtran al vacío y que se lavan con agua. Después de la destilación al vacío, las aguas madres pueden dar otra fracción cristalizada. - - - - -

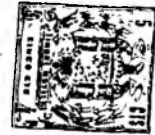
40. En un tercer modo de realización, se utiliza una solución de 1650 partes de hidrato de cloral en 3000 partes de dioxano, a la cual se añade una mezcla de 850 partes de 5,5-difeniltetrahydroglicoxalina-4-ona y 1000 partes de dioxano. - - - - -

45. La mezcla se calienta a la ebullición y se separa el vapor formado durante la reacción por destilación. -

Enfriando, se obtiene una sustancia cristalizada que se filtra. Después de destilar al vacío, las aguas madres pueden dar otra fracción cristalina. - - - - -

50. En los tres modos de realización, se obtiene un producto que tiene el mismo grado de pureza y con rendimientos muy próximos, del orden de 48%. Dicho producto se presenta bajo la forma de un polvo blanco-amarillo, que funde

270



a 138°C después de purificarlo en alcohol a 50%. - - -

55. En un modo de realización perfeccionado de preparación del compuesto, se han utilizado : - - - - -

- hidrato de cloral 115 g.
- 5,5-difeniltetrahidro-
glioxalina-4-ona 50 g.
- dioxano 20 cc

60. Se ha introducido en un matraz Erlen-Meyer la 5,5-difeniltetrahidroglíoxalina-4-ona humedecida con dioxano, se añadieron los cristales de hidrato de cloral y la mezcla se ha calentado ligeramente agitando vigorosamente. El hidrato de cloral que funde sirve de solvente al derivado de la glioxalina; no debe calentarse la mezcla a la

65. ebullición ya que la solución se pondría de color amarillo y el producto sería menos puro y estaría ligeramente coloreado de amarillo. La solución se filtra en caliente y después se deja enfriar. El compuesto se precipita muy rápidamente. - - - - -

70. En este último modo de realización pueden utilizarse 10 a 25 cc de dioxano. - - - - -

En este último modo de realización, se ha obtenido con un rendimiento de 80% un producto cuyo punto de fusión en bloque Maquenne es de 148°C. - - - - -

75. Dicho producto es soluble en caliente en acetona, soluble en alcohol y benceno, soluble en caliente en alcohol a 50% y se reprecipita en frío en dicho solvente, e insoluble en el agua. - - - - -

27000



80.

Se han hecho estudios farmaco-dinámicos con dicho producto y se ha determinado que era muy poco tóxico, que no era hipnótico, ni antálgico, ni anticonvulsionante pero que por el contrario era atarácico. - - - - -

85.

En el ratón, en dosis de hasta 2 g/kg administradas por vía intraperitoneal no provocaba ninguna pérdida del reflejo de vuelta. Por consiguiente no produce ningún efecto hipnótico, ni es tóxico. En el ratón, en dosis de 1 a 3 g/kg por vía oral no ha mostrado más que una toxicidad muy pequeña (1/6 de los animales). - - - - -

90.

El compuesto no tiene prácticamente ningún efecto analgésico, incluso con dosis de 1 a 2 g/kg por vía intraperitoneal. No actúa prácticamente sobre el comportamiento de los animales: dosis de 125 a 200 mg/kg por vía intraperitoneal y de 1 a 3 g/kg por vía oral no provocan ninguna pérdida de reflejos en el ratón (reflejo de volteo y reflejo del conducto auditivo externo). - - - - -

95.

El compuesto no posee prácticamente ningún efecto anticonvulsionante; no protege los ratones contra el efecto convulsionante del pentametileno tetrazol o de la estricnina, pero los protege en parte contra la acción tóxica de dichos productos. - - - - -

100.

Para determinar el efecto atarácico, se han utilizado varias pruebas. - - - - -

105.

Sobre la movilidad espontánea de los ratones, valuada empleando la prueba de Winter y Flataker, se ha observado que dosis de 500 mg/kg administradas por vía in-



110. tra-peritoneal disminuyen la movilidad 94%; dicho efecto máximo se observa igualmente con dosis más elevadas de 0,750 y de 2 g/kg; un grupo de testigos que recibieron suero fisiológico mostraron su movilidad aumentada durante el mismo tiempo. - - - - -

115. En la prueba del rotarod, se ha puesto en evidencia que en 18 grupos de 6 ratones cada uno, todos los animales se mantenían sobre una varilla giratoria durante 2 min. El tiempo de equilibrio de los animales se reduce de 8 a 10%, después que dichos animales han absorbido dosis de 500 a 700 mg/kg del compuesto por vía intra-peritoneal; se ha observado un efecto del mismo orden con animales que habían absorbido 2,5 a 5 mg/kg de cloropromazina por vía intra-peritoneal. - - - - -

120. Dosis de 1 g/kg del compuesto disminuyen el tiempo de equilibrio en 20%, lo que corresponde aproximadamente a un efecto semejante al de 7,5 mg/kg de cloropromazina. Dosis de 2 g/kg disminuyen el tiempo de equilibrio de 70%, lo que corresponde aproximadamente a una dosis de 10 mg/kg de cloropromazina. - - - - -

130. En una tercera prueba, se ha examinado la potencialización del efecto hipnótico del exobarbital. En doce grupos de 6 ratones cada uno (raza Webster, peso de 18 a 21 g), una dosis de 100 mg/kg de exobarbital administrada por vía intraperitoneal provoca una duración media del sueño de una hora. - - - - -

Dicha duración llega a 160 minutos para ratones que han recibido por administración oral 5 mg/kg de cloropromazina; es aumentada igualmente cuando se administra el

3959



135. compuesto por vía gástrica 30 minutos antes de la administración de exobarbital; así, dosis de 250 y 500 mg/kg del compuesto aumentan la duración del sueño hasta un valor comprendido entre 320 y 440 minutos según los casos; una dosis de 2 g/kg aumenta la duración del sueño hasta un valor comprendido entre 430 y 1210 minutos y una dosis de 125 mg/kg aumenta la duración del sueño hasta un valor comprendido entre 250 y 380 min. - - - - -

145. En la cuarta prueba, se ha utilizado el método de Burn y Hobbs, basado en el efecto protector vis-a-vis de la estimulación cortical mortal ejercida por la d-anfetamina en ratones agrupados y mantenidos a una temperatura de 26°C. Los ensayos se han efectuado con grupos de 10 animales cada uno. - - - - -

150. En tanto que un grupo de testigos presentaba una mortalidad de 80% después de la inyección de d-anfetamina, la administración previa por vía sub-cutánea de 1 mg/kg de clorpromazina producía una protección de 50% de los animales. La administración por vía gástrica de 500 mg/kg del compuesto producía una protección de 30%. - - - - -

155. Se ha procedido además al estudio de la actividad cataléptica del compuesto; se ha utilizado en la rata la prueba de De Jong y Baru: el síndrome catatónico caracterizado por la fijeza y la pasividad; en el primer caso, la rata colocada en una tabla permanecía fija en el estado en el cual se había puesto, en el segundo caso perdía la posibilidad de moverse espontáneamente. - - - - -

160. Los ensayos se han efectuado sobre 4 grupos de

76959



6 ratas macho de la raza Wistar, de un peso comprendido entre 135 y 160 gramos. - - - - -

165. Primeramente se han realizado ensayos con los atarácicos clásicos: la clorpromazina y la procloroperazina. - - - - -

En la dosis de 2 mg/kg inyectada por vía subcutánea, la clorpromazina no produce ningún efecto cataléptico.

170. Por el contrario, la dosis de 15 mg/kg de procloroperazina, inyectada también por vía subcutánea, ejerce una actividad cataléptica de fijeza y de pasividad, sobre 3/6 de las ratas. - - - - -

175. El compuesto, en dosis de 1 y 2 g/kg, no produce ningún efecto cataléptico, ni de toxicidad, ni de pasividad. - - - - -

180. Por los experimentos anteriores aparece que el compuesto ejerce una acción depresora central bien específica; no produce en ninguna dosis una pérdida del reflejo de postura. Por consiguiente, no es un hipnótico. No ejerce ninguna acción relajante muscular de origen central; por el contrario, ejerce sobre diversos experimentos el efecto característico de los atarácicos. - - - - -

185. Así, el compuesto puede clasificarse, entre los atarácicos sedantes y no entre los atarácicos catalépticos. - - - - -

Después se ha estudiado el efecto antiserotonina del compuesto determinando el antagonismo de la 5-hidroxitriptamina, in vitro e in vivo. - - - - -



190. Se ha empleado el método de Gaddum y Fickerelli según el cual se mantiene vivo el ileón del cobayo en Tyrode especial a una temperatura de 35°C. La contracción del órgano se ha obtenido utilizando dosis de 10 a 20 γ de clorhidrato de 5 hidroxitriptamina/60 cc de Tyrode. - -

195. El efecto antiserotonina del compuesto se ha determinado sobre 4 órganos. Los resultados son concordantes; la dosis de 1 mg/60 cc de baño de Tyrode disminuye 40% el efecto contracturante de la serotonina; la dosis de 2 mg disminuye dicho efecto de 60%. - - - - -

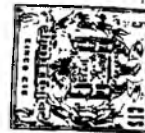
200. El efecto antiserotonina del compuesto, ha sido conformado utilizando dos métodos in vivo: - - - - -

205. En el ratón, se ha estudiado el efecto laxante aplicando el método de Wooley que consiste en administrar un precursor de la 5-hidroxitriptamina (el 5-hidroxitriptofan) que, inyectado por vía intraperitoneal en la dosis de 1 mg/kg en solución en el Ringer produce o no una defecación en la 1/2 hora que sigue a la inyección. El efecto laxante se caracteriza por la fluidez de los excrementos, determinada por la aparición de una mancha coloreada sobre el reverso de un papel poroso colocado debajo de la jaula. -

210. El compuesto inyectado en la dosis de 50 mg/kg protege 37,5% de los ratones contra el efecto laxante de la serotonina. En 8 animales testigos, no se ha observado ninguna protección, si se inyecta exclusivamente el mismo volumen de Ringer. - - - - -

215. Se ha estudiado el efecto sobre la presión carotidiana. - - - - -

276959



220. En el perro cloralosado tomando la precaución de esperar a que se haya eliminado el efecto antiserotonina de la cloralosa por un periodo de espera de 2 horas, se ha determinado el efecto de la serotonina inyectada en la dosis de 60 μ g por vía intravenosa antes y después de la inyección de la antiserotonina; se utiliza el método de encuadramiento asegurándose del retorno a la normalidad del efecto de la serotonina. Se mide el gancho hipertensor y el área de observación. - - - - -

225.

Se han hecho experimentos con un perro macho de un peso de 24 kg. La dosis de 30 mg/kg por vía intravenosa del compuesto disminuye el efecto de la serotonina en 25%. - - - - -

230. Es sabido que diferentes atarácicos, en particular la clorpromazina, van acompañados por efectos secundarios. Por consiguiente, ha parecido interesante estudiar si el compuesto producía efectos semejantes. Dicho estudio se ha realizado por el sistema cardiovascular, en particular sobre el sistema simpático periférico y los reflejos vasomotores, y finalmente sobre la fibra lisa. El efecto sobre la fibra lisa se relaciona con la modificación de la respuesta a diversos agentes musculares y colinérgicos. - - - - -

235.

240. Se han estudiado los efectos tensionales y la acción sobre el corazón. Dicho estudio se ha efectuado en dos especies de animales, el perro y el gato; es sabido

2700



en efecto que esta última especie animal es más sensible a la acción hipotensora de la clorpromazina. - - - - -

245. El estudio de la presión carotidiana registrada por medio del manómetro de Ludwig, se ha efectuado en el gato anestesiado con "Nembutal" y el perro anestesiado con cloralosa. - - - - -

250. En el gato, la inyección intravenosa de 2 mg/kg del compuesto produce una hipotensión de poca duración. Dicho efecto produce fenómenos de taquifilaxia. La inyección posterior de dosis 5 veces más elevadas, administrada por vía intravenosa no produce ningún efecto. - - - - -

255. En 3 perros bastardos machos de un peso de 21 a 23 Kg anestesiados con cloralosa, la inyección intravenosa de 2 mg/kg del compuesto ejerce una hipotensión pequeña, transitoria; si se inyecta después una dosis de 10 mg/kg; no se observa ningún efecto hipotensor. - - - - -

260. El efecto cardiaco se ha estudiado en el gato utilizando los métodos de suspensión. La administración de 2 mg/kg produce una disminución de la amplitud sobre todo auricular; ésta es sin embargo de una duración muy corta; igualmente, la inyección posterior de una dosis más elevada no produce ningún efecto. - - - - -

265. Sobre el sistema simpático, se ha estudiado sucesivamente la acción periférica y la acción sobre los reflejos vasomotores. - - - - -

El estudio de la acción periférica se ha efectuado sobre 3 perros cloralosados y un gato anestesiado con -



270. "Nembutal" sobre los cuales se ha registrado el efecto de la adrenalina sobre la presión carotidiana. - - - - -

El compuesto, en dosis de 2,10 e incluso 30 mg/kg no produce ningún efecto antagonista vis-a-vis de los efectos hipertensores de la adrenalina. Es sabido que por el contrario la clorpromazina ejerce un efecto adrenolítico. Dichos resultados han sido confirmados por el efecto sobre la respiración. Lo propio sucede en lo que respecta al efecto sobre el peristaltismo en el perro. - - - - -

275.

En lo que respecta a la hipertensión neurógena obtenida por la oclusión bilateral de las carótidas, el compuesto muestra efectos inhibidores débiles en la dosis de 30 mg/kg por vía intravenosa. - - - - -

280.

El estudio de la acción del compuesto sobre la fibra lisa se ha efectuado in vitro. Se ha utilizado el duodeno de la rata sobre la cual se ha estudiado por un lado un veneno muscular; cloruro de bario, y por otro lado, un agente espasmogénico: acetilcolina. - - - - -

285.

Los ensayos se han efectuado sobre el duodeno de la rata mantenido en vida por el método de Magnus, y sumergido en líquido Tyrode calentado a una temperatura de 33°C. - - - - -

290.

Se ha utilizado como agente espasmógeno musculotropo el cloruro de bario (0,2 mg/cc); como agente colinérgico, se ha utilizado acetilcolina en una concentración de 0,1 a 0,2 γ /cc. - - - - -

295.

Como patrón de referencia, se ha utilizado por



el efecto musculotropo la papaverina, para el efecto neurotropo la atropina. - - - - -

300. El compuesto ejerce en la dosis de 0,4 mg/cc una acción antiespasmódica musculotropa comparable a la de 2 γ de papaverina, midiéndose la acción antiespasmódica por la reducción de 50% de la contracción inicial. - - - - -

El efecto neurotropo antiespasmódico del compuesto es 10.000 veces más débil que el de la atropina. - - -

305. Es sabido que la clorpromazina no ejerce más que una actividad antihistamínica muy débil, y por el contrario la prometazina es un antihistamínico potente. - - - - -

El efecto antihistamínico del compuesto se ha considerado por un lado in vivo; y por otro lado in vitro.-

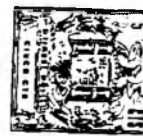
310. Los ensayos in vivo se han efectuado en 2 perros cloralosados sobre los cuales, después de haber determinado la constancia de los efectos de una dosis de histamina (8 γ /kg), se ha estudiado el efecto de la misma dosis de dicho agente después de la inyección del compuesto. - - -

315. Incluso en la dosis de 30 mg/kg por vía intravenosa en el perro, el compuesto no modifica el efecto hipotensor de la histamina. - - - - -

320. In vitro, se ha utilizado la técnica de Magnus sobre el ileón del cobayo mantenido vivo a una temperatura de 35^oC. - - - - -

Los experimentos se han efectuado con 3 órganos.-

El efecto contracturante de 5 γ /cc de histamina



se ha estudiado antes o después de la inyección en el baño del compuesto en dosis sumamente variables que aumentaban desde 10 a 100 mg/60 cc. El producto ha permanecido en contacto con los órganos 5 minutos antes de administrar la histamina. - - - - -

325.

En ningún caso, incluso con dosis muy elevadas de 100 mg/60 cc no se ha observado ningún efecto antihistamínico. - - - - -

330.

Dicho estudio ha mostrado por consiguiente que el compuesto era un ataráxico sedante, no cataléptico, y desprovisto de acciones secundarias. - - - - -

335.

Resulta, en realidad, de la combinación de un antiepiléptico y un hipnótico, el cloral. - - - - -

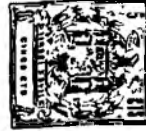
340.

El antiepiléptico (5,5-difeniltetrahydrogloxalina-4-ona) tiene propiedades antiepilépticas bien conocidas. En lo que respecta al cloral, es Ore en 1875 quien lo ha empleado por primera vez en la anestesia general por vía intravenosa. - - - - -

345.

Ahora bien, el compuesto no presenta ya ninguna de las dos propiedades principales de sus componentes; además, es menos tóxico en el ratón que el antiepiléptico. Para este último, la acción anticonvulsiva (vis-avis del "Metrazol") es modificada ya con 50 mg/kg por vía intraperitoneal en el ratón, mientras que 1 g/kg del compuesto no protege ningún ratón. Por el contrario, el compuesto protege en una cierta medida contra el efecto tóxico del "Metrazol":-

273030



350. Finalmente, no quedan más que las propiedades sedantes, del tipo de los ataráxicos, y, además, las propiedades antiserotóninas son interesantes. - - - - -

El estudio clínico en el hombre, con la posología de 3 a 6 tomas de 0,10 g por 24 horas, han mostrado que el compuesto era un tranquilizador menor no hipnótico.-

355. El compuesto puede utilizarse en la forma siguiente :

1. Compuesto 0,10 g.
Lactosa Q.S. por 1 sello de
0.20 g

360. 2. Compuesto 0,10 g
Excipiente Q.S. por 1 comprimido de 0.46 g.

3. Compuesto 0,20 g.
para una cápsula.

365. Se ha puesto en evidencia, después de los experimentos anteriormente resumidos, en particular los relacionados con la potencialización del efecto hipnótico del exobarbital, de una manera segura el interés de combinar el compuesto con el butobarbital. - - - - -

370. Se ha estudiado el efecto hipnótico de las asociaciones del compuesto y del butobarbital. - - - - -

El método seguido ha consistido en determinar la actividad hipnótica en el ratón, utilizando la prueba clásica, la pérdida del reflejo de la vuelta. - - - - -

375. Dicho reflejo se consideraba como positivo, si

2763



el ratón puesto en decúbito dorsal se mostraba incapaz de volverse a poner sobre sus patas en 10 segundos. - - - -

380. Una primera serie de experimentos ha consistido utilizar la vía intraperitoneal, siendo la absorción más constante que por vía gástrica. - - - - -

385. Se ha utilizado el ratón hembra de la raza Webster de un peso comprendido entre 18 y 25 g. Cada experimento y cada dosis se han utilizado en 12 ratones. El compuesto se administraba en suspensión gomosa, de manera a inyectar siempre el mismo volumen 0,2 cc/10 g. de ratón. - - - -

Se han comparado en una dosis determinada de butobarbital, las asociaciones medicamentosas que comprenden diferentes dosis y diferentes proporciones del compuesto. - - - - -

390. - asociación que comprendía 100 mg de butobarbital:

la dosis de 100 mg/kg del compuesto aumenta considerablemente el sueño (aproximadamente 300 minutos).

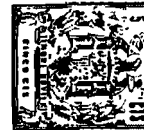
395. - la asociación que comprendía 80 mg/kg de butobarbital :

la adición de 100 mg del compuesto refuerza el sueño barbitúrico en 10/12 de los animales durante 1 hora.

400. - la dosis de 200 mg/kg del compuesto refuerza aún más el sueño barbitúrico (el sueño dura 2 horas en 10/12 de los animales).

Otros experimentos han confirmado el interés de la asociación del butobarbital con el compuesto para dosis de 100 a 150 mg/kg de butobarbital y para razones de 1:1 a 1:3 del butobarbital al compuesto. - - - - -

276933



405. La dosis eficaz media es en esos intervalos 1,5 a 2 veces más débil para las asociaciones (por consiguiente, eficacia de 1,5 a 2 veces mayor) que para el butobarbital solo. - - - - -

410. Las pruebas clínicas de las asociaciones butobarbital-compuesto han dado excelentes resultados; ninguna irritación anorectal con la forma de supositorio; ningún reproche por parte de los desvelados; calidad correcta del sueño; ninguna molestia al despertar; según los enfermos; superioridad sobre el butobarbital y sobre el placebo. - -

415. Las formas farmacéuticas de las asociaciones pueden elegirse entre las siguientes : - - - - -

- 1.- Compuesto 0,10 g.
- Butobarbital 0,10 g.
- para un sello o una cápsula

- 420. 2.- Compuesto 0,10 g.
- Butobarbital 0,15 g.
- Excipiente Q.S. para 1 comprimido.

- 425. 3.- Compuesto 0,20 g.
- Butobarbital 0,20 g.
- Mantequilla de cacao Q.S. para 1 supositorio.

- 430. 4.- Compuesto 0,20 g.
- Butobarbital 0,142 g.
- Excipiente Q.S. para 1 supositorio.

- 435. 5.- Compuesto 0,20 g.
- Butobarbital 0,166 g.
- Excipiente Q.S. para 1 supositorio.

276959



Habiendo efectuado la descripción que precede debe hacerse constar que el objeto de la invención es el que se define en los términos de la primera de las reivindicaciones que siguen, ya sea considerada aisladamente, ya sea considerada en combinación con las reivindicaciones restantes. - - - - -

440.

N O T A

Se declaran de propiedad y novedad para España sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

445.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento de preparación de un compuesto atarácico, a saber la N-(alfa-hidroxibetatricloroetil) 5,5-difeniltetrahidroglioxalina-4-ona, caracterizado porque se condensa 5,5-difeniltetrahidroglioxalina-4-ona con cloral. - - - - -

450.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza la condensación en presencia de dioxano empleado como solvente de por lo menos uno de los reactivos. - - - - -

455.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se realiza la reacción a una temperatura comprendida entre 15 y 30°C. - - - - -

460.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza la reacción sin solvente, a una temperatura comprendida entre 60 y 70°C. - - - - -

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-

273959



465. racterizado porque se pone en contacto cloral bajo la forma de hidrato en un exceso grande y 5,5-difeniltetrahidroglioxalina-4-ona, estando esta última solamente humedecida por el dioxano (20 a 50 cc por 100 g) y se calienta para fundir el hidrato de cloral pero a una temperatura inferior al punto de ebullición, y después se deja enfriar para que se precipite el compuesto obtenido. - - - - -

470. 6.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN COMPUESTO ATARÁMICO". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecinueve hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 25 ABR. 1962

F. A.

ad.