

435406

26 MAR. 1975

P.- 59.891

E 4151
MS/JPK/JR

Int. Cl.:	CO7D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar 1^{er}. CERTIFICADO DE ADICION

A nombre de DELALANDE S.A.

entidad francesa

establecida en 32, rue Henri Regnault, 92402 COURBEVOIE,
Francia

por: Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 407.913 solicitada el 24 de Octubre de 1972, por: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS PIRIMIDIN-6-IL-ACETOHIDROXAMICCS"

(Clase Internacional CO7D)

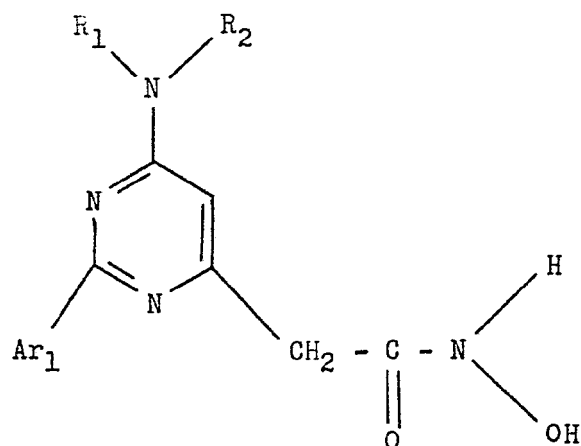
17-3-75

La solicitud de patente principal Nº 407.913

a la que la presente es Certificado de Adición tiene por
objeto un procedimiento para preparar ácidos pirimidin-
-6-il-acetihidroxámicos, que responden a la fórmula gene-
ral I_o:

5

10



15

en la que:

- R₁ y R₂ son radicales alcohilo inferior que contienen de
1 a 3 átomos de carbono, o que forman, conjuntamente
con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ra-
dical heterocíclico elegido de entre los radicales:
20 pirrolidino, piperidino, hexametenimino y morfoli-
no, y

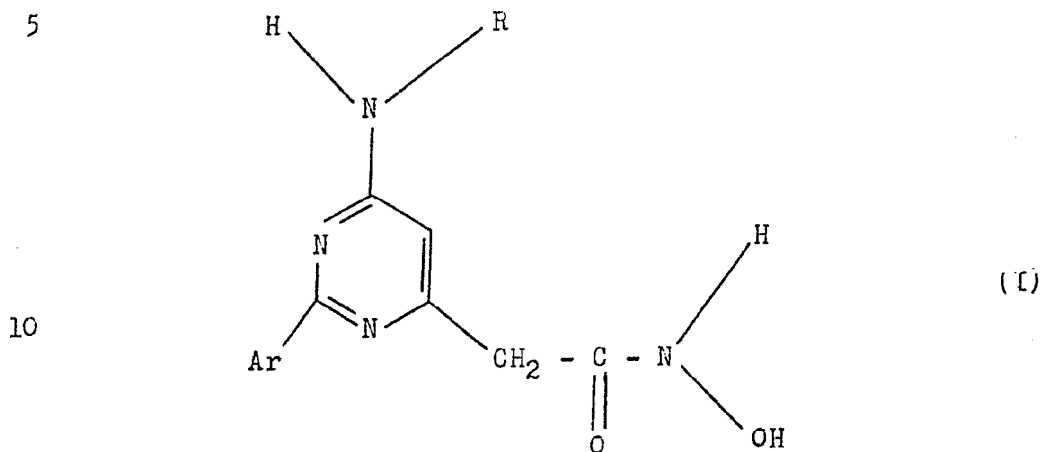
20

- Ar₁ representa un radical fenilo que puede estar mono o
polisustituído, ya sea con halógenos elegidos de entre
flúor, cloro y bromo, ya sea con radicales metoxi o
25 metilcarboniloxi, o ya sea con restos CF₃, o con un

25

radical metilendioxi.

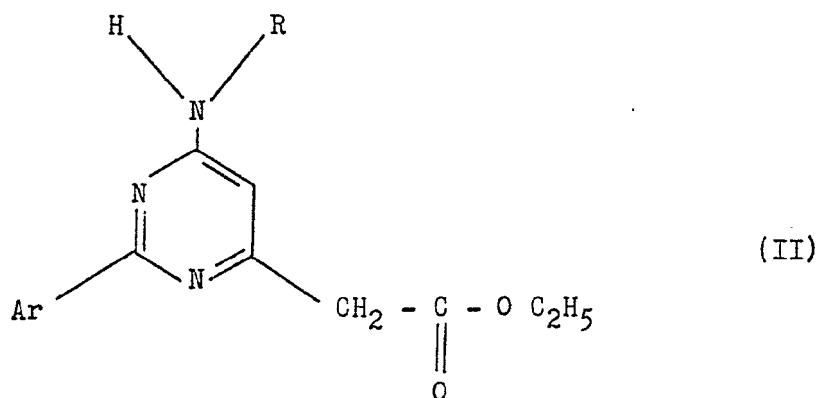
La presente adición se refiere a un procedimiento para preparar compuestos del mismo tipo, que responden a la fórmula I:



- 15
- R designa un radical aminocarbonilfenilo cuyo grupo amino puede ser primario o terciario, y en este último caso pertenece a un radical heterocíclico elegido de entre los siguientes: pirrolidino, piperidino y morfolino; y
 - 20 - Ar representa un núcleo fenilo sustituido con un átomo de halógeno elegido de entre cloro y flúor, con un grupo trifluorometilo, con un radical metilendioxi, o con uno o varios grupos metoxi.

El procedimiento según la invención consiste en hacer reaccionar un éster acético de fórmula II:

5



con el clorhidrato de hidroxilamina de fórmula III:

10



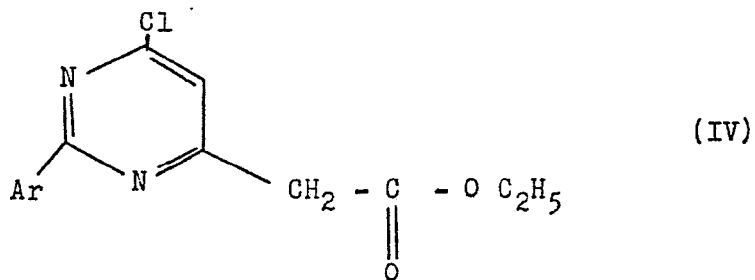
teniendo R y Ar en la fórmula II el mismo significado que en la fórmula I.

15

La reacción se efectúa en medio metanólico, a la temperatura de reflujo del metanol, y en presencia de metilato sódico.

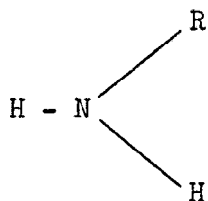
Los ésteres acéticos de fórmula II, en cuanto a ellos, se obtienen por condensación de un derivado del (cloro-4-pirimidin-6-il)-acetato de etilo, de fórmula IV:

20



25

con una amina de fórmula V



(V)

5

teniendo R y Ar en estas fórmulas el mismo significado que en la fórmula I.

10

Dicha condensación se efectúa en medio de ácido acético a 80-90°C, y en presencia de ácido clorhídrico concentrado.

La preparación siguiente se presenta a título de ejemplo, para ilustrar la invención.

15

EJEMPLO: ácido \int (p-clorofenil-2-p-aminocarbonil-anilino-4)-pirimidin-6-il \int -acethidroxámico

Número de código: 72 553

. 1ª etapa: \int (p-clorofenil-2-p-aminocarbonil-anilino-4)-pirimidin-6-il \int -acetato de etilo

Número de código: 72 333

20

Se lleva una hora a 90°C una solución de 93,5 g (0,3 moles) de \int (p-clorofenil-2-cloro-4)-pirimidin-6-il \int -acetato de etilo, 40,8 g (0,3 moles) de p-aminocarbonil-anilina, y 1,5 cm³ de ácido clorhídrico concentrado en 600 cm³ de ácido acético. Luego se diluye en 2 l de agua y se alcaliniza con amoniaco concentrado. Se filtra y se recristaliza en 2 l de metanol.

25

17-3-75

Se recuperan 83 g de producto, lo que corresponde a un rendimiento del 68%.

. Fórmula empírica: $C_{21}H_{19}ClN_4O_3$

. Análisis elemental:

5

	C	H	N
Calculado (%)	61,39	4,66	13,64
Hallado (%)	61,37	4,76	13,47

10

. 2ª etapa: ácido $\left[\text{(p-clorofenil-2-p-aminocarbonil-anilino-4)} \right] \text{-pirimidin-6-il} \left[\text{-acethidroxámico} \right]$

Número de código: 72 553

15

A una solución de 6,9 g de sodio en 200 cm³ de metanol se añade una solución de 10,4 g (0,15 moles) de clorhidrato de hidroxilamina en 150 cm³ de metanol. Se deja 30 minutos en contacto, y luego se filtra la sal formada. Se añaden al filtrado 61,5 g (0,15 moles) del éster obtenido en la etapa precedente, y se lleva a la suspensión 2 horas y media a reflujo. Luego se diluye en 1 litro de agua y se acidifica hasta pH aproximadamente 3, con ácido clorhídrico concentrado, y se devuelve a neutralidad añadiendo una solución de bicarbonato sódico. Se filtra y se recristaliza en 400 cm³ de alcohol del 90%.

20

25

Se obtienen 11 g de producto, lo que corresponde

ponde a un rendimiento del 20%.

. Fórmula bruta: $C_{19}H_{16}ClN_5O_3$

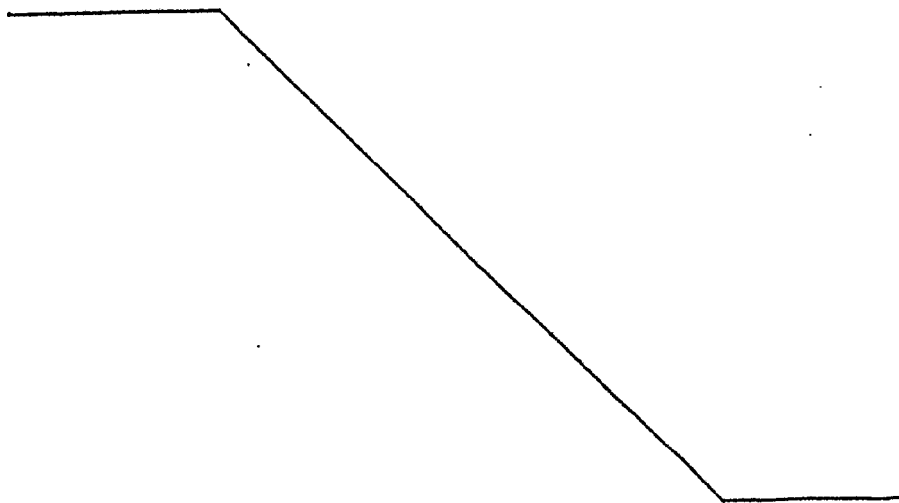
. Análisis elemental:

5

	C	H	N
Calculado (%)	57,36	4,05	17,61
Hallado (%)	57,19	4,14	17,44

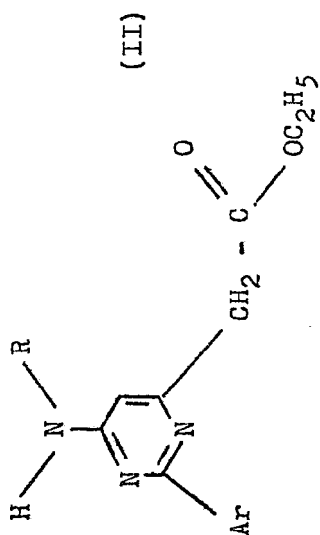
10

Los compuestos relacionados en las Tablas I y II siguientes han sido preparados según los modos de operación de las etapas primera y segunda del ejemplo, respectivamente.



17-3-75

TABLA I



Número de código	Ar	R	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
							C	H	N	
72 242			C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	410,85	218	83	Calculado (%) Hallado (%)	61,39 61,31	4,66 4,54	13,64 13,83
72 223			C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₃	464,94	209	64	Calculado (%) Hallado (%)	64,58 64,59	5,42 5,55	12,05 11,91
72 244			C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O ₄	480,94	204	58	Calculado (%) Hallado (%)	62,43 62,40	5,24 5,33	11,65 11,45

TABLE I (cont.)


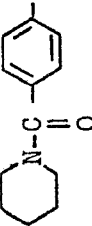
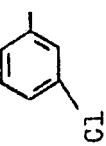
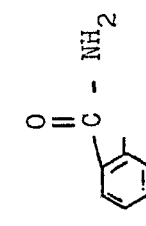
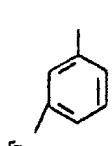
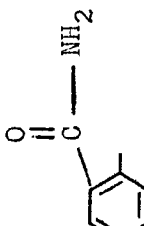
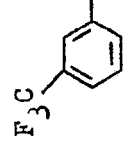
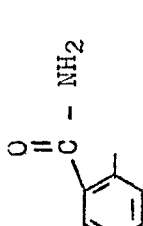
Número de código	Ar	R	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
							Calculdo (%) Hallado (%)	C	H	N
72 232			C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	478,96	185	61	Calculdo (%) Hallado (%)	65,19 65,23	5,68 5,90	11,70 11,77
72 369			C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O ₃	410,85	179	53	Calculdo (%) Hallado (%)	61,39 61,59	4,66 4,74	13,64 13,56
72 699			C ₂₁ H ₁₉ FN ₄ O ₃	394,39	166	56	Calculdo (%) Hallado (%)	63,95 64,06	4,86 4,67	14,21 14,30
72 735			C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃	444,40	180	63	Calculdo (%) Hallado (%)	59,45 59,42	4,31 4,35	12,61 12,42

TABLA I (Cont.)

Número de código	Ar	R	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
							Calculado (%)	Hallado (%)	N	
72 746		$\text{H}_2\text{N} - \text{C} \begin{array}{l} \parallel \\ \text{O} \end{array} - \text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$	444,40	191	56	Calculado (%) Hallado (%)	59,45 59,25	4,31 4,44	12,61 12,55
72 728			$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$	498,49	204	63	Calculado (%) Hallado (%)	62,64 62,70	5,06 5,25	11,24 11,08
72 193			$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$	514,49	188	44	Calculado (%) Hallado (%)	60,69 60,63	4,90 4,95	10,89 10,93
72 729			$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$	512,52	181	58	Calculado (%) Hallado (%)	63,27 63,23	5,31 5,35	10,93 11,07
72 567			$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$	466,48	164	66	Calculado (%) Hallado (%)	61,79 61,71	5,62 5,75	12,01 11,83

·TABLA I (cont.·)

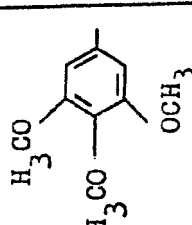
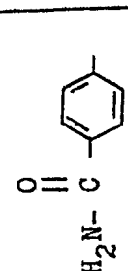
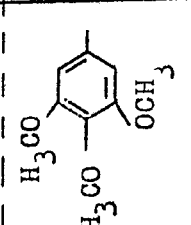
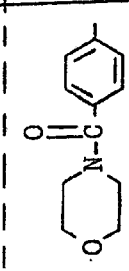
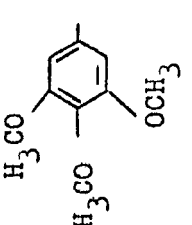
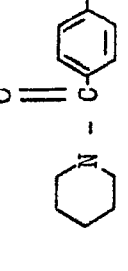
Número de código	Ar	R	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental		
							C	H	N
72 566			C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₆	466,48	238	38	Calculado (%)	5,62	12,01
							Hallado (%)	5,76	11,97
72 587			C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₇	536,57	200	80	Calculado (%)	6,01	10,44
							Hallado (%)	6,04	10,39
72 586			C ₂₉ H ₃₄ N ₄ O ₆	534,57	160	65	Calculado (%)	6,41	10,48
							Hallado (%)	6,44	10,45

TABLA I (cont.)

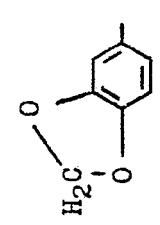
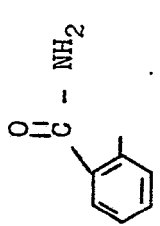
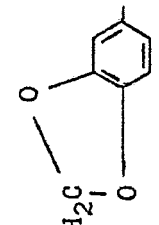
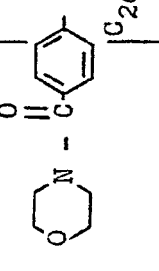
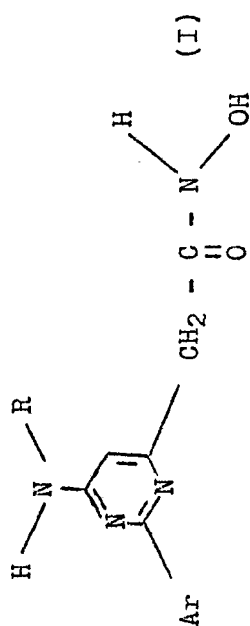
Número de código	Ar	R	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
							Calculado (%)	Hallado (%)	C H N	
730030			C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₅	420,41	178	80	Calculado (%) Hallado (%)	62,85 62,66	4,80 4,98	13,33 13,13
730055			C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₆	490,49	179	17	Calculado (%) Hallado (%)	63,66 63,55	5,34 5,42	11,42 11,22

TABLA II



Número de código	Ar	R	Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
								C	H	N	
72 583			base	$C_{19}H_{16}Cl N_5O_3$	397,81	260	37	Calculado (%) Hallado (%)	57,36 57,45	4,05 4,25	17,61 17,41
72 319			base	$C_{23}H_{22}Cl N_5O_3$	451,90	203	20	Calculado (%) Hallado (%)	61,13 60,98	4,91 5,20	15,50 15,33

TABLA II (cont.)


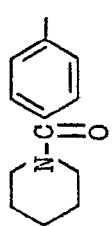
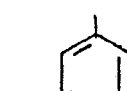
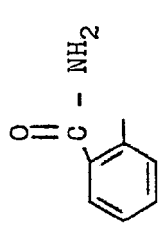
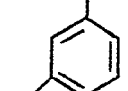
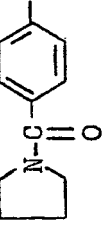
Número de código	Ar	R	Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
								Calculado (%)	Hallado (%)	C	H
72 308			base	$C_{24}H_{24}ClN_5O_3$	465,93	220	30	Calculado (%) Hallado (%)	61,86 61,86	5,12 5,24	15,03 14,87
72 506			base	$C_{19}H_{16}ClN_5O_3$	397,81	250	42	Calculado (%) Hallado (%)	57,36 57,52	4,05 4,18	17,61 17,45
72 595			clorhidrato	$C_{23}H_{23}ClN_5O_3$	488,37	210	29	Calculado (%) Hallado (%)	56,56 56,77	4,75 4,72	14,34 14,15

TABLA II (cont.)


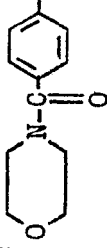
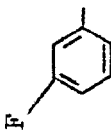
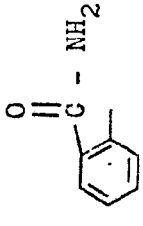
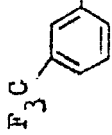
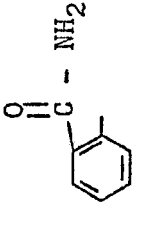
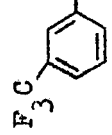
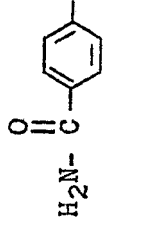
Número de código	Ar	R	Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental		
								C	H	N
72 262			base	$C_{23}H_{22}ClN_5O_4$	467,90	210	30	Calculado (%) Hallado (%)	4,74 4,84	14,97 14,83
72 722			base	$C_{19}H_{16}FN_5O_3$	381,36	237	52	Calculado (%) Hallado (%)	4,23 4,30	18,37 18,31
72 837			base	$C_{20}H_{16}F_3N_5O_3$	431,37	224	71	Calculado (%) Hallado (%)	3,74 3,91	16,24 16,09
72 836			base	$C_{20}H_{16}F_3N_5O_3$	431,37	210	64	Calculado (%) Hallado (%)	3,74 3,92	16,24 16,08

TABLA II (cont.)

Número de código	Ar	R	Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
								C	H	N	
72 753			base	$C_{24}H_{22}F_3NO_3$	485,46	145	49	Calculado (%) Hallado (%)	59,38 59,20	4,57 4,66	14,43 14,33
730022			base	$C_{25}H_{24}F_3NO_3$	499,48	150	6	Calculado (%) Hallado (%)	60,11 60,41	4,84 5,27	14,02 14,14
72 795			base	$C_{24}H_{22}F_3NO_4$	501,46	160	7	Calculado (%) Hallado (%)	57,48 57,57	4,42 4,54	13,97 13,83
72 601			base	$C_{22}H_{23}N_5O_6$	453,44	222	31	Calculado (%) Hallado (%)	58,27 58,48	5,11 5,11	15,45 15,27

TABLA II (Cont.)

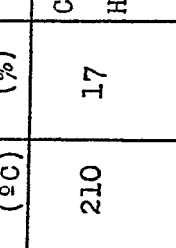
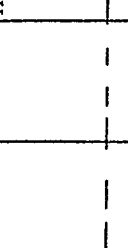
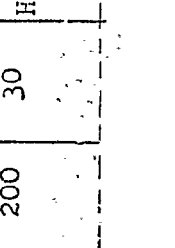
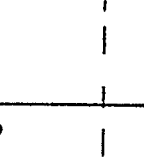
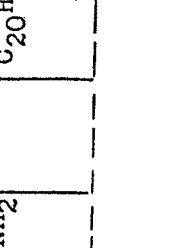
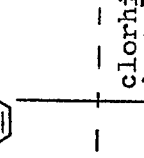
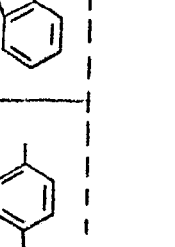
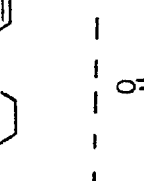
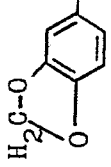
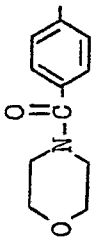
Número de código	Ar	R	Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
								Calculado (%)	Hallado (%)	C	H
72 791			base	$C_{22}H_{23}N_5O_6$	453,44	210	17	Calculado (%) Hallado (%)	58,27 58,07	5,11 5,31	15,45 15,34
72 635			base	$C_{26}H_{29}N_5O_7$	523,53	198	44	Calculado (%) Hallado (%)	59,64 59,44	5,58 5,51	13,38 13,20
72 629			base	$C_{27}H_{31}N_5O_6$	521,56	179	28	Calculado (%) Hallado (%)	62,17 62,37	5,99 5,87	13,43 13,30
730056			clorhidrato	$C_{20}H_{18}ClN_5O_5$	443,84	200	30	Calculado (%) Hallado (%)	54,12 53,92	4,09 4,28	15,78 15,98

TABLA II (cont.)

Número de código	Ar	R	Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
								C	H	N	
730192			clorhidrato	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₅ O ₆	513,93	260	22	Calculado (%) Hallado (%)	56,09 56,28	4,51 4,69	13,62 13,69

Los compuestos de fórmula I han sido ensayados en animales de laboratorio, y han mostrado propiedades vasodilatadoras, antiulcerosas, analépticas respiratorias, hipotensoras, diuréticas, antidepresivas, analgésicas, antiinflamatorias y neurótropas.

1^a) Propiedades vasodilatadoras

Los compuestos de fórmula I son capaces de aumentar el caudal de los vasos coronarios del corazón aislado de cobaya, cuando se añaden al líquido de perfusión de este órgano.

A título de ejemplo, la siguiente tabla III presenta los tantos por ciento de aumento del caudal en el corazón aislado de cobaya, obtenidos por adición de ciertos compuestos de fórmula I, a concentración de 1 µg/ml, en el líquido de perfusión.

TABLA III

Número de código del compuesto ensayado	Tanto por ciento de aumento del caudal en el corazón aislado de cobaya (%)
72 753	70
72 601	140
730056	50
730192	160
72 791	82

2a) Propiedades antiulcerosas

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía intraduodenal, reducen la superficie de las ulceraciones provocadas por ligadura del píloro en ratas (úlceras de Shay).

5

Así, el compuesto de número de código número 72 722, administrado por vía intraduodenal, en dosis de 50 mg/kg, provoca una reducción de la úlcera de Shay del 50%.

10

3a) Propiedades analépticas respiratorias

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía intravenosa o intraduodenal a cobayas anestesiados, son capaces de oponerse a la depresión respiratoria provocada por la morfina.

15

A título de ejemplo, tras administración de 100 mg/kg/i.d. del compuesto de número de código 72 262, se observa en cobayas anestesiados un tanto por ciento de aumento del 140% de la amplitud de los movimientos respiratorios.

20

Igualmente, la administración del compuesto de número de código 72 791 provoca, bajo las mismas condiciones, un aumento del 25% de la frecuencia respiratoria, y del 55% de la amplitud de los movimientos respiratorios. Por último, tras administración de 100 mg/kg/i.d. del compuesto de número de código 72 629, se observa en co

25

bayas anestesiados un tanto por ciento de aumento del 100% de la amplitud de los movimientos respiratorios.

4a) Propiedades hipotensoras

Administrados por vía intravenosa a ratas anestesiadas, los compuestos de fórmula I provocan una disminución de la tensión arterial.

A título de ejemplos, la siguiente tabla IV presenta los resultados obtenidos por administración de 2 mg/kg/i.v. de diferentes compuestos de fórmula I.

TABLA IV

Número de código del compuesto ensayado	Tanto por ciento de disminución de la tensión arterial (%)	Duración del efecto (mn)
72 262	\approx 35	30
730 192	\approx 60	50
72 629	\approx 70	45
72 795	\approx 35	20

5a) Propiedades diuréticas

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía oral a ratones, simultáneamente con un volumen de 1 ml de solución isotónica de cloruro sódico por cada 25 g de peso del cuerpo, son capaces de provocar un aumento del volumen de orina emitido, en relación a testigos, midiendo ese volumen durante las 6 horas que

siguen a la administración.

Así, la administración de 25 mg/kg/p.o. de los compuestos de número de código 72 308 y 72 319 implica un aumento de la eliminación urinaria del 60% y 70%, respectivamente.

5

6º) Propiedades antidepresivas

Los compuestos de fórmula I, administrados preventivamente por vía oral a ratones, son capaces de oponerse a la ptosis provocada por inyección de reserpina.

10

Así, tras administración de 100 mg/kg/p.o. del compuesto de número de código 730 192 se observa, en ratones, una reducción del 55% de la ptosis provocada por inyección de reserpina.

15

7º) Propiedades analgésicas

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía oral a ratones, son capaces de reducir el número de estiramientos dolorosos consecutivos a la inyección intraperitoneal de fenilbenzoquinona.

20

Así, tras administración oral de 100 mg/kg del compuesto de número de código 72 635, se observa un tanto por ciento de disminución del 50% del número de estiramientos dolorosos consecuentes a la inyección intraperitoneal de fenilbenzoquinona.

25

8º) Propiedades antiinflamatorias

17-3-75

Estas propiedades se traducen por una disminución del edema local provocado en ratas por inyección subplantar de un agente flogógeno, tal como la carragenina, tras administración oral de los compuestos de fórmula I.

Así, tras administración del compuesto de número de código 72 791, en dosis de 100 mg/kg/p.c., se observa un tanto por ciento de disminución del edema subplantar del 65%.

9^a) Propiedades neurótropas

a) Acción inhibidora de la monoaminaoxidasa

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía oral a ratones previamente tratados con una sustancia inhibidora de la monoamina oxidasa (I.M.A.O.), potencian al hidroxí-5-triptófano, a la triptamina y a la DOPA (β -(dihidroxi-fenil-3,4)- α -alanina).

Así, las dosis eficaces 50 del compuesto de número de código 72 553, en la potenciación del hidroxí-5-triptófano, de la triptamina y de la DOPA, son respectivamente 24 mg/kg/p.o., 35 mg/kg/p.o. y 65 mg/kg/p.o.

b) Acción antianóxica

Esta actividad ha sido buscada en ratones, con el ensayo de la anoxia oxipriva, y en ratas con el ensayo del silencio eléctrico cortical (S.E.C.).

* Ensayo de anoxia oxipriva en ratones

Inyectados por vía intraduodenal, los compuestos de fórmula I aumentan el tiempo de supervivencia de ratones puestos en un recinto empobrecido en oxígeno.

5 A título de ejemplo, la administración de 100 mg/kg/i.p. del compuesto de número de código 72 553 implica un aumento del 54% del tiempo de supervivencia de ratones puestos en un recinto empobrecido en oxígeno.

* Ensayo del silencio eléctrico cortical

10 Los compuestos de fórmula I, inyectados por vía intraperitoneal en ratas anestesiadas y curarizadas, puestas bajo respiración artificial y sometidas a una anoxia con nitrógeno, aumentan el retraso en la aparición del silencio eléctrico cortical.

15 Así, se observa un aumento significativo del retraso en la aparición del S.E.C., consecutivamente a la administración de 100 mg/kg/i.p. del compuesto de número de código 72 553, y una disminución del tiempo de recuperación de la electrogénesis cortical, por
20 administración de una dosis de 25 mg/kg/i.p.

* Ensayos de amnesias provocadas por anoxia oxipriva o por electrochoque máximo

25 Administrados por vía intraperitoneal, los compuestos de fórmula I protegen, a ratas sometidas a un ensayo de evitación pasiva (caja de 2 compartimientos

de GIURGEA), de los efectos amnésicos de la anoxia oxi
priva o del electrochoque.

5 A título de ejemplo, la administración de
100 mg/kg/i.p. del compuesto de número de código 72 553
protege a las ratas contra la amnesia provocada por
anoxia y por electrochoque, en un 86% y 80%, respecti-
vamente.

Siendo así, hay que observar que los com-
puestos según la invención poseen propiedades origina-
les, en comparación a las de los compuestos de fórmula
10 (Io) descritos en la solicitud antes referenciada.

En efecto, mientras que los compuestos de
fórmula (Io) muestran esencialmente propiedades anal-
gésicas y antiinflamatorias, y están desprovistos de
15 actividades cardiovasculares y neurótropas, los compues-
tos según la invención poseen propiedades vasodilatado-
ras (aumento del caudal de perfusión de los vasos coro-
narios del corazón aislado de cobaya) e hipotensoras
(disminución de la tensión arterial en ratas anestesia-
20 das), así como propiedades neurótropas interesantes, ya
que, como se ha indicado antes, ejercen acción potencia-
dora del hidroxí-5 triptófano, de la triptamina y de la
DOPA en ratones previamente tratados con I.M.A.O., ma-
nifiestan actividad antianóxica, y se muestran activos
25 en un ensayo de memoria.

Desde luego, los compuestos de fórmula I son poco tóxicos, ya que no se observa ningún caso de mortalidad consecuente a la administración de 2.000 mg/kg/p.o. de dichos compuestos.

5 De ello resulta que, para los compuestos de fórmula I, la separación entre las dosis farmacológicamente activas antes citadas, y las dosis letales, es suficiente para permitir la aplicación de esos derivados en terapéutica.

10 Los compuestos de fórmula I están indicados en el tratamiento de las insuficiencias circulatorias, de las úlceras gastroduodenales, de las insuficiencias respiratorias, de las hipertensiones, de los edemas, de las depresiones, de los dolores de orígenes diversos,
15 de los dolores inflamatorios y de las deficiencias cerebrales.

Se administrarán por vía oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina que contienen de 50 a 400 mg de principio activo (1 a 6 al día),
20 en forma de gotas que contienen de 0,5 a 5% de principio activo (20 a 60 gotas - 1 a 3 veces al día), por vía parenteral en forma de ampollas inyectables que contienen 10 a 250 mg de principio activo (1 a 3 al día), y por vía rectal en forma de supositorios que contienen
25 de 25 a 200 mg de principio activo (1 a 3 al día).

5 Esta solicitud que corresponde a la
presentada en Francia, el día 19 de Marzo de 1974, ba-
jo el Nº 74 09235 se acoge a los beneficios del artí-
culo 51 del vigente Estatutos sobre Propiedad Indus-
trial.

10 REIVINDICACIONES

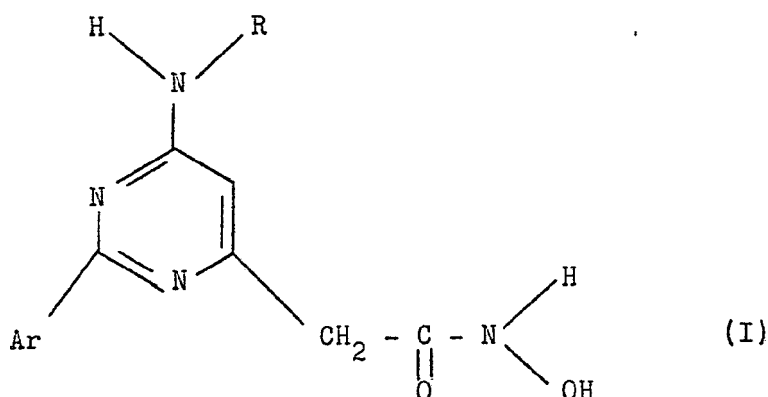
10

15 Los puntos de invención propia y nueva,
que se presentan para que sean objeto de este 1º. Cer-
tificado de Adición, en España, por VEINTE años, son
los que se recogen en las reivindicaciones siguien-
tes:

20 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de
la patente principal nº 407.913 solicitada el 24 de Oc-
tubre de 1972 por: "Procedimiento de preparación de nue-
vos ácidos pirimidin-6-il-acetohidroxámicos", según
los cuales cuando dichos compuestos responden a la
fórmula general I:

17-3-74

5



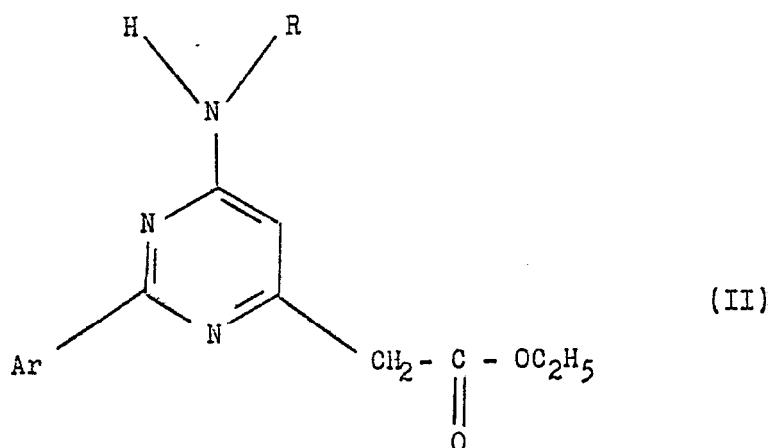
10

en la que R designa un radical aminocarbonilfenilo cuyo grupo amino puede ser primario o terciario, y en este último caso pertenece a un radical heterocíclico elegido entre los siguientes: pirrolidino, piperidino y morfolino; y Ar representa un núcleo fenilo sustituido con un átomo de halógeno elegido entre cloro y flúor, con un grupo trifluorometilo, con un radical metilendioxi, o con uno o varios grupos metoxi; dichas mejoras están

15

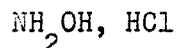
caracterizadas porque consiste en hacer reaccionar un éster diacético de fórmula II:

20



25

con el clorhidrato de hidroxilamina de fórmula III:



teniendo R y Ar, en la fórmula II, el mismo significado que en la fórmula I.

5 2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque la reacción se efectúa en medio metanólico, a la temperatura de reflujo del metanol. y en presencia de metilato sódico.

10 3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 407.913, solicitada el 24 de Octubre de 1972, por: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS ACIDOS PIRIMIDIN-6-IL-ACETOHIDROXAMICOS".

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

15 Esta Memoria consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, **26 MAR. 1975**

P.A.

Fernando de Elzoburu
Por Poder.