

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	12	A1
		21	460686		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			13.7.77		

6 NOV. 1977

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	706.123		16.7.76		EE.UU.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D; A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-m-TOLILOXIURACILO"

71	SOLICITANTE (S)
	PFIZER INC. (239539 CASE 5759)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos de América

72	INVENTOR (ES)
	Christopher Andrew Lipinski

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.419)

Se describe en la literatura química un número de fenoxiuracilos 5-substituidos. El 5-fenoxiuracilo se preparó primero por T. E. Johnson y H. H. Guest en Am. Chem. J., 42, 271 (1909). El mismo compuesto fue preparado por B.R. - Baker, J. L. Kelley en J. Med. Chem., 13, 461 (1970) y fue - probado como un inhibidor de la fosforilasa FUDR, y se encontró que tenía una pobre actividad. Estos mismos autores en una publicación subsecuente en J. Med. Chem., 14, 812 (1971) probaron este mismo compuesto como un inhibidor de la fosforilasa de timidina y encontraron que tiene una pobre actividad.

Se sintetizó un número de fenoxiuracilos 5-substituidos, incluyendo el fenoxi-, el m-fluorefenoxi, el o-toliloxi y el p-toliloxiuracilo insubstituidos, para un análisis químico

terapéutico contra el cáncer por Chun-Nien Chang, Shih-An Yank, Tien-Tu Wang y Yen Hu en Yao-Hsueh Pao 10, 600, 1963 (Acta Pharmaceutica Sinica 10, 600, y resumida en CA 60: 14504b). En el análisis biológico preliminar, estos autores encontraron que el m-fluorofenoxiuracilo inhibieron el desarrollo de sarcoma 180 en los ratones.

Se reivindica en la patente de los Estados Unidos 2,697,708 y la Patente Británica 706,253, un número de fenoxi-tiouracilos 5-substituidos que son activos contra la infección de Nurovaccinia. R. L. Thompson, M Price, S. A. Minton, Jr., E. A. Falco y G. H. Hitchings en J. Immunol., 67, 483 (1951) describen la protección de los ratones contra el virus vachinia, mediante la administración de fenoxitburacilos 5-substituidos. E. A. Falco, P. B. Russell y G. H. Hitchings en J. Am. Chem. Soc., 73, 4466 (1951) describen la preparación de algunos fenoxi-2-tiouracilos 5-substituidos, incluyendo la preparación del 5-m-toliloxi-2-tiouracilo.

La Patente de los Estados Unidos 3,154,551 describe la preparación de 2,4-dihidroxi-5-arylmercaptopyrimidinas, a través del método general de condensar un tiofenol con 5-bromouracilo. La Patente Británica 951,431 describe compuestos similares, pero ninguna de estas patentes describe el 5-(m-metiltiofenoxi)uracilo o el 5-(p-metiltiofenoxi)uracilo. B. Roth y G. H. Hitchings en J. Org. Chem., 26, 2771 - (1961) describen la incapacidad de los autores para preparar

el 5-(p-metilfenoxi)uracilo mediante reacción del 5-bromouracilo con p-cresol.

La Patente Británica 971,307 sobre el tema de las 5-anilinopirimidinas describe las propiedades físicas del 5-(m-metilanilino)uracilo que se probó como un agente antibacteriano y antimetabólico. Substancialmente el mismo tema se describe en la Patente de los Estados Unidos 3,238,308. Una publicación subsiguiente de F.R. Geins, A. Perrotta y G. H. Hitchings en J. Med. Chem., 9, 108 (1966) discute un asunto substancialmente similar.

M. R. Atkinson, G. Shaw y G. Sugowaz en J. Chem. Soc., 3207 (1957) describen la preparación de un número de fenilsulfoniluracilos 5-substituidos como parte de un estudio de antimetabolito.

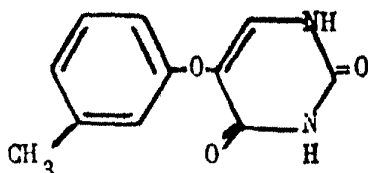
T. Zsolnai en Biochem. Pharmacol., 11, 995 (1962) describen la preparación de p-cloro- y p-metoxi-fenilhidrazinouracilo para el probado como agentes fungistáticos.

La Patente de los Estados Unidos 3,922,345 sobre el tema de las pirimidinonas que tienen actividades broncodilatadores y antiulcerosas reivindica la 5-(m-metilfenoxi)-2-(1H)-pirimidinona y el método para tratar úlcera péptica, que comprende administrar a un sujeto que padece de la misma, una dosis diaria del compuesto anterior, equivalente a aproximadamente .60 a 21 mg. por kg. de peso del cuerpo. Esta patente describe también el empleo de 4-hidroxi-5-(m-metilfenoxi)pirimidi-

nas como un broncodilatador.

Se ha descubierto que en ratas, monos y seres humanos, la 5-(m-metilfenoxi)-2-(1H)pirimidinona se convierte - rápida y eficientemente en forma metabólica a 5-m-toliloxiuracilo. La literatura enseña que los uracilos 5-substituidos - tales como el 5-Fluorouracilo, se convierte metabólicamente a 5,6-dihidrouracilos que sufren de apertura de anillo con pérdida subsecuente del carbono de pirimidina C₂ como dióxido de carbono. Se ha descubierto que el 5-m-toliloxiuracilo inesperadamente no sufre de esta degradación metabólica en las ratas y los monos. Finalmente, se ha descubierto que el 5-m-toliloxiuracilo tiene una vida media en el plasma mucho mayor, en los seres humanos que la 5-(m-metilfenoxi)-2-(1H)pirimidinona.

Esta invención comprende el compuesto de la fórmula



en forma substancialmente pura y también en forma de dosis unitaria que comprende de aproximadamente 50 a 600 mg. en un diluyente farmacéuticamente aceptable, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Además, esta invención abarca el método para tratar la úlcera péptica, que comprende administrar a un sujeto que la padece, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula anterior, 5-m-toliloxiuracilo, también conoci-

do como 5-m-metilfenoxiuracilo.

El compuesto de esta invención puede existir ya - sea en las formas ceto o enol, y se sobreentiende que incluye ambas formas en las cláusulas y descripción en el presente caso, y que ambas formas quedan comprendidas dentro del alcance de la presente invención. Además, se incluyen en la presente invención, las sales de metales no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, tales como las sales de sodio y de potasio, y las sales de amonio y de amonio sustituido.

Para la preparación de 5-m-toliloxiuracilo, los materiales de partida utilizados son comercialmente disponibles tales como m-cresol y un éster de un ácido alfa-halogenoacético tal como acetato de bromo o cloro metilo o etilo. El m-cresol se condensa con una base adecuada tal como un alcóxido o hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio o etóxido o metóxido de sodio, en un solvente adecuado tal como un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol. El m-cresolato resultante se hace reaccionar con un éster de ácido alfa-halogenoacético tal como cloro o bromo acetato de metilo o de etilo para formar un éster de ácido m-toliloxiacético, tal como el m-toliloxiacetato de metilo o de etilo. El éster puede purificarse mediante destilación o puede utilizarse sin purificación adicional.

El m-toliloxiacetato de metilo o de etilo en un solvente adecuado tal como éster dietílico, benceno, tolueno o te-

trahidrofurano en presencia de una base fuerte tal como ter-butóxido de potasio o hidruro de sodio, se condensa con un éster de ácido fórmico tal como el formiato de etilo o de metilo para dar una sal de metal alcalino de un éster de ácido alfa-formil-m-toliloxiacético tal como alfa-formil-m-toliloximetil o etil acetato de sodio o de potasio. La sal puede aislarse mediante filtración o puede utilizarse sin purificación ulterior.

La sal de metal alcalino de un éster de ácido alfa-formil-m-toliloxiacético en un solvente adecuado tal como un alcohol inferior en ebullición, se condensa con tiourea en presencia de cantidades variables de una base tal como un hidróxido o alcóxido de metal alcalino. El producto resultante - la sal de metal alcalino de 5-(m-toliloxi)-2-tiouracilo se trata con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o sulfúrico, para precipitar el 5-(m-toliloxi)-2-tiouracilo. Este material puede purificarse mediante precipitación en hidróxido de sodio diluido con un ácido mineral tal como ácido acético o clorhídrico, o mediante cristalización en un solvente adecuado.

El 5-(m-toliloxi)-2-tiouracilo se trata con una cantidad equivalente o en exceso de un ácido alfa-halogenoacético, tal como ácido cloroacético y se calienta en un ácido mineral acuoso. El producto de hidrólisis resultante el 5-(m-toliloxi)-uracilo se aísla mediante filtración y puede purificarse mediante suspensión con un solvente tal como agua, acetona o un al-

cohol inferior tal como metanol o etanol.

El término úlcera péptica, se ha utilizado históricamente para describir una enfermedad caracterizada por la ulceración del tracto gastrointestinal superior, e incluye la enfermedad caracterizada por la ulceración del cuerpo del estómago, comúnmente denominada úlcera gástrica, así como también la enfermedad caracterizada por ulceración del duodeno, comúnmente denominada úlcera duodenal. Aquellos expertos en la técnica, y el conocimiento de la literatura gastrointestinal, reconocerán ahora que estas dos enfermedades son diferentes entre sí. Sin embargo, es en su sentido histórico en el que ahora se utiliza el término úlcera péptica.

Los pacientes que sufren de úlcera gástrica, en general no sufren de una secreción excesiva de ácido clorhídrico en el estómago. La causa de la enfermedad se cree que es generalmente un desequilibrio entre las fuerzas "agresivas" en el estómago tal como el ácido, la pepsina y las sales biliares, y las fuerzas "defensivas" en el estómago que consisten de la capa de mucosidades gástrica y una protección mucosa gástrica que evita la difusión dañina del ácido clorhídrico de la cavidad del estómago, nuevamente a través de la mucosa gástrica.

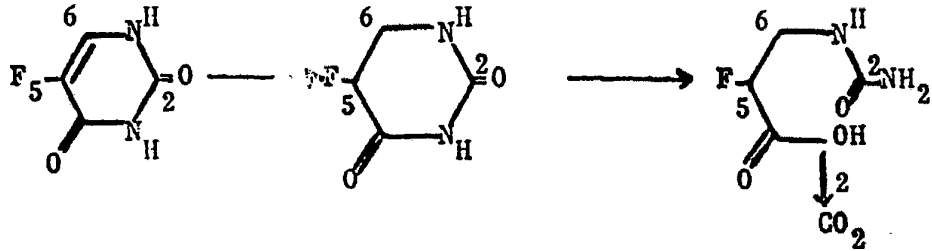
Se conoce que el medicamento Carbenoxolone-Na protege a los animales de la ulceración gástrica experimentalmente inducida y en los pacientes humanos con úlcera gástrica han

mostrado, en numerosos ensayos clínicos ser un agente antiulceroso gástrico, efectivo. El 5-m-toliloxiuracilo, como la Carbenoxolona/na, protege a las ratas contra la ulceración. Consecuentemente, el 5-m-toliloxiuracilo puede esperarse que sea clínicamente efectivo como un agente antiulceroso gástrico en el hombre.

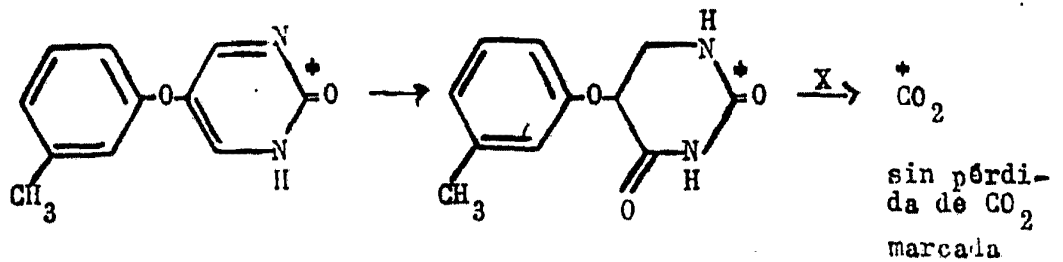
La Patente de los Estados Unidos 3,922,345 describe el método para tratar úlceras pépticas, que comprende administrar a un sujeto que padece de las mismas, una dosis diaria de aproximadamente .60 a 21 mg. por kg. de peso del cuerpo de 5-(m-metilfenoxi)-2-(1H)-pirimidinona. Se ha descubierto que, en ratas, monos y seres humanos, la 5-(m-metilfenoxi)-2-(1H)pirimidinona es rápida y eficientemente convertida metabólicamente a 5-m-toliloxiuracilo. Además, se ha hecho el descubrimiento de que, contrariamente a las enseñanzas previas en la literatura, no ocurren en algún grado detectable otras modificaciones metabólicas posibles de la 5-(m-metilfenoxi)-2-(1H)pirimidinona. Ha sido imposible detectar productos metabólicos que resultan de 1) hidroxilación del anillo fenoxi, 2) oxidación del grupo m-metilo o 3) disociación de éter.

Además, contrariamente a las enseñanzas en la literatura, se ha descubierto que el 5-m-toliloxiuracilo, posee una estabilidad metabólica no usual. La literatura enseña que un uracilo 5-substituido, tal como el 5-fluorouracilo, sufre de una reducción de la doble ligadura 5,6 para dar un 5,6-

dihidrouracilo que subsecuentemente sufre de apertura de anillo a una N-acetamido-beta-alanina que pierde después el - carbón de pirimidina C-2 como dióxido de carbono.



En estudios en ratas y monos utilizando 5-metilfenoxi-2-(1H)-pirimidinona que contiene un carbón radioactivamente marcado en C₂ del anillo de pirimidina, se ha mostrado que la inestabilidad metabólica observada con el 5-fluorouracilo, no ocurre con el 5-m-toliloxiuracilo, ya que no se observaron cantidades apreciables del CO₂ radioactivo, del 5-m-toliloxiuracilo endógenamente generado.



* = ¹⁴C radioactivo

Se ha descubierto también en estudios de seres humanos que el 5-m-toliloxiuracilo tiene una vida media en el plasma mucho mayor y alcanza concentraciones máximas mayores que la 5-(m-metilfenoxi)-2-(1H)-pirimidinona. En el hombre, utilizando dosis individuales de 400 a 700 mg. de 5-(m-metilfenoxi)-2-(1H)pirimidinona, este medicamento declinó por debajo del nivel de detectabilidad en dos horas después de la dosis. En contraste notable, el 5-m-toliloxiuracilo endógenamente generado alcanzó concentraciones máximas mayores que aquellas del medicamento original, cuatro horas después, y la vida media varió de 12.6 a 15.5 horas.

En los estudios en animales y en el hombre, nunca se había podido aislar el 5-m-toliloxiuracilo en forma substancialmente pura. En lugar de esto, se habían obtenido muestras de orina y plasma sanguíneo de animales y del hombre, que consisten de una multitud de componentes naturales, uno de los cuales se identificó como 5-m-toliloxiuracilo, comparando sus propiedades físicas con el material preparado en forma substancialmente pura mediante la síntesis descrita en la presente solicitud. Realmente, en las muestras de plasma de los seres humanos tratados con 5-m-toliloxi-2(1H)pirimidinona se habían únicamente detectado niveles máximos de 5-m-toliloxiuracilo en una concentración muy baja de 40 ug/ml. Cuando se dice " en forma substancialmente pura ", se quiere dar a entender una pu-

roza de 95% o mayor.

A fin de probar la actividad antiulcerosa de 5-m-toliloxi-uracilo, se produjo una ulceración gástrica producida - por esfuerzo, inmovilizando ratas hembra, sin ayuno, en una posición supina y colocándolas en un refrigerador a 12°C. durante 3 horas. Se administraron medicamentos experimentales tres horas antes de la iniciación del período de esfuerzo con frío limitado. Al término del período de esfuerzo, las ratas se sacrificaron, sus estómagos se inflaron con 5 ml. de agua y se separaron. Los estómagos aislados se colocaron en una solución acuosa de 4 por ciento de formaldehído para endurecer el lado seroso del estómago inflado. Este procedimiento facilita el examen del estómago, lo cual se logra cortando el estómago - a lo largo de su curvatura mayor y anotando el número y la incidencia de lesiones gástricas. Ambos grupos, de control, y de medicamento experimental, estuvieron constituidos de 10 ratas. Una reducción significativa en el número y la incidencia de lesiones gástricas caracteriza a los agentes antiulcerosos.

El cuadro siguiente compara el 5-m-toliloxiuracilo (Compuesto A) con el 5-m-toliloxi-2-tiouracilo (Compuesto B), la Carbenoxolona-Na (Compuesto C) y la 5-(m-metil fenoxi)-2-(1H)pirimidinona (Compuesto D).

Compuesto	Dosis	% de incidencia de lesiones	No. de lesiones	Valor P
Compuesto A	50 ip	70	34	<0.05
	control	100	58	
	32 ip	56	19	<0.05
	control	100	58	
Compuesto B	10 oral	80	50	<.51
	control	80	31	
Compuesto C	60 ip	25	7	<0.05
	control	65	24	
	32 ip	40	9	>0.05
	control	50	15	
Compuesto D	32 ip	40	13	<0.05
	control	90	34	
	10 ip	60	12	<0.05
	control	90	42	

Los Compuestos A y D son agentes efectivos antiulcerosos en ambas dosis probadas, ya que el número y la incidencia de lesiones que siguen al tratamiento con medicamento son significativamente inferiores (valor de P menor que 0.05) que en los controles. El compuesto B es inactivo. El compuesto C es significativamente activo (P menor que 0.05) a la dosis de 60 mg/kg, pero es menos activo a 32 mg/kg., en la cual dosis la actividad no es significativa en el nivel de P = 0.05.

El porcentaje de incidencia de las lesiones se define como sigue:

$$\% \text{ de Incidencia de lesiones} = \frac{\text{No. de animales con úlceras}}{\text{No. dtotal de animales en el grupo experimental}} \times 100$$

El número de lesiones es el número total de lesiones en el grupo experimental.

El compuesto de la invención, cuando se utiliza como un agente antiulceroso, puede administrarse sólo, pero generalmente se administrará en mezcla con un portador farmacéutico - seleccionado con respecto a la vía de administración pretendida y a la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en la forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón y lactosa, o en cápsulas ya sea sólo o en mezcla con excipientes, o en la forma de elixires o suspensiones que contienen agentes colorantes o saborizantes. Pueden inyectarse parenteralmente, por ejemplo en forma intramuscular o subcutánea. Para administración parenteral, se utilizan mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otros solutos, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para hacer isotónica a la solución.

Con respecto a los niveles de dosis, será apropiada una escala de dosis amplia de 10 a 1000 mg/día para adultos, - siendo una escala particularmente preferida de 150 a 600 mg/día. En cualquier caso, el médico determinará la dosis real que - será la más adecuada para un paciente individual, y ésta variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular.

Las dosis anteriores son ejemplos del huésped promedio. Por supuesto, puede haber casos individuales en donde amerite escalas de dosis superiores e inferiores, y éstas están dentro del alcance de esta invención.

El siguiente ejemplo es ilustrativo y de ninguna manera limita el alcance de las cláusulas anexas.

EJEMPLO I

Etapa A

A una solución de etóxido de sodio preparada a partir de 25 g. (1.1 moles) de metal sodio en 800 ml. de etanol, se agregaron 108 g. (1.0 moles) de m-cresol. Después de calentar a reflujo durante 1.5 horas, se agregaron gota a gota, a reflujo continuado, 167 g. (1.0 moles) de bromoacetato de etilo. Después de 5.5 horas de reflujo, la mezcla de reacción se enfrió y se separó el NaBr mediante filtración. El filtrado se concentró a un volumen de 200 ml. y se extrajo con 3 x 300 ml. de éter. Las capas etéreas combinadas se lavaron con una solución de NaOH y un pH de 10.5, con solución saturada de NaCl y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro. El éter se separó bajo presión reducida y el aceite amarillo residual se destiló a $105^\circ/1$ mm. de Hg. para dar 115.3 g. de acetato de m-toliloxietilo.

Etapa B

A una suspensión de 30.3 g. (0.63 moles) de una dispersión de 50% de NaH- aceite mineral en 300 ml. de éter dietílico, se agregó gota a gota una solución de 45 g. (0.61 moles)

de formiato de etilo y 115.3 g. (0.60 moles) de acotato de m-toliloxietilo. El calentamiento moderado de la solución de éster durante la adición inició una reacción, y se formó un precipitado blanco espeso. Después de agitación durante 3 horas, se agregaron 600 ml. adicionales de éster dietílico, y la sal blanca resultante se aisló mediante filtración para dar 90.9 g. de sal de sodio de alfa-formiltoliloxiacetato de etilo.

Etapa C

A una suspensión de 90.9 g. (0.49 moles) de la sal de sodio de alfa-formiltoliloxiacetato de etilo en 800 ml. de solución de óxido de sodio formada a partir de 9.9 g. (0.41 moles) de metal sodio) se agregaron 61 g. (0.89 moles) de tiourea, y la mezcla se calentó a reflujo a 1.5 horas. Por enfriamiento, se filtró la solución amarilla a partir de una pequeña cantidad de un sólido alquitranoso café oscuro y se agregó gota a gota a una solución bien agitada de 100 ml. de ácido acético glacial en 800 ml. de H₂O, para precipitar un sólido blanco, granular, fino. Este se lavó bien con H₂O y se secó para dar 59.9 g. de 5-m-toliloxi-2-tiouracilo (p.f. 210°). Se cristalizó una muestra analítica de acetona para dar agujas blancas, p.f. 215-216°.

Análisis calculado para C₁₁H₁₀N₂O₂C: C, 56.40; H, 4.30; N, 11.95
Encontrado: C, 56.80; H, 4.13; N, 11.86

Etapa D

A una solución de 73.3 g. (0.744 moles) de ácido - cloroacético en 700 ml. de ácido clorhídrico 12 normal, se - agregaron 28.6 g. (0.122 moles) de 5-m-toliloxi-2-tiouracilo. La suspensión se calentó a reflujo durante 35 horas, y se fil- tró mientras estaba caliente. El sólido blanco resultante se lavó bien con H₂O y se secó para dar 24.5 g. de 5-m-toliloxi- uracilo (p.f. 291-295°).

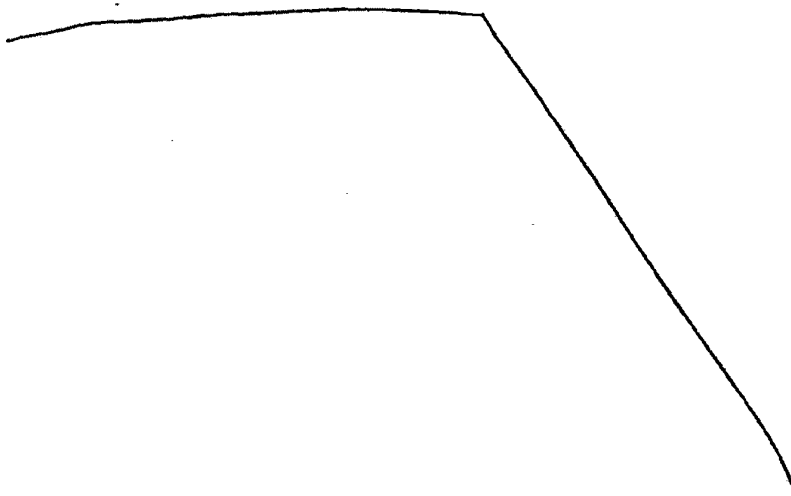
Análisis calculado para C₁₁H₁₀N₂O₃: C, 60.55; H, 4.62; N, 12.83

Encontrado: C, 60.57; H, 4.42; N, 12.55

En contraste notable con las concentraciones muy - bajas de 5-m-toliloxiuracilo mezclado con una multitud de com- ponentes naturales en el plasma sanguíneo y en la orina, se ha preparado ahora 5-m-toliloxiuracilo en cantidades de tanto co- mo 24.5 g. en forma substancialmente pura. Además de los análi- sis satisfactorios de carbono, hidrógeno y nitrógeno, se han - obtenido también datos espectroscópicos adicionales que confir- man la forma substancialmente pura del 5-m-toliloxiuracilo que se ha preparado. Se ha examinado la conducto del punto de fu- sión del 5-m-toliloxiuracilo utilizando un Analizador ^térmico Diferencial Dupont 900.

En los estudios con 5-m-toliloxiuracilo, se ha ob- tenido una curva de análisis térmico diferencial que está de - acuerdo con un compuesto puro. Esta curva se ilustra en la fi- gura 1.

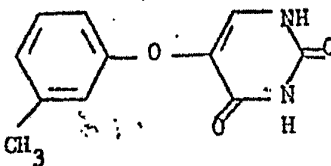
Además del análisis elemental satisfactorio, hemos obtenido una verificación adicional de la fórmula molecular correcta del 5-m-toliloxiuracilo que se ha preparado mediante el empleo de espectroscopia de masas de alta resolución. Utilizando un sistema de datos de espectrometría de masas DS-50, - se ha investigado el espectro de masas de alta resolución del 5-m-toliloxiuracilo que se ha preparado en forma substancialmente pura. La fórmula molecular de 5-m-toliloxiuracilo es - $C_{11}H_{10}N_2O_3$. Con base en un sistema calibrado sobre C^{12} , la masa exacta del ion $C_{11}H_{10}N_2O_3$ es de 218.0691. En el experimento, la masa medida del ion original, se observó que es de 218.0699. Este valor se desvía del valor esperado en únicamente 0.8 partes por millón. La fórmula de $C_{11}H_{10}N_2O_3$ es la única fórmula que contiene C, H, N O cuya masa exacta queda comprendida dentro de 5.0 partes por millón del valor experimentalmente observado de 218.0699. Estos datos, por lo tanto, confirman además la fórmula de $C_{11}H_{10}N_2O_3$ que se le ha asignado al 5-m-toliloxiuracilo.



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de 5-m-toliloxiuracilo de la fórmula:



en su forma ceto o en su forma enol, así como de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque comprende las operaciones de hacer reaccionar 5-(m-toliloxi)-2-tiouracilo con una cantidad equivalente o en exceso de un ácido alfa-halogenoacético, hidrolizar el producto resultante de la reacción anterior en un ácido mineral acuoso, y aislar el producto de hidrólisis resultante antes o después de convertirlo opcionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el citado ácido alfa-halogenoacético es ácido cloroacético.

1

3ª.- Un procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 1ª o 2ª, caracterizado por el hecho de que dicho ácido mineral acuoso es ácido clorhídrico.

5

4ª.- Un procedimiento para la preparación de 5-m-toliloxiuracilo.

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

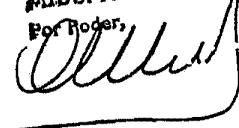
10

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

Madrid, 16. AGO. 1978

P. A.

15

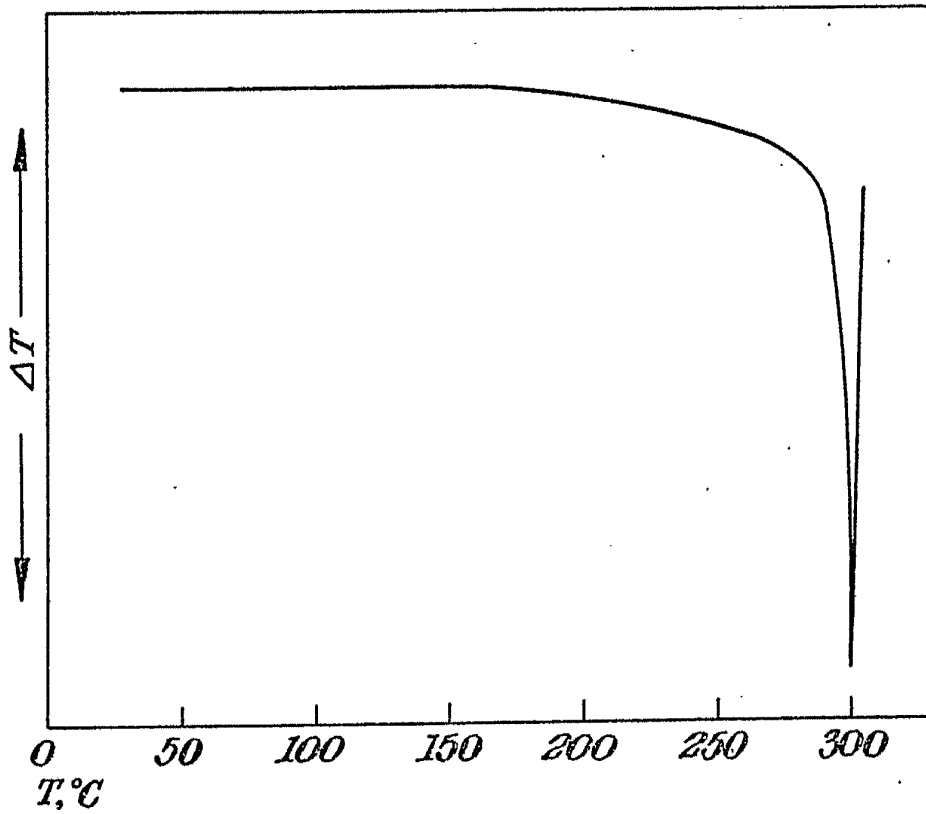
Alberto de Eizaburu
Por Poder,


20

25

11088

LBC/



Alberto de Elizakuru
Per Poder,