

MNL



ESPAÑA

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 adjunta.

PATENTE DE INVENCION

19	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	465157		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			16 DICIEMBRE 1977		

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		76. 14113	18 DICIEMBRE 1.976		HOLANDA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C//A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ACIDO HIDROXAMICO.

71	SOLICITANTE (S)
	AKZO N.V.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	IJssellaan 82, ARNHEM, Holanda.

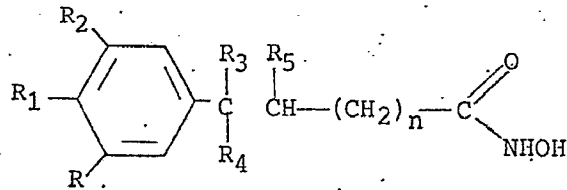
72	INVENTOR (ES)
	ANTONIUS HERMANUS NICOLAAS MARIA BRUINS y GERLOF VOLLEMA, ambos de nacionalidad holandesa.

73	TITULAR (ES)
	AKZO N.V.

74	REPRESENTANTE
	D.BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen nuevos y útiles ácidos fenilalquilcarbohidroxámicos de fórmula:



donde:

- (a) R está seleccionado entre el grupo formado por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y benciloxi;
- (b) R₁ y R₂ están seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por hidrógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y benciloxi;
- (c) R₃ y R₄ están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- (d) R₅ es hidrógeno. O bien R₅ junto con R₃ o R₄ representa metileno y
- (e) n representa el número 0 o 1.

y sus sales no tóxicas, cuyos nuevos compuestos ejercen una pronunciada inhibición de la agregación de las plaquetas de la sangre y aceleran la desagregación de los agregados de plaquetas ya formados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos ácidos fenilalquilcarbohidroxámicos sustituidos en el núcleo fenílico y a su uso en una formulación farmacéutica y también se refiere al campo de los ácidos hidroxámicos empleados

1 para la inhibición de la agregación de las plaquetas de la
sangre.

2. Descripción de la técnica anterior

5 Los expertos en este campo conocen algunos ácidos
fenilalquilcarbohidroxámicos sustituidos. Los ácidos fenil-
metilcarbohidroxámicos biológicamente activos que contienen
como mínimo un sustituyente en la posición para (posición
"p") son conocidos por las patentes belgas 648.892 y 661.226.
10 Los ácidos fenilvinilcarbohidroxámicos sustituidos han sido
también descritos en la patente belga 701.983. Por las nume-
rosas publicaciones relativas a estos derivados conocidos de
ácido hidroxámico que han aparecido en la bibliografía, ta-
les como 211 Nature 752 (1966), 18 Arzneimittelforschung
1404 (1968) y J.Med.Chem. 13, 211 (1970), es evidente que
15 una característica predominante de estos compuestos es una
pronunciada actividad anti-inflamatoria, con posibles efec-
tos secundarios en el sistema nervioso central, tales como
una acción sedante. Los estudios de las relaciones estructu-
ra-actividad han demostrado entre otros aspectos que la acti-
20 vidad anti-inflamatoria se limita a los ácidos hidroxámicos
obtenidos a partir de derivados de ácido fenilacético susti-
tuído y en menor grado a los obtenidos a partir de deriva-
dos de ácido cinámico. Se ha insistido en 13 J.Med.Chem. 211
(1970) que los ácidos hidroxámicos obtenidos a partir de de-
25 rivados de ácidos fenilpropiónicos sustituidos ya no presen-
tan actividad anti-inflamatoria. Por ello ha surgido la ne-
cesidad de (1) abolir la actividad anti-inflamatoria de es-
tos ácidos hidroxámicos sustituidos; (2) no retener las pro-
piedades sedantes; (3) no intensificar la actividad sobre el
30 sistema nervioso central y al mismo tiempo (4) tratar de uti-

1 lizar sus propiedades de inhibición de la agregación de plaquetas de la sangre.

5 También puede observarse en la referencia 18
Arzneimittelforschung 1404 (1968) que la separación o el
bloqueo de la función hidroxilamina (del ácido hidroxámico
de que se trate) también produce un alto grado de desaparición
de la actividad anti-inflamatoria. Esta afirmación ha
sido más o menos confirmada por (1) la patente estadounidense
3.190.800, que indica que los éteres de un amplio grupo
10 de ácidos hidroxámicos (incluidos los ácidos fenilalquilcarbohidroxámicos) son depresores y por (2) la patente francesa
1.332.352, que indica que los éteres alquílicos inferiores del ácido hidroxámico derivado del ácido 3,4,5-trialcoxi-cinámico sustituido son sedantes.

15 Basándose en las informaciones anteriores, estaría justificado para un experto en este campo llegar a la conclusión de que la conversión de un grupo éter de los ácidos hidroxámicos conocidos (derivados de ácidos fenilacéticos sustituidos y de ácidos cinámicos sustituidos) elimina la
20 actividad anti-inflamatoria pero intensifica considerablemente la actividad sobre el sistema nervioso central.

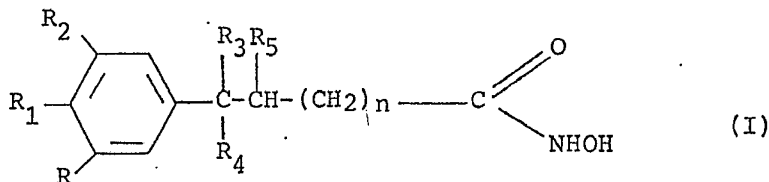
Otras patentes de interés son las estadounidenses
3.890.377 y 3.972.934 de Winston S. Marshall. Las patentes
estadounidenses 3.972.934 y 3.890.377 describen 3-fenoxifenilalquilaminas seleccionadas (y las amidas, alcoholes, tetrazoles y carbamatos derivados de las mismas), útiles como
25 agentes anti-inflamatorios con efectos secundarios analgésicos y antipiréticos favorables. La patente estadounidense
3.479.396 de Buu Hoi describe la manufactura de un grupo de
30 ácidos arilacetohidroxámicos sustituidos, preparados por reac

1 ción de hidroxilamina y un acetato de alquilo, donde la posi-
ción meta está opcionalmente sustituida. Esta patente esta-
dounidense corresponde a las dos patentes belgas citadas
5 anteriormente. Finalmente, Nordman, en la patente estadouni-
dense 3.383.407, describe la manufactura de ácidos 3,4,5-tri-
metoxibenzohidroxámicos con propiedades sedantes.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los
ácidos hidroxámicos obtenidos a partir de derivados de áci-
dos fenilpropiónicos y ácidos fenilbutíricos sustituidos co-
10 mo mínimo en la posición meta ejercen una pronunciada inhi-
bición de la agregación de las plaquetas de la sangre al
mismo tiempo que también aceleran considerablemente la des-
agregación de los agregados de plaquetas ya formados.

COMPENDIO DE LA INVENCION

15 Los nuevos y útiles compuestos representados por la
fórmula general:



y sus sales no tóxicas, donde

- 25
- (a) R está seleccionado entre el grupo formado por alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y benciloxi;
 - (b) R₁ y R₂ están seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por hidrógeno, alcóxi, alqueniloxi, benciloxi y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
 - 30 (c) R₃ y R₄ están seleccionados cada uno de ellos entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de

1 carbono;

(d) R₅ es hidrógeno o bien R₅ junto con R₃ o R₄ representan etileno y

(e) n representa el número 0 o 1,

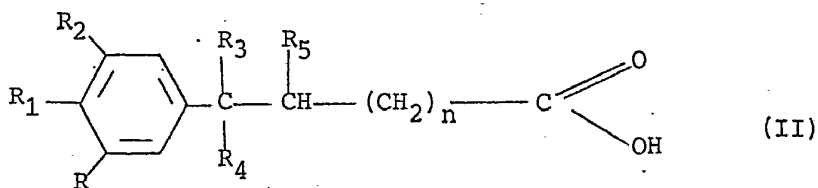
5 pueden ser utilizados apropiadísimo para el control o prevención de la formación de trombos.

Los compuestos de fórmula I de esta invención no presentan ninguna actividad anti-inflamatoria notable, lo que está de acuerdo con las conclusiones del artículo de 10 13. J. Med. Chem. 211 (1970), donde se afirma que para presentar una buena actividad anti-inflamatoria es esencial que la función ácido carboxihidroxámico esté separada del anillo bencénico solamente por un átomo de carbono.

15 DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los ácidos hidroxámicos de acuerdo con esta invención se preparan de una manera conocida en general para la preparación de ácidos hidroxámicos.

El método más habitual para la preparación de los ácidos hidroxámicos de la invención consiste en hacer reaccionar un ácido carboxílico de fórmula general:



o un éster, un haluro de ácido o un anhídrido del mismo, donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n tienen los significados dados anteriormente, con hidroxilamina. Véase el Ejemplo 1 incorporado aquí por referencia.

30 La condensación del ácido libre de fórmula II con hidroxilamina se lleva a cabo preferiblemente en presencia

1 de un agente deshidratante, por ejemplo una carbodiimida como la díciclohexilcarbodiimida.

5 En la condensación de un éster de fórmula II con hidroxilamina, es preferible emplear un éster alifático inferior de 1 a 6 átomos de carbono como el éster metílico, etílico, isopropílico, propílico, butílico, pentílico o hexílico (véanse los Ejemplos 1 y 2).

10 Los compuestos de partida de fórmula general II y los ésteres, haluros de ácido y anhídridos derivados de estos compuestos son conocidos. Pueden prepararse por métodos evidentes conocidos por los expertos en este campo.

15 Por ejemplo, los ácidos de fórmula II donde n es 0 y R_3 y R_4 representa hidrógeno pueden ser preparados por reducción catalítica del correspondiente derivado de ácido cinámico. Los compuestos de fórmula II donde n es 0 o 1 y por lo menos uno de los grupos R_3 y R_4 representa hidrógeno, pueden ser preparados mediante una reacción de Wittig (entre unos -20° y unos 80°C y a una presión de 0,5 a 1,5 atmósferas aproximadamente) del reactivo de Wittig apropiado con un
20 benzaldehído o una fenilalquilcetona (derivada, por ejemplo, de acetofenona), sustituidos en el grupo fenilo, seguido de reducción catalítica del compuesto insaturado obtenido a una temperatura de unos -20 a unos 120°C y una presión de 1 a
25 10 atmósferas aproximadamente. Los compuestos de fórmula II donde R_3 y R_4 representan un grupo alquilo pueden ser preparados, por ejemplo, por: (a) halogenación de un alcohol 1,1-dialquilbencílico sustituido en el núcleo fenílico (por ejemplo un alcohol 2-fenilisopropílico sustituido en el núcleo fenílico), (b) conversión del haluro así obtenido en el correspondiente nitrilo con ayuda de cianuro sódico o potásico,
30

1 (c) hidrólisis subsiguiente del nitrilo al correspondiente
ácido carboxílico (después de lo cual el ácido carboxílico
se reduce al correspondiente alcohol, por ejemplo con hidru-
ro de litio y aluminio y se repite de nuevo el proceso com-
5 pleteo una o dos veces).

Los compuestos de fórmula II donde R_3 y R_5 unidos
representan un grupo metileno, pueden ser preparados, por
ejemplo, por reacción de un derivado de estireno (sustituído
en el núcleo fenílico) con un éster diazoacético o por reac-
10 ción de un derivado de un éster cinámico o de un derivado de
un éster de ácido butírico β, γ -insaturado con diazometano.

Por el término "grupo alquilo" en la definición de
 R, R_2, R_3 y R_4 se entiende un grupo alquilo de cadena lineal
o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo,
15 propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo,
isoamilo, t-amilo, hexilo e isohexilo.

El radical alquilo del grupo alcoxi indicado en la
definición de R, R_1 y R_2 tiene los mismos significados.

20 Por el término "grupo alquenoiloxi" en la definición
de R, R_1 y R_2 , se entiende un resto hidrocarbonado insatura-
do de 2 a 6 átomos de carbono como vinilo, alilo, β -alilo,
isoalilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, isobutenilo,
2-metilalilo, 1-pentenilo y 3,3-dimetilalilo.

25 Los compuestos de la invención pueden ser administra-
dos por la vía oral, rectal o parenteral en cantidades far-
macéuticamente efectivas, preferiblemente a una dosis diaria
de alrededor de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal.

30 Cuando se mezclan con excipientes adecuados, los com-
puestos de la invención pueden ser comprimidos para formar for-
mulaciones sólidas como píldoras, grageas, tabletas o suposi-

1 torios. Son ejemplos de excipientes adecuados la lactosa,
el almidón, el estearato magnésico, etc. Opcionalmente mez-
5 clados con los excipientes farmacéuticos habituales, tam-
bién pueden ser transformados en cápsulas. Mediante líquidos
adecuados, los compuestos también pueden utilizarse como
preparados para inyección en forma de soluciones, emulsiones
o suspensiones estériles.

Los compuestos de la invención que se utilizan pre-
feriblemente son los de fórmula general I donde

10 n es 0 y

R representa un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi.

Entre este grupo de compuestos preferidos, son espe-
cialmente valiosos aquéllos donde:

- 15 (a) R_3 , R_4 y R_5 son hidrógeno o
(b) R_3 es metilo y R_4 y R_5 son hidrógeno o
(c) $R_3 + R_5$ es metileno y R_4 es hidrógeno.

Entre estos compuestos preferidos, son especialmen-
te preferidos los compuestos que contienen otro sustituyente
en la posición para, en especial un grupo alcoxi, alquenil-
20 oxi o benciloxi. Un compuesto especialmente valioso es el
ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propionohidroxámico.

Los compuestos de fórmula general I pueden convertir-
se en sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables. Estas
sales, que también están comprendidas dentro de los compues-
tos de la invención, se preparan por reacción del ácido de
25 fórmula I con una sustancia alcalina adecuada, tal como un
hidróxido de metal alcalino. Se prefieren las sales sódicas
de los ácidos de fórmula I.

EJEMPLO 1

Preparación de ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-propiono-hidro-
xámico

Se agrega una solución de 8,44 g (132,6 milimoles) de KOH en polvo al 88 % en peso en 25 ml de metanol a una solución previamente obtenida disolviendo 6,15 g de hidrocloreuro de hidroxilamina (88,4 milimoles) en 40 ml de metanol a 50°C. Después de permanecer durante 3 minutos en un baño de hielo, el KCl resultante se separa por filtración y el filtrado se agrega a 10,0 g de 3-(3,4-dimetoxifenil)-propionato de metilo. Después de agitar durante 20 horas a la temperatura ambiente, se separa el disolvente por evaporación sin aumentar la temperatura y el residuo se neutraliza con HCl 6N. Por extracción con acetato de etilo, evaporación a sequedad y cristalización del residuo en cloroformo-hexano se obtienen 7,70 g de ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-propionohidroxámico. Cristalizando de nuevo en cloroformo/hexano se obtiene una sustancia de pureza analítica con un punto de fusión de 105-106°C; Rf en tolueno/hexanol (8:2) = 0,45 (sobre SiO₂). Generalmente esta reacción de condensación puede tener lugar a una temperatura comprendida entre -20° y 100°C aproximadamente y a una presión de unas 0,5 a 5 atmósferas.

EJEMPLO 2

Preparación de ácido 3-(3-metoxi-4-aliloxifenil)propiono-hidro-
droxámico

(a) Se disuelven 13,1 g (62,4 milimoles) de 3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)propionato de metilo en 150 ml de N,N-dimetilformamida seca (DMF). Después de agregar 4,0 g de KOH al 88 % (62,7 milimoles) a esta solución, la mezcla se

1 agita durante 30 minutos transcurridos los cuales se añaden
gota a gota, a lo largo de 30 minutos, 7,55 g (62,4 milimo-
les) de bromuro de alilo en 120 ml de DMF seca. Después de
5 agitar durante hora y media a la temperatura ambiente, la
mezcla de reacción se vierte en 1700 ml de una solución sa-
turada de cloruro sódico. Por extracción con acetato de etilo,
evaporación a sequedad y cromatografía sobre 150.g de gel
de sílice con tolueno/acetato de etilo(95:5) como eluyente,
10 se obtienen 12,4 g de 3-(3-metoxi-4-aliloxifenil)propionato
de metilo en forma de aceite. Rf en tolueno/acetato de etilo
(85:15) = 0,5 sobre SiO₂.

(b) Se tratan 12,4 g de 3-(3-metoxi-4-aliloxifenil)-
propionato de metilo con hidroxilamina en condiciones corres-
pondientes a la descritas en el Ejemplo 1. El rendimiento de
15 ácido 3-(3-metoxi-4-aliloxifenil)propionohidroxámico es de
11,5 g. Por cristalización en una mezcla de metanol/tolueno
se obtiene una muestra analíticamente pura con un punto de
fusión de 94-95°C.

EJEMPLO 3

20 Los siguientes compuestos se preparan de forma simi-
lar a la descrita en el Ejemplo 1:

ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)propiono-hidroxámico, p.f. 92-94°C

ácido 3-(3-metoxifenil)propiono-hidroxámico, p.f. 76-77°C

25 ácido 3-(3,4-dimetilfenil)propiono-hidroxámico, p.f. 95-98°C

ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propiono-hidroxámico, p.f.

122-123°C

ácido 3-(3-metoxi-4-butoxifenil)propiono-hidroxámico, p.f.

82-83°C

30 ácido 2,3-metilen-3-(3,4-dimetoxifenil)propiono-hidroxámico,

p.f. 138°C

1 ácido 3-(3-metoxi-4-benciloxifenil)propiono-hidroxámico,
p.f. 123-124°C

ácido 3-(3-benciloxi-4-metoxifenil)propiono-hidroxámico; Rf
en cloruro de metileno/metanol (85:15) = 0,58 sobre SiO₂

5 ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)butiro-hidroxámico, p.f. 121-123°C

ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-propiono-hidroxámico,
p.f. 125-127°C.

EJEMPLO 4

10 Para ilustrar que la inhibición de la agregación
de plaquetas va unida a los compuestos de fórmula I, se dan
en este ejemplo los resultados de los ensayos de un cierto
número de ácidos hidroxámicos relacionados en el llamado en-
sayo "de filtración por tamiz in vivo". En este ensayo, se
15 determinan los efectos de los compuestos experimentales so-
bre la agregación de plaquetas inducida in vivo por el ade-
nosin-5'-difosfato (ADP). La circulación sanguínea a través
de la aorta de ratas normales (que ya han sido tratadas du-
rante 5 días con la sustancia a ensayar (o con placebo)) se
desvía al exterior del cuerpo a través de un tubo de plásti-
20 co. Este tubo de plástico se conecta a un sistema microfil-
trante (20 micras) que contiene heparina. En cualquier momen-
to puede registrarse la presión sanguínea antes y después de
este filtro. Inyectando una solución de ADP inmediatamente
antes del filtro, se induce en ese punto la agregación de pla-
25 quetas. Los agregados de plaquetas bloquean entonces parcial-
mente al sistema filtrante, produciendo una variación de pre-
sión a través del filtro. Se miden dos variables: (a) la va-
riación de presión a través del filtro (en adelante denomina-
da índice de agregación) y (b) el tiempo necesario para que
30 se recupere el gradiente original de presión (denominado en

1 adelante tiempo de normalización).

Las variaciones del índice de agregación y del tiempo de normalización se expresan como porcentaje de los valores encontrados para las ratas tratadas con placebo. Los compuestos 1 a 7 inclusive son ácidos hidroxámicos reiyndicados y de acuerdo con esta invención.

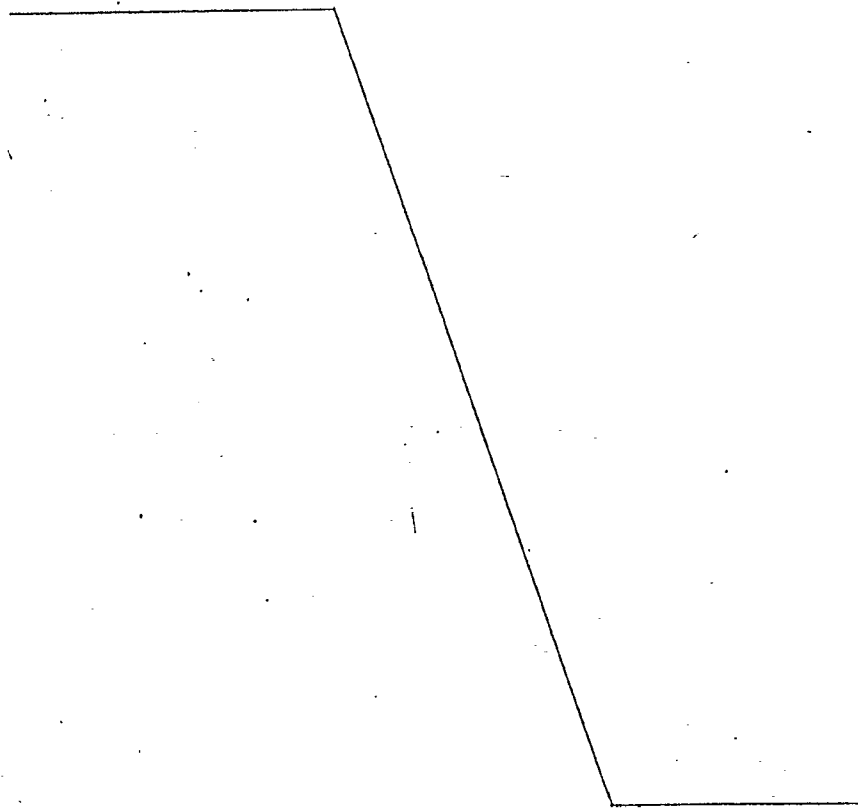
10

15

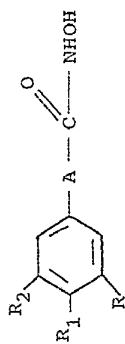
20

25

30



Derivado de ácido hidroxámico

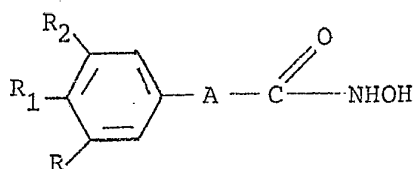


Ensayo de filtración por tamiz

N°	A	R	R ₁	R ₂	Dosis (oral)	% de variación en el Índice de agregación	Tiempo de normalización
1	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 50 mg/kg	-23	-24
2	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	H	OCH ₃	5 x 50 mg/kg	-21	-15
3	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	H	H	5 x 50 mg/kg	-6	-28
4	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH-CH}_2\text{-} \end{matrix}$	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 50 mg/kg	-10	-42
5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 50 mg/kg	-8	-19
6	$\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ / \quad \backslash \\ \text{-CH-} \end{matrix}$	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 50 mg/kg	-22	-37
7	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	5 x 50 mg/kg	-24	-28
8	-CH ₂ -CH ₂ -	H	OCH ₃	H	5 x 50 mg/kg	-1	+4
9	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	OH	H	5 x 50 mg/kg	+10	-3
10	-CH=CH-	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 10 mg/kg	-2	0
11	-CH ₂ -	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 50 mg/kg	+3	-1

1

Derivado de ácido hidroxámico



Ensayo

5

10

15

20

25

30

N°	A	R	R ₁	R ₂	Dosis (ora
1	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 50 mg/k
2	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	H	OCH ₃	5 x 50 mg/k
3	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	H	H	5 x 50 mg/k
4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 50 mg/k
5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 50 mg/k
6	$\begin{array}{c} -\text{CH} \quad \text{CH}- \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{CH}_2 \end{array}$	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 50 mg/k
7	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	5 x 50 mg/k
8	-CH ₂ -CH ₂ -	H	OCH ₃	H	5 x 50 mg/k
9	-CH ₂ -CH ₂ -	OCH ₃	OH	H	5 x 50 mg/k
10	-CH=CH-	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 10 mg/k
11	-CH ₂ -	OCH ₃	OCH ₃	H	5 x 50 mg/k

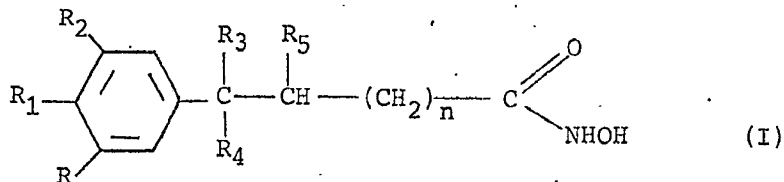
Ensayo de filtración por tamiz

R ₁	R ₂	Dosis (oral)	% de variación en el	
			Índice de agregación	Tiempo de normalización
OCH ₃	H	5 x 50 mg/kg	-23	-24
I	OCH ₃	5 x 50 mg/kg	-21	-15
I	H	5 x 50 mg/kg	-6	-28
OCH ₃	H	5 x 50 mg/kg	-10	-42
OCH ₃	H	5 x 50 mg/kg	-8	-19
OCH ₃	H	5 x 50 mg/kg	-22	-37
CH ₂ C ₆ H ₅	H	5 x 50 mg/kg	-24	-28
CH ₃	H	5 x 50 mg/kg	-1	+4
H	H	5 x 50 mg/kg	+10	-3
CH ₃	H	5 x 10 mg/kg	-2	0
CH ₃	H	5 x 50 mg/kg	+3	-1

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

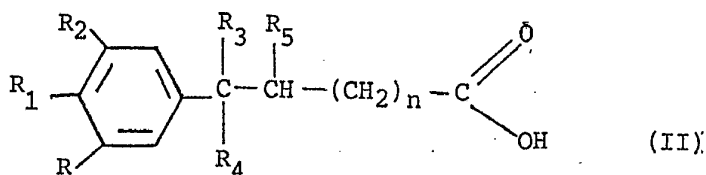
1. Un procedimiento para la preparación de un ácido hidroxámico de fórmula general:



o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- (a) R es un grupo alquilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo benciloxi;
- (b) R₁ y R₂ son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono o un grupo benciloxi;
- (c) R₃ y R₄ son iguales o diferentes y representan átomos de hidrógeno o grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- (d) R₅ es hidrógeno o junto con R₃ o R₄ forma un grupo metileno y
- (e) n es 0 o 1;

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar con hidroxilamina un ácido carboxílico de fórmula general:



30

1 o un éster, un haluro de ácido o un anhídrido del mismo, donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n son los definidos anteriormente y, cuando se requiere una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable, convertir el ácido de fórmula I en una sal.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo con un éster alquílico inferior del ácido de fórmula II.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde el éster alquílico inferior es un éster metílico.

10 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula I donde n es 0 y R representa un grupo alcoxi.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula I donde:

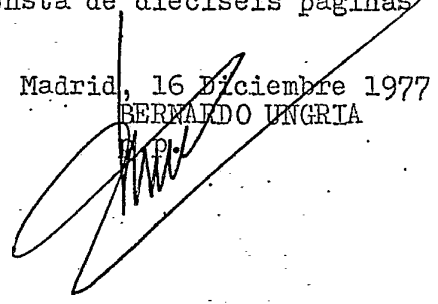
- 15 (a) R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno o
- (b) R₃ es metilo y R₄ y R₅ son hidrógeno o
- (c) R₃ + R₅ es un grupo metileno y R₄ es hidrógeno.

20 6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el compuesto ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propiono-hidroxámico o una sal no tóxica del mismo.

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ACIDO HIDROXAMICO.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva, que consta de dieciseis páginas mecanografiadas.

Madrid, 16 Diciembre 1977
BERNALDO UNGRIA



30 