



JUL. 1969

361429

SECCION TECNICA	
CASACION I.P.C.	
CLASE C	07
INCLASE C	

361429

PATENTE DE INVENCION

a favor de:

DRACO LUNDS FARMACEUTISKA AKTIEBOLAG, de nacionalidad sueca, residente en Dag Hammarskjöls väg, 7 Lund/ Suecia,

por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS EFECTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES BRONCOSPASTICAS".

Memoria descriptiva

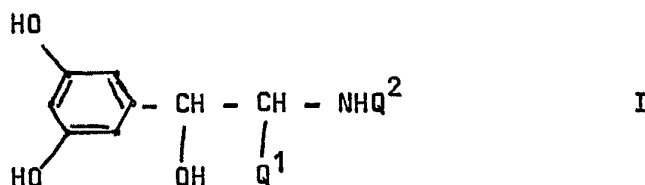
El presente invento se refiere a un método para la preparación de compuestos eficaces en el tratamiento de esta dos broncoespásticos de génesis diversas, particularmente condiciones asmáticas. En particular, el presente invento se refiere a 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-alcoholaminoetanoles broncoespasmolíticamente activos.



361429

Se conoce un gran número de 1-(3¹,4¹-dihidroxifenil)-2-aminoetanoles que tienen actividad broncoespasmodi-
ca pero los compuestos de este tipo con los dos grupos hidro-
xilo en posición 3,4 del anillo bencénico son atacados en el
organismo por ciertas enzimas, es decir, catecol-O-metiltrans-
feras, COMT, que se encuentra, entre otros, en el hígado. Por
este ataque, los compuestos serán inactivados y, por tanto,
las sustancias de este tipo tienen corta duración. Los com-
puestos que tienen los dos grupos hidroxilo en la posición
3,5 del anillo bencénico, sin embargo, no son atacados por el
COMT. Se conoce un número bastante pequeño de compuestos del
último tipo mencionado, cuyos compuestos pueden resumirse
por la fórmula general

20



25

Un compuesto de la fórmula I en la que Q¹ es hidró-
geno y Q² es un grupo metilo, se describe en la patente ale-
mana Nº 865.315. Los compuestos de la fórmula I en la cual
Q¹ es hidrógeno y Q² es un grupo 2-hexilo, 2-heptilo, 2-octi-
lo o n-butilo, se describen en la patente belga Nº 635.889,
los compuestos en los cuales Q¹ es hidrógeno y Q² es el gru-

30

po

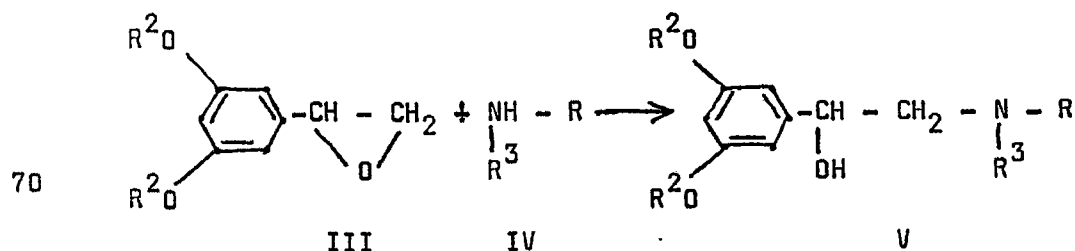


JUL. 1969

361429

60 prendentemente, causan un efecto sólo debilísimo sobre el corazón. Esto quiere decir que estas sustancias muestran una afinidad diferente para los beta-receptores de los músculos cardíaco y bronquiales, dependiendo probablemente del hecho de que los beta-receptores de estos dos órganos no son idénticos.

65 Estas ventajas se obtienen, de acuerdo con el presente invento, por la preparación de compuestos de la fórmula II y de sus sales por adición de ácidos fisiológicamente aceptables, por la reacción de compuestos de las fórmulas III y IV de acuerdo con el siguiente esquema de la reacción:



75 después de lo cual R^2 y R^3 , si es necesario, se sustituyen por hidrógeno, en cuyas fórmulas R es un grupo del tipo antes mencionado, R^2 es hidrógeno o un grupo fácilmente reemplazable por hidrógeno, por ejemplo, un grupo alcohol o acilo con no más de 5 átomos de carbono o un grupo aralcoholo mono- o bi-cíclico con no más de 11 átomos de carbono, tal como bencilo o naftilmetilo, y R^3 es hidrógeno o un grupo aralcohílico mono o bi-cíclico con no más de 11 átomos de carbono.

80 Si en la fórmula V, R^2 es un grupo alcohol, éste



JUL. 1969

361429

puede reemplazarse por hidrógeno por medio de agentes de escisión de éteres, por ejemplo usando tribromuro de boro, a bajatemperatura o calentando con haluros de hidrógeno: en este caso, el grupo hidroxilo alcohólico es protegido ventajosamente por acetilación, y la escisión se realiza usando ácido bromhídrico en ácido acético glacial anhidro o ácido acético glacial/anhidro acético, y luego se hidroliza. Si en la fórmula V, R^2 es un residuo acilo, éste puede separarse por tratamiento con ácidos. Si en la fórmula V, R^2 y R^3 significan aralcohilo, éste puede separarse por hidrogenólisis.

No siempre es necesario reemplazar el grupo protector R^2 por hidrógeno. Así, cuando R^2 es un grupo acilo, se obtienen compuestos que, en su aspecto farmacológico, son tan potentes como los compuestos correspondientes en los cuales R^2 es hidrógeno.

Se apreciará que los compuestos de acuerdo con el invento existen en forma de isómeros ópticamente activos, que pueden aislarse de cualquier modo en principio conocido para la resolución de una amina y se entenderá que tal forma de proceder quedará incluida dentro del alcance del presente invento.

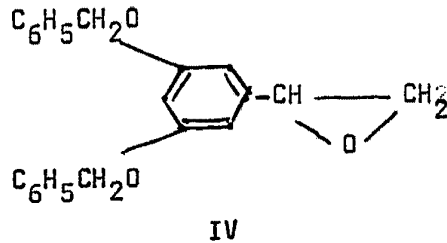
El siguiente esquema de reacción ilustra todavía el procedimiento. El número situado debajo de la flecha indica el ejemplo en el cual se dan los detalles.

361429



JUL. 1969

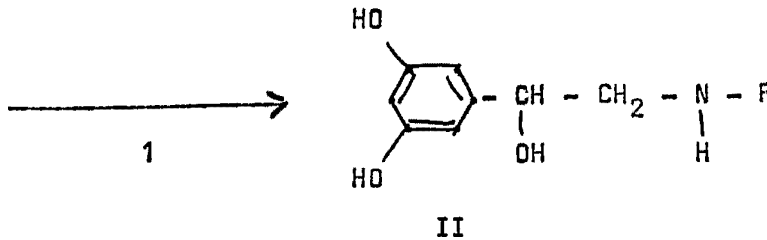
105



Oper. I H₂N - R
 Oper. II Reducción

1

110



115

120

125

130

Los nuevos 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-alcoholamino-
 etanoles del presente invento son broncodilatadores muy buenos y tienen sólo un efecto cardioacelerador ligerísimo. Así, tanto in vitro como in vivo, el compuesto 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butil-amino)-etanol ha demostrado ser un broncodilatador más potente que el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(iso-propilamino)-etanol y la duración de su efecto es más prolongada que la de este agente conocido y, cuando se ensaya sobre el corazón aislado del conejo, el efecto cardioacelerador es sólo de 1/15 el del compuesto iso-propílico. La relación entre el efecto estimulador del corazón y el efecto broncodilatador ha sido demostrada también sobre preparación de la aurícula del cobaya con latido espontáneo y sobre la preparación de la tráquea cortada en espiral, cuando ambas preparaciones se añaden al mismo baño. Cuando el compuesto



JUL. 1969

361429

de acuerdo con el invento presente fué infundido lentamente en la solución del baño, se obtuvo una broncodilatación sin efecto alguno sobre la preparación del músculo cardíaco. El débil efecto cardioacelerador del compuesto de t-butilamino
135 de acuerdo con el invento ha sido verificado también en estudios circulatorios del compuesto en el gato anestesiado.

La reducción del efecto cardioacelerador se obtiene así reemplazando un átomo de carbono de la cadena secundaria abierta con un grupo butilo terciario o un grupo ciclobutilo. Aunque el compuesto de la fórmula II específicamente descrito en esta Memoria es uno en el cual el grupo R es butilo terciario, aquellos compuestos en los cuales el grupo R es ciclobutilo quedan también incluidos dentro del alcance del invento. La característica esencial es que el átomo de carbono terciario o el grupo cicloalcohilo estén enlazados
140 directamente al átomo de nitrógeno.
145

Los nuevos compuestos de acuerdo con el invento pueden administrarse en la forma de sales con ácidos fisiológicamente aceptables. Ácidos adecuados que pueden usarse
150 son, por ejemplo, el clorhídrico, el bromhídrico, el sulfúrico, el fumárico, el cítrico, el tartárico, el maleico o el succínico.

El invento proporciona, además, composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos
155 uno de los compuestos de acuerdo con el invento en asociación



1969

361429

con un excipiente farmacéutico. Tales composiciones pueden idearse para la administración oral, bronquial, rectal o parenteral.

160 Para producir preparaciones farmacéuticas en la forma de unidades dosificadas para aplicación oral, conteniendo un compuesto del invento en la forma de la base libre o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, el ingrediente activo puede mezclarse con un excipiente sólido pulverizado, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, 165 un almidón, como fécula de patata, fécula de trigo, fécula de maíz, amilopectina, un derivado de celulosa o gelatina, y puede incluir también lubricantes, como estearato de magnesio o de calcio o una Carbowax (Ma Ra) u otras ceras de polietilenglicol, y comprimirse para formar tabletas o nú- 170 cleos de grageas. Si se requieren grageas, los núcleos pueden recubrirse, por ejemplo, con soluciones concentradas de azúcar que pueden contener goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio o, alternativamente, con una laca disuelta en disolventes orgánicos fácilmente volátiles, o mezclas de disol- 175 ventes orgánicos. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos. Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda (cápsulas cerradas de forma de perla) consistentes en gelatina y, por ejemplo, glicerina, o cápsulas cerradas similares, la sustancia activa puede mezclarse con una Carbowax (Ma Ra). 180 Las cápsulas de gelatina dura pueden contener granulados de



JUL. 1969

361429

la sustancia activa con excipientes pulverizados sólidos tales como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidones (por ejemplo, fécula de patata, almidón de trigo o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina, y pueden incluir también estearato de magnesio o ácido esteárico. La unidades dosificadas para la administración por vía rectal pueden tener la forma de supositorios que comprenden la sustancia activa en mezcla con una base grasa neutra, o de cápsulas rectales de gelatina que comprenden la sustancia activa en mezcla con una Carbowax (M&R) u otras ceras de polietilenglicol. Cada unidad dosificada contiene de preferencia de 0,5 a 50 mg de ingrediente activo.

Las preparaciones líquidas para la administración por vía oral pueden tener la forma de jarabes, suspensiones o emulsiones, conteniendo, por ejemplo, de 0,1% a 20% aproximadamente, en peso, de la sustancia activa y también, si se desea, coadyuvantes tales como agentes de estabilización, agentes de suspensión, agentes de dispersión, agentes de aromatización y/o agentes edulcorantes.

Las preparaciones líquidas para la administración rectal pueden tener la forma de soluciones acuosas que contengan desde 0,1% a 2%, aproximadamente, en peso de sustancia activa y también, si se desea, agentes estabilizadores y/o sustancias tamponadoras.

Para aplicación parenteral por inyección, el vehícu



JUL. 1969

361429

210 lo puede ser un líquido estéril, parenteralmente aceptable, por ejemplo, agua exenta de pirógenos o una solución acuosa de polivinilpirrolidona, o un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo aceite de cacahuste y, opcionalmente, agentes de estabilización y/o sustancias tamponadoras. Las unidades dosificadas de la solución pueden encerrarse ventajosamente en ampollas, conteniendo de preferencia cada unidad dosificada de 0,05 a 5 mg de ingrediente activo.

215 Para administración a los bronquios, las composiciones tienen ventajosamente la forma de solución para administrar a gotas o para pulverización. La solución contiene, ventajosamente, de 0,1 a 10% en peso del ingrediente activo.

El presente invento se ilustra por los siguientes Ejemplos.

220 Ejemplo 1

Preparación del 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol y sus sales.

225 A una solución de 3,5 g de 3¹,5¹-dibenciloxifenil-epoxietano en 100 ml de etanol se añadieron 2,7 g de t-butilamina en 20 ml de etanol. La mezcla de reacción fué calentada a reflujo durante cuatro horas y evaporada a continuación. El residuo cristalizado puede recristalizarse desde éter absoluto.

230 El producto fué hidrogenado en condiciones normales con níquel de Raney.



UL. 1969

361429

235 Después de separar por filtración el catalizador y de evaporar, el aceite residual fué secado con etanol/benceno. La base en etanol fué tratada con bromuro de hidrógeno en etanol y evaporada. El residuo puede cristalizarse desde ácido acético glacial/cloroformo. El p. de f. del 1-(3¹, 5¹-dibenciloxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol es de 119-122°.

Ejemplo 2

Preparación de bromhidrato de 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol.

240 Una solución de 1,1 g de 3,5-dibenciloxifenil-apoxietanol en 75 ml de metanol se mezcló con 0,6 g de ciclobutilamina y se calentó a reflujo durante 15 horas. La solución fué entonces evaporada hasta que quedó un aceite. Cuando este aceite se disolvió en benceno y se añadió ciclohexano, se formó un producto cristalizado de 1-(3¹,5¹-dibenciloxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol. P. de f. 118-121°.

250 50 mg de este compuesto se disolvieron en etanol y la solución se acidificó con ácido bromhídrico. Se añadieron 5 mg de carbón vegetal con 10% de paladio y la hidrogenación se realizó en el aparato de presión de Parr a 50° y 5 atm. durante cuatro horas. El catalizador fué separado por filtración. La solución fué evaporada y el bromhidrato de 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol cristalizó al añadir éter.

255 La identidad del producto fué confirmada por espec-



1969

361429

troscopia al IR.

Ejemplo 3

Ensayos farmacológicos.

a) Efecto broncoespasmodítico.

260 El efecto broncoespasmodítico del 1-(3¹,5¹-dihidro
xifenil)-2-(t-butilamino)-etanol fué comparado con el de los
compuestos conocidos adrenalina y 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-
(i-propilamino)-etanol sobre la tráquea cortada en espiral
del cobaya de acuerdo con un método originalmente descrito
265 por Castillo y Beer (J. Pharmacol. Exptl. Therap. 90 (1947),
104) y modificado posteriormente por Constantine (J. Pharm.
Pharmacol. 17 (1965), 384). En este ensayo, el compuesto del
presente invento, según se vió, es unas dos veces más activo
que el compuesto de isopropilo y aproximadamente la mitad que
270 la adrenalina.

Cuando se ensayó in vivo según Konzett y Roessler,
Arch. Exp. Path. Pharmac. 195 (1940), 71, el efecto broncoes
pasmolítico después de administración i. v. fué también doble
del del compuesto de isopropilo.

275 La duración del efecto, según se vió, es mayor que
la del conocido derivado de isopropilo (fig. 1; DTE = 1-(3¹,
5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol; DIE = 1-(3¹,5¹-di
hidroxifenil)-2-(i-propilamino)-etanol.

280 Se obtuvieron resultados similares cuando se pro-
baron, los compuestos de ciclobutilo. El efecto broncoespas



361429

molítico, por ejemplo, del 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclobutilamino)-etanol, cuando se midió como se ha descrito, resultó ser aproximadamente 1,2 veces más activo que el conocido compuesto de isopropilo y unas 0,4 veces tan activo como la adrenalina.

285

b) Efecto sobre el corazón.

La relación entre el efecto estimulante del corazón y el efecto broncodilatador fué estudiada in vitro sobre la preparación de aurícula y la de tráquea procedentes del cobaya. A fin de comparar el efecto sobre el corazón y el efecto sobre los músculos bronquiales en condiciones experimentales idénticas, tanto la aurícula con latido espontáneo como la tráquea cortada en espiral se colocaron en el mismo baño en solución de Krebs. Ambas preparaciones se tomaron del mismo animal. El compuesto a ensayar fué lentamente infundido en la solución del baño. De este modo, la concentración del compuesto fué aumentada lentamente y resultó fácil observar sobre qué músculo era más efectivo el compuesto. Se usó la adrenalina como referencia. Este agente provoca broncodilatación y estimulación del músculo cardíaco en la misma gama de concentración. La infusión se hizo durante 10 minutos. Después de lavar y recuperar, la solución de ensayo fué infundida del mismo modo que se ha descrito para la adrenalina y el efecto de este agente sobre las dos preparaciones pudo compararse fácilmente con el de la adrenalina.

290

295

300

305

361429



UL. 1969

En los dibujos adjuntos:

310 La fig. 1 ilustra la duración del efecto del DTE y el DIE contra broncoconstricción provocada por histamina (cobaya, 0,95 Kg.). El efecto broncoesasmolítico fué determinado según el método de Konzett y Roessler.

315 La fig. 2 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR) y el DTE sobre la tráquea cortada en espiral y la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones fueron obtenidas por disección del mismo animal y ensayadas en condiciones experimentales idénticas.

320 La fig. 3 muestra el efecto de la adrenalina (ADR), la noradrenalina (NA) y la isoprenalina (IPR) sobre la tráquea cortada en espiral y la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones fueron obtenidas por disección del mismo animal y ensayadas en condiciones experimentales idénticas.

325 La fig. 4 muestra el efecto de la adrenalina (ADR) y el DIE sobre la tráquea cortada en espiral y la aurícula derecha del cobaya. Ambas preparaciones se obtuvieron diseccionando el mismo animal y se ensayaron en condiciones experimentales idénticas.

La fig. 5 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR) y el DTE sobre la frecuencia y la fuerza del corazón aislado del conejo.

330 La fig. 6 ilustra el efecto de la adrenalina (ADR), DIE y DTE sobre la frecuencia y la fuerza del corazón aislado



UL. 1969

361429

del conejo.

Como puede verse por la fig. 2, el 1-(3¹,5¹-dihidroxi-
fenil)-2-(t-butilamino)-etanol (DTE) resultó producir
335 broncodilatación sin estimulación cardíaca. Con fines de com-
paración, se da en las figs. 3 y 4 el efecto de la noradrena-
lina (NA), la isoprenalina (IPR) y el 1-(3¹,5¹-dihidroxi-
fenil)-2-(i-propilamino)-etanol (DIE) sobre esta preparación.
La noradrenalina, que es un mal broncodilatador, estimula el
músculo cardíaco sin afectar a los músculos bronquiales. Co-
340 mo puede verse por la fig. 4, tanto la isoprenalina como el
DIE son fuertes estimulantes cardíacos en relación con su
efecto broncodilatador.

El efecto estimulante cardíaco fué estudiado tam-
bién sobre el corazón aislado del conejo (preparación de
345 Langendorff). Como puede verse por la fig. 5, el efecto car-
dioacelerador del compuesto del invento es débil y sólo de
1/50 del de la adrenalina. El efecto del DIE sobre esta pre-
paración se da en la fig. 6. El efecto cardioacelerador de
este agente fué, en este experimento, aproximadamente 1/4
350 del de la adrenalina.

El efecto estimulante cardíaco de los compuestos
sustituídos por ciclobutilo del presente invento fué de la
misma magnitud que el observado para los sustituídos por t-
butilo. Así, el 1-(3¹,5¹-dihidroxi-
355 fenil)-2-(ciclobutilamino)-
etanol tuvo un efecto estimulante del corazón que fué menos

361429



JUL. 1969

de 0,1 veces el de la adrenalina.

Ejemplo 4

Ensayos de toxicidad.

360

La toxicidad de 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(t-butilamino)-etanol (DTE) para ratones después de administración i.v., s.c. y oral se da en la Tabla I. Para fines de comparación, se dan los correspondientes valores LD₅₀ para el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(i-propilamina)-etanol (DIE).

T A B L A I

365

Toxicidad aguda en ratones

370

Compuesto	Adm.	LD ₅₀ mg/kg ratón (base)	Número de animales
DTE	i.v.	47	25
"	s.c.	240	25
"	oral	3200	20
DIE	i.v.	80	25
"	s.c.	295	25
"	oral	4800 ^{x)}	-

375

x) Según Engelhardt y col. Arzneimittelforschung 11, (1961) 521-525.

Las mediciones de toxicidad sobre los compuestos de ciclobutilo del presente invento han sido llevadas también a cabo y muestran que estos compuestos, también en este

361429



1969

380 aspecto, son comparables a los derivados de butilo terciario.
 La LD₅₀ (i.v.) para el 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclobu-
 tilamino)-etanol en ratones es de 54 mg/kg de peso corporal.

385 Los compuestos del presente invento tienen una re-
 lación muy favorable de estimulación cardíaca a actividad
 broncoespasmolítica. Esta inesperada propiedad los hace par-
 ticularmente adecuados para el tratamiento de estados bron-
 coespásticos, tales como el asma y otras dolencias afines
 que afectan al sistema respiratorio.

390 Los siguientes ejemplos ilustran cómo los compues-
 tos del presente invento pueden ser incorporados en compo-
 siciones farmacéuticas.

Ejemplo 5 - Aerosol para inhalaciones.

Sustancia activa	1,00 g
Miglyol (Ma Ra)	0,20 g
Frigen (Ma Ra) 11/12/113/114 añad.	100,0 g

395 Ejemplo 6 - Tabletas

Cada tableta contiene:

Sustancia activa	20,0 mg
Fécula de maíz	25,0 mg
Lactosa	190,0 mg
400 Gelatina	1,5 mg
Talco	12,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
	<hr/>
	250,0 mg



JUL. 1969

361429

Ejemplo 7 - Supositorios

405	Cada supositorio contiene:	
	Sustancia activa	20,0 mg
	Palmitato de ascorbilo	1,0 mg
	Base de supositorios añad. (Imhausen H)	2.000,0 mg

410 Ejemplo 8 - Jaraba

	Sustancia activa	0,200 g
	Glucosa líquida	30,0 g
	Sacarosa	50,0 g
	Acido ascórbico	0,1 g
415	Pirosulfito sódico	0,01 g
	Edetato disódico	0,01 g
	Esencia de naranja	0,025 g
	Color certificado	0,015 g
	Agua purificada añad.	100,0 g

420 Ejemplo 9 - Solución para inyecciones.

	Sustancia activa	0,500 mg
	Pirosulfito sódico	0,500 mg
	Edetato disódico	0,100 mg
	Cloruro sódico	8,500 mg
425	Agua estéril, para inyección añad.	1,00 mg

Ejemplo 10 - solución para inhalaciones

	Sustancia activa	5,00 g
	Pirosulfito sódico	0,10 g



AL. 1969

361429

	Edetato disódico	0,10 g
430	Cloruro sódico	0,85 g
	Agua purificada añad.	100,0 ml

Ejemplo 11 - Solución para administración rectal

(ampollas rectales)

	Sustancia activa	20,0 mg
435	Pirosulfito sódico	1,5 mg
	Edetato disódico	0,3 mg
	Agua estéril añad.	3,0 ml

Ejemplo 12 - Tabletas sublinguales

Cada tableta contiene:

440	Sustancia activa	5,0 mg
	Lactosa	85,0 mg
	Agar	5,0 mg
	Talco	5,0 mg
		<hr/>
		100,0 mg

445 Ejemplo 13 - Gotas

	Sustancia activa	2,0 g
	Acido ascórbico	1,0 g
	Pirosulfito sódico	0,10 g
	Edetato disódico	0,10 g
450	Glucosa líquida	50,0 g
	Alcohol absoluto	10,0 g
	Agua purificada añad.	100,0 ml

361429

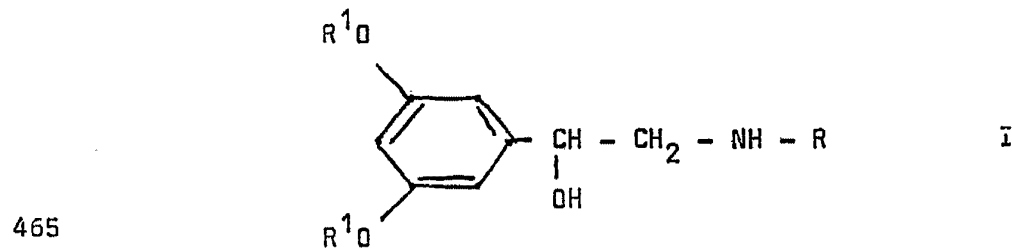


NOV. 1969

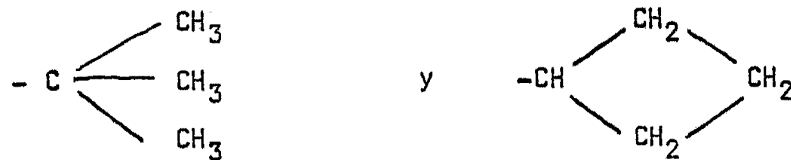
Esta solicitud que corresponde a la depositada en Suecia el día 19 de Octubre de 1966, con el número 14182/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

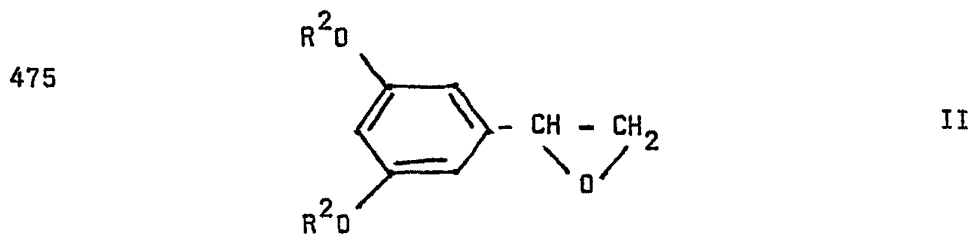
1).- Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula



en que R es un miembro del grupo consistente en



470 y R¹ es un miembro de la clase consistente en hidrógeno y acilo alifático que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, y sus sales por adición de ácido fisiológicamente aceptables, caracterizado porque un compuesto de la fórmula

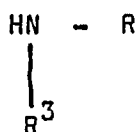


361429



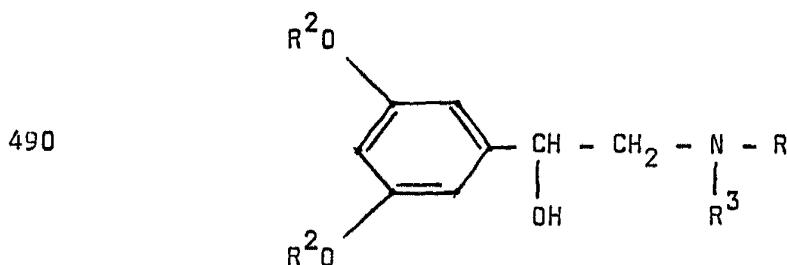
L. 1969

donde R² es un miembro de la clase consistente en hidrógeno,
 alcoholo con no más de 5 átomos de carbono, acilo con no más
 de 5 átomos de carbono y grupos aralcohílicos mono- y bi-cí-
 480 clicos que tienen no más de 11 átomos de carbono, es hecho
 reaccionar con un compuesto de la fórmula:



III

donde R tiene el significado dado antes y R³ es un miembro
 485 de la clase consistente en hidrógeno y grupos aralcohílicos
 mono- y bi-cíclicos con no más de 11 átomos de carbono, has
 ta la formación de un compuesto de la fórmula



IV

donde R, R² y R³ tienen los significados antes citados des-
 pués de lo cual, si es necesario, R² es reemplazado por R¹
 495 y R³ es reemplazado por hidrógeno.

2). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS EFEC-
 TIVOS EN EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES BRONCOSPASTICAS".



1969

361429

Esta Memoria consta de veintidos hojas foliadas
y mecanografiadas por un sólo lado de sus caras.

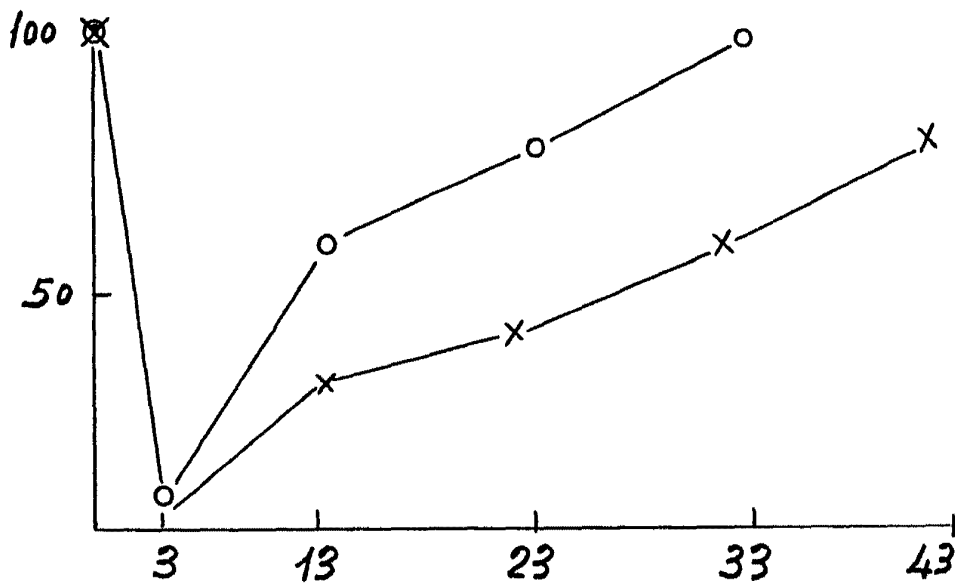
Madrid, 14 de Diciembre de 1968

361429



1968

FIG. 1



Escala variable
Madrid: 14 Diciembre de 1968

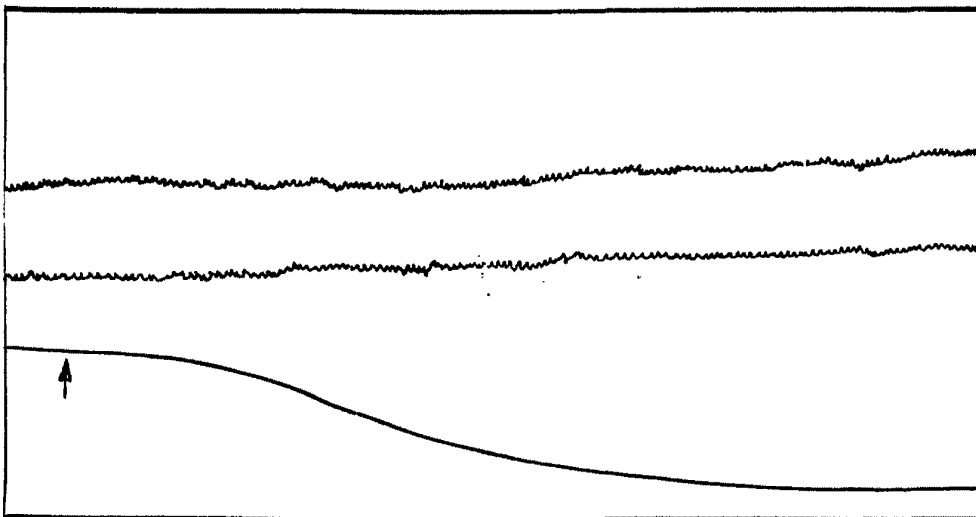
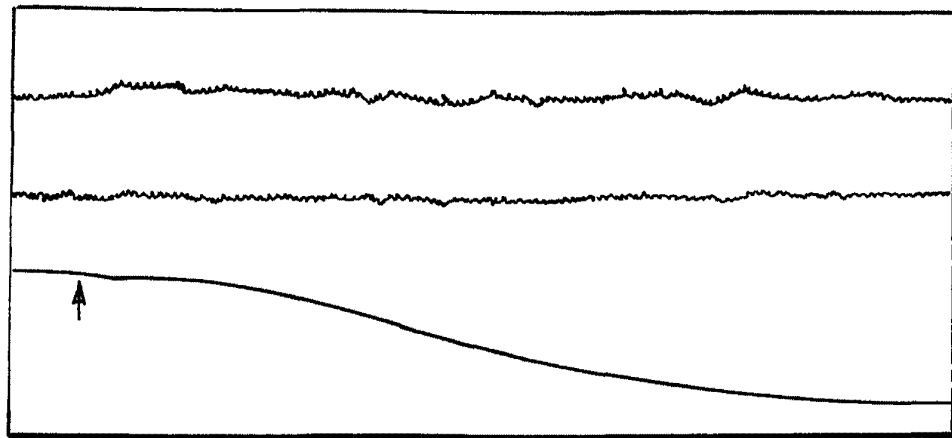
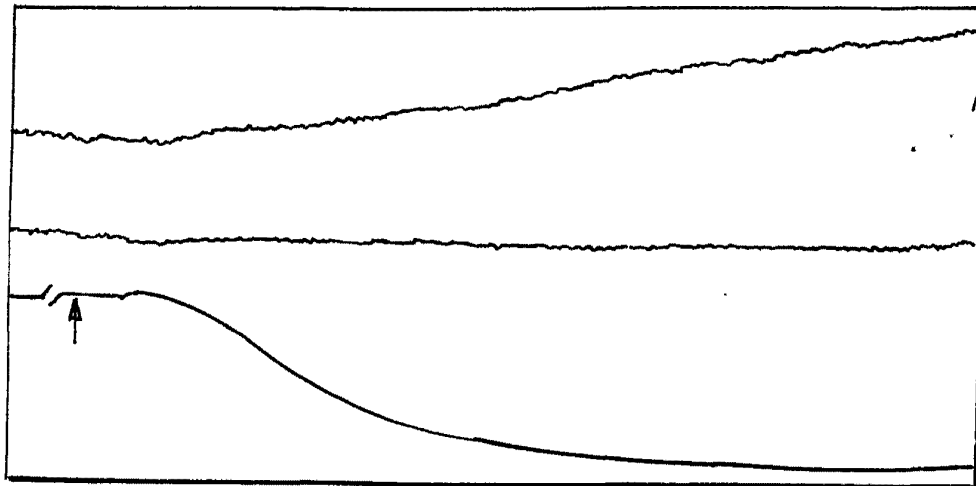


FIG. 2

Escala variable
Madrid: 14 de Diciembre 1968

301429

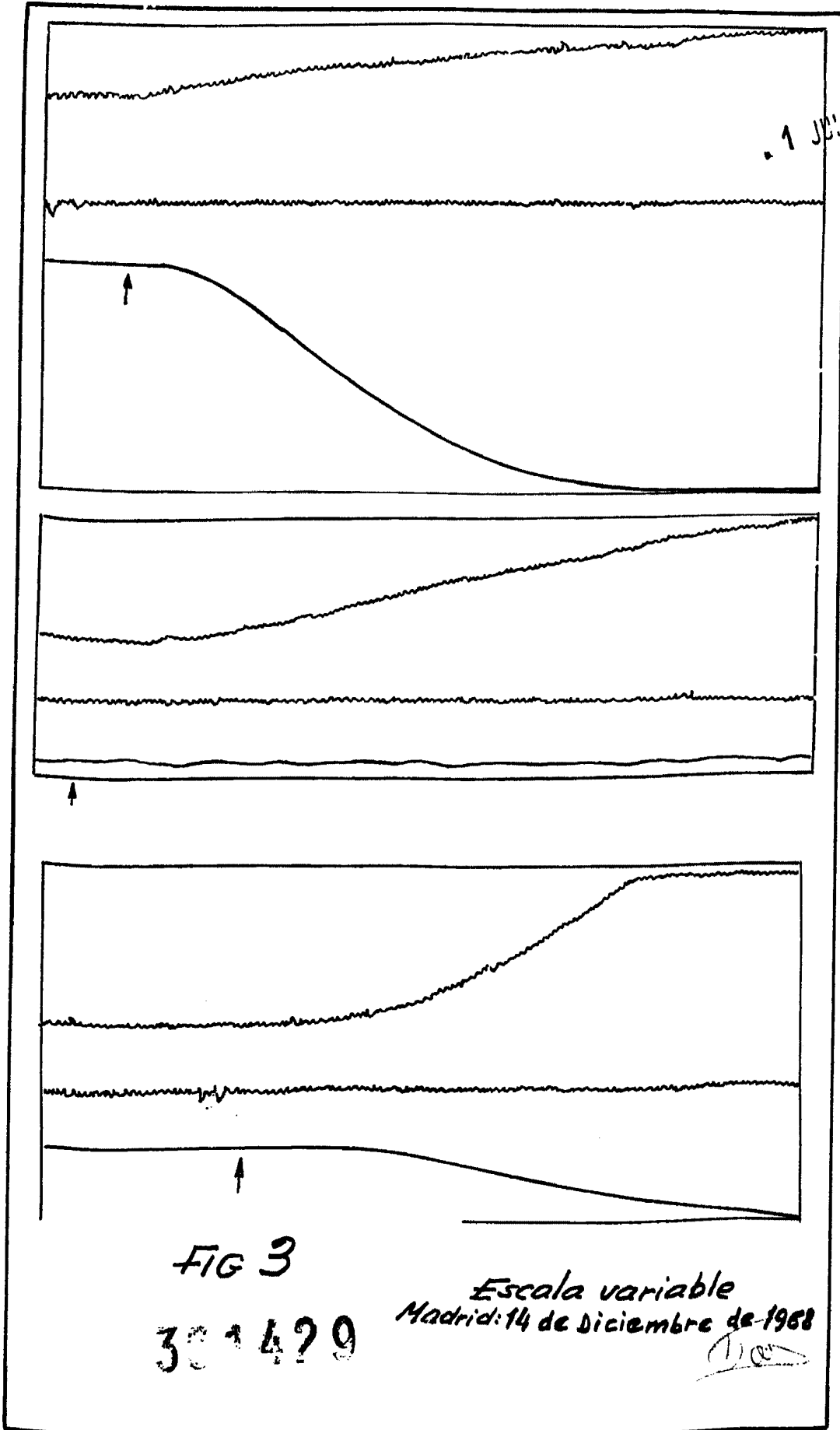


FIG 3

301429

Escala variable
Madrid: 14 de Diciembre de 1958

[Signature]

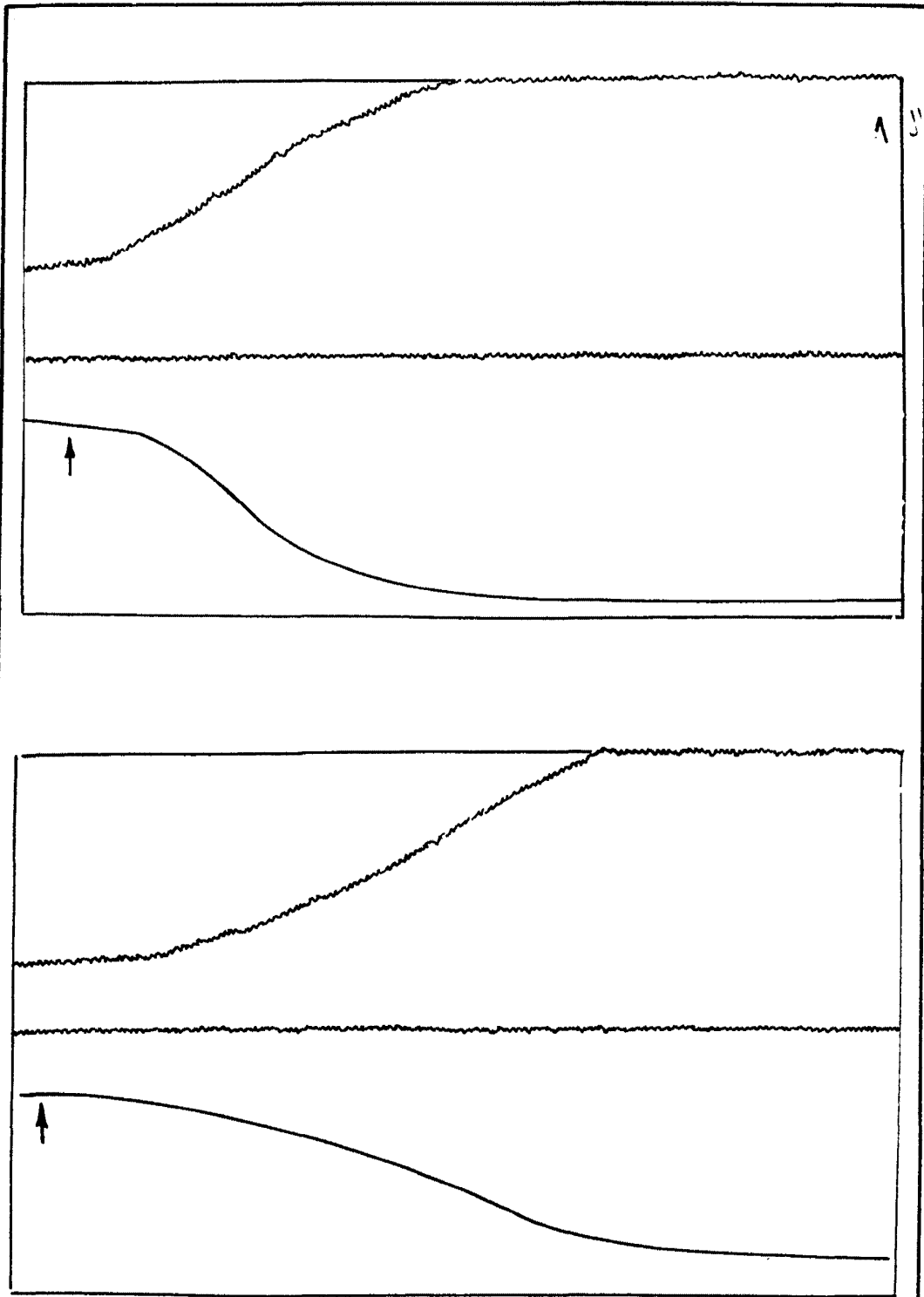


FIG. 4

Escala variable

Madrid: 14 de Diciembre de 1968

301429

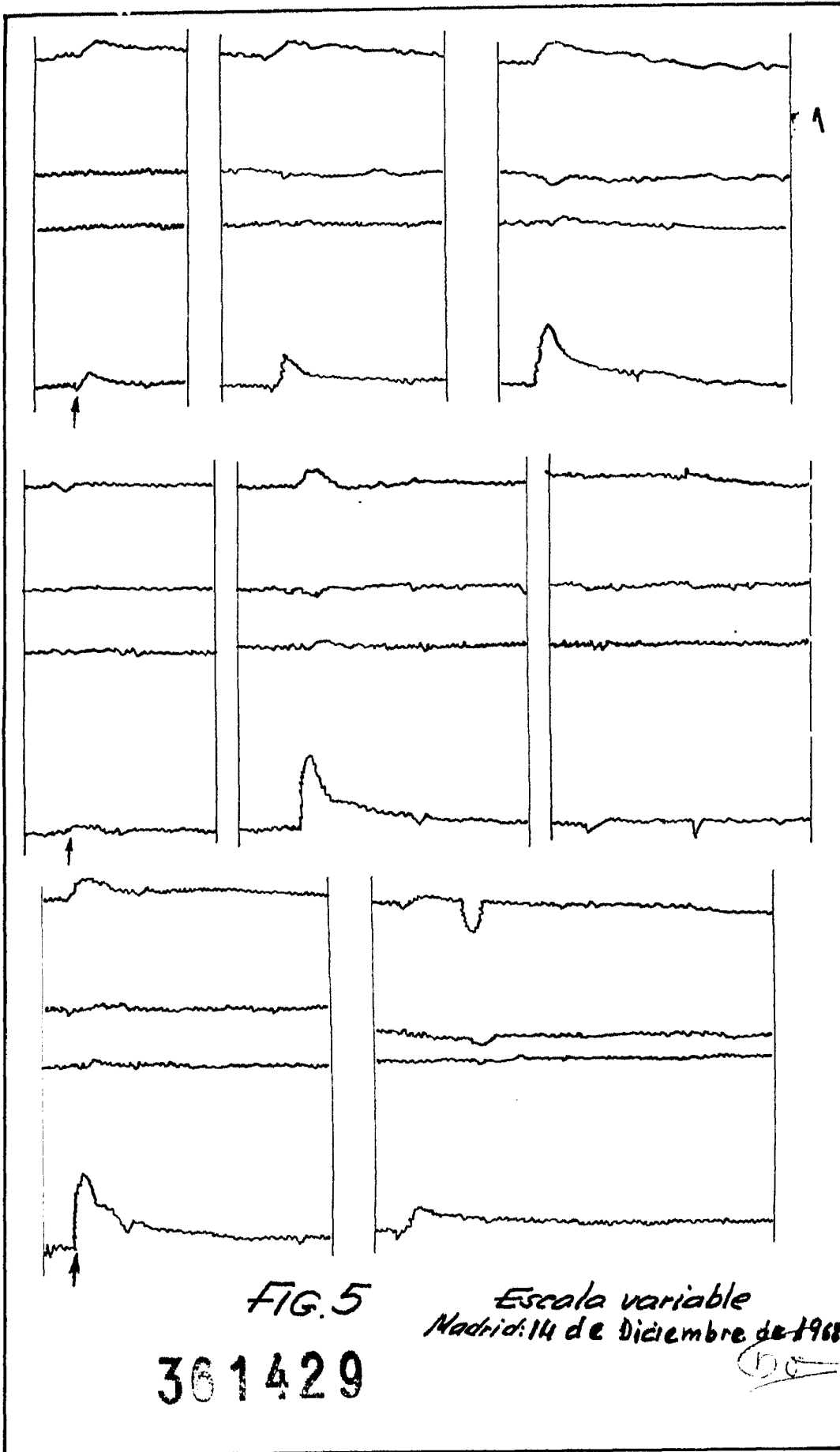


FIG. 5

Escala variable
Madrid: 14 de Diciembre de 1968

361429

[Handwritten signature]

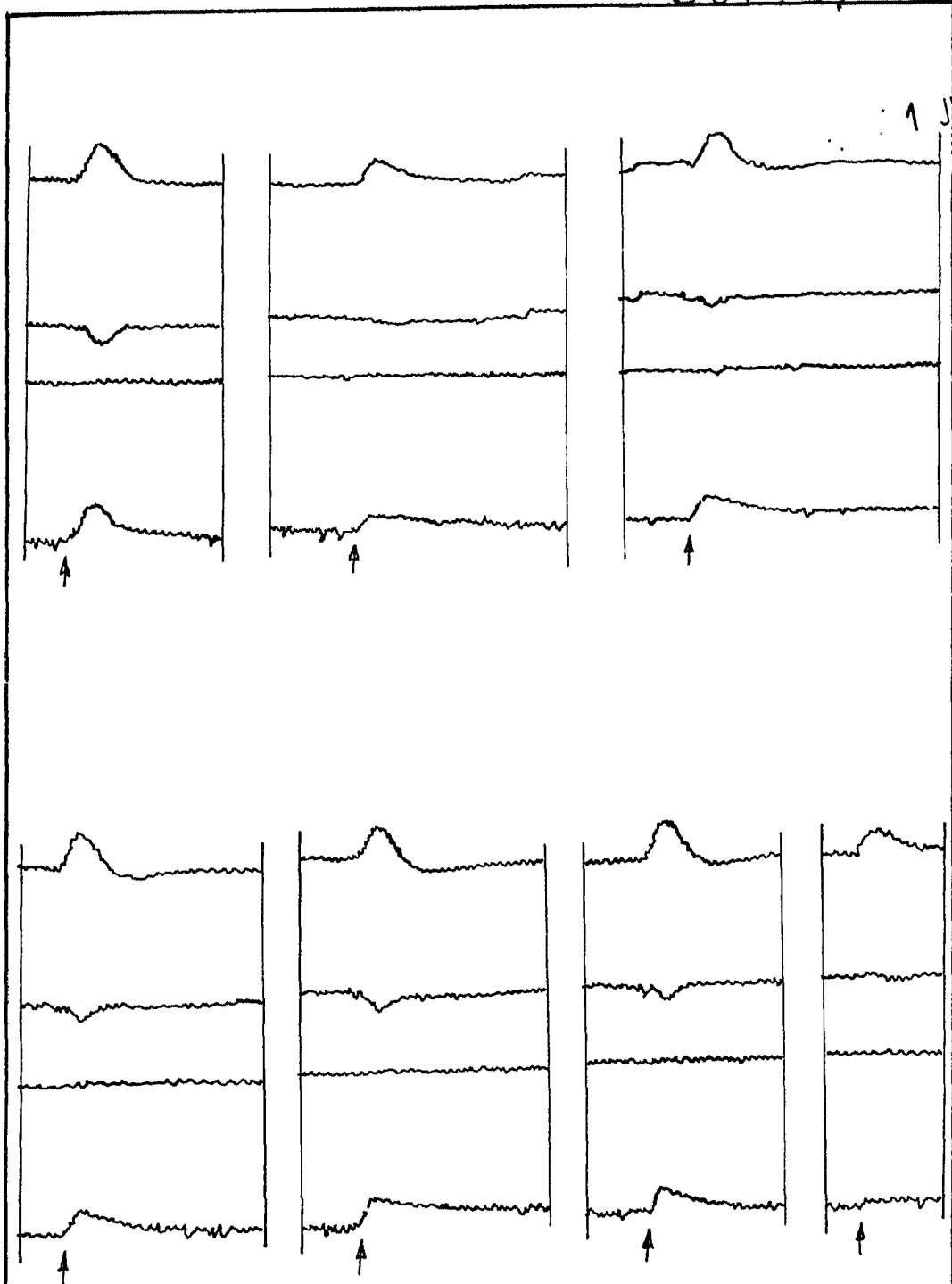


FIG. 6

Escala variable
Madrid: 14 de Diciembre de 1968

361429

(Handwritten signature)