

10-12-70

P.- 44.209

377830

AEL 197-1
Spa



Memoria descriptiva

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de AKTIEBOLAGET DRACO

entidad / ~~de nacionalidad~~ sueca

con domicilio en Dag Hammarskjölds väg 7, Lund, Suecia

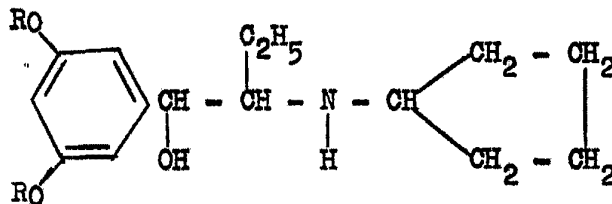
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
EFICACES EN EL TRATAMIENTO DE ESTADOS BRONCOESPAS-
TICOS" (Clase Internacional C07c)

15-3-70



La presente invención se refiere a compuestos -
 eficaces en el tratamiento de estados broncoespásticos de
 génesis diversa, en particular estados asmáticos, a la -
 preparación de tales compuestos, a composiciones que les
 contienen y al empleo de dichos compuestos con fines tera-
 péuticos.

En particular la presente Invención se refiere
 a compuestos con actividad broncoesasmolítica, de fórmu-
 la,



y a sus sales, terapéuticamente aceptables, en la que R -
 es un miembro del grupo constituido por hidrógeno y gru-
 pos acilo alifáticos, que contienen de 2 a 5 átomos de -
 carbono.

Se conoce un gran número de 1-(3¹,4¹-dihidroxi-
 fenil)-2-aminopropanoles y butanoles, N-sustituídos, que
 tienen actividad broncoesasmolítica, pero los compuestos
 de este tipo, con los dos grupos hidroxilo en las posi- -
 ciones 3 y 4 del anillo bencénico, son atacados en el or-
 ganismo por ciertas enzimas, es decir, la catecol-O-metil-
 transferasa, COMT, que se encuentra, entre otros lugares,
 en el hígado. Mediante este ataque, el compuesto se - -
 inactiva, y, por consiguiente, las sustancias de este ti-

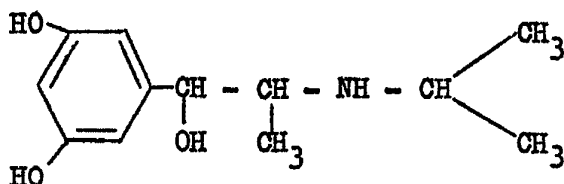
377830



po tienen una corta duración. Sin embargo, los compuestos que tienen los dos grupos hidroxilo en las posiciones 3 - y 5 del anillo bencénico, no son atacados por la COMT. - Se conocen pocos compuestos del último de los tipos mencionados. Entre los compuestos conocidos está

5

10

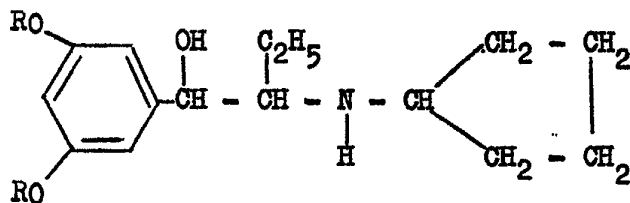


En la Patente Británica nº 920 623 se describe el compuesto de la fórmula anterior.

15

Según la presente Invención, se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos de fórmula,

20



y sus sales terapéuticamente aceptables, en cuya fórmula R tiene el significado anteriormente expuesto, combinan una larga duración con un efecto muy débil sobre el corazón. Esta valiosa e inesperada combinación de propiedades supone el que los compuestos de la presente invención muestran una afinidad diferente hacia los β -receptores, en el músculo cardíaco, comparada con la afinidad hacia -

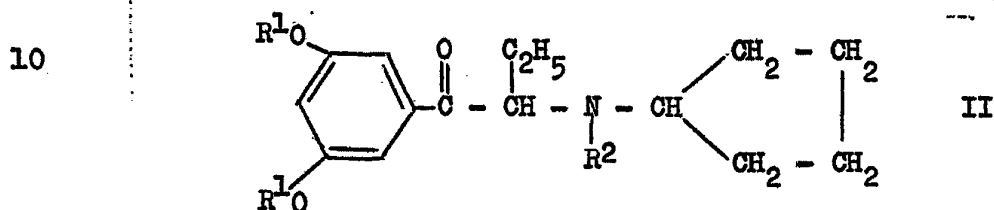
30

377830



los β -receptores en los músculos bronquiales, y depende, probablemente, del hecho de que los β -receptores en estos dos órganos, no son idénticos.

Se obtienen estas ventajas, según la presente -
 Invención, preparando compuestos de la fórmula I anterior...
 y sus sales terapéuticamente aceptables, reduciendo com-
 puestos, de fórmula



15 en la que R^1 es un miembro del grupo constituido por hi-
 drógeno y grupos protectores, tales como grupos alcohol
 que contienen no más de 5 átomos de carbono, como metilo
 y etilo, grupos acilo que contienen no más de 5 átomos ---
 de carbono, y grupos arilalifáticos mono- y bicíclicos, -
 20 que contienen no más de 11 átomos de carbono, como benci-
 lo y naftilmetilo, y R^2 es un miembro del grupo constituí-
 do por hidrógeno y grupos aralcohólicos mono- y bicícli-
 cos, que contienen no más de 11 átomos de carbono, des- -
 pués de lo cual, si es necesario, R^1 se reemplaza por R y
 25 R^2 se reemplaza por hidrógeno.

La reducción del compuesto de fórmula II puede
 llevarse a cabo, por ejemplo:

a) Mediante reducción catalítica, por ejemplo,
 con níquel Raney o con carbón activo con paladio u óxido
 de platino, o



10-10-70

b) Mediante reducción química, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio, en cuyo caso R^1 es un grupo hidroxiprotector, o

5 c) Mediante reducción química del grupo carbonilo, por ejemplo con hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio, después de lo cual los grupos hidroxiprotectores R^1 y R^2 se eliminan mediante reducción catalítica, por ejemplo, con carbón activo con paladio, u óxido de platino.

10 Si en la fórmula II R^1 es un grupo alcohol, éste puede reemplazarse por hidrógeno mediante agentes de desdoblamiento de éteres, por ejemplo, utilizando tribromuro de boro, a temperatura baja, o por calentamiento con haluros de hidrógeno. Si en la fórmula II R^1 es un residuo acílico, éste puede desdoblarse por tratamiento con ácidos. Si en la fórmula II R^1 y R^2 significan alcohol, éstos pueden eliminarse por hidrogenólisis.

15 Cuando R^1 es un grupo protector alifático, como bencilo, puede desdoblarse mediante hidrogenación catalítica, simultáneamente con la reducción del grupo carbonilo. Se obtiene, por consiguiente, la forma eritro o la forma treo, o una mezcla de ellas, análogamente a otras síntesis en este campo. La forma eritro es la forma activa en el tratamiento de estados broncoespásticos.

20 Cuando R es un grupo acilo alifático que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, se obtienen compuestos que, en lo que respecta a sus propiedades farmacológicas, son prácticamente tan potentes como los correspondientes compuestos en que R es hidrógeno.

30 Los compuestos según la Invención tienen dos --

377830

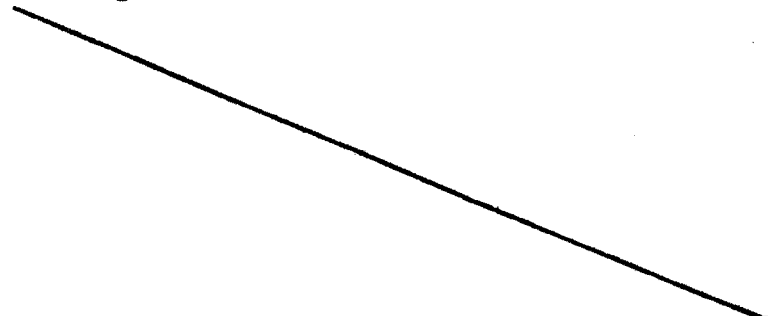


átomos de carbono asimétricos y existen en dos formas diastereoisómeras cada una de las cuales puede aislarse y resolverse en cualquiera de las formas conocidas, principalmente para la resolución aminas, y puede comprenderse que tales maneras están incluidas dentro de la extensión de la presente Invención.

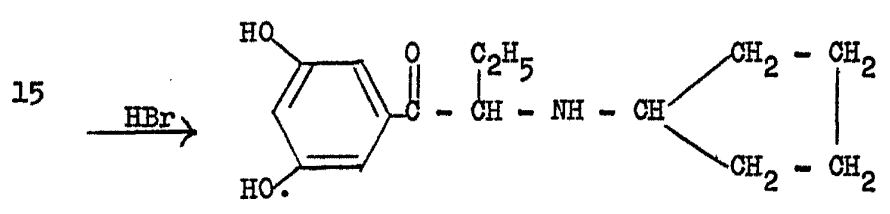
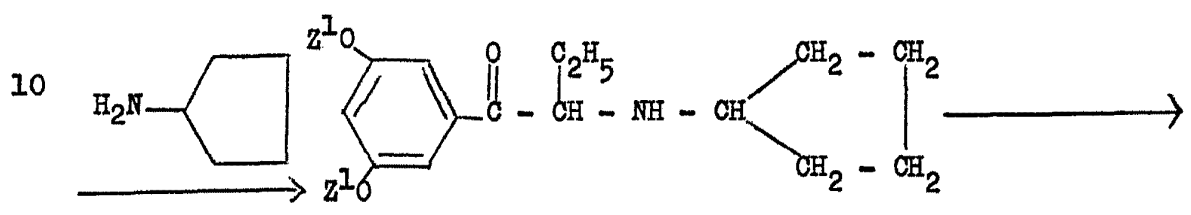
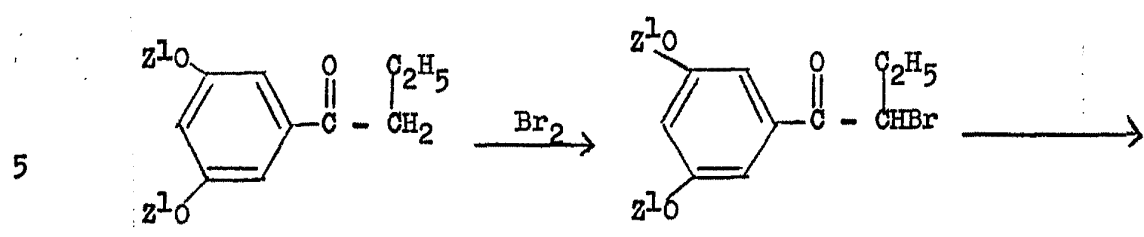
La mezcla racémica obtenida en las reacciones anteriores puede desdoblarse en los enantiómeros, convirtiendo la base libre en una sal o en una amida de un ácido, ópticamente activo, y regenerando la amina después de la separación habitual de la mezcla diastereoisómera así obtenida.

Se comprenderá que los compuestos de la presente Invención pueden utilizarse o bien como mezcla purificada de estereoisómeros, obtenida como consecuencia natural de la serie de reacciones antes descrita, o cualquier otra serie de reacciones para la preparación de los compuestos que dé como resultados una mezcla de estereoisómeros que contenga el isómero o isómeros biológicamente activos.

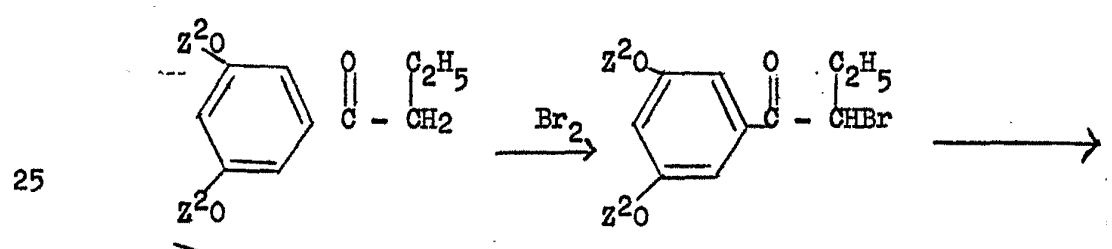
Las sustancias de partida de fórmula II pueden obtenerse por cualquiera de las formas deseadas. Algunas de las formas posibles se reseñan en los esquemas de reacción siguientes:



377830



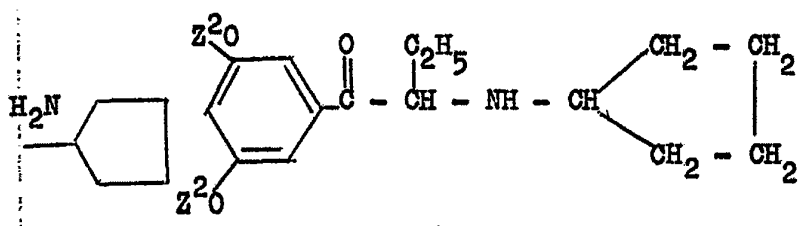
20 En las fórmulas anteriores Z¹ es, preferente-
mente, un grupo protector alifático.



30

377830

23



5

En las fórmulas anteriores Z² es, preferentemen-
te, un grupo protector arilalifático.

10

Los nuevos compuestos de la presente Invención
son buenos broncodilatadores y tienen, solamente, un - -
efecto cardioacelerador muy débil. Así pues el compuesto
1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclopentalmino)-butanol ha
demostrado ser un potente broncodilatador con larga dura-
ción del efecto, y cuando se ha ensayado sobre corazón --
aislado de conejo, el efecto cardioacelerador es menor --
que 0,001 el de la adrenalina. La relación entre el efec-
to estimulador cardíaco y el efecto broncodilatador se --
ha demostrado, asimismo, sobre aurícula izquierda de coba-
ya, electricamente estimulada, y sobre preparación de - -
tráquea cortada en espiral, cuando ambas preparaciones --
se añadieron al mismo baño. Cuando el compuesto según la
presente Invención se introdujo lentamente en la solución
que actuaba como baño, se obtuvo una broncodilatación sin
efecto alguno sobre la preparación de músculo cardíaco.

15

20

25

Los nuevos compuestos según la Invención pueden
ser administrados en forma de sales, con ácidos fisioló-
gicamente aceptables. Son ácidos adecuados, que pueden -
utilizarse, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhí-
drico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido cítrico, --

30

377830



ácido tartárico, ácido maleico o ácido succínico.

5 La Invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, -- uno, al menos, de los compuestos según la Invención, asociado a un excipiente farmacéutico. Tales composiciones pueden destinarse a la administración oral, bronquial, --
10 rectal, parenteral, o tópica.

Para obtener preparaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación para la administración por
10 vía oral, que contengan uno de los compuestos de la Invención en forma de base libre, o de sal del mismo farmacéu-
ticamente aceptable, el ingrediente activo puede mezclarse con un excipiente sólido, pulverizado, por ejemplo lac-
15 tosa, sacarosa, sorbita, manita, un almidón como almidón de patata, almidón de maiz o amulpectina, un derivado --
de celulosa, o gelatina, y puede incluir también lubrican-
tes tales como estearato de magnesio o estearato de cal-
20 cio, o un Carbowax R u otras ceras de polietilenglicol, -- y comprimirse en forma de tabletas o núcleos para gra-
geas. Si se precisan grageas, los núcleos deben ser recu-
biertos , por ejemplo con soluciones concentradas de azú-
car, que pueden contener goma arábiga, talco y/o dióxido
de titanio, o, alternativamente, con una laca disuelta --
25 en disolventes orgánicos fácilmente volátiles o mezclas de disolventes orgánicos. Pueden añadirse a estos recu-
brimientos materias colorantes. Para la preparación de --
cápsulas de gelatina blandas (cápsulas cerradas de forma esférica), constituidas por gelatina y, por ejemplo, gli-
cerina, o cápsulas cerradas semejantes, la sustancia ac-
30 tiva puede mezclarse con un Carbowax^R. Cápsulas de gela-

377830



tina duras pueden contener granulados de la sustancia activa con excipientes sólidos, pulverizados, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones (por ejemplo - almidón de patata, almidón de maiz o amulopectina), derivados de celulosa o gelatina, y pueden incluir, también, -
5 estearato magnésico o ácido esteárico. Las unidades de dosificación para la administración por vía rectal pueden estar en forma de supositorios conteniendo la sustancia activa en mezcla con una base grasa neutra, o de cápsulas
10 rectales de gelatina conteniendo la sustancia activa en mezcla con un Carbowax^R u otras ceras de polietilenglicol. Cada unidad de dosificación contiene, preferentemente, de 0,5 a 50 mg de los ingredientes activos.

Las preparaciones líquidas, para la administración por vía oral, pueden estar en forma de soluciones, -
15 suspensiones o emulsiones, conteniendo por ejemplo entre el 0,1 % y el 20 % en peso, aproximadamente, de sustancia activa y también, si se desea, sustancias auxiliares tales como agentes estabilizantes, agentes aromatizantes o
20 agentes edulcorantes.

Las preparaciones líquidas para la administración por vía rectal, pueden estar en forma de soluciones acuosas conteniendo entre el 0,1% y el 2% en peso aproximadamente, de sustancia activa y también, si se desea, --
25 agentes estabilizantes y/o sustancias tampón.

Para la aplicación por vía parenteral, mediante inyección, el excipiente puede ser un líquido estéril, aceptable para la administración parenteral, por ejemplo agua despirogenada, o una solución acuosa de polivinilpirrolidona, o un aceite aceptable para la administración -
30

23



parenteral, por ejemplo, aceite de cacahuete, y, facultativamente, agentes estabilizantes y/o sustancias tampon. Las unidades de dosificación de la solución pueden en-
 5 errarse, ventajosamente, en ampollas, conteniendo cada -
 unidad de dosificación, preferentemente, de 0,05 a 5 mg -
 de ingrediente activo.

Para su administración a los bronquios, las com-
 posiciones se preparan ventajosamente en forma de solu-
 10 ción o suspensión pulverizable (spray). Contienen, venta-
 josamente, del 0,1 a 10 % en peso, de ingrediente acti-
 vo.

La presente Invención se ilustra mediante los -
 Ejemplos siguientes.

15 Ejemplo 1.- Preparación de Sulfato de 1-(3¹,5¹-
 -dibenciloxifenil)-2-ciclopentilamino-butanol, utilizado
 como sustancia de partida.

20 a) Preparación de bromhidrato de 3',5'-dibenciloxi-2-
 -ciclopentilamino-butiropfenona

Se disolvieron en 50 ml de benceno anhidro, - -
 21,9 g de 3',5'-dibenciloxi-2-bromobutiropfenona, y se aña-
 25 dieron 9,4 g de ciclopentilamina. La mezcla de reacción
 se calentó a reflujo y se agitó durante 15 horas. El - -
 bromhidrato de ciclopentilamina formada en la reacción, -
 se filtró (rendimiento 7,8 g). La fase bencénica se eva-
 poró y el aceite resultante se disolvió en éter. La solu-
 30 ción etérea, agitada, se trató con 100 ml de ácido bromhí

377830

23 MA



drico del 20 % durante una hora. El producto cristalino formado se filtró y lavó con agua y éter. Rendimiento -- 21,4 g. Punto de fusión 90-100° C. Br⁻ (calculado) = -- 15,2%; Br⁻ (encontrado) = 15,4%.

5

b) Preparación de Sulfato de 1(3',5'-dibenciloxifenil)-2-ciclopentilamino-butanol.

10

21,4 g de bromhidrato de 3',5'-dibenxiloxi-2-ciclopentilamino-butirofenona, se alcalinizaron con solución acuosa de carbonato sódico, al 10% y se extrajo la base con éter. La fase etérea se lavó con agua y secó -- sobre sulfato magnésico, evaporándose después. El aceite resultante se disolvió en 50 ml de etanol y se añadieron 15 6,0 g de borohidruro sódico. La mezcla de reacción agitada, se calentó sobre un baño de agua durante dos horas -- y se evaporó después. Una vez añadidos 50 ml de solución 5N de hidróxido sódico, se extrajo la base con éter. La fase etérea se evaporó y el residuo se secó con etanol/- 20 benceno. Rendimiento 16,6 g.

25

10,0 g de esta base se disolvieron en éter y -- se añadieron 100 ml de ácido sulfúrico 2N, agitando durante dos horas. El producto cristalino formado se filtró y lavó con agua y éter. Punto de Fusión 91-92°C.

Ejemplo 2.- Preparación de Sulfato de 1-(3',5'-dihidroxifenil)-2-(ciclopentilamino)-butanol.

30

Se disolvió el producto obtenido en el Ejemplo 1 b en 150 ml de ácido acético glacial y se hidrogenó en un aparato de Parr, para reacciones a presión, a 50°C y --

377830



presión de cinco atmósferas, durante la noche. Se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado. Se disolvió el residuo en agua y una vez más se evaporó al objeto de eliminar los indicios de ácido acético. Rendimiento 4,0 g. Este producto se disolvió en agua. Después de filtrar, se ajustó el pH a 5,6 (aparato medidor de pH) añadiendo solución de hidróxido sódico 0,1 N. La fase acuosa se evaporó a sequedad y el residuo se secó varias veces con etanol/benceno. Se añadió al residuo metanol absoluto y se filtró el sulfato sódico ligeramente soluble. El metanol se evaporó y el residuo se recristalizó en etanol. Rendimiento 2,0 g. Punto de Fusión 173-174°C.

Los Ejemplos siguientes ilustran como pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas los compuestos de la presente Invención.

Ejemplo 3.- Aerosol para inhalaciones.

	Sustancia activa	1,00 g
20	Miglyol ^R	0,20 g
	Frigen ^R 11/12/113/114	hasta 100,0 g

Ejemplo 4.- Tabletas

25 Cada tableta contiene:

	Sustancia activa	20,0 mg
	Almidón de maiz	25,0 mg
	Lactosa	190,0 mg
	Gelatina	1,5 mg

30

377830



Talco	12,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg
	<hr/>
	250,0 mg

5

Ejemplo 5.- Supositorios.

Cada supositorio contiene:

	Sustancia activa	20,0 mg
10	Palmitato de ascorbilo	1,0 mg
	Base de supositorios (Inhausen H)	hasta 2000,0 mg

Ejemplo 6.- Jarabe.

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

25

Ejemplo 7.- Solución inyectable.

	Sustancia activa	0,500 mg
	Pirosulfito sódico	0,500 mg
	Edetato disódico	0,100 mg
30	Cloruro sódico	8,500 mg
	Agua estéril para inyección	c.s.p. 1,00 ml

10-10-70



Ejemplo 8.- Solución para inhalaciones

5	Sustancia activa		5,00 g
	Pirosulfito sódico		0,10 g
	Edetato disódico		0,10 g
	Agua purificada	c.s.p.	100,0 ml

Ejemplo 9.- Solución para administración rectal

10

(Viales rectales.)

	Sustancia activa		20,0 mg
	Pirosulfito sódico		1,5 mg
	Edetato disódico		0,3 mg
15	Agua estéril	c.s.p.	3,0 ml

Ejemplo 10.- Tabletas sublinguales

Cada tableta contiene:

20

	Sustancia activa	5,0 mg
	Lactosa	85,0 mg
	Agar	5,0 mg
	Talco	5,0 mg

25

100,0 mg

Ejemplo 11.- Gotas

30

	Sustancia activa	2,00 g
--	------------------	--------

377830



	Acido ascórbico		1,00 g
	Pirosulfito sódico		0,10 g
	Edetato disódico		0,10 g
	Glucosa líquida		50,00 g
5	Alcohol absoluto		10,00 g
	Agua purificada	c.a.p.	100,0 ml

Ensayos Farmacológicos

10 a) Efecto broncoespasmolítico

Se comparó el efecto broncoespasmolítico del 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclopentilamino)-butanol, con el de los compuestos conocidos adrenalina y 1-(3¹,4¹-dihidroxifenil)-2-(isopropilamino)-etanol (isoprenalina), sobre tráquea, cortada en espiral, de cobaya, según el método originalmente descrito por Castillo & Beer (J. Pharm. Exptl. Therap. 90, 104 (1947) y modificado posteriormente por Constantine (J. Pharm. Pharmacol, 17, 384 (1965). En este ensayo el efecto del 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclopentilamino)-butanol, fué, aproximadamente, 0,6 del efecto de la adrenalina. La isoprenalina fué, en este ensayo, unas 13 veces más eficaz que la adrenalina.

25 Se estudió el efecto in vivo del 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-(ciclopentilamino)-butanol para proteger cobayas de los broncoespasmos, cuando se colocan en un aerosol histaminado. Los compuestos se inyectaron por vía intraperitoneal, 15 minutos antes del tratamiento con aerosol. Los animales no afectados después de una permanen-

377830



cia de 4 minutos en el aerosol, se consideraron como protegidos. La dosis protectora del 50 por ciento de los animales durante 4 minutos en el aerosol fué denominada ED₅₀. También se estudió el efecto del 1-(3¹,5¹-dihidroxiifenil)-ciclopentilamino-butanol cuando se administra por vía oral. Los resultados se indican en la Tabla I. Como sustancia de referencia se utilizó isoprenalina.

Tabla I

10

Compuesto	Administración	ED ₅₀ mg/kg peso
1-(3 ¹ ,5 ¹ -dihidroxiifenil)- -2-ciclopentilamino-butanol .	via intra- peritoneal.	1,9
- " -	via oral	1,8
Isoprenalina	via intra- peritoneal	0,07

15

20

25

Cuando se ensayó el efecto broncospasmolítico in vivo, según Konzett & Rössler, [Arch. Exp. Path. Pharmk. 195, 71, (1940)], después de la administración por vía intravenosa, se encontró que era aproximadamente 0,07 veces el de la isoprenalina, efectuado en gato, y aproximadamente 0,04 veces el de la isoprenalina ensayado en perro.

30

b) Efecto sobre el corazón.

377830



Se estudió in vitro la relación existente entre el efecto estimulador cardíaco y el efecto broncodilatador, sobre aurícula izquierda de cobaya. Al objeto de --
comparar el efecto sobre el corazón y el efecto sobre los
5 músculos bronquiales bajo condiciones experimentales idénticas, tanto la aurícula estimulada eléctricamente, como la tráquea cortada en espiral, se colocaron el mismo baño, en solución de Kreb. Ambas preparaciones fueron obtenidas del mismo animal. El compuesto a ensayar se introdujo, lentamente, en la solución que constituye el baño. De esta forma la concentración del compuesto fué aumentando lentamente y resultó fácil observar sobre qué músculo era más eficaz el compuesto. Se utilizaron como sustancias de referencia la adrenalina y la isoprenalina. --
15 La adrenalina ocasiona broncodilatación y estimulación del músculo cardíaco en el mismo rango de concentración. La introducción se llevó a cabo durante 10 minutos. Después de lavar y separar, la solución de ensayo se introdujo en la misma forma descrita para la adrenalina y la --
20 isoprenalina, y pudo compararse fácilmente el efecto, sobre las dos preparaciones, de este agente, respecto al de la adrenalina y la isoprenalina. Los resultados se indican en la Tabla II que sigue. Al efecto de la adrenalina sobre el músculo cardíaco se le asigna el valor 1,0.

25

Tabla II

30

Compuesto

Efecto en relación a la adrenalina

377830

13-3-70



	1-(3 ¹ ,5 ¹ -dihidroxifenil)-2-	
	-ciclopentilamino-butanol	< 0,001
5	Isoprenalina	12,9
	Adrenalina	1,0

10 Se encontró que el compuesto de la presente In-
 vención no tenía efecto sobre la preparación de corazón,-
 en dosis hasta de 0,4 mg/ml.

El efecto estimulante cardíaco se estudió tam-
 bién en el corazón aislado de conejo (preparación - Lan-
 gendorff). El efecto cardioacelerador del compuesto de -
 15 la Invención se encontró que era muy débil, menor que 0,001
 veces el de la adrenalina.

Como se hace evidente de los resultados del en-
 sayo biológico, el compuesto 1-(3¹,5¹-dihidroxifenil)-2-
 ciclopentilamino-butanol, tiene una relación muy favora-
 20 ble. Estimulación cardíaca: Actividad broncoespasmolít-
 ica. Esta valiosa e inesperada propiedad, le hace par-
 ticularmente adecuado para el tratamiento de estados bron-
 coespásticos, como asma, y otras dolencias relacionadas,-
 que afectan al sistema respiratorio.

25

c) Ensayo de Toxicidad.

Se ha determinado la toxicidad del 1-(3¹,5¹-di-
 hidroxifenil)-2-(ciclopentilamino)-butanol para el ratón
 30 (30 animales) después de la administración subcutánea. -

377830

22 JUL



Se encontró que el valor de la DL₅₀ era de 400 + 30 mg/
kg.

Esta solicitud que corresponde a la presentada
en Suecia, el 1 de abril de 1.969, bajo el número 4675/69,
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Es
tatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de Invención, propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten
te de Invención, en España, por VEINTE años, son los si
guientes:

- 1.- Un procedimiento para la preparación de -
compuestos eficaces en el tratamiento de estados broncoes
pásticos de fórmula:

15-3-70

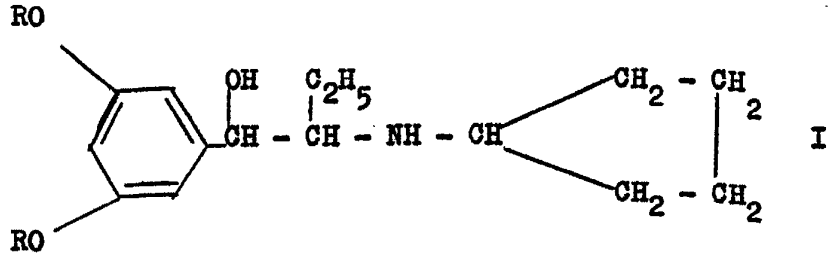
377830

10-12-72

22 JUL



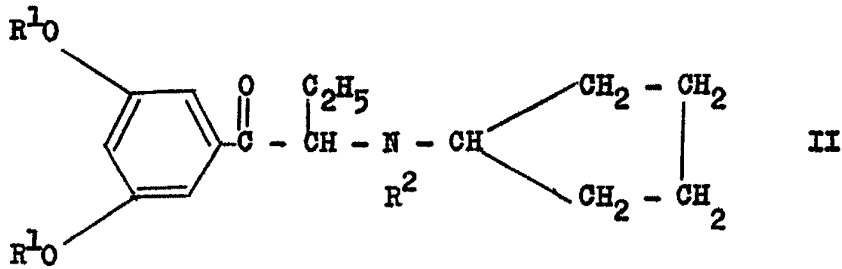
5



10

en donde R es un miembro del grupo constituido por hidrógeno y grupos acilo alifáticos que contienen de 2 a 5 átomos de carbono, y de sus sales terapéuticamente aceptables, que se caracteriza por reducir un compuesto de fórmula

15



20

25

en donde R^1 es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, grupos protectores alcohilo conteniendo no más de 5 átomos de carbono, grupos protectores acilo conteniendo no más de 5 átomos de carbono y grupos protectores aralcohilo mono- y bicíclicos conteniendo no más de 11 átomos de carbono; y R^2 es un miembro del grupo constituido por hidrógeno y grupos aralcohilo mono- y bicíclicos conteniendo no más de 11 átomos de carbono; hasta la formación

30

13-3-70

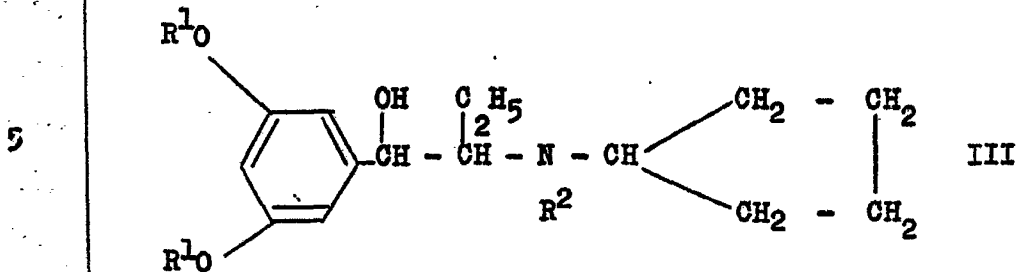
- 21 -

377830

22 JUL.



de un compuesto de fórmula



10 en la que R^1 y R^2 tienen el significado anteriormente expuesto, después de lo cual, si es necesario, R^1 se reemplaza por R y R^2 se reemplaza por hidrógeno.

15 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto II se hidrogena catalíticamente.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto II se reduce por medio de un hidruro complejo.

20 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde R^1 , en el compuesto III, es un grupo protector arilalifático que se elimina simultáneamente por reducción del grupo carbonilo.

25 5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en donde R^1 es un grupo bencilo.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I se desdobra en sus isómeros ópticos.

30 7.- Un procedimiento para la preparación de compuestos eficaces en el tratamiento de estados broncoespásticos.

377830

22 JUL 1970



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

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

5

22 JUL 1970

Madrid,

P.A.

MINISTERIO DE ECONOMIA Y FINANZAS
Per Poder: *[Handwritten Signature]*

[Large handwritten signature or scribble]

377830

15-3-70

SOC.

- 23 -