

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 AI
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		30.9.76

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75/10988-4	1.10.75	Suecia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISION/RIA
	C07C	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO DE PREPARACION DE COMPUESTOS ANTIALERGICOS"		
71 SOLICITANTE (ES)		
AKTIEBOLAGET DRACO		(LD 493-1 Spa)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Dag Hammarskjölds väg 7, S-221 01, Lund 1, Suecia		
72 INVENTOR (ES)		
Leif Åke Svensson, Lars Magnus Sörenby y Kjell Ingvar Leopold Wetterlin		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 64.015)

1

CAMPO DE LA INVENCION

5

10

La presente invención se refiere a nuevos compuestos farmacológicamente activos, a métodos para su preparación, y a su uso terapéutico. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos. Más particularmente, los nuevos compuestos de la invención tienen actividad antialérgica y antianafiláctica, y son particularmente útiles como agentes antiasmáticos, y pueden usarse también en el tratamiento profiláctico y terapéutico de otras enfermedades alérgicas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

20

25

La expresión "alergia" significa, según el Diccionario Médico Ilustrado de Dorlands, 24ª edición, 1967, "un estado hipersensible adquirido por exposición a un alérgeno particular, y nueva exposición que revela una capacidad alterada para reaccionar". Como ejemplos de diferentes alergias pueden citarse el asma, la rinitis alérgica, la fiebre del heno, y la urticaria. Una característica común a muchos tipos de reacciones alérgicas en seres humanos es una reacción antígeno-anticuerpo que causa el desprendimiento de agentes farmacológicamente activos (mediadores), entre otros histamina y SRS-A (sustancia anafiláctica de reacción lenta). Los mediadores así liberados causan broncoconstricción, edema, mayor producción de mucosidad, picor, etc. La secuencia de reacción en un ataque alérgico puede ilustrarse esquemáticamente como sigue:

30

Etapa 1

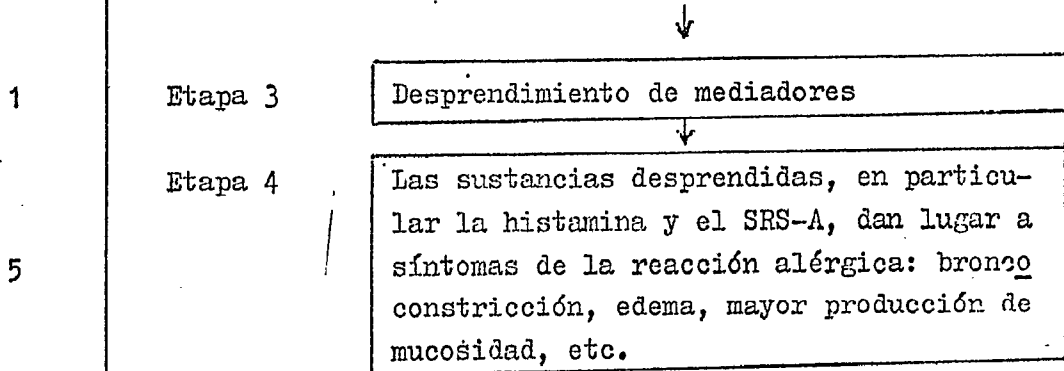
Entra alérgeno (antígeno) en el organismo



Etapa 2

El antígeno reacciona con anticuerpos, que causan el





10 La clase de reacción exagerada ilustrada arriba, del organismo a los alergenos (antígenos), que pueden ser proteínas u otras sustancias extrañas, se denomina una reacción anafiláctica.

15 Los mecanismos implicados en la reacción anafiláctica se discuten, entre otros, por Assem, *Clinical Allergy*, 1974, Volumen 4, páginas 185-194, y por Assem y Schild, *Int. Arch. Allergy*, 40, 576-589 (1971).

20 Aunque en la Memoria descriptiva que sigue se hará hincapié en el asma bronquial de tipo exógeno, que es sólo una forma de alergia, ha de entenderse que los logros alcanzados en la presente invención se aplican también a otras formas de alergia.

25 En el tratamiento convencional del asma se tratan síntomas que surgen en la etapa 4. En particular, se alivia la constricción de los bronquios administrando sustancias que atenúan el espasmo bronquial y así dilatan los bronquios. Sin embargo, este tratamiento se inicia usualmente cuando el ataque de asma está ya al llegar o en pleno desarrollo. Sería deseable poder acceder a un método profiláctico de tratamiento que así podría usarse para impedir el verdadero brote de los ataques alérgicos. Esto podría conseguirse inhi-

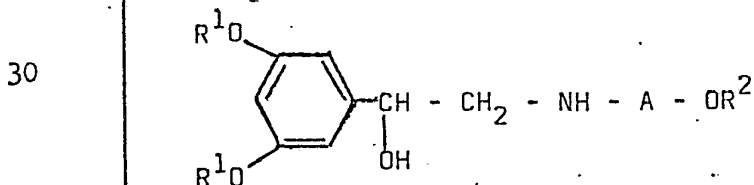
30

1 biendo el desprendimiento de mediadores que aparecen en la
 etapa 3 del esquema anterior. Es sabido que algunas aminas
 simpatomiméticas, entre las que pueden citarse las empleadas
 corrientemente en el tratamiento del asma (adrenalina, iso-
 5 prenalina, terbutalina), inhiben también el desprendimiento
 de mediadores inducido por los antígenos. Contrariamente al
 objeto de esta invención, estas sustancias ejercen el efec-
 to antianafiláctico en el mismo intervalo de dosificación
 que el requerido para conseguir la broncodilatación. Esto
 10 significa, entre otras cosas, que los efectos secundarios no
 deseados que a veces causan estas aminas simpatomiméticas,
 como las palpitaciones y el temblor, limitarían su uso como
 agentes antianafilácticos eficaces.

El objeto de la presente invención es proporcionar
 15 compuestos que inhiben el desprendimiento, inducido por an-
 tígenos, de histamina y otras sustancias espasmógenas, en un
 intervalo de dosificación en el que no producen los "clási-
 cos" efectos simpatomiméticos, por ej. la vasodilatación, la
 estimulación cardíaca y el temblor. Los compuestos con tal
 20 efecto inhibitorio específico en el desprendimiento de sus-
 tancias espasmógenas serán eficaces como agentes antianafilác-
 ticos en el tratamiento de varias clases de alergias, inclu-
 yendo el asma bronquial, sin producir los efectos secundarios
 que pueden advertirse con aminas simpatomiméticas usadas con-
 25 vencionalmente como agentes broncoespasmodolíticos.

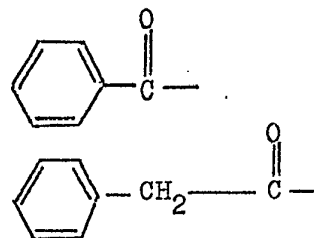
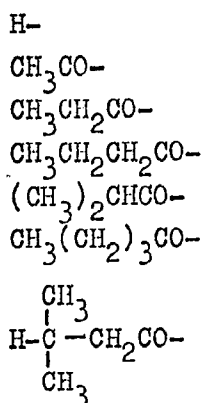
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Según la presente invención, se ha encontrado que
 los compuestos de fórmula



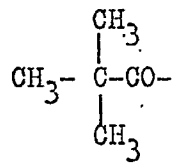
1 y sus sales fisiológicamente aceptables, fórmula en la que
 R^1 y R^2 son iguales o diferentes, y están seleccionados del
 grupo que consta de hidrógeno, grupos acilo alifáticos que
 5 tienen de 1 a 5 átomos de carbono, benzoílo y fenilacetilo,
 y en la que A está seleccionado del grupo que consta de gru-
 pos alcohileno rectos y ramificados que contienen de 3 a 6
 átomos de carbono y grupos cicloalcohileno que contienen de
 4 a 6 átomos de carbono, tienen un acusado efecto antianafi-
 10 láctico a intervalos de dosificación en los que sus efectos
 broncoespasmolítico y de estimulación cardíaca son desprecia-
 bles. Esta combinación, inesperada y ventajosa, de propieda-
 des, hace a los compuestos de la invención agentes antianafi-
 lácticos valiosos, que pueden usarse en el tratamiento pro-
 15 filáctico de diversas formas de alergia, tales como la rini-
 tis alérgica, la fiebre del heno, la urticaria, el asma, etc.,
 con riesgo reducido de experimentar los efectos secundarios
 que corrientemente se observan con las aminas simpatomiméti-
 cas.

20 Como ejemplos ilustrativos de los grupos R^1 y R^2
 pueden citarse



30

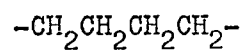
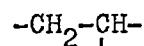
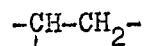
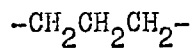
1



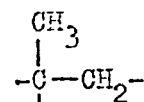
5

Como ejemplos ilustrativos de los grupos A pueden citarse.

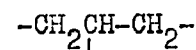
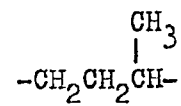
10



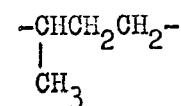
15



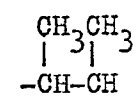
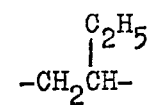
20



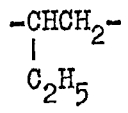
25



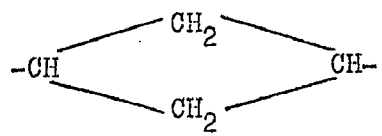
30



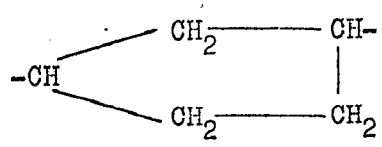
1



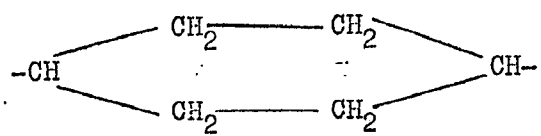
5



10



15



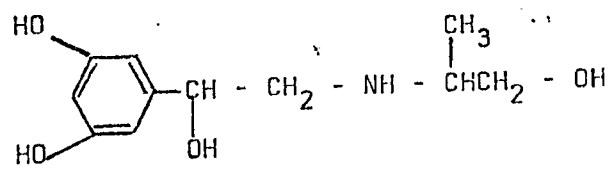
El significado preferido para el grupo R¹ es hidrógeno.

El significado preferido para el grupo A es un grupo alcoholeno de cadena lineal o ramificada que contiene de 3 a 4 átomos de carbono.

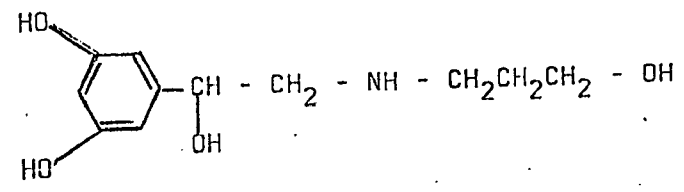
20

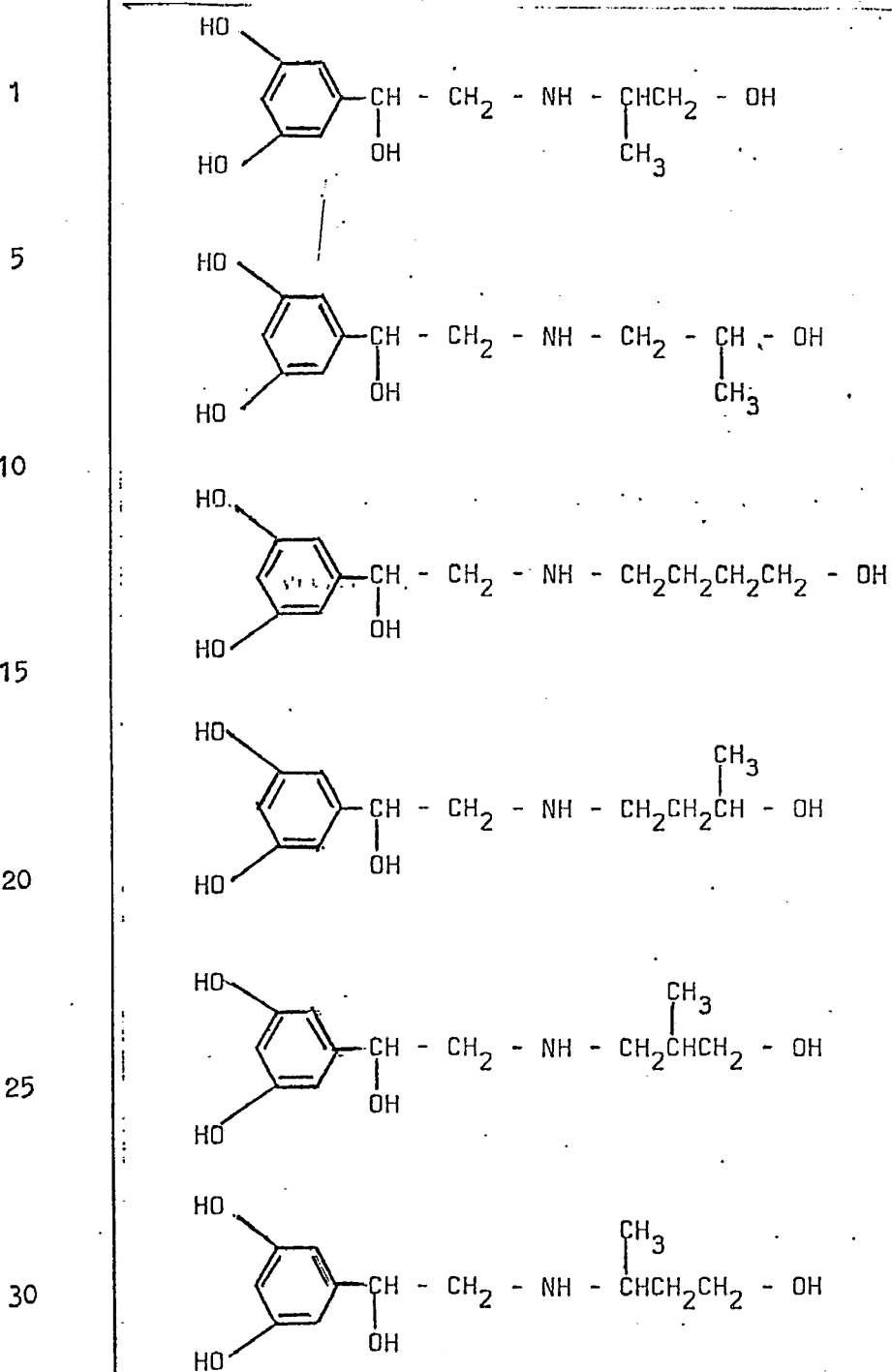
Son ejemplos ilustrativos de compuestos de la invención

25

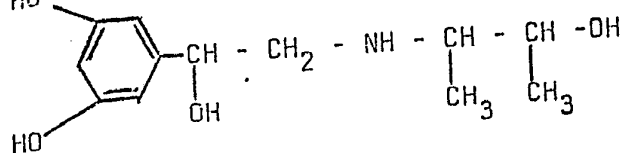


30

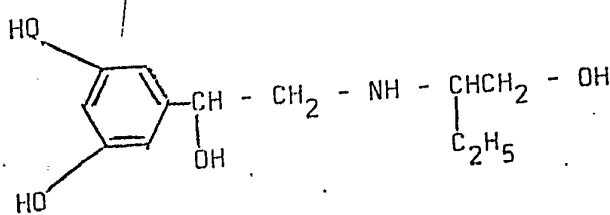




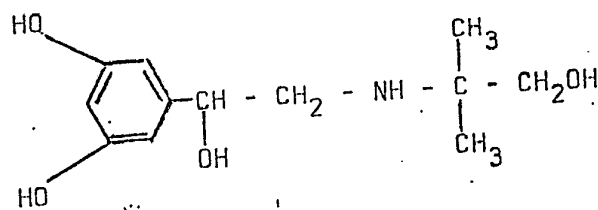
1



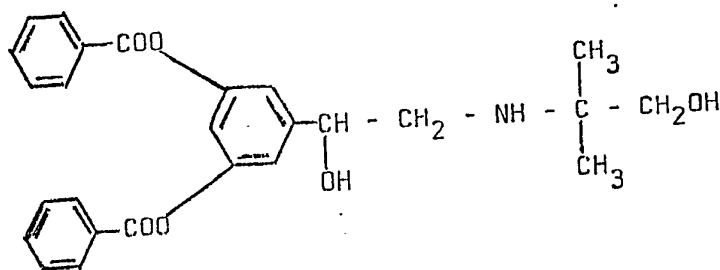
5



10



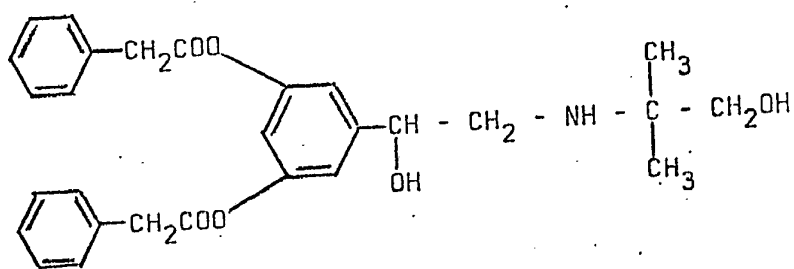
15

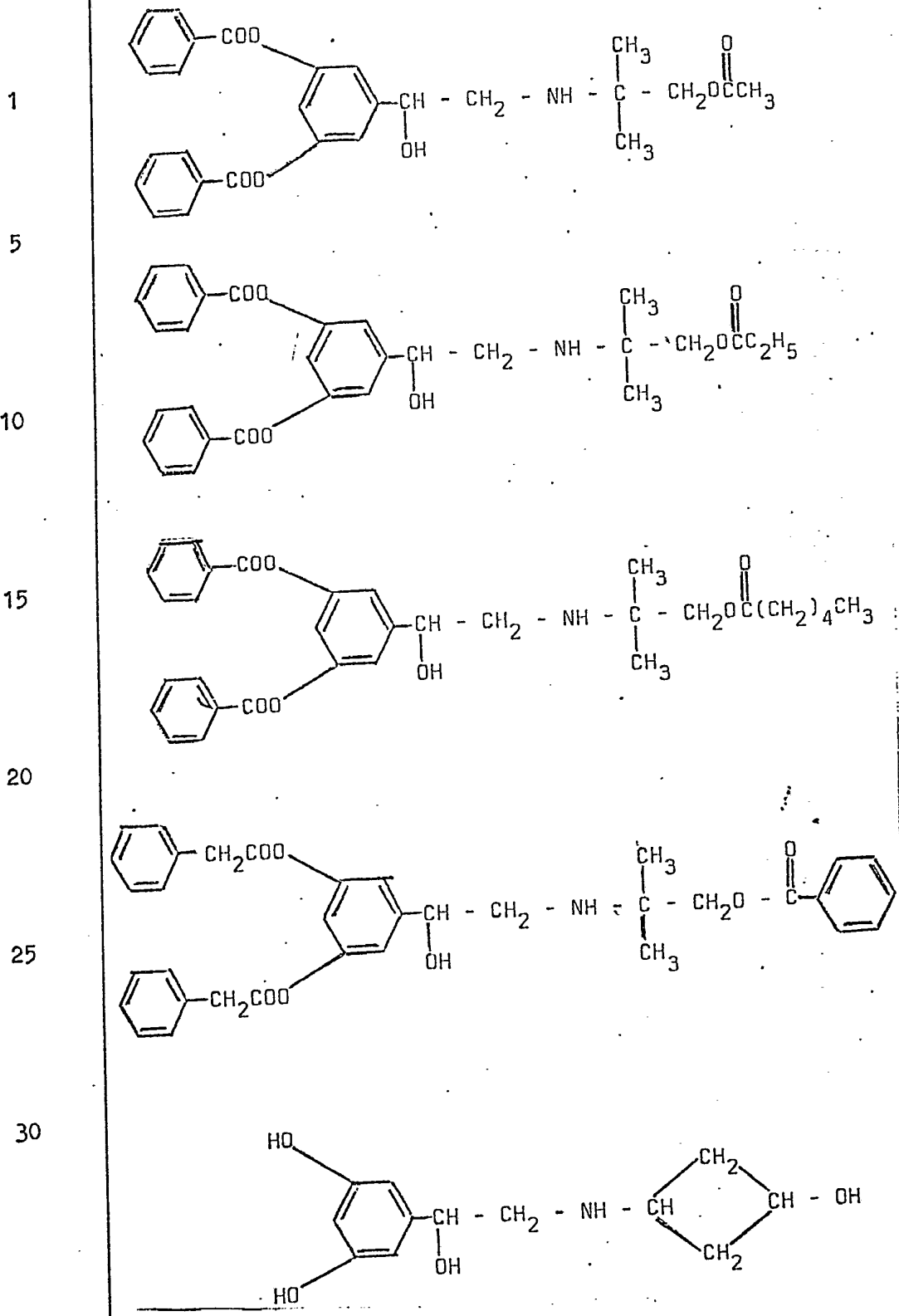


20

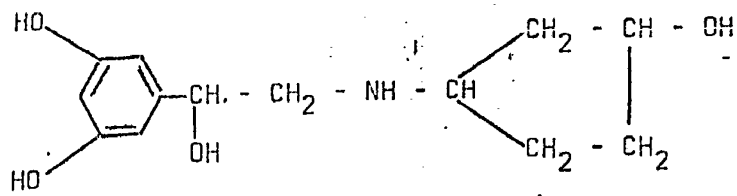
25

30

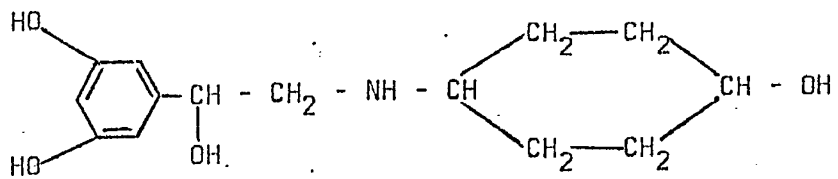




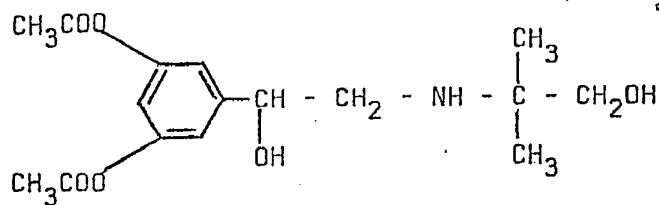
1



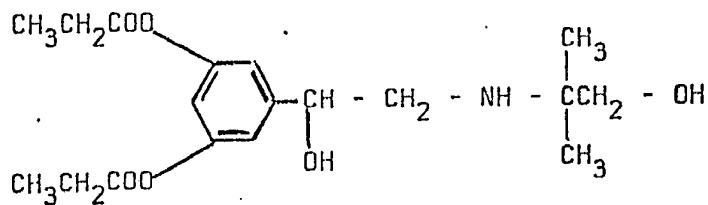
5



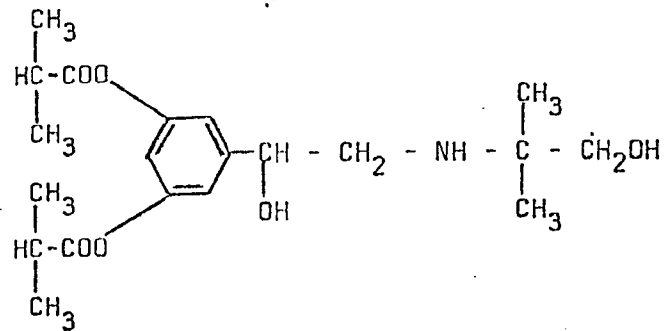
10



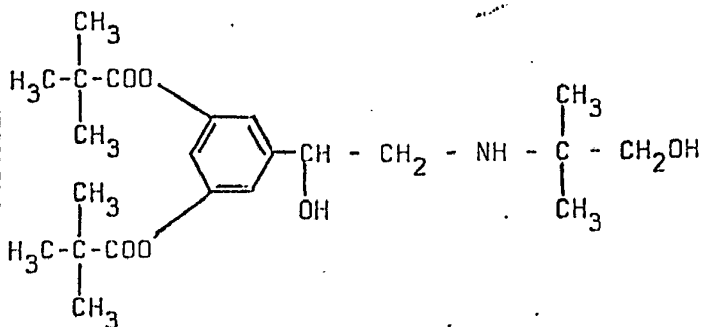
15



20



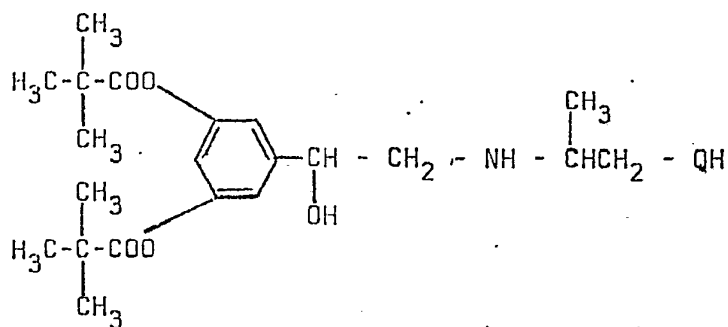
25



30

1

5

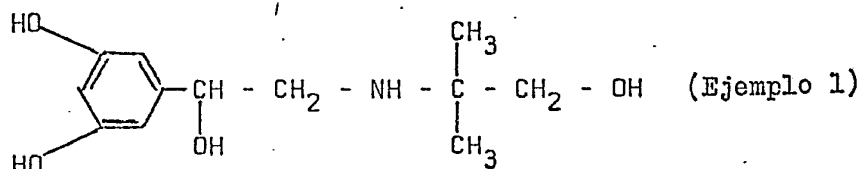


10

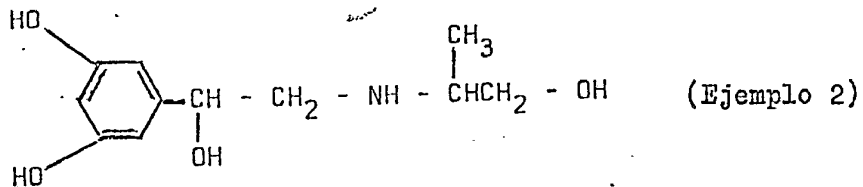
El grupo preferido de compuestos es aquél en que R^1 es H y A es un alcoholo lineal o ramificado que tiene de 3 a 4 átomos de carbono.

Entre los compuestos preferidos de la invención se encuentran

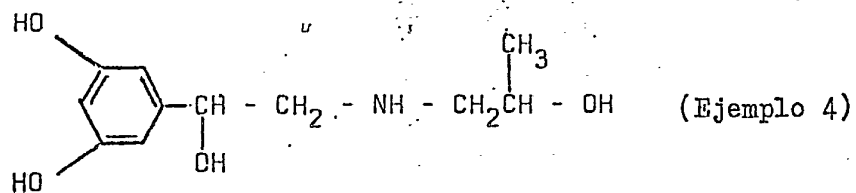
15



20

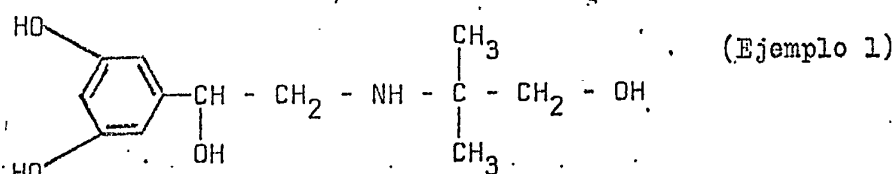


25



30

1 El compuesto preferido de la invención es el si-
guiente:



10 Como los compuestos de la invención de fórmula I
tienen al menos un átomo de carbono asimétrico, la inven-
ción comprende también todas las formas ópticamente activas
y mezclas racémicas posibles de los compuestos. Las mezclas
racémicas pueden resolverse por métodos convencionales, por
15 ejemplo por formación de sal con un ácido ópticamente acti-
vo, seguida de cristalización fraccionada.

Los compuestos de la invención pueden formularse
para uso en medicina humana y veterinaria con fines terapéu-
ticos y profilácticos. En general se usarán en forma de una
20 sal fisiológicamente aceptable, tal como el clorhidrato, sul-
fato, maleato, tartrato, etc.

En la práctica clínica los compuestos de la inven-
ción normalmente se administrarán por vía oral, por inyección
o por inhalación, en forma de una preparación farmacéutica
que comprende el ingrediente activo como compuesto original,
25 u opcionalmente en forma de una sal del mismo farmacéuti-
camente aceptable, en asociación con un excipiente farmacéuti-
camente aceptable, que puede ser un diluyente sólido, semi-
sólido o líquido, o una cápsula ingerible, y estas prepara-
ciones constituyen otro aspecto de la invención. Usualmente,
30

1 la sustancia activa constituye entre el 0,1 y el 99% del peso de la preparación, por ejemplo entre el 0,5 y el 20%, para preparaciones destinadas a inyección, y entre el 0,1 y el 50% para preparaciones destinadas a administración oral.

5 Para producir preparaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación para administración oral que contienen un compuesto de la invención, el ingrediente activo puede mezclarse con un excipiente sólido pulverulento, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, manita, un almidón tal como almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, laminaria en polvo, pulpa de limón en polvo, un derivado de celulosa o gelatina, y puede comprender también lubricantes tales como estearato de magnesio o calcio, o un Carbowax[®] u otras ceras de polietilenglicol, y comprimirse en forma de tabletas o núcleos para grageas. Si se requieren grageas, los núcleos pueden recubrirse, por ejemplo, con disoluciones concentradas de azúcar que pueden contener goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o alternativamente con un agente formador de película disuelto en disolventes orgánicos muy volátiles, o mezclas de disolventes orgánicos. A estos recubrimientos pueden añadirseles colorantes, por ejemplo para distinguir entre diferentes contenidos de sustancia activa. Para la preparación de cápsulas blandas de gelatina (cápsulas cerradas de forma de perla) que constan de gelatina y, por ejemplo, glicerina como plastificante, o cápsulas cerradas similares, la sustancia activa puede mezclarse con un Carbowax[®] o un aceite adecuado, como por ej. aceite de sésamo, aceite de oliva o aceite de cacahuet. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener granulados de la sustancia activa con excipientes sólidos pulverulentos tales como lactosa, saca-

10

15

20

25

30

1 rosa, sorbita, manita, almidones (por ejemplo almidón de pa-
tata, almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa,
o gelatina, y pueden comprender también estearato de magnesio
o ácido esteárico como lubricantes.

5 Usando varias capas de medicamento activo separadas
por recubrimientos de disolución lenta se obtienen tabletas
de acción prolongada. Otro modo de preparar tabletas de ac-
ción prolongada es distribuir la dosis de medicamento acti-
vo en gránulos con recubrimientos de diferentes espesores, y
10 prensar los gránulos en forma de tabletas conjuntamente con
la sustancia excipiente. La sustancia activa puede incorporarse
también en tabletas de disolución lenta, hechas, por ejem-
plo, de sustancias grasas y cónicas, o distribuirse uniforme-
mente en una tableta de una sustancia insoluble, tal como una
15 sustancia plástica fisiológicamente inerte.

Se preparan polvos efervescentes mezclando el ingre-
diente activo con carbonatos o bicarbonatos no tóxicos, por
ej. de sodio, potasio o calcio, tales como carbonato de cal-
cio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio, con áci-
dos sólidos no tóxicos tales como ácido tartárico, ácido as-
córbito y ácido cítrico, y, por ejemplo, un aroma.

20 Las preparaciones líquidas para administración oral
pueden ser en forma de elixires, jarabes o suspensiones, por
ejemplo disoluciones que contienen de aproximadamente 0,1% a
25 20% en peso de sustancia activa, azúcar y una mezcla de eta-
nol, agua, glicerina, propilenglicol, y opcionalmente aroma,
sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente dispersante.

30 Para aplicación parenteral por inyección, las pre-
paraciones pueden comprender una disolución acuosa de una sal,
soluble en agua y farmacéuticamente aceptable, de la sustan-

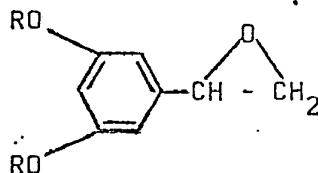
1 cia activa según la invención, deseablemente en una concen-
tración de 0,5 a 10%, y también opcionalmente un agente es-
tabilizante y/o sustancias tamponadoras en disolución acuo-
5 sa. Ventajosamente, las unidades de dosificación de la di-
solución pueden incluirse en ampollas.

La dosis a la que se administran los ingredientes
activos puede variar en un amplio intervalo, y dependerá de
diversos factores, tales como por ejemplo los requerimien-
tos individuales de cada paciente. Una dosis adecuada por
10 vía oral es la comprendida en el intervalo de 10 a 200 mg
por día. Un intervalo adecuado de dosificación para adminis-
tración parenteral es el de aproximadamente 1 a alrededor
de 50 mg por día.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los
15 ingredientes activos pueden formularse adecuadamente de mo-
do que den dosis en estos intervalos, bien en forma de uni-
dades de una sola dosis o de unidades de dosis múltiples.

Los compuestos de la invención se preparan hacien-
do reaccionar el compuesto de fórmula

20

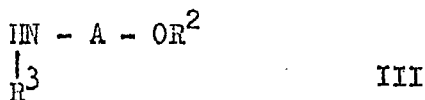


II

25 donde R es un hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,
tal como un grupo alcohol o acilo alifático de no más de 5
átomos de carbono, un grupo aralcohol mono- o bicíclico de
no más de 11 átomos de carbono, tal como bencilo o naftil-
metilo, o un grupo benzofilo o un grupo fenilacetilo, con un
30 compuesto de fórmula

13097

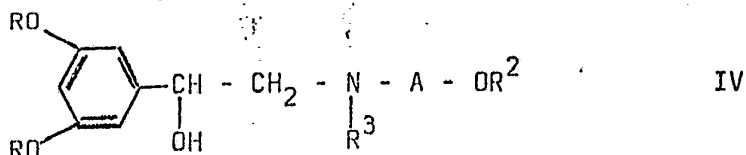
1



5

donde R^2 es hidrógeno, un grupo acilo alifático que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo benzoilo o fenilacetilo; R^3 es hidrógeno o un grupo protector de N tal como bencilo; y donde A es un alcoholeno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalcoholeno que contiene de 4 a 6 átomos de carbono, para la formación de un compuesto de fórmula

10



15

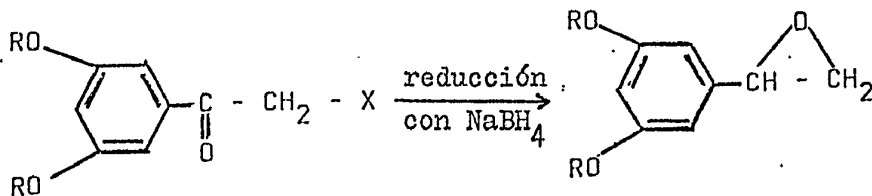
tras lo cual, si es necesario, se eliminan los grupos protectores R y R^3 .

Los materiales de partida empleados en la reacción anterior son compuestos conocidos que pueden prepararse de modo conocido.

20

Los materiales de partida pueden prepararse por ejemplo como se ilustra en la reacción indicada a continuación, en la que los radicales R y X tienen los significados dados en esta Memoria:

25



30

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Ejemplo 1. Preparación de sulfato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-/(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)amino/etanol.

1 a) Preparación de sulfato de 1-(3,5-dibenciloxifenil)-2-
-/(1,1-dimetil-2-hidroxietyl)amino/etanol.

5 A una disolución de 6,6 g de óxido de 3,5-dibenci-
loxi-estireno en 100 ml de alcohol n-propílico se le añadió
20 horas, la mezcla se evaporó hasta sequedad, y el residuo
se sometió a extracción con éter dietílico. La fase etérea
se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . La concentración en
vacío de la disolución en éter causó la cristalización de
10 la base del compuesto deseado, Producción, 3,7 g.

Se realizaron análisis del producto de reacción por
medio de IR, RMN y peso equivalente. La base cristalina se
disuelve en EtOH-éter dietílico, y se añade una proporción
calculada de H_2SO_4 para precipitar la sal de sulfato del
15 compuesto deseado. Producción: 4,7 g.

Análisis: IR, RMN. SO_4^{2-} : 99,4%

20 b) Se pusieron en suspensión 2,0 g de sulfato de 1-(3,5-di-
benciloxifenil)-2-/(1,1-dimetil-2-hidroxietyl)amino/etanol
en 200 ml de MeOH, y se hidrogenaron, a temperatura ambien-
te y presión atmosférica, durante una hora, en presencia de
0,2 g de Pd al 20% sobre C. El catalizador se separó por
filtración, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El re-
siduo se recristalizó a partir de alcohol isopropílico. Pro-
ducción: 0,7 g.

25 Análisis: IR, RMN; SO_4^{2-} : (99,0%) + trazas de di-
solvente residual.

Se usó el mismo procedimiento para la preparación
de los compuestos siguientes:

Ejemplo 2. Sulfato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-/(1-metil-2-
-hidroxietyl)amino/etanol.

1 SO_4^{2-} : 97,4%. P. de f. 194°C. La identidad del compuesto se confirmó por RMN.

Ejemplo 3. Clorhidrato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)amino/etanol.

5. Cl^- (calc.): 11,7%. Cl^- (Encont.): 11,5%. P. de f. 234°C. La identidad del compuesto se confirmó por RMN.

Ejemplo 4. Clorhidrato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-(2-hidroxi-propil)amino/etanol.

10 Aceite: Cl^- (calc.): 13,4%. Cl^- (encont.): 12,4%. La identidad del compuesto se confirmó por RMN.

Ejemplo 5. Clorhidrato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-(1-etil-2-hidroxi-etil)amino/etanol.

Aceite: Cl^- (calc.): 12,8%. Cl^- (encont.): 11,6%. La identidad del compuesto se confirmó por RMN.

15 Ejemplo 6. Sulfato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-(3-hidroxi-propil)amino/etanol.

92% SO_4^{2-} . RMN.

Ejemplo 7. Clorhidrato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-(2,2-dimetil-2-hidroxi-etil)amino/etanol.

20 Cl^- (calc.): 12,8%. Cl^- (encont.): 12,5% de P. de f. 212°C. La identidad del compuesto se confirmó por RMN.

Ejemplo 8. Preparación de bromhidrato de 1-(3,5-bis(2-metilpropioniloxi)fenil)-2-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etil)amino/etanol.

25 a) 3,5-bis-(2-metilpropioniloxi)- ω -bromo-acetofenona

A 3,4 g de 3,5-dihidroxiacetofenona, disueltos en 350 ml de acetonitrilo, se les añadieron 63 ml de cloruro de 2-metilpropionilo. La mezcla se sometió a reflujo con agitación durante 20 h, y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en éter y se trató con norita. Después

30

1 de filtrar y evaporar se obtuvo un aceite oscuro. Producción, 56 g (RMN). El aceite se disolvió en 400 ml de éter dietílico seco, y se añadieron a 0°C 0,7 ml de Br₂ en 75 ml de cloroformo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se trató con norita, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se tomó en 75 ml de alcohol isopropílico y 75 ml de éter de petróleo (p. de eb. 40-60°C), y después el precipitado se separó por filtración y se lavó con éter de petróleo.

10 Producción 39,2 g de Br (calc.): 21,5%. Br (encont.): 21,4%

b) 1- $\sqrt{3}$,5-bis-(2-metilpropioniloxi)fenil $\sqrt{7}$ -2-bromoetanol.

15 A una disolución de 4,8 g de 3,5-bis(2-metilpropioniloxi)- ω -bromoacetofenona en 100 ml de dioxano y 25 ml de agua, se le añadió una disolución de 0,5 g de NaBH₄ en 20 ml de agua. La mezcla de reacción se mantuvo neutra por adición de HCl 2N durante la adición de la disolución de NaBH₄. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se extrajo con éter. La fase etérea se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, y se evaporó, dando un aceite como residuo. Producción, 3,7 g RMN.

20 c) Bromhidrato de 1- $\sqrt{3}$,5-bis-(2-metilpropioniloxi)fenil $\sqrt{7}$ -2- $\sqrt{1,1}$ -dimetil-2-hidroxietyl)amino $\sqrt{7}$ etanol.

25 Una disolución de 1-(3,5-bis- $\sqrt{2}$ -metilpropioniloxi $\sqrt{7}$ fenil)-2-bromoetanol (3,7 g) 2-amino-2-metilpropanol-(1), (2,7 g), en 100 ml de acetonitrilo, se sometió a reflujo durante 20 h y después se evaporó hasta sequedad. El residuo se disolvió en éter dietílico, lo que causó la precipitación del bromhidrato de 2-amino-2-metilpropanol-1 (1,4 g). El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y

30

13097

POOR
QUALITY

1 se acidificó con bromuro de hidrógeno en etanol, con lo que se obtuvieron cristales. Producción, 0,3 g Br⁻ (calc.): 17,3%. Br⁻ (encont.): 17,4% RMN

5 Ejemplo 9. Bromhidrato de 1-(3,5-bis(2,2-dimetilpropionilo-xi)fenil)-2-/(1,1-dimetil-2-hidroxietyl)amino/etanol.

Se preparó de modo similar al descrito en el Ejemplo 8.

10 Br⁻ (calc.): 16,3%. Br⁻ (encont.): 16,4%. La identidad del compuesto se confirmó por RMN.

En los ejemplos que siguen se ilustra cómo pueden incorporarse los compuestos de la invención en composiciones farmacéuticas:

Ejemplo 10. Aerosol para inhalación.

15 Sulfato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-
-/(1,1-dimetil-2-hidroxietyl)amino/
etanol 1,00 g
Miglyol [®] 0,20 g
Frigen [®] 11/12/113/114 hasta 100,0 g

20 Ejemplo 11. Tabletas

Cada tableta contiene:

25 Sulfato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-
-/(1,1-dimetil-2-hidroxietyl)amino/
etanol 20,0 mg
Almidón de maíz 25,0 mg
Lactosa 190,0 mg
Gelatina 1,5 mg
Talco 12,0 mg
Estearato de magnesio 1,5 mg
30 250,0 mg

1	Edetato disódico	0,10 g
	Cloruro de sodio	0,85 g
	Agua purificada	hasta 100,0 ml

Ejemplo 16. Disolución para administración rectal (ampollas

5	<u>rectales)</u>	
	Sulfato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-	
	-[(1-metil-2-hidroxi)etil]amino]etanol	20,0 mg
	Pirosulfito de sodio	1,5 mg
10	Edetato disódico	0,3 mg
	Agua estéril	hasta 3,0 ml

Ejemplo 17. Tabletas sublinguales

	Clorhidrato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-	
	-2-[(2-hidroxi)propil]amino]etanol	5,0 mg
15	Lactosa	85,0 mg
	Agar	5,0 mg
	Talco	<u>5,0 mg</u>
		100,0 mg

Ejemplo 18: Gotas

20	Clorhidrato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-	
	-2-[(2-hidroxi)propil]amino]etanol	2,00 g
	Acido ascórbico	1,00 g
	Pirosulfito de sodio	0,10 g
	Edetato disódico	0,10 g
25	Glucosa líquida	50,00 g
	Alcohol absoluto	10,00 g
	Agua purificada	hasta 100,0 ml

ENSAYOS FARMACOLOGICOS

A. Efecto antianafiláctico

El efecto antianafiláctico se ensayó en animales

1 de laboratorio sensibilizados activa y pasivamente.

La sensibilización activa de los animales se consiguió inyectando ovoalbúmina, una proteína. Esta administración hace a los animales hipersensibles a un estímulo posterior con ovoalbúmina. El efecto antianafiláctico de los compuestos de ensayo se determinó in vitro exponiendo a ovoalbúmina pulmones de los animales sensibilizados activamente y midiendo el efecto de la sustancia de ensayo en la proporción de histamina así desprendida de la preparación del pulmón.

10

1. Inhibición del desprendimiento de histamina de un pulmón de cobaya sensibilizado activamente.

15

Métodos: Se administraron a cobayas de ambos sexos, de 300 a 400 g, inyecciones aisladas de ovoalbúmina, 50 mg, emulsionada en coadyuvante de Freund completo. Los animales se usaron 2 a 5 semanas después en el experimento de estimulación que se describe más adelante.

20

25

Los animales sensibilizados se sacrificaron y se desangraron. Los pulmones se extirparon y se desmenuzaron completamente. Se usaron pulmones de 2 a 4 animales en cada serie de experimentos. Después de varios lavados en disolución de Krebs, el tejido se distribuyó en tubos con disolución de Krebs (0,1 g de tejido/ml) y se colocaron en un baño de agua (37°C). Se añadió ovoalbúmina (el antígeno) después de 5 minutos de pre-incubación. Se añadió el compuesto de ensayo 2 minutos antes de la adición de ovoalbúmina. La incubación continuaba usualmente durante 15 minutos más, sacudiéndose los tubos a mano intermitentemente. La fase de desprendimiento de histamina se interrumpió colocando los tubos en un baño de hielo. Los fluidos de incubación se decan

30

13097

1 taron y se sustituyeron por disolución salina acidificada
con ácido clorhídrico hasta pH 3,5. El tejido del pulmón
con la disolución salina se hirvió durante 8 minutos sobre
un baño de agua. Los flúidos de incubación y los extractos
5 de tejido se mantuvieron sobre un baño de hielo hasta que
se sometieron a la determinación.

El contenido de histamina de los flúidos de incu-
bación y los extractos hervidos se determinó por medio de
10 la determinación con el intestino de cobaya. Trozos del ileon
terminal, de 2 cm de longitud, de cobayas que pesaban 0,2 a
0,3 kg, se montaron longitudinalmente en baños de 20 ml (37
°C) con disolución de Krebs aireada continuamente con pe-
queñas burbujas de carbogen. Se añadieron al baño atropina,
 10^{-7} M, y propanolol, 10^{-6} M. Se registraron las contraccio-
15 nes por medio de un transductor de desplazamiento de fuerza
(Grass, FT03) y un polígrafo (Grass, modelo 7). Al cabo de
alrededor de una hora con varios lavados, se determinó la
sensibilidad de las preparaciones frente a dosis repetidas
de histamina. Se desecharon los fragmentos de sensibilidad
20 deficiente, variabilidad notable, y línea de base inestable.
También se excluyeron las preparaciones con alta actividad
espontánea. Las preparaciones se normalizaron para que res-
pondieran a 2,4, 8 y 12 ng(nanogramos) de base de histamina/
ml. Las dosis se administraron repetidamente en un orden
25 aleatorio hasta que se obtuvieron respuestas estables. El
grado de contracción del intestino en este intervalo era
proporcional al log de la dosis de histamina. Las disolucio-
nes de ensayo se añadieron en 0,1 a 1,0 ml., lo que produjo
aproximadamente el mismo grado de contracción que el obteni-
do con una dosis intermedida de histamina. Manteniendo cons-

1 tante esta dosis estándar intermedia de histamina era fácil
advertir los cambios de sensibilidad del intestino, que es-
2 taba en contacto con la histamina o la disolución de ensayo
durante 15 segundos. Durante este tiempo se registró la con-
5 centración máxima. Después de lavar se dejaron transcurrir
2 minutos antes de administrar la dosis siguiente. Todas
las disoluciones se añadieron con pipeta. La potencia con-
tráctil de las disoluciones de ensayo sobre el ileon aisla-
do de cobaya se expresaron como base de histamina. El des-
10 prendimiento espontáneo de histamina causado por el trata-
miento del pulmón se dedujo de los valores dados en el tex-
to. Los resultados se expresan como desprendimiento de his-
tamina/g. de tejido pulmonar (peso neto) o como tanto por
15 ciento de inhibición del desprendimiento de histamina. Co-
mo sustancia de referencia se usó terbutalina o isoprena-
lina. La terbutalina (Brincanyl [®]) es una amina simpatomimé-
tica usada en el tratamiento del asma bronquial. En cada se-
rie de experimentos se usaron 2 muestras tratadas de modo
idéntico. Todas las muestras de la misma serie se utiliza-
20 ron frente al mismo patrón de histamina. Los resultados de
los ensayos para el compuesto preferido de la invención se
dan en la Tabla I que sigue. En la Tabla IV se recoge la to-
talidad de los resultados de ensayo, y en ella se da el
efecto de cada sustancia en relación con el efecto de la ter-
25 butalina. Se comparan las dosis que causan un 50% de inhi-
bición del desprendimiento de histamina.

TABLA I

Inhibición (%) del desprendimiento de histamina de pulmón de cobaya sensibilizada. El desprendimiento de control sin inhibición era del 15-30% de la histamina del tejido. Se dan los valores medios \pm error típico medio y, entre paréntesis, el número de preparaciones de pulmón ensayadas.

Inhibidor	Inhibición (%) a diferentes concentr. (molaridad)			
	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}
Compuesto según el Ejemplo 1	20 \pm 5 (4)	30 \pm 5 (10)	42 \pm 3 (10)	51 \pm 3(9)
Terbutalina	30 (1)	24 \pm 5 (7)	43 \pm 5 (8)	58 \pm 3(8)

Comentario a los resultados de ensayo de la Tabla I

El desprendimiento de histamina, inducido por ovaalbúmina, de pulmón de cobaya sensibilizado activamente representaba del 10 al 30% de la proporción en el tejido estimada hirviendo el tejido. El desprendimiento espontáneo de histamina del tejido pulmonar no excedió del 2%. Cuando el compuesto de ensayo del Ejemplo 1 se añadió al tejido pulmonar 2 minutos antes del antígeno, el desprendimiento de histamina se inhibió en función de la dosis. La potencia del compuesto de ensayo era aproximadamente igual a la de la terbutalina. La inhibición máxima del desprendimiento de histamina por el compuesto de ensayo del Ejemplo 1 fué aproximadamente igual

1 a la de la isoprenalina. El efecto inhibitorio se bloqueó
completamente con propranolol, 10^{-6} M. El efecto inhibitorio
de la terbutalina sobre el desprendimiento de histamina se
5 obtuvo con las mismas concentraciones que relajaban la trá-
quea de cobayas contraída con pilocarpina.

2. Inhibición del desprendimiento de SRS-A, un principio de
lenta contracción, no histamínico.

10 Se ensayó un principio no histamínico, de contrac-
ción lenta, sobre las mismas preparaciones de fleon que ante-
riormente, pero tras la adición de bromfeniramina, 0,04 mi-
crogramos/ml. Esta concentración bloquea por completo la res-
puesta de histamina. Se usó un período de contacto de 1,5 mi-
nutos para el fluido de ensayo para obtener la contracción
15 en equilibrio. La contractilidad de esta fracción no histamí-
nica se expresa como unidades de SRS-A, siendo la respuesta
de 1 unidad de SRS-A equivalente a la tensión máxima de his-
tamina, 5 ng, obtenida en la misma preparación de fleon de co-
baya sin bloqueo. Los resultados se dan en la Tabla II que si-
gue:

20 TABLA II

Efecto inhibitorio sobre el desprendimiento
de un principio no histamínico de lenta con-
tracción (SRS-A) a partir de pulmón de coba-
ya sensibilizada.

25

Experi- mento nº	Desprendimiento testigo, unida- des/g de pulmón	Inhibición (%) obtenida con com- puesto según el Ejemplo 1 (mola- ridad).			
		10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}
30 1	108	51	50	57	no se hizo

(Continúa)

TABLA II (Continuación)

Experi- mento nº	Desprendimiento testigo, unida- des/g de pulmón	Inhibición (%) obtenida con com- puesto según el Ejemplo 1 (mola- ridad).			
		10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}
2	33	55	57	61	79
3	27	57	52	66	83

Comentarios a los resultados de ensayo de la Tabla II

Se ve en la Tabla II que en los tres experimentos con diferentes conjuntos de tejido pulmonar, se inhibieron del 50 al 75% de los espasmógenos no histamínicos cuando el compuesto de ensayo de la invención (Ejemplo 1) estaba presente en una concentración de 10^{-8} a 10^{-5} M.

3. Inhibición de la reacción anafilactoide cutánea pasiva en la rata

Método: Unas ratas macho (150-300 g), raza Sprague-Dawley, se anestesiaron con pentobarbital (30 mg/kg, i. p.). Se administraron por vía intravenosa azul de Evans (10 mg/kg) y medicamento de ensayo, en la vena femoral. Después, se hicieron 6 manchas intracutáneas, en 2 filas sobre cada lado de la línea media del abdomen, por medio de dextrano (Peso molec. = 70.000). La cantidad de dextrano dada en cada hematoma era de 60 microgramos en 0,1 ml de disolución salina. El dextrano causa una reacción anafilactoide. Treinta minutos después, los animales se sacrificaron, y se extirpó la piel abdominal. La intensidad de color se determinó visualmente usando una valoración de 1 a 4. Siempre se usaron también animales testigo sin tratamiento con medicamento, con compuestos del Ej. 1 y terbutalina. Para cada nivel de dosis

1 se ensayaron 5 animales. La comparación con la terbutalina se hace al nivel de DE_{50} , es decir la dosis eficaz para una inhibición del 50% de la intensidad de color de las lesiones azuladas.

5 Los resultados se dan en la Tabla III siguiente.

TABLA III

10 Efecto inhibitorio del compuesto según el Ejemplo 1 y la terbutalina en las reacciones de mancha intracutánea inducidas por dextrano en la rata. El grado de color azul de las lesiones se estimó visualmente usando una valoración de Lra 4. PCA= reacción anafilactoide cutánea pasiva.

15 Compuesto de ensayo	Dosis mg/kg i.v.	Inhibición de PCA (%)	Número de experimentos
Compuesto del Ej. 1	0,01	16 ± 2	5
" " "	0,10	42 ± 6	5
" " "	1,00	78 ± 2	5
20 Terbutalina	0,01	18 ± 3	5
"	0,10	56 ± 6	5
"	1,00	81 ± 4	5

25 Comentarios a los resultados de ensayo de la tabla III

Las inyecciones de dextrano causaron reacciones de manchas con diámetros de 15-20 mm. El compuesto del Ej. 1 y la terbutalina inhibieron la formación de manchas en el mismo grado. No había diferencia significativa entre las potencias de los dos agentes. El efecto inhibitorio se bloqueó

30

1 completamente con propanol (0,5 mg/kg), administrado por vía
i.v. 5 minutos antes de los antianafilácticos.

5 Los valores de potencia de todos los compuestos en
sayados, en relación con la terbutalina (valor $DE_{50} = 0,08$
mg/kg) se dan en la Tabla IV.

B. Efecto broncoespasmodítico

Para estudiar la potencia relativa de efecto antia-
nafiláctico-efecto broncoespasmodítico, se estudió el efecto
broncoespasmodítico de los compuestos de la invención.

Relajación de la tráquea de cobaya aislada

10 Método: Se extirpó la tráquea de cobayas (0,15-0,30
kg). Se cortó espiralmente y se montó en un baño de órganos
(25 ml) en disolución de Krebs aireada continuamente con O_2
(95%) y CO_2 (5%). Se añadió 1 microgramo/ml de pilocarpina.
15 La tensión inicial era de aproximadamente 2 g. Las relajacio-
nes se registraron isométricamente. Las disoluciones de en-
sayo se añadieron al baño de fluido bien en forma de una só-
la dosis, o de modo acumulado. Las respuestas se expresaron
en forma de tanto por ciento de la respuesta máxima posible
20 de cada preparación obtenida por adición de una concentración
supermáxima de isoprenalina. De cada preparación se calcula-
ron los valores de CE_{50} individuales (concentración que pro-
duce el 50% de la respuesta máxima). La respuesta máxima se
obtuvo con isoprenalina. Las comparaciones de potencia con
25 la terbutalina, hechas a este nivel, se dan en la Tabla IV.
Los valores de potencia dados son valores medios de 2 a 4
experimentos.

Resultados

30 El compuesto según el Ejemplo 1 relajaba la tráquea
aislada de cobaya en el mismo grado que la isoprenalina. El

1 valor de CE50 para el compuesto del Ejemplo 1 era de $2,04 \pm$
0,54 microgramos/ml. (valor medio \pm error típico medio, 8 ex-
perimentos) en los experimentos acumulados. La potencia del
5 compuesto era de 0,03 veces la de la adrenalina, y 0,04 veces
la de la terbutalina.

Las potencias de relajación de la tráquea de todos
los compuestos ensayados se dan en la Tabla IV.

C. Efecto estimulante del corazón

10 Los compuestos de la invención se sometieron tam-
bién a ensayo para determinar su efecto estimulante cardíaco.
Un efecto estimulante cardíaco intenso es un grave y no de-
seado efecto secundario en sustancias destinadas a uso en el
tratamiento de alergias, incluyendo el asma bronquial.

Estimulación de la contractilidad de la aurícula de
cobaya

15 Método: Se extirpó la aurícula izquierda del cora-
zón de cobaya de animales de ambos sexos (0,5 a 0,9 kg) y se
pusieron inmediatamente en suspensión en un baño de tejidos
de 100 ml con disolución de Krebs a 31°C, y se airearon con
20 95% de O₂ y 5% de CO₂. La preparación se estimuló por medio
de impulsos de un estimulador de Grass modelo 55 (frecuencia:
1 por segundo; duración: 1-5 miliseg.; voltaje: 1-5 V). La
tensión isométrica se registró. Los aumentos en la fuerza con-
tráctil se expresaron como tanto por ciento de la tensión tes-
25 tigo. Las disoluciones de ensayo se añadieron en forma de do-
sis únicas con lavados intermedios. Se calcularon los valores
de CE50 individuales (concentración que producen un aumento
de 50% de la tensión de reposo) y se hicieron a este nivel
las comparaciones de potencia con la terbutalina. Las cifras
30 de potencia dadas en la Tabla IV son valores medios de 2 ex-

1 perimentos.

Resultados

5 El compuesto según el Ejemplo 1 aumentaba la contractilidad de la aurícula izquierda de cobaya estimulada eléctricamente. El valor CE_{50} era de $2,70 \pm 0,10$ microgramos/ml (valor medio \pm error típico medio, 5 experimentos), y para la terbutalina era de $0,11 \pm 0,02$ microg./ml. La potencia del compuesto era de 0,04 veces la de la terbutalina. El efecto estimulante cardíaco del compuesto se bloqueaba con propanolol, 1 microg/ml.

10 El efecto estimulante de todos los compuestos ensayados con relación a la terbutalina se da en la Tabla IV.

Recopilación de los resultados de los ensayos farmacológicos

15 En la Tabla IV que sigue se recogen los resultados de los ensayos farmacológicos sobre el efecto antianafiláctico, el efecto broncoespasmodítico y el efecto de estímulo cardíaco. Todos los valores se dan como efectos relativos, usando como unidad el efecto de la terbutalina (1,0).

TABLA IV

20 Recopilación de los datos de los ensayos farmacológicos. El efecto de la sustancia de referencia, terbutalina, se ha tomado como valor 1,0, y el efecto de las sustancias ensayadas se da con relación a este efecto de la terbutalina.

25

30

Compuesto de ensayo de acuerdo con el Ejemplo n.º	Estructura	Inhibición del desprendimiento de histamina de pulmón de cobaya sensibilizado activamente	Inhibición de la reacción anafilactoidea en ratas	Relajación de la tráquea de cobaya	Estimulación de la aurícula de cobaya
Isoprenalina	<chem>Oc1ccc(O)cc1C(O)CNCC(C)C</chem>	2,0	10	18	1000
Terbutalina (referencia)	<chem>CC(C)CNC(O)c1ccc(O)cc1</chem>	1,0	1,0	1,0	1,0
Ejemplo 1	<chem>CC(C)CNC(O)c1ccc(O)cc1C(O)CNCC(C)C</chem>	1,0	1,0	0,04	0,03
Ejemplo 8	<chem>CC(C)CNC(O)c1ccc(O)cc1C(=O)OC(=O)c2ccc(O)c(O)c2</chem>	0,1	1,0	0,1	0,3
Ejemplo 2	<chem>CC(C)CNC(O)c1ccc(O)cc1C(O)CNCC(C)C</chem>	1,0	1,0	0,1	0,3

1

5

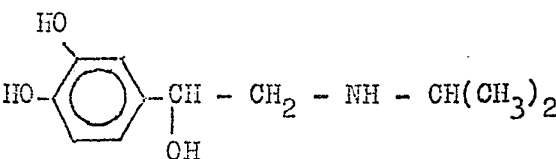
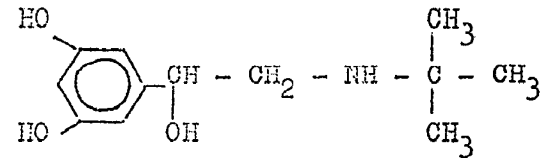
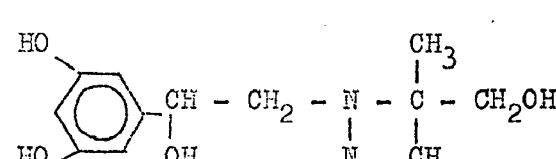
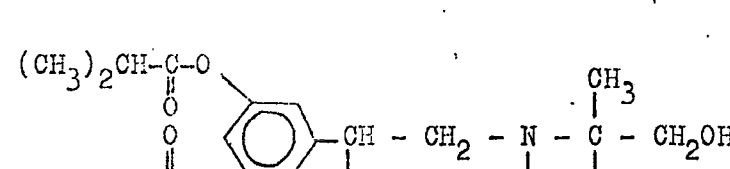
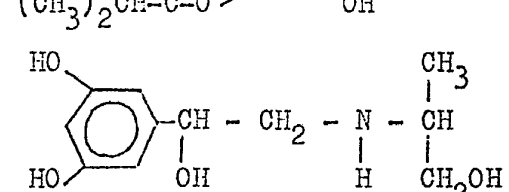
10

15

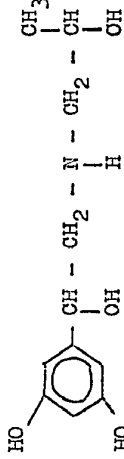
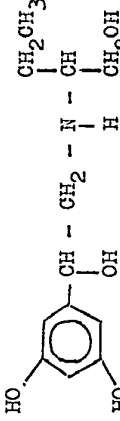
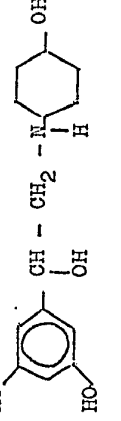
20

25

30

Compuesto de ensayo de acuerdo con el Ejemplo nº	Estructura	Inhibición del desprendimiento de histamina de pulmón de cobaya sensibilizado activamente
Isoprenalina	 <chem>Oc1ccc(O)c(c1)C(O)CCN(C)C</chem>	2,0
Terbutalina (referencia)	 <chem>Oc1ccc(O)c(c1)C(O)CCN(C)(C)C</chem>	1,0
Ejemplo 1	 <chem>Oc1ccc(O)c(c1)C(O)CCN(C)CO</chem>	1,0
Ejemplo 8	 <chem>CC(C)C(=O)Oc1c(O)c(O)c(C(O)CCN(C)CO)c1C(=O)OC(C)C</chem>	0,1
Ejemplo 2	 <chem>Oc1ccc(O)c(c1)C(O)CCN(C)CO</chem>	1,0

Inhibición del desprendimiento de histamina de pulmón de cobaya sensibilizado activamente	Inhibición de la reacción anafilactoide cutánea pasiva en ratas	Relajación de la tráquea de cobaya	Estimulación de la aurícula de cobaya
2,0	10	18	1000
1,0	1,0	1,0	1,0
1,0	1,0	0,04	0,03
0,1	1,0		
1,0	1,0	0,1	0,3

Compuesto de ensayo de acuerdo con el Ejemplo nº	Estructura	Inhibición del desprendimiento de histamina de pulmón de cobaya sensibilizado activamente	Inhibición de la reacción anafilatoide de ratas	Relajación de la tráquea de cobaya	Estimulación de la aurícula de cobaya
Ejemplo 4		1,0	0,03	0,003	0,01
Ejemplo 5		0,07	0,1	0,001	0,001
Ejemplo 3		0,07	0,01	0,001	0,000

Comentarios a los resultados de ensayo de la Tabla IV

IV

Las cifras de potencia dadas en la segunda columna de la Tabla IV son valores medios de 2-3 combinaciones de tejido pulmonar diferentes con 3-4 niveles de dosificación. El número de estudios para el compuesto según el Ejemplo 1 y para la terbutalina se dan en la Tabla I.

Compuesto de ensayo de acuerdo con el Ejemplo nº	Estructura	Inhibición del desprendimiento de histamina de pulmón de cobyaya sensibilizado activamente
Ejemplo 4		1,0
Ejemplo 5		0,07
Ejemplo 3		0,07

Comentarios a los resultados de ensayo de la Tabla IV

Las cifras de potencia dadas en la segunda columna de la Tabla IV son valores medios de 2-3 combinaciones de tejido pulmonar diferentes con 3-4 niveles de dosificación. El número de estudios para el compuesto según el Ejemplo 1 y para la terbutalina se dan en la Tabla I.

Inhibición del desprendimiento de histamina de pulmón de cobaya sensibilizado activamente	Inhibición de la reacción anafilactoide cutánea pasiva en ratas	Relajación de la tráquea de cobaya	Estimulación de la aurícula de cobaya
1,0	0,03	0,003	0,01
0,07	0,1	0,001	0,001
0,07	0,01	0,001	0,000

1 Se ve en la Tabla IV que los compuestos de la invención
ensayados inhibían el desprendimiento de histamina, inducido
por antígenos, del pulmón de cobaya desmenuzado y la apari-
ción de reacciones anafilactoides en la piel de la rata. Las
5 concentraciones de terbutalina necesarias para la relajación
de la tráquea y la inhibición del desprendimiento de histami-
na eran aproximadamente iguales. Con isoprenalina se encontró
la misma relación entre la relajación de la tráquea y la inhi-
bición del desprendimiento de histamina. La terbutalina, sin
10 embargo, mostró una relación mucho más favorablemente entre
los efectos antialérgicos y la estimulación del músculo car-
díaco que la isoprenalina (cocientes, 1 para la terbutalina
y 0,2 para la isoprenalina).

 El compuesto preferido de la invención, es decir el sul-
15 fato de 1-(3,5-dihidrofénil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxietil)
amino]etanol del Ejemplo 1, y los compuestos relacionados,
tienen un perfil de acción distinto a los de la terbutalina
y la isoprenalina, es decir muestran efectos antialérgicos a
concentraciones a las que tienen muy poco efecto relajador
20 de la tráquea. El compuesto del Ejemplo 1 inhibe el despren-
dimiento anafiláctico de histamina del pulmón de cobaya y la
reacción anafilactoide de la piel en la rata a las mismas
concentraciones que la terbutalina, mientras que su potencia
en la tráquea de cobaya es sólo de 0,04 veces la de la ter-
25 butalina, lo que significa que el cociente entre los efectos
antialérgicos y la relajación de la tráquea es de 25. La po-
tencia del compuesto del Ejemplo 1 sobre la preparación de
la aurícula era de 0,03 veces la de la terbutalina; es decir,
tiene la misma relación favorable que la terbutalina entre la
30 relajación de la tráquea y la estimulación de la aurícula. El

1 efecto se bloqueó con propanolol, lo que indica que es un
agente β -estimulante. Como se ve en la Tabla II, el com-
puesto del Ejemplo 1 inhibía también a los agentes contrac-
tores musculares no histamínicos que se desprenden del pul-
5 món en la anafilaxis.

Así pues, los compuestos de la invención muestran
efectos antialérgicos selectivos a intervalos de dosificación
en los que su efecto sobre los bronquios y el corazón es des-
preciable.

10 C. Toxicidad

La toxicidad aguda (DL50, dosis letal media), del
sulfato de 1-(3,5-dihidroxifenil)-2-[(1,1-dimetil-2-hidroxi-
15 til)amino]etanol se determinó por medio de ensayos estándar
en ratones (machos, NMRI, 25 g). Se encontró que, por admi-
nistración intravenosa, la DL50 era de 110 ± 5 mg/kg de peso
corporal, y por administración subcutánea la DL50 era de 400
 ± 18 mg/kg. de peso corporal.

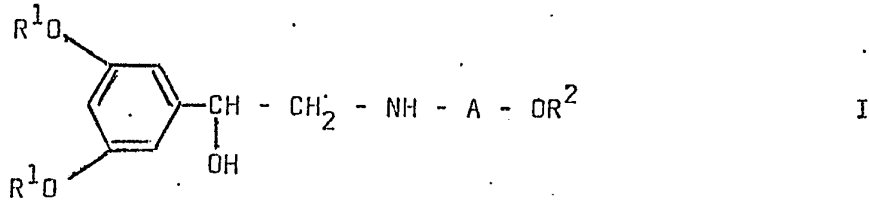
20 REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años son los que se recogen
30 en las reivindicaciones siguientes:

1

1a.- Un método de preparación de compuestos antialérgicos de fórmula:

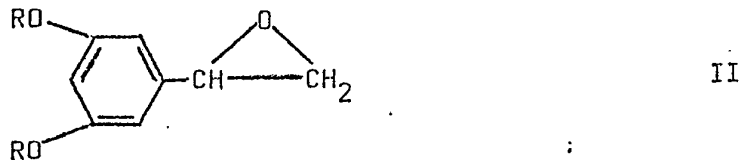
5



10

y sus sales fisiológicamente aceptables, siendo R¹ y R² iguales o diferentes, y estando seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, grupos acilo alifáticos que tienen de 1 a 5 átomos de carbono, benzoilo, y fenilacetilo, y donde A está seleccionado del grupo que consta de grupos alcoholeno rectos y ramificados que contienen de 3 a 6 átomos de carbono, y grupos cicloalcoholeno que contienen de 4 a 6 átomos de carbono, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

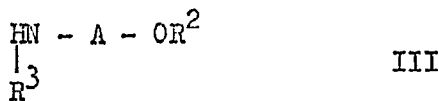
15



20

donde R es un hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, tal como un grupo alcoholo o acilo alifático de no más de 5 átomos de carbono, un grupo aralcoholo mono- o bicíclico de no más de 11 átomos de carbono, tal como bencilo o naftilmetilo, o un grupo benzoilo o un grupo fenilacetilo, con un compuesto de fórmula

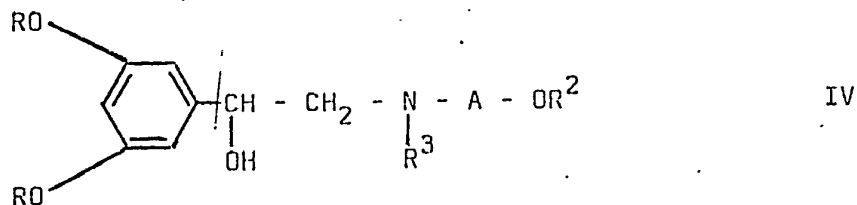
25



30

donde R² es hidrógeno, un grupo acilo alifático que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo benzoilo o fenilacetilo;

1 R^3 es hidrógeno o un grupo protector de N tal como bencilo,
 y donde A es un grupo alcohileno de cadena recta o ramifica
 da que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloal
 cohileno que tiene de 4 a 6 átomos de carbono, para la for
 5 mación de un compuesto de fórmula



10

y eliminar después, si es necesario, los grupos protecto-
 res R y R^3 ; después de lo cual, si se desea, se convierte
 el compuesto de fórmula I así obtenido en una sal fisioló-
 gicamente aceptable, y/o se resuelve en sus isómeros ópti-
 15 cos.

15

2ª.- Un método de preparación de compuestos antia-
 lérgicos.

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

20

Esta Memoria consta de TREINTA Y NUEVE hojas escri-
 tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15. SE. 1977

P.A.

25

Alberto de Elizaburu
 Por Poder,

/30

13097

VAL