

DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL  
 REGISTRO ESPAÑA



A1	DATOS DE PRIORIDAD			(12) PATENTE DE INVENCION
	(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS	(21) NUMERO DE SOLICITUD
	722.630	12-4-85	US	553.805
				(22) FECHA DE PRESENTACION
				9-4-86

(71) SOLICITANTE(S) GOODYEAR AEROSPACE CORPORATION	NACIONALIDAD Norteamericana
DOMICILIO 1210 Massillon Road, Akron, Ohio, 44315-0001, EE.UU.	

(72) INVENTOR(ES) Paul E. Liggett
--------------------------------------

(73) TITULAR(ES)
------------------

(11) N.º DE PUBLICACION	(45) FECHA DE PUBLICACION	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRÁFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
(51) Int. Cl. 4 C 08 6 18/28'			
(54) TITULO "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN POLIURETANO"			

(57) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)

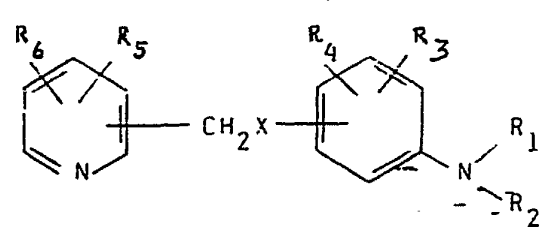
Un método para preparar un poliuretano adecuado para revestir depósitos de combustible, teniendo dicho poliuretano buena resistencia al combustible y resistencia a la hidrólisis mejorada, utilizando una cetimina de una diamina alifática como agente de curado en un sistema de tres componentes compuesto de una solución de prepolímero, una solución de cemento y una solución de agente de curado.

1 La presente invención se refiere a un compuesto,  
 hasta ahora desconocido, útil para la terapia humana y vete-  
 rinaria, a las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,  
 a los derivados biorreversibles del mismo, a los métodos para  
 5 producir dichos nuevos compuestos, a las composiciones far-  
 macéuticas que contengan los nuevos compuestos, a las unida-  
 desde dosificación de las composiciones, y a los métodos -  
 para tratar a los pacientes utilizando dichas composiciones y  
 unidades de dosificación.

10 Recientemente se ha descubierto que los leukotrie-  
 nes , que se forman a través de la vía de 5-lipoxigenasa del  
 metabolismo del ácido araquidónico, están implicados en una  
 variedad de funciones patofisiológicas tales como broncocons-  
 tricción, exudación de plasma, espasmos de arteria coronaria,  
 15 quemotaxis de leucocitos y degranulación neutrofílica (para -  
 revisión, ver J.L. Marx, Science 215 (1982), págs. 1380-83) .  
 Por lo tanto es de considerable interés desarrollar compues-  
 tos que inhiban las 5-lipoxigenasas, y por lo tanto la produc-  
 ción de leukotrienes. Sorprendentemente ha resultado que los  
 20 presentes compuestos presentan un efecto inhibitorio notable  
 de las lipoxigenasas, tal como se tratará más adelante. Los  
 presentes compuestos tienen la fórmula I

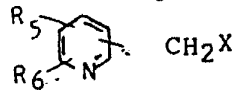
25

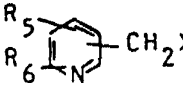
I



30

1 en cuya fórmula I, X significa O, S,  $\text{S}^{\text{O}}$  ó  $\text{S}^{\text{O}_2}$ ;  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  que  
 pueden ser iguales ó diferentes, significan hidrógeno, simple  
 ó ramificado, saturado ó no saturado,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alquilo, arilo, no  
 sustituido ó sustituido, ó ar- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alquilo, arilo, siendo -  
 5 ar fenilo no sustituido ó sustituido, efectuándose la ante-  
 rior substitucion con uno ó mas de los siguientes substituyen-  
 tes: halógeno, pseudohalógeno, tal como trifluorometilo, ciano ,  
 nitro, amino, carboxi, hidroxí, alquilo, alcoxi;  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  y  
 $\text{R}_6$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno ,  
 10 pseudohalógeno, ciano, nitro, amino, carboxi, hidroxí, alquilo,  
 alcoxi; ó  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  forman un anillo aromático, soldado al ani--  
 llo de piridilo, y cuyo anillo aromático puede estar substitui-  
 do con uno ó más de los siguientes: halógeno, pseudohalógeno ,  
 tal como trifluorometilo, ciano, nitro, amino, carboxi, hidro-  
 15 xi, alquilo, alcoxi; siempre y cuando  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  no puedan ser  
 al mismo tiempo hidrógeno, y siempre y cuando que si  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$   
 son ambos a la vez cloro, y  $\text{R}_1$  es hidrógeno, entonces  $\text{R}_2$  no -  
 puede ser n-propilo.

Entre los compuestos preferidos objeto de la inven-  
 20 ción se encuentran los compuestos en los cuales  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  de la  
 fórmula I, forman un anillo aromático soldado al anillo de pi-  
 ridina, es decir compuestos que contengan un anillo de quinoli-  
 na ó un anillo de isoquinolina, prefiriéndose además que es-  
 tos compuestos tengan las funciones  $-\text{NR}_1\text{R}_2$  y   $\text{CH}_2\text{X}$   
 25 de la fórmula I, situados en posición meta uno respecto a otro.

Entre los compuestos que tienen estas características tienen  
 especial valor aquellos compuestos objeto de la invención en  
 los cuales X según fórmula I sea oxígeno, y en los cuales -  
  $\text{CH}_2\text{X}$  de la fórmula I sea un radical de 2-quinolilmetoxi  
 30 y donde  $\text{R}_1$  de la fórmula I sea hidrógeno; sin embargo estos

1 ejemplos no se consideran limitadores para la invención.

Las sales actuales de los compuestos de la fórmula I pueden formarse con ácidos orgánicos ó inorgánicos farmacéu-  
ticamente aceptables tales como el ácido clorhídrico, bromhí-  
5 drico y yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido ni-  
trico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido  
fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, áci-  
do tartárico y ácido maleico, sin que estos ejemplos se consi-  
deren limitadores para la invención.

10 En algunos casos puede resultar ventajoso prepa-  
rar unos derivados biorreversibles adecuados de los compuestos  
objeto de la invención, es decir preparar las llamadas pro-  
drogas, preferentemente derivados, cuyas propiedades físico-  
químicas conduzcan a mejorar la solubilidad, al pH fisiológi-  
co, y/o a la absorción del compuesto en cuestión.

15 Tales derivados son por ejemplo los ésteres del  
n-hidroximetilo, derivados de los compuestos objeto de la in-  
vención, preparándose tales compuestos por reacción de la fun-  
ción amina secundaria de los compuestos objeto de la inven-  
20 ción, con formaldehído, (1,2,3,4), seguidos de reacción con un  
compuesto ácido adecuado ó con unos derivados activados de ta-  
les compuestos, por ejemplo con bisulfito (5), N,N-dimetilgli-  
cina, N,N-diethyl- $\beta$ -alanina ó ácido fosfórico (6), pero tam-  
bién pueden utilizarse otros ácidos adecuados que formen deri-  
25 vados biorreversibles que tengan unas propiedades físico-quí-  
micas deseadas.

Estos ejemplos no deben considerarse como limita-  
dores de la invención, pudiendo utilizarse también otros méto-  
dos adecuados para mejorar las características físico-químicas  
30 y la solubilidad de los compuestos en cuestión. Los metaboli-

1    tos del ácido araquidónico incluyen las prostaglandinas y  
leukotrienos. Estos dos grupos de metabolitos son importan-  
tes en la patofisiología de las reacciones inflamatorias y  
alérgicas. Se conocen numerosos inhibidores de la síntesis  
5    de la prostaglandina, y se están utilizando como agentes --  
antiinflamatorios (7), pero en la actualidad se conocen po-  
cos inhibidores de la síntesis de los leukotrienos, y gene-  
ralmente no son clínicamente aceptables. El primer paso en  
la síntesis bioquímica de todos los leukotrienos es la per-  
10   oxidación en el átomo 5-carbono del ácido araquidónico. Es-  
ta reacción se cataliza por la enzima 5-lipoxigenasa, que  
está presente principalmente en los leucocitos. El leukó--  
trieno B<sub>4</sub> es uno de los quimioattractivos más potentes de -

- 
- 15    (1) R.G. Kallen and W.P. Jencks, J. Biol..Chem., 241,5864,  
      (1966)
- (2) C.J. Martin and M.a. Marini, J. Biol..Che., 242, 5736,  
      (1967)
- (3) M. Levy and D.E. Silberman, J. Biol. Chem, 118 , 723  
20    (1937).
- (4) S. Lewin and D.A. Humphany, J. Chem. Soc. B., 1966,210,  
      (5) B.C. Jain, B.H. Iyer, and P.C. Guha (Indian Inst. Sci.,  
      (Bangalore) . Science and Culture II, 568-9 (1946).
- (6) S.A. Varia, S. Schuller, K.B. Sloan and V.J. Stella, J  
25    Pharm. Sci., 73 (8) ,1068-1073(1985) and following papers.
- (7) R.J. Flower, S. Moncada and J.R. Vane, in The Pharmacolo-  
      gical Basis of Therapeutics (Ed. A.G. Gilman, L.S. Good-  
      mann and A. Gilman), p. 682-728, MacMillan, New York  
      (1980)

1 leucocitos polimorfonucleares, y al mismo tiempo da lugar a  
la agregación y degranulación de estas células inflamatorias.  
Por lo tanto es una potente hormona pro-inflamatoria. El leu-  
kotrieno  $C_4$ ,  $D_4$  y  $E_4$  comprenden juntos el agente conocido  
5 previamente como "substancia de anafilaxis de reacción lenta"  
(SRS-A), que es tres órdenes de magnitud más potente que la -  
histamina para provocar la broncoconstricción, y también re-  
gula a nivel microvascular la contractibilidad y permeabili--  
dad suave de los músculos. Por lo tanto es un mediador de las  
10 reacciones asmáticas, alérgicas e inflamatorias.

La inhibición de la 5-lipoxigenasa conduce por -  
tanto a una disminución en la formación de todos estos media  
dores inflamatorios y alérgicos. Esto tiene unas implicaciones  
clínicas muy importantes, ya que los inhibidores específicos  
15 de 5-lipoxigenasa son de potencial interés en la terapia del  
asma, alergias, artritis reumática, arterioesclerosis, psoria-  
sis y otras enfermedades de la piel proliferativas, colitis ul  
cerativa y otras situaciones inflamatorias crónicas, vasoespas  
mos asociados con angina pectoris, etc. La identificación de -  
20 los inhibidores específicos de la 5-lipoxigenasa constituye -  
por tanto un nuevo enfoque con implicaciones muy amplias para  
el tratamiento de una diversidad de perturbaciones clínicas.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos  
presentes han demostrado sorprendentemente que ejercen tal in-  
25 hibición específica de la 5-lipoxigenasa.

---

(1) M.A. Bray, A.W. Ford-Hutchinson and M.J.H. Smith, in  
SRS-A and Leukotrienes (Ed. P.J. Piper), p. 253, Wiley,  
New Yor (1981)

1 La actividad biológica de los compuestos presentes se determi-  
nó tanto in vitro e in vivo. Para estimar la actividad de la  
5-lipoxigenasa in vitro se utilizó el método siguiente: se re-  
cogieron células peritoneales de rata mediante inyección i.p.-  
5 de 10 ml de una solución salina equilibrada de Hank (GIBCO), -  
cat. núm. 4025, USA), conteniendo 12,5  $\mu$ /ml de heparina sódica  
(Leo, Dinamarca), en ratas anestesiadas. La suspensión de célu-  
las resultante, que contenía principalmente macrófagos, se tras-  
vasó a un tubo de ensayo y se lavó dos veces por centrifugado  
10 (200 g , 10 min), y se volvió a suspender en una solución sali-  
na equilibrada de Hank, que contenía 0,5 % de albúmina de sue-  
ro bobino (Sigma Chem. Co., USA). Finalmente las células proce-  
dentes de 6 ratas se volvieron a suspender en una solución sa-  
lina equilibrada de Hank, que contenía 5  $\mu$ Ci ( $1-^{14}$ C) de ácido  
15 araquidónico (The Radiochemical Centre, Amersham, U.K), y se  
incubó durante 90 a 30°C. Esto dió lugar al marcado de los  
fosfolípidos de la membrana celular, ya que en la posición 2  
de la mitad de glicerol se incorporó ácido araquidónico radio-  
activo. A continuación se eliminó el exceso de ácido araquidó-  
20 nico, lavando las células dos veces tal como se ha descrito -  
anteriormene Por último las células se volvieron a suspender  
en la misma solución, a razón de  $10^7$  células/ml. 475  $\mu$ l de la  
suspensión celular se pre-incubó a 37°C durante 5 minutos, bien  
con 5  $\mu$ l DMSO (tubo de control), ó 5  $\mu$ l de una solución de -  
25 droga en DMSO. A continuación se añadió una mezcla en volúme-  
nes iguales del ionóforo de calcio A 23187,  $10^{-4}$  M en etanol  
(Calbiochem, USA), y 0,4 M  $\text{CaCl}_2$  en agua. La concentrción fi-  
nal de A 23187 fué por tanto de  $2 \times 10^{-6}$  M, y la de  $\text{Ca}^{++}$  de 8mM.  
Después de 5 (cinco) minutos de incubación, se pasaron los -  
30 tubos a un baño de hielo y se centrifugaron durante 10 minutos

1 a 3.000 g (4°C). Se contó una parte alícuota del sobrenadante  
mediante espectrometría de destellos líquidos, con el fin de  
calcular la emisión radioactiva total inducida por el A 23187  
en presencia de las drogas. La disminución en emisión radioac  
5 tiva se consideró como indicación de inhibición A<sub>2</sub> de la fos-  
folipasa. Entonces se extrajo el sobrenadante dos veces con -  
acetato de etilo (2 ml), ajustado a un pH 3 mediante 1 N HCl,  
y se extrajo de nuevo con 2 x 2 ml de acetato de etilo. Los  
extractos combinados se evaporaron a la sequedad in vacuo, se  
10 volvió a disolver el residuo en un pequeño volumen de metanol,  
y por medio de un Desage Autospotter<sup>TM</sup> se aplicó a una pla-  
ca de capa delgada recubierta de gel de sílice, dotada de una zo-  
na de concentración polar (Merck Art. 11798, Darmstadt, RFA).  
Las placas se revelaron en la capa orgánica de la mezcla de  
15 disolvente, acetato de etilo/ ácido acético/isooctano/agua (55:  
10:25:50). Los puntos radioactivos se detectaron por autorra-  
diografía (AGFA-GEVAERT, película para rayos X Ostray-RPI, Bél-  
gica) y los cambios inducidos por las drogas en la configura--  
ción metabólica del ácido araquidónico se cuantificaron median  
20 te un densitómetro laser (LKB, Ultrosan<sup>TM</sup> 2202, Bromma, Sue-  
cia), en combinación con un ordenador integrador (SP 4100, -  
Spectra-Physics, San José, Ca., USA).

Estas células produjeron unas cantidades mensura--  
bles de 6-prostaglandina F<sub>1α</sub>, radioactiva, tromboxano B<sub>2</sub>, pros-  
25 taglandina D<sub>2</sub>, ácido hidroxihaptadecatrienoico (HHT) (todos ellos  
productos de ciclo oxigenasa), ácido 5-hidroxieicosatetraenoico  
(5-HETE) y leukotrieno B<sub>4</sub> (ambos productos de 5-lipoxigenasa).

Cuando se añadió, a la mezcla de reacción antes des-  
crita, OT 3447 (ejemplo 2C), a unas concentraciones finales de  
30 10<sup>-6</sup> M y superiores, se produjo una disminución importante y

1 específica en la producción de leukotrienos  $B_4$  y 5-HETE. Al  
mismo tiempo no se vió afectada la síntesis de los produc--  
tos de ciclooxigenasa HHT, prostaglandina  $D_2$  y tromboxano  $B_2$   
y 6-quetoprostaglandina  $F_{1\alpha}$  , y se aceleró la síntesis de  
5 6-quetoprostaglandina  $F_{1\alpha}$  , el metabolito estable de la -  
prostaciclina. Esta forma de actividad de la droga indica -  
una inhibición verdaderamente específica de 5-lipoxigenasa.

Para evaluar efecto de la administración oral  
o parenteral de los compuestos a la emisión de leukotrienos  
10 en animales de experimentación, se utilizaron dos métodos -  
in vivo. En el primer método , se inyectó ionóforo de calcio  
A 23187 en la cavidad peritoneal de ratas adrenalectomizadas  
y anestesiadas. Cinco minutos después se lavó la cavidad, y  
se extrajeron los leukotrienos con etanol, y se volvieron a -  
15 disolver en agua en un líquido tampón. La cantidad de leuko-  
trieno  $D_4$  emitida en respuesta al A 23187 se determinó me-  
diante ensayo biológico, utilizando como indicador la contrac-  
ción de una banda de ileo aislada de cobaya. El leukotrieno  
 $C_4$  y  $B_4$  se midieron por medio de ensayos de radioinmunología  
20 comerciales (New England Nuclear, Dreieich, Alemania Occiden-  
tal, y The Radiochemical Centre, Amersham, GB, respectivamen-  
te). En los tres ensayos se observó una inhibición importante  
de formación de leukotrieno, después de la formación de OT -  
3447 (Ejemplo 2C), antes de la inyección intraperitoneal de  
25 A 23187.

El otro método se utilizó para medir una consecuen-  
cia fisiológica de la emisión de leukotrieno en los pulmones, un  
ataque asmático. Se anestesiaron cobayas hipersensibles a la  
ovalbúmina, y se ventilaron mecánicamente con un volumen de  
30 aire constante ad modum Konzett-Rössler. Los animales se so-

1 metieron a un tratamiento previo con mepiramina, indometazina y propanolol, con el fin de evitar interferencias con la producción endógena de histamina, prostaglandinas y mecanismos beta-adrenérgicos, respectivamente. Entonces se acti  
5 varon con una inyección intravenosa de ovalbúmina, midiéndose el incremento de resistencia en las vías respiratorias, por el exceso respiratorio. El tratamiento previo de los anima  
les con OT 3447 (Ejemplo 2C), redujo de forma importante la reacción asmática, indicando un efecto clínico beneficioso de  
10 inhibición de la emisión de leukotrieno endógeno, gracias a la administración de estos compuestos.

El antagonismo de los efectos debidos al leukotrieno a nivel receptor, además de sumarse a la inhibición de la síntesis de leukotrieno, constituye un modo adicional de ac-  
15 ción de alguno de los compuestos presentes. Es obvio que este mecanismo dual es de gran interés potencial para prevenir las reacciones debidas al leukotrieno.

Los antagonistas al leukotrieno se pueden identificar observando las contracciones producidas en preparados  
20 de bandas de ileo de cobaya, suspendidas en soluciones tampón fisiológicas, mediante la adición de leukotrieno  $D_4$  puro. Si las bandas de ileo se conectan a un transductor isotónico, y  
las contracciones se registran de forma continua en un regis  
trador de canales múltiples. Antes de añadir el leukotrieno  
25  $D_4$ , se añaden a la solución tampón atropina e indometazina, con el fin de bloquear cualquier efecto contráctil coli  
nérgico ó debido a la prostaglandina.

Los compuestos de ensayo a estudiar con respecto al antagonismo al leukotrieno, se disuelven en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añaden al baño orgánico 2 minutos antes de  
30

1 añadir el leukotrieno  $D_4$  a  $10^{-9}$  A (concentración final), siendo la concentración final de DMSO de 0,1 %, que es una concentración de la cual puede demostrarse que no afecta a la respuesta del ileo al leukotrieno  $D_4$ . Los compuestos de ensayo se  
5 pueden añadir con concentraciones diversas, comenzando a menudo con  $10^{-6}$  M, y disminuyendo entonces la concentración en caso de antagonismo.

Cuando se añadieron los compuestos objeto de la presente invención al preparado de ileo, antes de añadir leukotrieno  $D_4$ , se produjo una inhibición importante en la contracción específica inducida por leukotrieno  $D_4$ . En varios casos - esta inhibición se produjo a concentraciones en la gama submicro-molar, p.e. véase Ejemplos 39 , 11 (parte A), 11 (parte C), 18, 23, 22 y 78 (parte C).

15 Por otra parte, las contracciones inducidas con histamina a  $10^{-6}$  M no seguirán inhibidas por estos compuestos, incluso a concentraciones micromolares.

Los productos formados por la enzima responsable del primer paso en la síntesis del leukotrieno, la 5-lipoxigenasa, que es probablemente la enzima que constituye la meta de los compuestos de la presente invención, juegan un papel como mediadores en la degranulación de las células cebadas. Uno de los efectos de la degranulación de las células cebadas es la emisión de histamina. Por lo tanto los inhibidores de 5-lipoxigenasa pueden suprimir la emisión de histamina de las células cebadas.

Con el fin de investigar esta posibilidad, se estudiaron células obtenidas de lavados de la cavidad peritoneal de ratas. Estos lavados peritoneales contienen principalmente  
30 macrófagos y células cebadas. Las células cebadas se sensibiliz

1 zaron pasivamente con anticuerpos IgE de la ovalbúmina, y  
 a continuación se estimularon con el antígeno, ovalbúmina,  
 para inducir la emisión de histamina. Alternativamente, -  
 las células cebadas no sensibilizadas se expusieron a un -  
 5 ionóforo, compuesto 48/80\*, que induce la emisión de hista-  
 mina con independencia de los mecanismos inmunológicos. La  
 histamina emitida al medio después de la degranulación de -  
 las células cebadas peritoneales, se midió por un método -  
 fluorométrico.

10 Varios de los compuestos objeto de la presente  
 invención inhibieron la emisión de histamina de las células  
 cebadas (Ver cuadro I siguiente).

15 Cuadro I : Efecto de los compuestos objeto de la invención  
 sobre la emisión de histamina en células cebadas  
 peritoneales de rata.

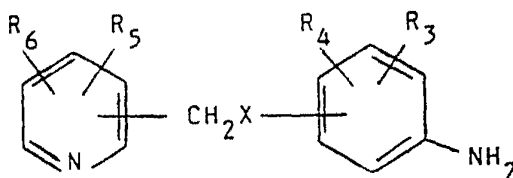
Compuesto <sup>a</sup> según	Inhibición (%) de emisión de his- tamina, inducida por	
	Antígeno	Cp 48/80
20 Ex. 10, parte C	51	19
Ex. 39	100	95
Ex. 38	91	85
Ex. 22	100	75
Ex. 68	45	17
25 Ex. 78, parte C	96	95
Ex. 79, parte C	100	95
Ex. 70	100	45
Ex. 77	100	92
Ex. 66	100	65

a.: Los compuestos se estudiaron con concentraciones 10  $\mu$ M.

30 \*)El producto de condensación de N-metil-p-metoxifenetil-  
 amina con formaldehído).

1                   Hubo una tendencia a una inhibición más intensa  
 de antígeno, que la emisión de histamina inducida por cp.  
 48/80, de acuerdo con el papel postulado para los produc--  
 tos de 5-lipoxigenasa en la degranulación de células ceba-  
 5                   das, debida a causas inmunológicas. La presente observación  
 demuestra además la eficacia de los compuestos objeto de la  
 invención, para suprimir las reacciones anafilácticas.

La presente invención se refiere también a un -  
 método para producir los siguientes compuestos. En una rea-  
 10                   lización, se hace reaccionar una amina de fórmula II



II

15

en la cual  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y X tienen los significados ante-  
 riores, con un compuesto de fórmula III

20

 $R_2$  Y

III

donde  $R_2$  tiene el significado anterior, con excepción del  
 hidrógeno e Y es capaz de formar un "grupo de buena salida",  
 25                   significando por tanto Y, p.e. un átomo halógeno, tal como -  
 cloro, bromo ó yodo, ó un grupo alquil-o arilsulfonilóxido,  
 pero también pueden utilizarse otros grupos salientes tales  
 como un grupo alquilsulfato, un grupo clorosulfonilóxido, un  
 grupo alquilsulfito, un grupo mono-ó dialquilsulfato ó un -  
 30                   grupo nitrato, para formar un compuesto de la fórmula I en

1 la cual R<sub>1</sub> signifique hidrógeno.

La reacción se lleva a cabo sobre un disolvente orgánico inerte adecuado, tal como metanol, etanol, dimetilformuro ó triamida fosfórica hexametílica, pero también -  
5 pueden utilizarse otros disolventes; la reacción se lleva a cabo a una temperatura aproximadamente igual o superior a - la temperatura ambiente hasta punto de ebullición del disolvente utilizado. Sin embargo en algunos casos puede ser con-  
10 veniente enfriar la mezcla de reacción por debajo de la temperatura ambiente según la naturaleza del compuesto de la fórmula III que se haya utilizado. La reacción también se - lleva a cabo convenientemente en presencia de una base orgánica, tal como piridina, trietilamina, metanolato de sodio ó etanolato de sodio, o en presencia de una base inorgánica  
15 adecuada, tal como un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino ó un carbonato hidrogenado de metal alcalino, pero también pueden utilizarse otras bases. Los - productos crudos de la reacción de la fórmula I se recogen por filtrado, si conviene, después de diluirlos con p.e. agua,  
20 o se extraen de la mezcla de reacción con un disolvente adecuado, tal como éter dietílico, acetato de etilo, diclorometano ó cloroformo. Los productos se purifican, p.e. por recristalización ó por cromatografía, si conviene, después de convertirlos en sales, con ácidos orgánicos o inorgánicos -  
25 adecuados, tal como se han definido anteriormente.

En otra realización, se convierte mediante alquilación reductiva una amina de la fórmula II en un compuesto de la fórmula I, donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno, p.e. mediante reacción con un compuesto de carbonilo de la fórmula IV



(IV)

Donde  $R_7$ ,  $R_8$  y la función carbonilo juntas son capaces de formar un sustituyente  $R_2$  con el significado anterior, se  
 5 guido de hidrogenación en presencia de un catalizador ade-  
cuado, ó por reducción, p.e. con un boro-hidruro de metal  
alcalino. La hidrogenación ó la reducción pueden llevarse  
a cabo, si conviene, simultáneamente con la reacción con -  
el compuesto carbonilo, es decir sin aislar el producto in  
 10 termedio, la llamada base de Schiff.

La reacción se efectúa en un disolvente orgá-  
 nico inerte adecuado, tal como metanol ó etanol, pero tam-  
 bién pueden utilizarse otros disolventes. La reacción se lle-  
 va a cabo preferentemente a temperatura ambiente , pero en -  
 15 algunos casos es conveniente enfriar la mezcla de reacción  
 por debajo de la temperatura ambiente, ó calentar la mezcla -  
 de reacción por encima de la temperatura ambiente, hasta el  
 punto de ebullición del disolvente utilizado, según la natu-  
 raleza de los reactivos de las fórmulas II y IV que se hayan  
 20 utilizado. El aislamiento y purificación de los productos -  
 puede llevarse a cabo en la forma antes descrita.

Si se desea obtener un compuesto de la fórmula  
 I, donde  $R_1$  sea distinto al hidrógeno, entonces los compues-  
 tos anteriores de la fórmula I en la cual  $R_1$  signifique hi-  
 25 drógeno, se pueden aquilatar más, haciéndolos reaccionar con  
 un compuesto de la fórmula V



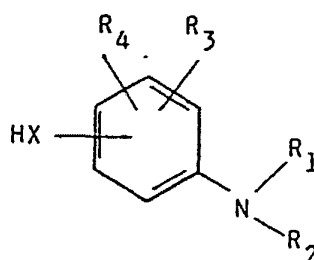
donde  $R_1$  e Y tienen los significados anteriores, con la sal-  
 30 vedad de que  $R_1$  no puede ser hidrógeno. Los disolventes y con

1    diciones de reacción utilizados son preferentemente tal como se han descrito anteriormente.

La introducción de los substituyentes  $R_1$  y  $R_2$  se puede llevar a cabo simultáneamente, p.e. cuando  $R_1 = R_2$ , pero también cuando  $R_1$  y  $R_2$  son diferentes, la reacción se puede efectuar sin aislamiento del monoalquilatado intermedio.

En otra realización, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VII

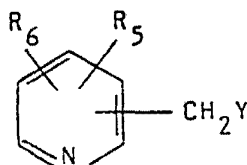
10



VII

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados anteriores, y X significa oxígeno ó azufre, con un compuesto de la fórmula VIII

15



VIII

20

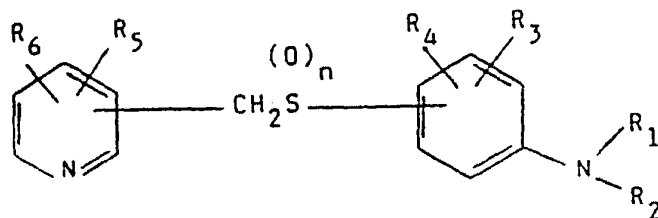
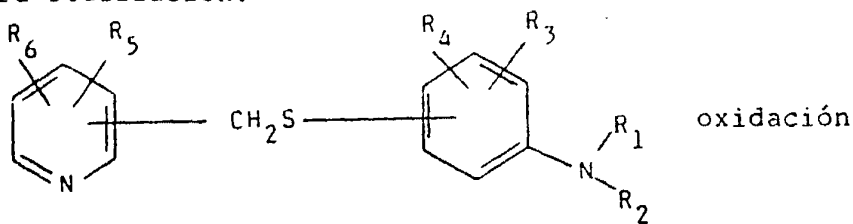
donde  $R_5$ ,  $R_6$  e Y tienen los significados anteriores, con el fin de formar así el compuesto deseado de la fórmula I.

Los disolventes y las condiciones de reacción utilizadas serán convenientemente tal como se han descrito anteriormente para la alquilación de las aminas de la fórmula II, pero también pueden utilizarse otros disolventes y/u otras condiciones de reacción, según la naturaleza de los compuestos de las fórmulas VII y VIII que se hagan reaccionar.

30

En el siguiente esquema de reacción se describe

1 otra realización:



10 donde n significa 1 ó 2, y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  tienen los significados anteriores.

15 Si  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ó  $R_6$  son o contienen -  
 sustituyentes que puedan reaccionar en las condiciones  
 antes mencionadas, entonces esos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  ó  $R_6$   
 se protegen en la forma usual antes de la reacción, y se  
 desprotegen después.

20 Los presentes compuestos están previstos para  
 ser utilizados en composiciones farmacéuticas que sean  
 útiles para el tratamiento del asma, alergia, artritis -  
 reumática, arterioesclerosis, psoriasis y otras enfermeda  
 des de la piel proliferativas, colitis ulcerosa y otras -  
 situaciones inflamatorias, vasoespasmos, etc.

25 La cantidad requerida de un compuesto de la -  
 fórmula (I) (denominado en lo sucesivo como ingrediente -  
 activo) para efectos terapéuticos, variará por supuesto ,  
 tanto según el compuesto en particular, la vía de adminis  
 tración y el mamífero que se esté tratando. Una dosis con  
 veniente de un compuesto de la formula (I) para un mamífe  
 ro que padezca, p.e. de una situación inflamatoria tal como  
 se ha definido aquí anteriormente, es de 0,5 a 100 mg por  
 30 kg de peso , siendo la dosis preferida de 0,5 a 0,50 mg/

1 kg de peso del mamífero, p.e. de 5 a 25 mg/kg; administra-  
da una ó varias veces al día.

En el caso del tratamiento ó profilaxis de con-  
diciones inflamatorias de las vías respiratorias, una do-  
5 sis antiasmática adecuada de un compuesto de la fórmula -  
(I) es de 1 µg a 50 mg de compuesto por kg de peso, sien-  
do la dosis preferida de 1 µg a 10 mg/kg de peso del mamí-  
fero, p.e. de 1 µg a 5 mg/kg.

Mientras es posible que un ingrediente activo  
10 se administre aislado como producto químico bruto, resulta  
preferible presentarlo como formulación farmacéutica. El -  
ingrediente activo comprende convenientemente de 0,1 % a  
100 % en peso de la formulación. Las unidades de dosifica-  
ción de una formulación contienen convenientemente entre -  
15 0,1 mg y 1 g del ingrediente activo. Para aplicación tópi-  
ca, el ingrediente activo comprende preferentemente de 1 %  
a 2 % en peso de la formulación, pero el ingrediente acti-  
vo puede comprender hasta 10 % en peso. Las formulaciones  
adecuadas para administración nasal ó bucal (formulacio-  
20 nes dosificadoras de polvo autopropulsantes descritas a -  
continuación), pueden comprender de 0,1 a 20% en peso, p.e.  
aproximadamente 2 % en peso de ingrediente activo.

Mediante el término "unidad de dosificación",  
se quiere significar una dosis unitaria, es decir única ,  
25 que sea capaz de poderse administrar a un paciente, y que  
se pueda manejar y envasar fácilmente, conservándose co-  
mo una dosis unitaria estable física y químicamente, y-  
que comprenda ó bien el material activo como tal, ó una mez-  
cla con diluyentes ó excipientes farmacéuticos sólidos ó  
30 líquidos.

1 Las formulaciones, de la presente invención, tan-  
to para uso médico veterinario como humano, comprenden un in-  
grediente activo asociado con un excipiente farmacéuticamente  
aceptable para el mismo, y opcionalmente otros ingredientes te-  
5 rapéuticos. Los excipientes han de ser "aceptables" en el sen-  
tido de ser compatibles con los restantes ingredientes de la -  
formulación, y no perjudiciales al receptor de la misma.

Las formulaciones incluyen las de forma adecuada  
para administración oral, oftálmica, rectal, parenteral (ir--  
10 clusive subcutánea, intramuscular e intravenosa), intraarticu-  
lar, tópica, nasal o bucal.

Las formulaciones se podrán presentar convenientemente en forma de unidad de dosis, y podrán prepararse por  
cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la far-  
15 macia. Todos los métodos incluyen la fase de poner en asocia-  
ción el ingrediente activo con el excipiente, que constituye -  
uno ó más ingredientes accesorios. En general las formulacio-  
nes se preparan asociando de manera uniforme e íntima el in-  
grediente activo con un excipiente líquido ó un excipiente só-  
20 lido finamente dividido, o ambos, y a continuación, si es ne-  
cesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención ade-  
cuadas para administración oral, pueden estar en forma de -  
unidades discretas tales como cápsulas, sellos, tabletas o -  
25 pastillas, conteniendo cada cual una cantidad predetermina-  
da del ingrediente activo; en forma de polvo ó gránulos, en  
forma de una solución ó suspensión en un líquido acuoso o no-  
acuoso; ó en forma de una emulsión de aceite-en-agua ó una -  
emulsión agua-en-aceite. El ingrediente activo también puede  
30 administrarse en forma de bolo, electuario ó pasta.

1           Puede prepararse una tableta comprimiendo ó mol-  
deando el ingrediente activo, opcionalmente con uno ó más in  
gredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden -  
preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente  
5           activo, en una forma que fluya libremente tal como polvo ó -  
gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubri--  
cante, diluyente inerte, agente de superficie activo ó disperu  
sante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando en  
una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en -  
10           polvo y un excipiente adecuado, humedecido con un diluyente  
líquido inerte.

          Las formulaciones para administración rectal pue  
den ser en forma de supositorio, incorporando el ingrediente -  
activo y un excipiente tal como manteca de cacao, o en for-  
15           ma de enema.

          Las formulaciones adecuadas para administración -  
parenteral, comprenderán convenientemente un preparado cleo-  
so ó acuoso estéril del ingrediente activo, que sea preferenu  
temente isotónico con la sangre del receptor.

20           Las formulaciones adecuadas para administración  
intraarticular pueden tener la forma de un preparado acuoso  
estéril del ingrediente activo, que puede estar en forma mi-  
crocristalina, p.e. en forma de una suspensión microcristaliu  
na acuosa. También pueden utilizarse formulaciones liposomau  
25           les o sistemas de polímeros biodegradables, para presentar -  
el ingrediente activo tanto para administración intraarticu-  
lar como oftálmica.

          Las formulaciones adecuadas para administración  
tópica incluyen preparados líquidos o semilíquidos tales co-  
30           mo linimentos, lociones, aplicaciones; emulsiones de agua-en-

1 aceite ó aceite-en-agua, tales como cremas, ungüentos o pas-  
tas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Por ejemplo,  
para administración oftálmica el ingrediente activo se puede  
presentar en forma de gotas oculares acuosas, por ejemplo una  
5 solución 0,1-1,0 %.

Las formulaciones adecuadas para la administración  
a la cavidad nasal ó bucal incluyen formulaciones de polvo, -  
autopropelentes y sprays, tales como aerosoles y atomizadores.  
Cuando se dispersan estas formulaciones tendrán preferentemente  
10 te un tamaño de partícula del orden de 10 a 100  $\mu\text{m}$ .

Tales formulaciones tendrán más preferentemente -  
la forma de un polvo finamente desmenuzado, y pueden comprender  
hasta un 99,9 % en peso de la formulación. En el caso de formul  
laciones de solución autopropulsante y sprays, el efecto se -  
15 puede lograr o bien eligiendo una válvula que tenga unas ca-  
racterísticas de rociado deseadas (es decir, que sea capaz de -  
producir un spray que tenga el tamaño de partículas deseado),  
ó incorporando el ingrediente activo en forma de polvo suspen-  
dido, de un tamaño de partículas controlado. Estas formulacioo  
20 nes autopropulsantes pueden ser o bien formulaciones que dis--  
pensen polvo, o formulaciones que dispensen el ingrediente actio  
vo en forma de gotitas de una solución ó suspensión.

Las formulaciones autopropulsantes que dispensen  
polvo comprenderán preferentemente partículas dispersas de in-  
25 grediente activo sólido, y un propelente líquido que tenga un  
punto de ebullición inferior a  $18^{\circ}\text{C}$  a la presión atmosférica.  
El propelente líquido puede ser cualquier propelente conocido  
que sea adecuado para administración médica, y puede compren-  
der uno ó más hidrocarburos alquílicos inferiores ó hidrocaro  
30 buros alquílicos inferiores halogenados, ó mezclas de los miso

1 mos; se prefieren especialmente los hidrocarburos alquílicos  
inferiores clorados y fluorados. Generalmente el propelente  
constituye del 50 al 99,9 % en peso de la formulación, mien-  
tras que el ingrediente activo constituye del 0,1 al 20 % en  
5 peso, por ejemplo aproximadamente un 2 % en peso de la formu-  
lación.

En esas formulaciones autopropelentes, el exci-  
piente farmacéuticamente adecuado puede incluir otros cons-  
tituyentes además del propelente, en particular un alisante  
10 ó un diluyente sólido ó ambos. Los alisantes son deseables  
ya que evitan la aglomeración de las partículas de ingredien-  
te activo y mantienen en suspensión el ingrediente activo.  
Son especialmente valiosos los alisantes líquidos no-iónicos  
y los alisantes sólidos aniónicos, o las mezclas de los mis-  
15 mos. Son alisantes líquidos no-iónicos adecuados los ésteres  
ó ésteres parciales de ácidos grasos con alcoholes alifáticos  
polihídricos, p.e. monoaleato de sorbitano y trioleato de --  
sorbitano, conocidos comercialmente por "Span 80" (Nombre co-  
mercial) y "Span 85" (Nombre comercial), respectivamente. Los  
20 alisantes líquidos no-iónicos pueden constituir del 0,01 al  
20 % en peso de la formulación, aunque preferentemente cons-  
tituirán menos del 1 % en peso de la formulación. Los alisan-  
tes aniónicos sólidos adecuados incluyen los metales alcali-  
nos, amonio y sales aminas del dialquilsulfosuccinato (don-  
25 de los grupos alquilo tienen de cuatro a doce átomos de car-  
bono). Los alisantes aniónicos sólidos pueden constituir el  
0,01 al 20 % en peso de la formulación, aunque preferentemen-  
te serán por debajo del 1 % en peso de la composición. En -  
aquellas formulaciones autopropelentes donde la densidad del  
30 ingrediente activo difiera substancialmente de la densidad -

1

REIVINDICACIONES

5

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

10

1ª.- Un procedimiento para preparar un poliuretano, que comprende las operaciones de: (A) disolver un prepolímero de uretano en un disolvente de uretano para formar un componente polímero de uretano en el que la cantidad de dicho prepolímero de uretano es de aproximadamente 100 partes en peso, siendo tal la cantidad de disolvente utilizada que la cantidad de sólidos del prepolímero de uretano en el componente polímero de uretano oscila entre aproximadamente 50% y aproximadamente 75% en peso, y siendo dicho prepolímero de uretano un derivado de (1) un poliisocianato alifático de 5 a 25 átomos de carbono y (2) un poliéster mixto que es un condensado o una mezcla física separada de un ácido dicarboxílico alifático de 2 a 12 átomos de carbono, un ácido dicarboxílico aromático de 8 a 12 átomos de carbono y un poliol con un peso molecular de 500 o menos, estando la cantidad de dicho ácido dicarboxílico alifático comprendida dentro del intervalo de aproximadamente 90% a aproximadamente 10% en peso, estando el peso molecular de dicho poliéster comprendido dentro del intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 4000, y estando la relación equivalente de dicho isocianato a los grupos OH finales en dicho poliéster com-

15

20

25

30

1 prendida dentro del intervalo de aproximadamente 1,5 a  
aproximadamente 3,0; (B) disolver un derivado de cetimi-  
na de una diamina alifática y/o aromática, como agente de  
curado, en un disolvente para dicho agente de curado a  
5 fin de formar un componente de curado en el que la rela-  
ción equivalente de la cetimina de la amina alifática al  
isocianato es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente  
1,2, siendo tal la cantidad de disolvente en el componen-  
te de curado que la cantidad de cetimina de diamina aro-  
10 mática y/o alifática sea de aproximadamente 5% a aproxi-  
madamente 30% en peso; (C) disolver un compuesto epoxídi-  
co, dotado de resistencia a la lixiviación por disolven-  
tes, en un disolvente apropiado a fin de formar un compo-  
nente de cemento que comprende aproximadamente 3 a apro-  
15 ximadamente 7 partes en peso de dicho compuesto epoxídico  
por cada 100 partes en peso de dicho prepolímero de ure-  
tano, siendo la cantidad de disolvente en el componente  
de cemento de aproximadamente 24 partes a aproximadamente  
250 partes en peso, basado en 100 partes en peso del pre-  
20 polímero de uretano, y llevando dicho componente de cemen-  
to incorporado también un agente tixotrópico en una can-  
tidad de aproximadamente 2 partes a aproximadamente 8 par-  
tes en peso por cada 100 partes en peso de dicho prepolí-  
mero de uretano; (D) mezclar entre sí dicho componente  
25 polímero, dicho componente de cemento y dicho componente  
de curado para obtener una formulación de poliuretano en  
la que la cantidad total de sólidos está comprendida den-  
tro del intervalo de aproximadamente 20% a aproximadamen-  
te 60% en peso respecto de la cantidad total de dichos só-  
30 lidos y dichos disolventes de dicha formulación; y (E) cu-

1 rar dicha formulación de poliuretano, aplicada a un sus-  
trato, por calentamiento de la misma a una temperatura de  
aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente  
82°C.

5 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación  
1ª, en el que la temperatura de curado es de aproximada-  
mente 18°C a aproximadamente 82°C.

10 3ª.- Un procedimiento según cualquiera de las  
reivindicaciones 1ª o 2ª, en el que el agente de curado  
es una cetimina de un miembro seleccionado entre el gru-  
po consistente en diaminas alquílicas que contienen de 2  
a 10 átomos de carbono, diaminas cicloalquílicas que con-  
tienen de 4 a 20 átomos de carbono y diaminas aralquíli-  
cas que tienen de 8 a 20 átomos de carbono.

15 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación  
3ª, en el que al menos el 90% de dicho poliisocianato es  
un diisocianato alquílico que tiene de 6 a 10 átomos de  
carbono o un diisocianato cicloalquílico que tiene de 8  
a 15 átomos de carbono, en el que dicho poliol que forma  
20 parte de dicho poliéster es un glicol que tiene de 2 a 10  
átomos de carbono, en el que dicho ácido dicarboxílico  
alifático tiene de 6 a 9 átomos de carbono y en el que la  
relación equivalente de dicho isocianato a los grupos hi-  
droxilo finales en dicho poliéster está en el intervalo  
25 de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 2,2.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación  
4ª, en el que dicho agente tixotrópico es dióxido de sili-  
cio y dicho compuesto epoxídico es 4,4'-isopropilidendife-  
nol-epiclorihidrina.

30 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación

1 5ª, en el que dicho poliisocianato es metilen-bis(4-ciclo-  
hexilisocianato), dicho ácido dicarboxílico alifático es  
ácido azelaico y dicho ácido dicarboxílico aromático es  
ácido isoftálico.

5 7ª.- Un procedimiento según cualquiera de las  
reivindicaciones 1ª a 6ª, en el que dicho sustrato es una  
estructura de ala de aeroplano, un depósito de combusti-  
ble o un recipiente de combustible flexible.

10 8ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN POLIURE-  
TANO".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

**15 ABR. 1987**

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Por Poder

20

25

30

15047

abv