

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 JUL. 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

| | | | | | |
|----|----|-----------------------|-----------|----|----|
| ES | 11 | NUMERO | 466.305 | 10 | A1 |
| | 21 | FECHA DE PRESENTACION | 25-1-1978 | | |

PATENTE DE INVENCION

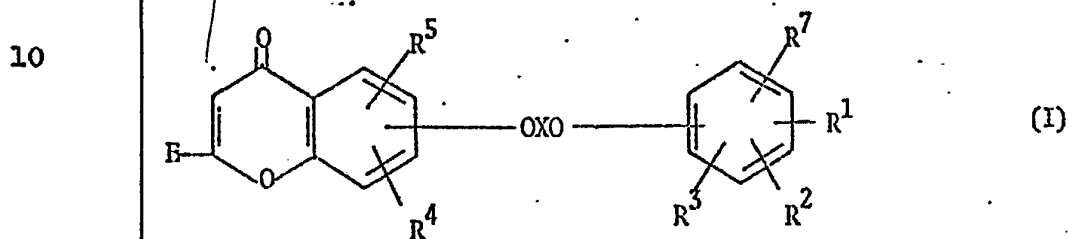
| | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 20 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 3061/77 provisional | 26-1-1977 | Gran Bretaña |
| 41330/77 provisional | 5-10-1977 | " |
| Completa | 13-1-1978 | " |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | COD/AGAK | |
| 64 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SAL, CON UN AMINO AZUCAR BASICO O UN AMINOACIDO BASICO, DE UN DERIVADO DE BENZOPIRANO" | | |
| 71 SOLICITANTE (ES) | | |
| FISONS LIMITED | | (3061/77 NDW/EJL/LD) |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| John Raymond Bantick, David Norman Hardern, Thomas Brian Lee y James Edward Taylor | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ | | (P.-67.954) |

jga

POOR
QUALITY

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos, a procedimientos para su preparación, y a composiciones que --
 los contienen.

5 Los nuevos compuestos de la presente invención son --
 las sales con aminoazúcares básicos o aminoácidos básicos
 (es decir los que tienen más de un grupo amino) de los --
 compuestos de fórmula I:



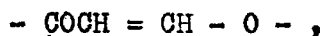
15

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 pueden ser iguales o dife--
 rentes, y son hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi susti--
 tuído por fenilo, acilo carboxílico, amino, acilamino, al--
 quenilo, halógeno o alcoholo, siempre que al menos uno de
 20 los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^7 sean distintos de hidrógeno e
 hidroxilo,

20

o bien un par adyacente de R^1 , R^2 , R^3 y R^7 , o bien repre--
 sentan hidroxilo y un radical 3-(N,N-dialcoholamino)acri--
 25 loílo, o conjuntamente representan una cadena

25



X es una cadena de hidrocarburo que contiene de 2 a 10 --
 30 átomos de carbono y opcionalmente está sustituida por un

30

31018

1 - grupo hidroxilo, y E es un grupo carboxilo o un grupo tetrazol.

5 Los compuestos de la presente invención poseen propiedades farmacológicas. En particular, los compuestos son antagonistas de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRS-A), o sus efectos patológicos, como indica su actividad en el ensayo descrito en el Ejemplo A. Los compuestos antagonizan también los efectos de la SRS-A obtenida durante la estimulación con antígeno de pulmón humano troceado sensibilizado sobre íleon de caba-

10 ya aislado, como se describe en el Ejemplo A. Los compuestos tienen además la misma utilidad a las mismas dosis que los compuestos de la Memoria descriptiva de la patente Holandesa Nº 68.11740.

15 Los compuestos están pues indicados para uso en el tratamiento de afecciones en las que la SRS-A es un factor, por ejemplo, las afecciones de la piel, la fiebre del heno y las enfermedades que obstruyen las vías respiratorias, por ej. el asma.

20 Para los usos antes citados, la dosis administrada variará, naturalmente, en función del compuesto empleado, del modo de administración y del tratamiento deseado. Sin embargo, en general se obtienen resultados satisfactorios cuando se administran en una dosis diaria de desde alrededor de 1 miligramo a alrededor de 10 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente administrada en dosis divididas de 2 a 4 veces por día en forma de liberación regular del principio activo. Para los mamíferos mayores, la dosis diaria total está en el intervalo de desde alrededor de 50 miligramos a alrededor de -

25

30

1 -700 miligramos, y las formas de dosificación adecuadas pa
ra administración comprenden de alrededor de 12 miligra--
mos a alrededor de 350 miligramos del compuesto mezclado
5 con un excipiente o diluyente farmacéutico sólido o líqui-
do. Los compuestos pueden administrarse durante el ata--
que de la enfermedad a tratar, o antes del mismo.

Los compuestos pueden administrarse en asociación --
con un coadyuvante, diluyente o excipiente farmacéutica--
mente aceptable, dependiendo la composición usada de mu--
10 chos factores, incluyendo la enfermedad a tratar. Los --
compuestos pueden administrarse parenteralmente por inha-
lación o tópicamente, preferiblemente por inhalación. Pa-
ra inhalación, es deseable presentarlos bien en forma de
disoluciones acuosas o de polvos. Los polvos pueden con-
15 tener convenientemente lactosa como material excipiente.

Se prefiere que no más de 3 de los grupos R^1 , R^2 , R^3
y R^7 sean distintos de hidrógeno. Los significados prefe-
ridos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 son hidrógeno, hidroxilo,
20 alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido por fenilo, -
acilo inferior (por ej. alcanofilo inferior o alquenofilo -
inferior), o alquenofilo inferior sustituido por un grupo
amino o mono- o di-alcoholo inferior-amino, amino, acila-
mino inferior (por ej. alcanoilamino inferior), alquenilo
inferior, halógeno (es decir cloro, bromo ó yodo) o alcohi-
25 lo inferior.

Son ejemplos específicos de los significados de R^1 ,
 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 hidrógeno, hidroxilo, metoxi, bencilo
xi, acetilo, dimetilamino-acrilofilo, amino, acetilamino,
alilo, metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

30 Los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos

1 en que R⁵ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, n-propilo o ali-
lo, R⁷ es hidrógeno, R¹ es hidrógeno, propilo o alilo, R²
es hidroxilo y R³ es acetilo.

5 El grupo X es preferiblemente un grupo alcoholeno de
cadena recta que contiene, por ejemplo, de 3 a 7 átomos -
de carbono, y opcionalmente está sustituido por un grupo
hidroxilo.

Se prefieren específicamente las sales de aminoazú-
car y de aminoácido de los compuestos siguientes:

10 ácido 7-[5-(4-acetil-3-hidroxifenoxi)pentiloxi]-4-
-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,

ácido 8-alil-7-[5-(4-acetil-2-alil-3-hidroxifenoxi)pen-
tiloxi]-4-oxo-4H-benzopiran-2-carboxílico,

15 ácido 8-alil-7-[5-(4-acetilfenoxi)pentiloxi]-4-oxo-
-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,

ácido 8-alil-7-[5-(2-acetil-3-hidroxifenoxi)pentilo-
xi]-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,

ácido 8-alil-7-[5-(4-acetilaminofenoxi)pentiloxi]-4-
-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,

20 ácido 7-[5-(4-acetilfenoxi)pentiloxi]-4-oxo-4H-1-ben-
zopiran-2-carboxílico,

ácido 7-[5-(3-metoxifenoxi)pentiloxi]-4-oxo-4H-1-ben-
zopiran-2-carboxílico,

25 ácido 7-[5-(3-benciloxifenoxi)pentiloxi]-4-oxo-4H-1-
-benzopiran-2-carboxílico,

ácido 7-[5-(2-acetil-4-alil-3-hidroxifenoxi)pentilo-
xi]-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,

ácido 4-oxo-7-[5-(2-propilfenoxi)pentiloxi]-4H-1-ben-
zopiran-2-carboxílico,

30 ácido 7-[5-(2-terc-butilfenoxi)pentiloxi]-4-oxo-4H-1-

- 1 -benzopiran-2-carboxílico,
 ácido 8-alil-7- $\left[3-(4\text{-acetil-2-alil-3-hidroxi-fenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- 5 ácido 7- $\left[3-(4\text{-acetil-3-hidroxi-fenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
 ácido 8-alil-7- $\left[3-(4\text{-acetil-3-hidroxi-fenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
 ácido 7- $\left[3-(4\text{-acetil-3-hidroxi-2-alilfenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- 10 ácido 8-propil-7- $\left[3-(4\text{-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
 ácido 4-oxo-8-propil-7- $\left[3-(2\text{-propilfenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- 15 ácido 4-oxo-7- $\left[3-(2\text{-propilfenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
 ácido 7- $\left[3-(2\text{-alilfenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- 20 ácido 7- $\left[3-(4\text{-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
 ácido 7- $\left[3-(4\text{-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4-oxo-6-propil-4H-benzopiran-2-carboxílico,
 ácido 4-oxo-6-propil-7- $\left[3-(2\text{-propilfenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- 25 ácido 7- $\left[2\text{-hidroxi-3-(2,4-dimetilfenoxi)propoxi}\right]$ -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
 ácido 7- $\left[3-(2,4\text{-di-terc-butilfenoxi})-2\text{-hidroxipropoxi}\right]$ -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- 30 ácido 7-(3- $\left[2\text{-terc-butilfenoxi}\right]$ -2-hidroxipropoxi)-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,

31018

- 1 ácido 7-[5-(4-oxo-4H-1-benzopiran-7-iloxi)pentiloxi]-
-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- ácido 7-[3-(4-oxo-4H-1-benzopiran-7-iloxi)-2-hidroxi
propoxi]-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- 5 ácido 7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propoxi]-
-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- ácido 4-oxo-8-propil-7-[3-(2-propilfenoxi)propoxi]-
-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- 10 ácido 4-oxo-6-propil-7-[3-(2-propilfenoxi)propoxi]-
-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- ácido 8-(3-[2-terc-butilfenoxi]-2-hidroxi)propoxi(-4-
-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- ácido 8-[2-hidroxi-3-(2-yodofenoxi)propoxi]-4-oxo-
-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- 15 ácido 8-[3-(2-n-butilfenoxi)-2-hidroxi)propoxi]-4-
-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- ácido 8-[2-hidroxi-3-(2-propilfenoxi)propoxi]-4-oxo-
-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- 20 ácido 8-(3-[2-n-butilfenoxi]propoxi)-4-oxo-4H-1-ben-
zopiran-2-carboxílico,
- ácido 4-oxo-8-[7-(2-n-propilfenoxi)heptiloxi]-4H-1-
-benzopiran-2-carboxílico,
- ácido 4-oxo-7-[7-(2-n-propilfenoxi)heptiloxi]-4H-1-
-benzopiran-2-carboxílico,
- 25 ácido 6-[2-hidroxi-3-(2-propilfenoxi)propoxi]-4-oxo-
-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- ácido 5-[2-hidroxi-3-(2-propilfenoxi)propoxi]-4-oxo-
-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,
- 30 ácido 4-oxo-7-(3-[2-propilfenoxi]propoxi)-4H-1-benzo-
piran-2-carboxílico,

1 5-(4-oxo-7-[3-(2-propilfenoxi)-propoxi]-4H-1-benzopiran-2-il)tetrazol,

ácido 8-etil-4-oxo-7-(3-[2-propilfenoxi]propoxi)-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,

5 ácido 5-(3-[2-acetil-3-hidroxifenoxi]-2-hidroxipropoxi)-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico,

ácido 5-(3-[4-oxo-1-benzopiran-5-iloxi]-2-hidroxipropoxi)-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico, y

10 ácido 5-(3-[2-(3-dimetilaminoacriloil)-3-hidroxifenoxi]-2-hidroxipropoxi)-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones "inferior" significa un grupo que contiene hasta 6, es decir 1 a 6, o, si es necesario, de 2 a 6 o de 3 a 6 átomos de carbono.

15 Los aminoácidos preferidos que forman las sales son la lisina, ornitina y arginina, o un derivado de los mismos de N-alcoholo, especialmente de N-metilo. Los aminoazúcares preferidos son la glucamina, N-metilglucamina y glucosamina. El aminoazúcar o el aminoácido empleados --
20 pueden estar en forma ópticamente activa o en forma racémica.

Se prefieren particularmente las sales, particularmente la sal de ornitina y arginina y especialmente la sal de lisina, del ácido 8-propil-7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxipropoxi]-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico.
25

Las sales de aminoácido y aminoazúcar de la presente invención son sorprendentemente más solubles que las correspondientes sales de metales alcalinos. La mayor solubilidad permite, entre otras cosas, la administración de
30

1 - concentraciones más altas de ingrediente activo al pacien
te. Además, las sales de la presente invención resuelven
otro problema asociado al uso de las correspondientes sa-
les de metal alcalino, el de la turbidez de sus disolucio-
5 nes, que se desarrolla cuando las disoluciones se han de-
jado en reposo durante algún tiempo. Además de causar un
aspecto inaceptable, la turbidez, que se debe a la preci-
pitación de las sales menos solubles de calcio y de magne-
sio, puede causar el bloqueo de los dosificadores en - -
10 aerosol y los nebulizadores. Aunque la turbidez puede --
eliminarse por filtración, se va formando sólo muy lenta-
mente, y por lo tanto puede reaparecer aún después de la
filtración. Con las sales de la presente invención, la -
precipitación tiene lugar inmediatamente, y la filtración
15 hace a las disoluciones permanentemente transparentes.

La invención proporciona también un procedimiento de
preparación de una sal de aminoazúcar o de aminoácido de
un compuesto de fórmula I, procedimiento que comprende ha-
cer reaccionar un compuesto de fórmula I con el aminoazú-
car básico o el aminoácido básico deseado.
20

Para uso parenteral, es necesario que la formulación
de cualquier compuesto sea estéril y exenta de pirógenos,
y ésto es también deseable cuando ha de usarse por inhala-
ción. Normalmente, ésto puede conseguirse simplemente --
25 preparando, usando componentes exentos de pirógenos, una
disolución o suspensión del compuesto, que después se es-
teriliza, usualmente por tratamiento en autoclave. Sin em-
bargo, en el caso de las sales de benzopirano de esta in-
vención, las disoluciones son inestables incluso a tempera-
30 tura ambiente, y la descomposición tiene lugar por encima

1 de alrededor de 40°C, siendo esta temperatura demasiado -
baja para efectuar la esterilización.

5 Se ha desarrollado ahora en la invención un método -
por el que las sales de benzopirano anteriores pueden pre-
pararse en una forma estéril y exenta de pirógenos.

10 Por consiguiente, y en otro de sus aspectos, esta in-
vención proporciona un procedimiento de preparación de --
una sal farmacéuticamente aceptable de aminoazúcar básico
o de aminoácido básico de un compuesto de fórmula I, en -
una forma estéril y exenta de pirógenos, que comprende la
15 var una muestra del compuesto de fórmula I con agua desti-
lada exenta de pirógenos, poner en suspensión opcionalmen-
te (y preferiblemente) el material lavado en agua destila-
da exenta de pirógenos, añadir al ácido o a la suspensión
del mismo una disolución del aminoazúcar o aminoácido bá-
sico en agua destilada exenta de pirógenos, eliminar cual-
quier materia insoluble, filtrar en condiciones estériles
la disolución resultante, opcionalmente (y preferiblemen-
te) dejar que el filtrado repose y después filtrar nueva-
20 mente en condiciones estériles, y liofilizar en condicio-
nes estériles.

25 Es deseable añadir la base al ácido o a la suspensión
del mismo en una cantidad estequiométrica, o, si no es -
posible, en una cantidad tal que quede un ligero exceso -
del ácido. Si, como se prefiere, la disolución formada -
de la sal deseada se deja reposar, las sales insolubles -
del compuesto de fórmula I con los cationes metálicos pre-
sentes precipitan, y pueden separarse fácilmente por medio
de la operación de filtración estéril.

30 La operación de liofilización se efectúa deseablemen-

1 te en ampollas estériles exentas de pirógenos, que se cie-
rran herméticamente y de modo aséptico, y de las que pue-
den extraerse las sales de benzopirano según se precise y
5 disolverse en agua destilada exenta de pirógenos inmedia-
tamente antes de su uso. La operación de liofilización -
se efectúa preferiblemente tan pronto como sea posible --
después de la última filtración en condiciones estériles.

En todas las etapas, la temperatura se mantiene pre-
feriblemente por debajo de 40°C, y más preferiblemente por
10 debajo de 25°C.

El agua destilada exenta de pirógenos contiene prefe-
riblemente menos de 2 ppm de zinc y menos de 0,04 ppm de
magnesio.

La invención se describe además, aunque sólo como --
15 ilustración, en los Ejemplos siguientes, en los que todas
las "partes" son en peso.

Ejemplo A

Se usa el procedimiento que se describe a continua--
ción para evaluar la eficacia de un compuesto para antago-
20 nizar la SRS-A. En el ensayo se usa el efecto contráctil
de la SRS-A en el íleon aislado de cobaya.

Puede lograrse una preparación satisfactoria de SRS-A
a partir de cobayas sensibilizadas con albúmina de huevo.
Tres semanas después de la sensibilización, se separan --
25 los pulmones de tales cobayas, se liberan de la sangre --
por fusión, y se trocean. Después se estimulan muestras
del pulmón lavado y troceado con disolución de albúmina -
de huevo (antígeno). Los líquidos que sobrenadan recogi-
dos 15 minutos después de la adición de antígeno contienen
30 histamina y SRS-A y pueden usarse, en presencia de una an

1 - tihistamina, para inducir efectos debidos a la SRS-A.

5 Una sección aislada de la parte terminal de un íleon de cobaya se pone en suspensión en disolución de Tyrode, que contiene sulfato de atropina 10^{-6} M (700 g/litro) y maleato de mepiramina 10^{-6} M (400 g/litro). El sulfato de atropina se incluye para reducir la actividad espontánea de la preparación de íleon y excluir los efectos de posibles agentes colinérgicos. El maleato de mepiramina se incluye para excluir los efectos de la histamina. La composición de la disolución de Tyrode en g/l de agua destilada es NaCl 8,0, KCl 0,2, CaCl_2 0,2, MgCl_2 0,1, NaHCO_3 1,0, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,05 y dextrosa 1,0. Se prefiere un baño de órganos de 2 ml para economizar SRS-A, debiendo ser de alrededor de 600 mg la tensión sobre el tejido y la temperatura del baño de 37°C.

15 Se selecciona una dosis de SRS-A no purificada que producía contracciones submaxiales respectivas similares del íleon. Cada contracción se registra durante 90 segundos cuando el tejido se lava para permitir su relajación. Se dejan pasar cinco minutos entre dosis de SRS-A.

20 El compuesto en ensayo se añade al baño de órgano 30 segundos antes de una dosis de SRS-A. Se elige una gama de concentraciones del compuesto para dar una gráfica de log concentración/respuesta inhibitoria. A partir de esta gráfica se determina la concentración de compuesto que inhibiría la contracción del íleon ante la SRS-A en un 50% (CI_{50}).

30

31018

1 Ejemplo 1

Sal de lisina (±) de ácido 7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-2-propoxi]-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxílico.

5 Una disolución de 10,5 partes de ácido 7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-2-propoxi]-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxílico y 2,92 partes de (±)-lisina en 500 partes de agua destilada se liofilizaron dando 12,0 partes de sal incolora.

10 Análisis: Encontrado: C 61,0; H 7,1; N 4,2%

$C_{33}H_{44}N_2O_{11}$ requiere 61,4 6,8 4,3%

Ejemplo 2

15 Sal de L-lisina de ácido 7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-2-propoxi]-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxílico.

20 Se lavó ácido 7-(3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-2-propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-carboxílico (367 g) con cantidades copiosas (20 l) de agua destilada exenta de pirógenos, y después se puso en suspensión en más agua destilada exenta de pirógenos (9000 ml). Después se añadió con agitación una disolución de L-lisina (100 g) en agua destilada exenta de pirógenos (500 ml). La agitación se continuó hasta que se efectuó la disolución del material en suspensión. Cualquier material insoluble que quedó se separó por filtración estéril, y la disolución resultante se dejó reposar después durante 16 horas en un medio ambiente estéril, y después se filtró en condiciones estériles a través de un filtro de membrana de 0,22 micras, llevándose directamente a ampollas estériles exentas de pirógenos. La disolución se --

1 - liofilizó después inmediatamente en una zona estéril, y las ampollas se cerraron herméticamente una vez completado el proceso de secado por congelación, usando técnicas asépticas.

5 Ejemplo 3

Se prepararon sales de ácido 8-propil-7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi]propoxi]-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico por reacción del ácido, como en el Ejemplo 1, respectivamente, con ornitina, arginina, glucamina, N-metilglucamina y glucosamina.

10

Ejemplo 4

Por el método del Ejemplo 2 se preparan las sales de L-lisina de los compuestos siguientes, que, juntamente con el ácido de fórmula I empleado como material de partida en ese ejemplo, representan un grupo preferido de compuestos:

15

Ácido 8-alil-7-[5-(2-acetil-3-hidroxi)fenoxi]pentiloxi]-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico;

20

ácido 8-alil-7-[3-(4-acetil-2-alil-3-hidroxi)fenoxi]-2-hidroxi]propoxi]-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico;

ácido 4-oxo-8-propil-7-[3-(2-propilfenoxi)-2-hidroxi]propoxi]-4H-1-benzopiran-2-carboxílico;

ácido 7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi]propoxi]-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico, y

25

ácido 7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propoxi]-4-oxo-8-propil-4H-benzopiran-2-carboxílico.

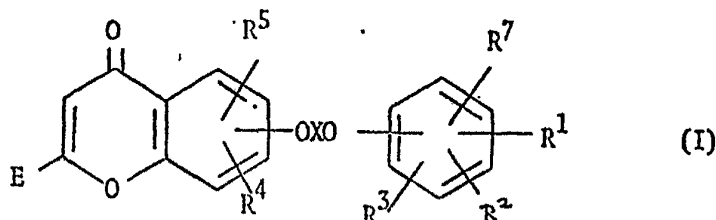
30

31018

REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Un procedimiento para la preparación de una sal, con un aminoazúcar básico o un aminoácido básico, de un derivado de benzopirano de fórmula



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 , que pueden ser iguales o diferentes, representan individualmente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido por fenilo, acilo carboxílico, amino, acilamino carboxílico, alquenilo halógeno o alcoholo, siempre que al menos uno de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^7 sean distintos de hidrógeno o hidroxilo, o bien un par adyacente de los grupos R^1 , R^2 , R^3 y R^7 , o repre-

1 - sentan hidroxilo y un radical 3-(N,N-dialcoholamino)acri-
loilo, o conjuntamente representan una cadena -COCH=CH-O-,
X representa una cadena de hidrocarburo de 2 a 10 átomos
5 de carbono, sustituida opcionalmente por un grupo hidroxi-
lo, y E representa un grupo carboxilo o tetrazol, que com-
prende hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un
aminoácido básico o un aminoazúcar básico.

10 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, -
en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁷ representan individual-
mente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi de C1 a C6, alcoxi de
C1 a C6 sustituido por fenilo, alcanilo de C2 a C6, al-
quenoilo de C3 a C6, opcionalmente sustituido por amino o
mono- ó di-(alcoholo de C1 a C6)amino, amino, alcanilami-
15 no de C2 a C6, alquenoilo de C2 a C6, cloro, bromo, yodo,
ó alcoholo de C1 a C6.

20 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en
el que R⁵ y R⁷ representan hidrógeno, R¹ y R⁴ representan
hidrógeno, n-propilo o alilo, R² representa hidroxilo, y
R³ representa acetilo, y X representa una cadena recta de
alcoholeno de C3 a C7 opcionalmente sustituida por un gru-
po hidroxilo.

25 4ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1ª a 3ª, en el que el compuesto de fórmula I,
es como se ha descrito específicamente en lo que antece-
de.

30 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª, en
el que el compuesto de fórmula I es ácido 8-propil-7-[3-
(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)-2-hidroxi]proxi]-
-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-carboxílico.

30 6ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-

1 - dicaciones 1ª a 5ª, en el que el aminoazúcar básico es --
N-metilglucamina, glucamina o glucosamina, o el aminoáci-
do básico es lisina, arginina u ornitina, o un derivado -
de N-alcoholo de las mismas.

5 7ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1ª a 6ª, en el que el compuesto de fórmula I -
es ácido 8-propil-7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-n-propilfeno-
xi)-2-hidroxi]propoxi]-4-oxo-4H-1-benzopirán-2-carboxílico,
y el aminoácido básico es lisina.

10 8ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1ª a 7ª, que comprende lavar una muestra del -
compuesto de fórmula I con agua destilada exenta de piró-
genos, opcionalmente poner en suspensión el material lava-
do en agua destilada exenta de pirógenos, añadir el ácido
15 o a la suspensión del mismo una disolución del aminoazú-
car básico o aminoácido básico en agua destilada exenta -
de pirógenos, eliminar cualquier material insoluble, fil-
trar en condiciones estériles la disolución resultante, -
opcionalmente dejar reposar el producto de filtración y -
20 después filtrarlo de nuevo en condiciones estériles, y --
liofilizar en condiciones estériles.

25 9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª, en
el que el secado por congelación se efectúa en ampollas -
exentas de pirógenos que después se cierran herméticamen-
te en condiciones asépticas.

30 10ª.- Un procedimiento de preparación de una composi-
ción farmacéutica, que comprende mezclar una o más sales
según se han definido en las reivindicaciones 1ª a 7ª con
un coadyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente
35 aceptables.

1 11ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA -
SAL, CON UN AMINOAZUCAR BASICO O UN AMINOACIDO BASICO, DE
UN DERIVADO DE BENZOPIRANO".

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

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

Madrid, 15.FEB.1978

P.A.

10

Alberto de Eizabere
For Forer,



15

20

25

30

31017

ARS/.