

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
 Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

20 FEB. 1979

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

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NUMERO	(10) AT
	475.544	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	29-Noviembre-1.978	

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
49761/77 (provisional)	30-11-77	Gran Bretaña
49764/77 (provisional)	30-11-77	" "
43403/78 (completa)	7-11-78	" "

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD: A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UNA SAL DE 2,8-DICARBOXI_4,6-DIOXO-10-PROPIIL-4H, 6H-BENZO(1,2-b: 5,4-b')DIPIRANO CON UN CATION ORGANICO O INORGANICO"

(71) SOLICITANTE (ES)	(49761/77 CBC/EJL/LD)
FISONS LIMITED	

(72) DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra

(73) INVENTOR (ES)
Hugh Cairns, Thomas Brian Lee, Anthony Howard Ingall, Kenneth Brown y Roger Edward Collingwood Altouyan

(74) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE	(P.-70.430)
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ	

1 La presente invención se refiere a nuevas sales, métodos para su preparación y uso, y composiciones que las contienen.

5 Se ha sabido durante muchos años que el cromoglicato disódico tiene uso en el tratamiento profiláctico del asma alérgica. Sin embargo, el cromoglicato disódico tiene la desventaja de que, aunque tiene una duración considerable de la acción, su duración de acción es a veces insuficiente para permitir que el paciente obtenga una noche completa de sueño. Además, el cromoglicato disódico, aunque proporciona una protección útil, proporciona usualmente menos del 100% de protección frente al asma. La dosis de cromoglicato disódico usualmente administrada para el asma es también relativamente grande. También se ha sugerido un cierto número de otros compuestos, incluyendo ciertos ácidos benzodipirándicarboxílicos, para uso profiláctico en el tratamiento del asma. Sin embargo, ningún compuesto distinto del cromoglicato disódico ha sido vendido aún con éxito para este fin, ya sea debido a falta de eficacia o a la presencia de efectos secundarios indeseables, p.ej. broncoconstricción.

10

15

20

Se ha hallado ahora que ciertas sales de un compuesto concreto poseen propiedades ventajosas.

Según la invención, se proporciona una sal de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipirano con un catión orgánico o inorgánico aceptable en farmacia, teniendo la sal una solubilidad menor que 3%, preferiblemente menor que 2%, más preferiblemente menor que 1%, y lo más preferiblemente menor que 0,5%, en peso/peso, en agua, a 20,5°C.

25

30

1 El catión puede ser un catión inorgánico di-  
o trivalente, y puede ser un catión de un metal del grupo  
II de la tabla periódica, por ejemplo magnesio o preferi-  
blemente calcio. Entre otros cationes inorgánicos que se  
5 pueden mencionar se incluyen el cinc y hierro.

Entre los cationes orgánicos adecuados se in-  
cluyen aquellos derivados de la guanidina, aminoguanidina,  
un bis-(dibencilamino)alcano C 1 a 6, o un derivado lipó-  
filo/hidrófugo de un aminoácido. Entre los derivados ade-  
10 cuados de aminoácidos se incluyen aquellos de fórmula  
 $H_2NCHR_1COOR_2$ , donde  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o di-  
ferentes, representan cada uno alcohol C 1 a 10 rectilí-  
neo o ramificado, y preferiblemente alcohol C 1 a 6 rec-  
tílineo o ramificado. La sal puede ser una sal de uno o  
15 ambos grupos ácido carboxílico del 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-  
-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipirano. Las sales  
de metal alcalino del 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-propil-  
-4H,6H-benzo-(1,2-b:5,4-b')dipirano no forman parte de la  
presente invención.

20 La sal se puede preparar por un procedimiento  
de metátesis, p.ej. haciendo reaccionar una solución de  
una sal adecuada, tal como la sal sódica, de 2,8-dicarboxi-  
-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipirano,  
con una solución apropiada que contiene el catión requeri-  
25 do en forma disponible. Si se desea, la sal usada como  
material de partida se puede haber formado in situ, p.ej.  
por hidrólisis del éster correspondiente, y no necesita  
ser aislada antes del uso en el procedimiento de metáte-  
sis. La sal requerida se puede producir también haciendo  
30 reaccionar el ácido libre, 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-

1 -propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipirano, o un éster o  
amida adecuado del mismo, p.ej. un éster de alcohol C 1 a  
10, o una mono- o diamida C 1 a 10 o una amida derivada de  
5 amoniaco, con una base que contiene el catión requerido en  
forma disponible. La reacción se puede efectuar en un di-  
solvente que sea inerte bajo las condiciones de reacción.  
El disolvente es preferiblemente uno en el que la sal de-  
seada sea relativamente insoluble, p.ej. agua. La sal de-  
seada se puede aislar y purificar, por ejemplo por filtra-  
10 ción y/o cristalización.

El 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-  
-benzo(1,2-b:5,4-b')dipirano se puede preparar a partir de  
compuestos conocidos, usando técnicas conocidas por sí mis-  
mas. Se prefiere que el grupo 10-propilo sea un grupo  
15 n-propilo.

Las sales según la invención son útiles debido  
a que poseen actividad farmacológica en animales; en par-  
ticular, son útiles debido a que inhiben el desprendimien-  
to y/o la acción de mediadores farmacológicos que resultan  
20 de la combinación en vivo de ciertos tipos de anticuerpo  
y antígeno específico, p.ej. la combinación de anticuerpo  
reagínico con antígeno específico. En el hombre, los cam-  
bios tanto subjetivos como objetivos que resultan de la  
inhalación de antígeno específico por sujetos sensibiliza-  
25 dos son inhibidos por administración previa de las nuevas  
sales. Así, las nuevas sales están indicadas para uso en  
el tratamiento del asma, p.ej. asma alérgica. Las nuevas  
sales están también indicadas para uso en el tratamiento  
del llamado asma "intrínseca" (en la que no se puede demos-  
30 trar sensibilidad a antígeno extrínseco). Las nuevas sales

1 también tienen valor en el tratamiento de otros estados en los que las reacciones antígeno-anticuerpo son responsables de una enfermedad, por ejemplo la fiebre del heno y urticaria.

5                    Para los usos antes mencionados, la dosis administrada variará, desde luego, con la sal empleada, modo de administración y tratamiento deseado. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando las sales se administran a una dosis de 0,01 a 5 mg por kg de peso del cuerpo animal en el ensayo expuesto en el Ejemplo 10 27 de la memoria descriptiva de la patente británica nº 1.292.601. Para el hombre, la dosis diaria total indicada está comprendida entre 0,1 mg y 1.000 mg, preferiblemente de 0,3 mg a 100 mg, y más preferiblemente de 0,5 mg a 50 15 mg, que se pueden administrar en dosis divididas de 1 a 3 veces al día. Así, las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración (p.ej. por inhalación) comprenden de 0,1 mg a 1.000 mg, preferiblemente 0,15 mg a 100 mg, y más preferiblemente de 0,15 mg a 50 mg de la sal 20 preferiblemente mezclada con un diluyente, vehículo o coadyuvante, sólido o líquido, aceptable en farmacia. Cuando se ha de tratar la fiebre del heno, se pueden usar dosis unitarias menores, p.ej. de 0,1 a 1 mg, administradas de 1 a 8 veces al día.

25                    Las sales según la invención tienen la ventaja de que son más eficaces o más potentes en ciertos modelos farmacológicos, o se absorben menos rápidamente, o tienen acción más larga, p.ej. según se mide por estudios de duración de la acción en asma experimental en un voluntario 30 humano, o causan menos (o menos marcados) efectos secunda-

1 rios indeseables, p.ej. broncoconstricción, cuando se admi-  
nistran por inhalación, que el cromoglicato disódico o el  
ácido libre 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo-  
(1,2-b:5,4-b')dipirano, o su sal disódica.

5 Según la presente invención se proporciona tam-  
bién una composición farmacéutica que comprende (preferible-  
mente menos de 80%, más preferiblemente menos de 50%, y lo  
más preferiblemente menos de 5%, en peso) de una sal según  
la invención, en combinación con un coadyuvante, diluyente  
10 o vehículo aceptable en farmacia. Son ejemplos de coadyu-  
vantes, diluyentes o vehículos adecuados: para tabletas,  
cápsulas y grageas, celulosa microcristalina, fosfato cálcico,  
tierra de diatomeas, un azúcar tal como lactosa, dex-  
trosa o mannita, talco, ácido esteárico, almidón, bicarbo-  
15 nato sódico y/o gelatina; para supositorios, aceites o ce-  
ras naturales o endurecidos; y para composiciones de inhala-  
ción, un vehículo basto, p.ej. lactosa, o gases licuados  
impulsores, p.ej. impulsor 12, impulsor 11, impulsor 11<sup>4</sup>,  
o una mezcla de dos o más de ellos, y un tensioactivo, p.ej.  
20 un éster de sorbitán, tal como trioleato de sorbitán. La  
sal está preferiblemente en una forma que tenga un diámetro  
medio másico de 0,01 a 10 micras. Las composiciones pueden  
contener también agentes conservadores, estabilizadores y  
humectantes adecuados, agentes solubilizantes, edulcoran-  
25 tes y colorantes, y sabores. Si se desea, las composicio-  
nes se pueden formular en una forma de desprendimiento sos-  
tenido. Se prefieren las composiciones destinadas a ser  
tomadas por inhalación nasal u oral.

30 Las sales de calcio y magnesio pueden formar  
hidratos; así, la sal cálcica forma un trihidrato estable,

1 y la sal de magnesio forma un tetrahidrato estable.

La invención se ilustra, pero no se limita en modo alguno, por los ejemplos siguientes. El Ejemplo 7 se refiere al ácido libre, y no ilustra una sal de la invención.

5 Ejemplo 1

4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-  
-dicarboxilato cálcico

Una solución de nitrato cálcico (2,0 g) en agua (25 ml) fué añadida a una solución de 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxilato disódico (2,3 g) en agua (25 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó bien con agua y etanol, y se secó bajo vacío a 70°C, dando la sal cálcica requerida (1,7 g, 77%), p.f. > 300°C.

$C_{17}H_{10}CaO_8$  requiere: C: 53,4, H: 2,6%

Hallado: C: 46,7, H: 3,7%

contiene 12,55% de agua.

20 Ejemplo 2

4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-  
-dicarboxilato de magnesio

Una solución de cloruro de magnesio hexahidratado (12 g) en agua (10 ml) fué añadida a una solución de 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxilato disódico (2,0 g) en agua (15 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó bien con agua. El sólido se agitó con acetona, se separó por filtración y se secó bajo vacío a 70°C, dando la sal de magne

1 sio requerida (1,0 g, 53%), p.f. > 300°C.

$C_{17}H_{10}MgO_8$  requiere: C: 55,7, H: 2,75%

hallado: C: 46,7, H: 4,3%

contiene 16,2% de agua.

5 Ejemplo 3

Acido 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxílico, sal de diguanidinio

10 Se añadió ácido 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxílico (1,0 g) a una solución agitada de carbonato de guanidinio (0,52 g) en agua (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la efervescencia. El precipitado sólido se recogió usando una centrífuga, se lavó con agua y acetona, y se secó bajo vacío a 70°C, dando el compuesto del título (0,83 g, 62%).

15  $C_{17}H_{12}O_8(CH_5N_3)_2$  requiere: C, 49,35; H, 4,80; N, 18,18%

hallado: C, 49,2; H, 4,9; N, 18,0%

Ejemplo 4

20 Acido 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2-carboxílico-8-carboxilato, sal metilglicinato

Una solución de clorhidrato de glicinato de metilo (0,73 g) en etanol (25 ml) se añadió a una solución de hidróxido sódico (0,23 g) en etanol (30 ml), y el cloruro sódico precipitado se separó por filtración. Se añadió ácido 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-dioxo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxílico (1,0 g) a la solución etanólica de glicinato de metilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y acetona, y se secó bajo vacío a 70°C, dando el compuesto del título (0,68 g, 45%).

1  $C_{17}H_{12}O_8 \cdot C_3H_7NO_2$  requiere: C, 52,87; H, 5,02; N, 3,16%  
Hallado: C, 54,2; H, 4,4; N, 2,8%  
contiene 2% de agua.

Ejemplo 5

5 Acido 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxílico, sal de diaminoguanidinio

10 Se añadió ácido 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxílico (1,0 g) a una suspensión agitada, caliente (50-60°C), de hidrógenocarbonato de aminoguanidina (0,79 g) en agua (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la efervescencia. La solución se enfrió en un baño de hielo, y el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con acetona y se secó bajo vacío a 50°C, dando el compuesto del título (0,64 g, 45%).

15  $C_{17}H_{12}O_8(CH_6N_4)_2$  requiere: C, 46,34; H, 4,91; N, 22,76%  
Hallado: C, 44,6; H, 5,2; N, 21,7%  
contiene 3,8% de agua.

Ejemplo 6

20 Acido 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxílico, sal de N,N'-dibencil-1,2-diaminoetano, dihidratada

25 A una suspensión agitada de ácido 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxílico (0,34 g) en agua (20 ml) y etanol (20 ml) se añadió N,N'-dibencil-1,2-diaminoetano (0,240 g), y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, y luego se calentó para efectuar la disolución, se filtró y se dejó cristalizar.

30 El producto sólido se recogió por filtración

1 y se secó bajo vacío, proporcionando 0,45 g de sal incolora, cuyo análisis era el del dihidrato. Análisis:

Hallado: C, 63,8; H, 5,8; N, 4,4%

$C_{33}H_{32}N_2O_8 \cdot 2H_2O$  requiere: C, 63,8; H, 5,8; N, 4,5%

5 Ejemplo 7

Acido 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxílico monohidratado

A una solución de 2-propilresorcina (18,3 g) y dicarboxilato de dimetilacetileno (34 g) en etanol (500 ml) se añadió hidróxido de benciltrimetilamonio (2 ml), y la mezcla roja resultante se calentó a reflujo durante 20 horas. Esta solución se enfrió, y se le añadió una solución de hidróxido sódico (30 g) en agua (150 ml), y la totalidad se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua (2 litros) y se lavó repetidamente con acetato de etilo. La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, y el precipitado resultante se recogió, se lavó bien con agua y se secó bajo vacío a 80°C, proporcionando un sólido crema (21 g).

20 El sólido secado (21 g) se añadió a ácido clorosulfónico (200 ml) enfriado en baño de hielo, en porciones, a tal velocidad que la temperatura de reacción no se elevó por encima de 10°C, y cuando se hubo completado la adición se calentó la reacción a 50°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y vertió en hielo/agua (3 litros), y el precipitado resultante se recogió, se lavó bien con agua y se secó bajo vacío. El sólido secado se hirvió con etanol (100 ml), el material insoluble se recogió e hirvió con acetato de etilo (100 ml), y el material insoluble que quedaba se recogió por centrifugación. El secado bajo vacío a 60°C

1 proporcionó el compuesto del título, como sólido marrón  
(10,5 g).

Hallado: C, 56,6; H, 3,8%

$C_{17}H_{12}O_8 \cdot H_2O$  requiere: C, 56,36; H, 3,89%

5 Ejemplo A

Formulación de aerosol a presión

No	Tanto por ciento en peso de				
	Sal del Ejemplo 1	Trioleato de sorbitán	Impulsor 11	Impulsor 114	Impulsor 12
1	0,0715	0,2000	39,8914	-	59,8371
2	0,0715	0,0500	39,9514	-	59,9271
3	0,1430	0,2000	39,8628	-	59,7942
15 4	0,2260	0,1581	39,8463	-	59,7696
5	0,3574	0,2500	39,7570	-	59,6356
6	0,7148	0,5000	39,5141	-	59,2711
7	1,4296	1,0000	39,0282	-	58,5422
8	0,1442	0,0100	-	39,9383	59,9075
20 9	0,1442	0,0200	-	39,9343	59,9015
10	0,1442	0,0500	-	39,9223	59,8835
11	0,1413	0,0500	-	59,8852	39,9235
12	0,3605	0,1250	-	39,8058	59,7087
13	0,7210	0,2500	-	39,6116	59,4174

25

Métodos de preparación

(a) formulaciones 1 a 7

Se disuelve el trioleato de sorbitán en el impulsor 11, se añade la droga y se dispersa usando el mezclador de alta cizalla. Se enfría a  $-50^{\circ}C$ , se añade el

30

1 -impulsor 12 a  $-50^{\circ}\text{C}$  y se mezcla íntimamente. Se rellenan  
viales de aerosol, válvula y engarce.

(b) formulaciones 8 a 13

5 Se dispersa el trioleato de sorbitán en el im-  
pulsor 12 a  $-50^{\circ}\text{C}$ , usando un mezclador de alta cizalla.  
Se añade la droga y se dispersa. Se añade la droga y se  
dispersa. Se añade el impulsor 114 a  $-50^{\circ}\text{C}$  y se mezcla con  
cienzudamente. Se rellenan viales de aerosol, válvula y  
engarce.

10 Las formulaciones preferidas son las de los  
números 10 a 13, siendo la formulación número 11 particular-  
mente adecuada para aplicación nasal.

Ejemplo B

Formulaciones de polvo para inhalación

15 (a) para administración oral

Tanto por ciento en peso

Sal del Ejemplo 1, tamaño  
de partícula menor de 10  
micras

1,67

20 Lactosa basta, tamaño de par-  
tícula menor de 200 micras

98,33

Método

25 Se mezcla íntimamente la droga con la lactosa  
basta (de preferencia sustancialmente en el intervalo de  
tamaños de partícula de 30 a 80  $\mu\text{m}$ ). Se rellenan cápsulas  
de gelatina dura nº 2 con un peso de relleno buscado de 30  
mg. Esto dará 0,5 mg de droga por cápsula. Se administra  
usando un dispositivo de inhalación de polvo.

30

1	(b) para administración nasal	
		Tanto por ciento en peso
	Sal del Ejemplo 1, tamaño de partícula, menor de 10 micras	0,83
5	Lactosa basta, tamaño de partícula menor de 200 micras	99,17

Método

Como antes, se rellenan cápsulas de gelatina dura nº 3, peso de relleno buscado 30 mg, para dar 0,25 mg de droga por cápsula. Se administra una cápsula a cada ventana nasal, usando un insuflador nasal.

Ejemplo C

La actividad de las nuevas sales de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipirana ha sido evaluada por el ensayo de inhalación de antígeno en voluntarios humanos que padecen de asma alérgica específica. El grado de asma provocada por inhalación de un antígeno al que son sensibles los voluntarios se puede medir por estimación repetida del aumento de la resistencia del conducto de aire.

Se usó un espirómetro adecuadamente diseñado para medir el volumen de expiración forzada en un segundo (V.E.F.<sub>1</sub>), y por tanto los cambios de la resistencia del conducto de aire. La actividad antialérgica de una sal se estima por la diferencia entre el máximo tanto por ciento de reducción del V.E.F.<sub>1</sub> después de provocaciones de control y de ensayo tras administración de la droga, efectuadas bajo idénticas condiciones experimentales.

Así:

1

% de protec-  
ción

% máx. medio de  
caída de V.E.F<sub>1</sub>,  
shock de control

% máx. de caída de  
V.E.F.1.0, shock de  
ensayo

=

% máx. medio de  
caída de V.E.V.<sub>1.0</sub>, shock de control

5

10

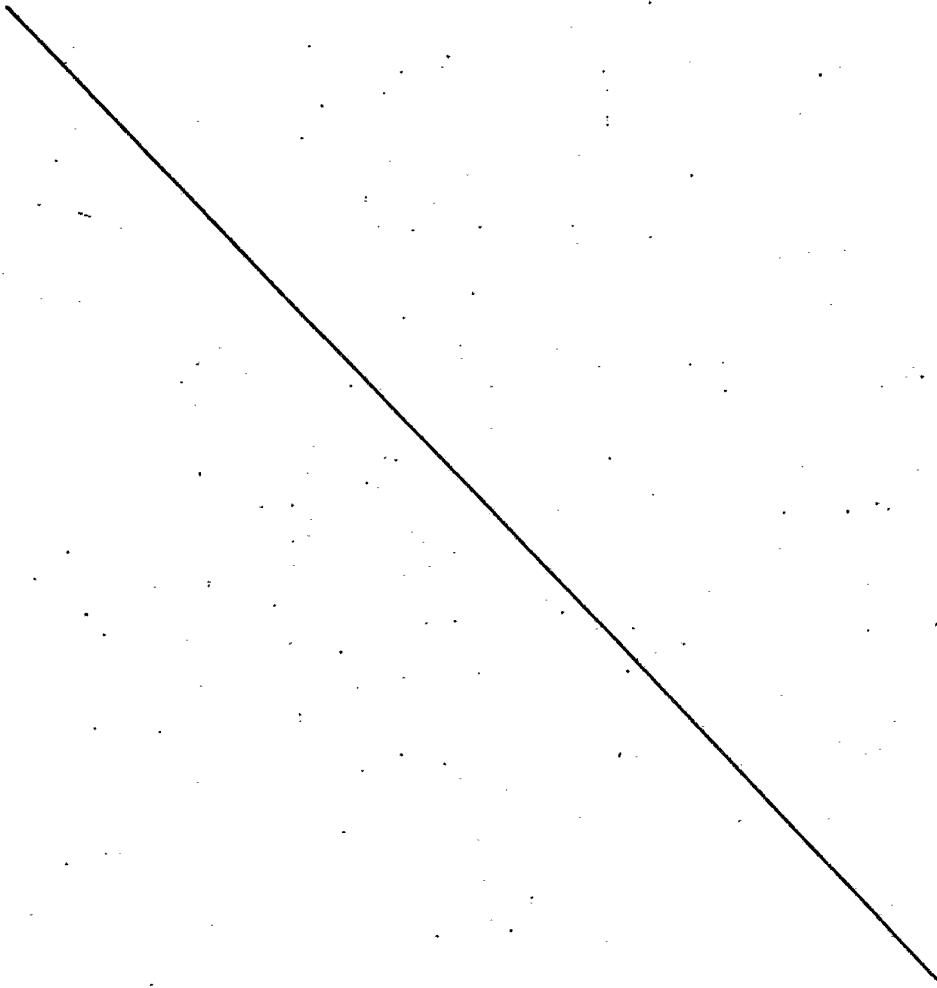
Las sales bajo ensayo se administraron por inha-  
lación (como formulación en aerosol a presión del tipo des-  
crito en el Ejemplo A), en el momento deseado antes del en-  
frentamiento al antígeno.

15

20

25

30



REIVINDICACIONES

1

5

10

15

20

25

30

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:

1<sup>a</sup>.- Procedimiento para obtener una sal de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')-dipirano con un catión orgánico o inorgánico aceptable en farmacia, teniendo la sal una solubilidad menor de 3% en peso/peso en agua a 20,5°C, que comprende convertir 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipirano, o un derivado del mismo, en la sal deseada.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, que comprende hacer reaccionar una solución de una sal adecuada de 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipirano con una solución apropiada que contiene el catión requerido en forma disponible.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, que comprende hacer reaccionar el ácido libre, 2,8-dicarboxi-4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipirano, o un éster o amida adecuado del mismo, con una base que contiene el catión requerido en forma disponible.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la sal producido es soluble en agua, a 20,5°C, en menor de 0,5% en peso/

1 peso.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catión de la sal producto es un catión inorgánico divalente.

5 6<sup>a</sup>.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, en el que el catión de la sal producto se deriva de guanidina, aminoguanidina, una bis-(dibencilamino)-alcano de 1 a 6 carbonos, o un derivado lipófilo/hidrófugo de un aminoácido.

10 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 5<sup>a</sup>, en el que la sal producto es 4,6-dioxo-10-propil-4H,6H-benzo(1,2-b:5,4-b')dipiran-2,8-dicarboxilato cálcico.

15 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 2<sup>a</sup>, en el que el material de partida de sal es la sal sódica.

9<sup>a</sup>.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción se efectúa en un disolvente en el que es insoluble la sal deseada.

20 10<sup>a</sup>.- "PROCEDIMIENTO PARA OBTENER UNA SAL DE 2,8-DICARBOXI-4,6-DIOXO-10-PROPILO-4H,6H-BENZO(1,2-b:5,4-b')-DIPIRANO CON UN CATION ORGANICO O INORGANICO".

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

25

30

1

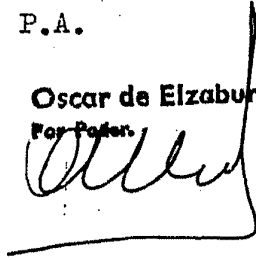
Esta Memoria consta de dieciséis hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 29. NOV. 1978

P.A.

Oscar de Elzaburu  
For Power.



10

15

20

25

30