



31 NUMERO 32 FECHA 33 PAIS	A1 32 PATENTE DE INVENCION
	31 NUMERO DE SOLICITUD 550.310
	32 FECHA DE PRESENTACION 20.12.85

31 SOLICITANTE(S) LABORATORIO VERIS, S.L.  DOMICILIO c/Juan Bravo, 47 MADRID	NACIONALIDAD Española
--	--------------------------

32 INVENTOR(ES)  
 D. Vicente Aguirre Ormazaga, que cede sus derechos a la solicitante

33 TITULAR(ES)

34 N.º DE PUBLICACION	35 FECHA DE PUBLICACION	36 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

37 Int. Cl.  
 G07D 49/052//A61K 31/35, 31/47

38 TITULO  
 "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO BENZOPIRANICO".

39 RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA SIN VALOR JURIDICO)

1           La presente memoria descriptiva tiene como finalidad  
la declaración de un PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE  
UN DERIVADO BENZOPIRANICO, cuyo privilegio de explotación  
industrial y comercial para España, se solicita por veinte  
5 años, de acuerdo con la vigente Legislación sobre Propiedad  
Industrial.

Es conocido que el cromoglicato sódico, compuesto  
benzopiránico, inhibe la liberación de mediadores de  
la inflamación de las células mastocitos, de ahí su utilidad  
10 como fármaco para el tratamiento del asma bronquial.

El interés por nuevos agentes antialérgicos ha  
llevado a sintetizar nuevos derivados benzopiránicos  
como el proxicomil, el FPL-52757 (evicromil), el AA-344  
y el PRD-92. Otro derivado benzopiránico con actividad  
15 antialérgica es el ácido 9-etil-6,9-dihidro-4,6-dioxo-10-  
-propil-4H-pirano[3,2-g]quinolina-2,8-dicarboxílico, cuya  
preparación es el objeto de esta invención.

Como se ha dicho, este compuesto puede ser empleado  
como agente antialérgico, así como sus sales farmacológica-  
20 mente aceptables, entre ellas las mono y di sódicas,  
y las mono y di potásicas.

Para la preparación del ácido 9-etil-6,9-dihidro-  
-4,6-dioxo-10-propil-4H-pirano[3,2-g]quinolina-2,8-dicarboxí-  
lico se parte de la 4-(N-etil)amino-2-hidroxi-3-propilaceto-  
25 fenona que se adiciona al acetilendicarboxilato de metilo  
en un disolvente que puede ser benceno, tolueno, dioxano,  
etanol y metanol, para dar el 4-[N,N-(2-fumarato de dimeti-  
lo)etil]amino-2-hidroxi-3-propilacetofenona.

El producto anterior se calienta con el ácido  
30 polifosfórico y cicla formando el 6-acetil-1-etil-1,4-dihi-  
dro-7-hidroxi-4-oxo-8-propil-quinolina-2-carboxilato  
de metilo. El compuesto así formado condensa con el oxalato  
de dietilo en presencia del etóxido sódico y en una mezcla  
de benceno y alcohol etílico, y se obtiene el 8-metoxicarbo-  
35 nil-2-etoxicarbonil-9-etil-6,9-dihidro-4,6-dioxo-10-propil-

1       -4H-pirano[3,2-g]quinolina. Por último, la hidrólisis  
de este diéster conduce al derivado benzopiránico, objeto  
de esta patente, el ácido 9-etil-6,9-dihidro-4,6-dioxo-10-  
-propil-4H-pirano[3,2-g]quinolina-2,8-dicarboxílico, que  
5 puede ser utilizado como tal o como alguna de sus sales  
sódicas y potásicas.

El siguiente ejemplo ilustra la invención sin  
limitarla:

EJEMPLO

10 Obtención del 4-[N,N-(2-fumarato de dimetilo)etil]amino-2-hi-  
droxi-3-propilacetofenona.

Una mezcla de 18 g. de 4-(N-etil)amino-2-hidroxi-3-  
-propilacetofenona y 11,6 g. de acetilendicarboxilato  
de metilo en 90 ml. de benceno se calienta a reflujo  
15 durante 4 h. Se elimina parte del disolvente por evaporación  
y el resto se enfría. El sólido formado se filtra y se  
seca. Se obtienen 25,3 g. (81 %).

Obtención del 6-acetil-1-etil-1,4-dihidro-7-hidroxi-4-oxo-  
-8-propilquinolina-2-carboxilato de metilo

20       32 g. del producto obtenido en el apartado anterior  
y 160 g. de ácido polifosfórico se calientan con agitación  
a 100° C durante 2 h. La solución se enfría y se vierte  
sobre 500 ml. de agua-hielo. El sólido formado se filtra,  
se lava con solución de carbonato sódico 10 % y con agua.  
25 Se seca y se recogen 24,5 g. (84 %).

Obtención del 8-metoxicarbonil-2-etoxicarbonil-9-etil-6,9-  
-dihidro-4,6-dioxo-10-propil-4H-pirano[3,2-g]quinolina.

24,2 g. de oxalato de dietilo y 11 g. del producto  
anteriormente preparado se añaden a una suspensión de  
30 32 g. de solución 21 % de etóxido sódico en etanol y  
60 ml. de benceno anhidro. La mezcla se refluje 2,30  
h. y luego se concentra. El residuo se le añade agua-hielo  
y se neutraliza con ácido acético. El sólido formado  
se filtra y se seca. Se obtiene 10,9 g. (79 %).

35 Obtención del ácido 9-etil-6,9-dihidro-4,6-dioxo-10-propil-

1 -4H-pirano(3,2-g)quinolina-2,8-dicarboxílico.

17 g. de diéster preparados anteriormente se  
tratan en una pequeña cantidad de etanol con 45 ml. de  
sosa acuosa 10 % calentando a 45° C durante 30 min. Se  
5 enfría, se diluye con agua y se neutraliza. El sólido  
se separa por filtración, se lava y se seca. Se obtienen  
14 g. (92 %).

Se reserva el solicitante el derecho a extender  
la presente demanda a los países extranjeros, con los  
10 que nos unen diversos Convenios Internacionales, reivindicando,  
a ser posible, la prioridad de la presente solicitud.

Igualmente, el solicitante se reserva el derecho  
de solicitar los adecuados Certificados de Adición  
en la forma señalada por la Ley, al introducir en el  
15 presente invento cuantos perfeccionamientos se deriven  
del mismo.

La Patente de Invención que se solicita como  
nueva en España, por veinte años, de acuerdo con el  
ordenamiento vigente sobre Propiedad Industrial, deberá  
20 recaer sobre un PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO  
BENZOPIRANICO, de acuerdo con las siguientes:

25

30

35

R E I V I N D I C A C I O N E S

1 1.- Procedimiento de preparación de un derivado  
benzopiránico caracterizado porque se hacen reaccionar la 4-(N-etil)  
amino-2-hidroxi-3-propilacetofenona con el acetilendicarboxilato  
5 de metilo, seguido de ciclación para dar el 6-acetil-etil-1,4-dihidro-7-hidroxi-4-oxo-8-propilquinolina-2-carboxilato de metilo que se hace reaccionar con el oxalato de dietilo y finalmente se desesterifica.

10 2.- Procedimiento de preparación, según la reivindicación anterior, caracterizado porque la reacción de la 4-(N-etil) amino-2-hidroxi-3-propilacetofenona con el acetilendicarboxilato de metilo se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente benceno, tolueno, dioxano, etanol y metanol, y sus mezclas binarias.

15 3.- Procedimiento de preparación, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción de ciclación se realiza con ácido polifosfórico.

20 4.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la condensación con el oxalato de dietilo se efectúa en presencia de etóxido sódico y en una mezcla benceno-alcohol etílico.

25 5.- Procedimiento de preparación, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho derivado es el ácido 9-etil-6,9-dihidro-4,6-dioxo-10-propil-4H-pirano(3,2-g) quinolina-2,8-dicarboxílico y sus sales farmacológicamente aceptables.

30 6.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO BENZOPIRANICO".

35 Tal y como se ha descrito en la presente memoria que consta de 5 hojas mecanografiadas.

Madrid,

EL AGENTE OFICIAL  
JESUS MARIA URIZAR ANASTASII  
P. P.