

F.C. 11-3-75

Int. Cl. Co 7D

404786

NUMERO 404.786

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una
PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SYNTEX CORPORATION

Domicilio: Apartado Postal, 7386, PANAMA, Panamá

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
COMPUESTOS DE ACIDO XANTONACARBOXILICO.

Prioridades: de las solicitudes de patentes estadounidenses
nº 162.696 del 14 de julio del 1.971
nº 217.383 del 12 de enero del 1.972 y
nº 259.853 del 5 de junio del 1.972

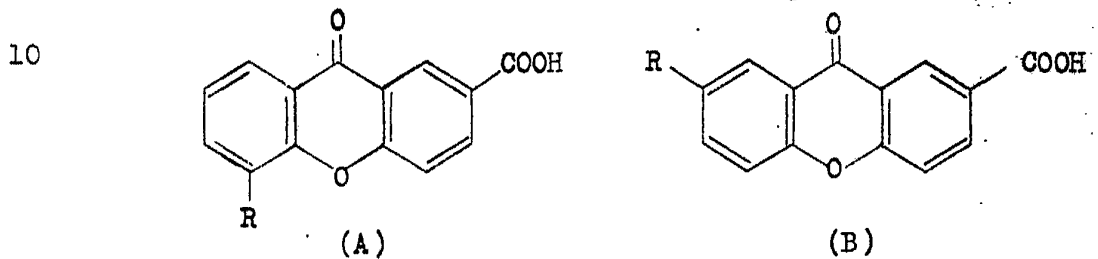
l.a. -----



404785

1 Esta invención se refiere a compuestos de ácido
xantonacarboxílico y a las composiciones que los contie-
nen y a los métodos de utilización de estos compuestos co-
mo ingrediente esencial en el tratamiento de los síntomas
5 asociados con las manifestaciones alérgicas, por ejemplo
estados asmáticos.

En un primer aspecto, esta invención se refiere
a nuevos compuestos de ácido xantonacarboxílico seleccio-
nados entre los representados por las siguientes fórmulas:



15 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamen-
te aceptables; en cuyas fórmulas cada radical R es un grupo
seleccionado entre los de fórmulas:



20 donde R' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, te-
trahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-
4-ilo, 4-alcoxitetrahidropiran-4-ilo o acilo carboxílico
conteniendo hasta 12 átomos de carbono y R¹ es hidrógeno,
alquilo inferior o cicloalquilo; R² es hidrógeno, alquilo
25 inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido en el que

404786 404785



1 el sustituyente es halógeno, alquilo inferior, alcoxi infe-
rior, alquil(inferior)tio, trifluormetilo o ciano, o un gru-
po heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros en
total, uno o dos de los cuales están seleccionados entre ni-
5 trógeno, oxígeno y azufre.

Por lo tanto, dentro de los límites de esta inven-
ción están incluidos los compuestos de ácidos xantona-2-car-
boxílicos sustituidos en las posiciones C-5 y C-7 con grupos
1-hidroxi alquilo secundarios y terciarios y los hidroxiéste-
res (preferiblemente acetoxi) e hidroxiéteres (preferible-
10 mente metoxi) de los mismos y los compuestos de ácido xanto-
na-2-carboxílico sustituidos en las posiciones C-5 y C-7 con
un grupo acilo.

En un segundo aspecto, esta invención se dirige a
15 un método útil para aliviar los síntomas asociados con las
manifestaciones alérgicas, tales como los producidos por
las reacciones antígeno-anticuerpo (alérgicas). En el ali-
vio de estos síntomas, el método de esta invención sirve pa-
ra inhibir los efectos de la reacción alérgica cuando se
20 administran en una proporción efectiva. Aunque no pretende-
mos quedar ligados por ningún mecanismo teórico de acción,
creemos que los compuestos actúan inhibiendo la liberación
y/o la acción de los productos tóxicos, por ejemplo histam-
mina, 5-hidroxitriptamina, sustancia de liberación lenta
25 (SRS-A) y otros, que son producidos como resultado de una

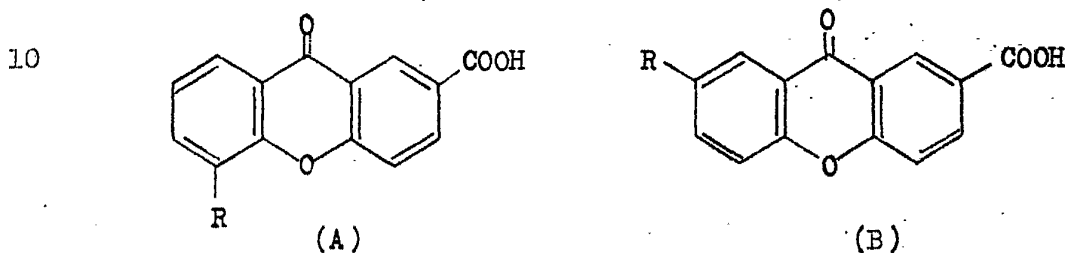
404786

404785



1 combinación de anticuerpo específico y antígeno (reacción alérgica). Estas propiedades hacen que los compuestos de la invención sean especialmente útiles en el tratamiento de varios estados alérgicos.

5 Por lo tanto, este aspecto de la presente invención se refiere a un método útil para inhibir los efectos de la reacción alérgica, que consiste en administrar una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los representados por las siguientes fórmulas:



15 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, donde cada radical R es un grupo seleccionado entre los de fórmulas:



20 donde R' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 4-alcoxitetrahidropiran-4-ilo o acilo carboxílico con teniendo hasta 12 átomos de carbono; R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo y R² es hidrógeno, alquilo inferior,
 25 cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido en el que el

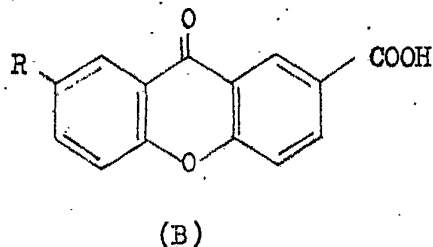
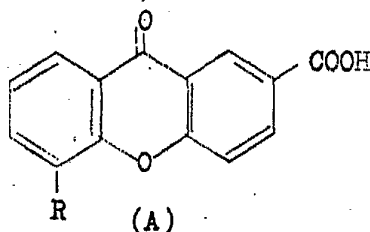
404786 404786



1 sustituyente es halógeno, alquilo inferior, alcoxi infe-
rior, alquil(inferior)tio, trifluormetilo o ciano, o un
grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miem-
5 bros en total, uno o dos de los cuales están selecciona-
dos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o una composición
no tóxica y farmacéuticamente aceptable que incorpore di-
chos compuestos, ésteres, amidas o sales como ingrediente
esencial.

10 Los compuestos de esta invención también son re-
lajantes de los músculos lisos, v.g. broncodilatadores y,
por lo tanto, son útiles en el tratamiento de los estados
en los que pueden estar indicados estos agentes como, por
ejemplo, en el tratamiento de la broncoconstricción. Los
15 compuestos de esta invención también son vasodilatadores
y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de los esta-
dos en los que pueden estar indicados estos agentes como,
por ejemplo, en los transtornos renales y cardiacos.

20 En un tercer aspecto, esta invención se dirige a
composiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efec-
tos de la reacción alérgica, que comprenden una cantidad
efectiva de un compuesto seleccionado entre los represen-
tados por las siguientes fórmulas:



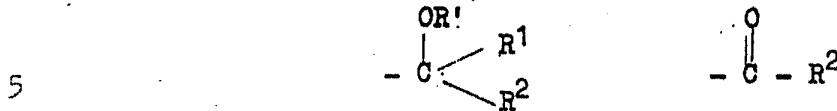
404786

404785

12



1 y sus ésteres, amidas y sales farmacéuticamente aceptables, donde cada radical R es un grupo seleccionado entre los de fórmula:



10 donde R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 4-alcoxitetrahidropiran-4-ilo o acilo carboxílico conteniendo hasta 12 átomos de carbono; R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo y R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, trifluormetilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 15 5 ó 6 miembros en total, uno o dos de los cuales está seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en mezcla con un vehículo no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

20 En la puesta en práctica del método de esta invención, se administra por cualquiera de los métodos usuales y aceptables conocidos en la técnica una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o de composiciones farmacéuticas de los mismos, como las definidas anteriormente, ya sean solos o en combinación con otro compuesto o compuestos de esta invención o con otros agentes farmacéuticos, como antibióticos, agentes hormonales, etc. Estos com- 25

12



404786 404786

1 puestas o composiciones pueden ser administrados, por lo
tanto, oralmente, tópicamente, parenteralmente o por inha-
lación y en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas
tales como tabletas, suspensiones y aerosoles, como se
5 discute con más detalle más adelante. La administración
puede ser realizada en una forma de dosificación unitaria
única con terapia continua o mediante terapia de una sola
dosis ad libitum. En las realizaciones preferidas, el mé-
todo de esta invención se practica cuando se requiere es-
10 pecíficamente el alivio de los síntomas o quizá estos son
inminentes; sin embargo, este método también es practicado
útilmente como tratamiento continuo o profiláctico.

A la vista de lo que antecede y considerando el
grado o gravedad del estado en tratamiento, la edad del
15 sujeto, etc., todos ellos factores susceptibles de ser de-
terminados por experimentación rutinaria de un experto en
la técnica, la dosis eficaz de acuerdo con esta invención
puede variar entre amplios límites. En general, una canti-
dad eficaz oscila entre aproximadamente 0,005 y 100 mg/kg
de peso corporal y día y preferiblemente entre alrededor
20 de 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal y día. En otras pala-
bras, una cantidad efectiva de acuerdo con esta invención
oscila generalmente entre alrededor de 0,5 y 7000 mg por
día y por persona.

25 Los vehículos farmacéuticos útiles para la prepa-

404786 404785



12

1 ración de las composiciones pueden ser sólidos, líquidos
o gases. Así, las composiciones pueden adoptar la forma
de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, preparados de li-
beración prolongada, soluciones, suspensiones, elixires,
5 aerosoles y similares. Los vehículos pueden ser seleccio-
nados entre los diversos aceites tales como los de petró-
leo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo
aceite de cacahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite
de sésamo y similares. Los vehículos líquidos preferidos,
10 especialmente para soluciones inyectables, son el agua, so-
lución salina, dextrosa acuosa y glicoles. Los excipientes
farmacéuticos adecuados son almidón, celulosa, talco, glu-
cosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina,
15 carbonato cálcico, gel de sílice, carbonato magnésico, es-
tearato magnésico, estearato sódico, monoestearato de gli-
cerilo, cloruro sódico, leche descremada desecada, glicerol,
propilenglicol, agua, etanol y similares. Los vehículos
farmacéuticos adecuados y su preparación están descritos
en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin.
20 En cualquier caso, estas composiciones deben contener una
cantidad efectiva del compuesto activo junto con una canti-
dad adecuada de vehículo con objeto de preparar la dosis
apropiada para la administración adecuada al paciente.

25 Los compuestos de esta invención presentan acti-
vidad como inhibidores de los efectos de la reacción alér-

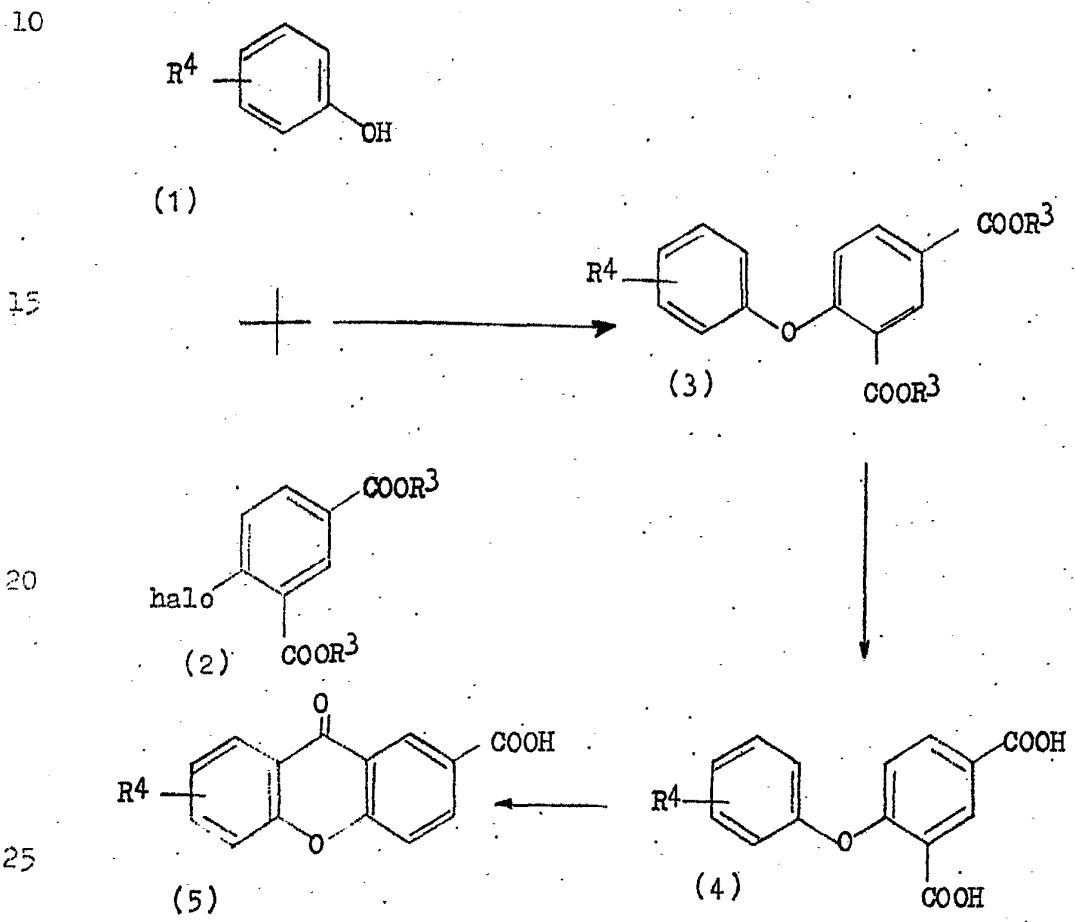
404786 404785



1 gica, medida mediante ensayos que indican esta actividad
e implican una anafilaxis cutánea pasiva como la descri-
ta sustancialmente, por ejemplo, por J. Goose y colabora-
dores, Immunology, 16, 749 (1969).

5 Algunos de los compuestos de esta invención pueden
ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reac-
ción:

Esquema de reacción A



404786

404785



1 donde R³ es alquilo inferior, preferiblemente metilo;
R⁴ es acilo y

halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemen-
te bromo.

5 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior,
se condensa un fenol (1) sustituido en posición orto o
para (R⁴) con un compuesto (2) 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-
4-halobenceno, en presencia de óxido cuproso, opcionalmen-
te en un medio de reacción líquido orgánico, preferible-
10 mente una amida orgánica como dimetilacetamida, dimetil-
formamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, etc., para
preparar el correspondiente compuesto 1,3-dicarboalcoxi-
(inferior)-4-(feniloxi o- o p-sustituido)benceno (3).

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un
15 medio de reacción orgánico inerte, como los citados ante-
riormente o en mezclas adecuadas de uno o más de estos me-
dios. La reacción se efectúa además a temperaturas com-
prendidas entre unos 80° y unos 220°C, preferiblemente al-
rededor de 120° a 200°C y durante un periodo de tiempo su-
20 ficiente para completar la reacción, que oscila entre 2 ho-
ras y 24 horas aproximadamente.

La reacción consume las sustancias reaccionantes
en la proporción de un mol de fenol sustituido por mol de
dicarboxi(inferior)halobenceno y por medio mol de óxi-
do cuproso. Sin embargo, las cantidades de sustancias reac-
25

404786 404785



1 cionantes a emplear no son críticas, obteniéndose algo del
compuesto deseado (3) cuando se emplea cualquier propor-
ción. En las realizaciones preferidas, la reacción se lle-
va a cabo haciendo reaccionar desde alrededor de 1 mol a
5 3 moles del fenol sustituido con alrededor de 1 mol a 1,2
moles del compuesto dicarboxi(inferior)halobenceno,
en presencia de alrededor de 0,5 a 0,6 moles de óxido cu-
proso. El medio de reacción orgánico inerte, caso de ser
empleado, se utiliza en las cantidades disolventes.

10 A continuación, el compuesto preparado (3) es hi-
drolizado en medio básico para dar el correspondiente
1,3-dicarboxi-4-(feniloxi o- o p-sustituido)benceno (4).
Las condiciones de hidrólisis básica pueden ser cualquie-
ra de las empleadas convencionalmente. En general, la reac-
ción de hidrólisis se lleva a cabo utilizando un hidróxi-
do de metal alcalino a una temperatura de 50 a 90°C apro-
ximadamente y durante un periodo de tiempo suficiente para
completar la reacción, que oscila entre unos 15 minutos y
unos 60 minutos, preferiblemente en presencia de un medio
de reacción orgánico inerte como los normalmente empleados
20 en las reacciones de química orgánica de este tipo, por
ejemplo soluciones hidroalcanólicas. Aunque son necesarios
dos moles de base por mol de compuesto (3), las cantidades
empleadas no son críticas para producir la hidrólisis de-
seada. Preferiblemente se emplean alrededor de 3 a 5 moles
25

404786 404786



1 de base por mol de compuesto (3) y el medio de reacción,
si se utiliza alguno, se emplea en cantidades disolven-
tes.

5 El compuesto diácido así preparado (4) es después
ciclado con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, áci-
do sulfúrico, fluoruro de hidrógeno o, preferiblemente,
ácido polifosfórico (APP), para dar el correspondiente com-
puesto de ácido xantona-2-carboxílico 5-sustituído o 7-sus-
tituído (5). Preferiblemente, aunque es optativo, la reac-
10 ción se lleva a cabo en un medio de reacción orgánico iner-
te como los empleados habitualmente en las reacciones de
química orgánica, tales como dimetilsulfóxido, sulfolano,
benceno, tolueno, etc. La reacción se lleva a cabo además
a temperaturas comprendidas entre unos 60° y unos 180°C y
15 durante un periodo de tiempo suficiente para completar la
reacción que oscila entre 15 minutos y 90 minutos aproxi-
madamente.

Aunque la reacción consume las sustancias reaccio-
nantes en la proporción de un mol de compuesto (4) por mol
de reactivo de ciclación, la reacción puede ser llevada a
20 cabo utilizando cualquier proporción de sustancias reaccio-
nantes. Sin embargo, en las realizaciones preferidas, la
reacción se efectúa utilizando alrededor de 20 a 50 moles
del reactivo de ciclación por mol de compuesto de partida
25 (4).

404786 404786



1 Los compuestos de esta invención de la serie de
ácido 5- o 7-(hidroxialquil secundario)-xantona-2-carbo-
xílico se preparan a partir de los correspondientes com-
puestos 5-acílicos ó 7-acílicos, obtenidos en la forma
5 antes descrita. Los ácidos 5- ó 7-acilxantona-2-carboxí-
licos son convertidos en los correspondientes ésteres,
por ejemplo con yoduro de alquilo en condiciones básicas.
El éster de acilo es después reducido por ejemplo con bo-
rohidruro sódico para dar el éster de ácido 5- ó 7-(hidro-
10 xialquil secundario)-xantona-2-carboxílico que puede ser
hidrolizado al ácido.

 Los ácidos 5- ó 7-(hidroxialquil terciario)-xanto-
na-2-carboxílicos de esta invención se preparan por tra-
tamiento de los ésteres de ácido 5- ó 7-acilxantona-carbo-
xílico con un reactivo de Grignard alquílico inferior o ci
15 cloalquílico, seguido de hidrólisis del éster.

 Algunos de los compuestos de esta invención pueden
ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reac-
ción:

20

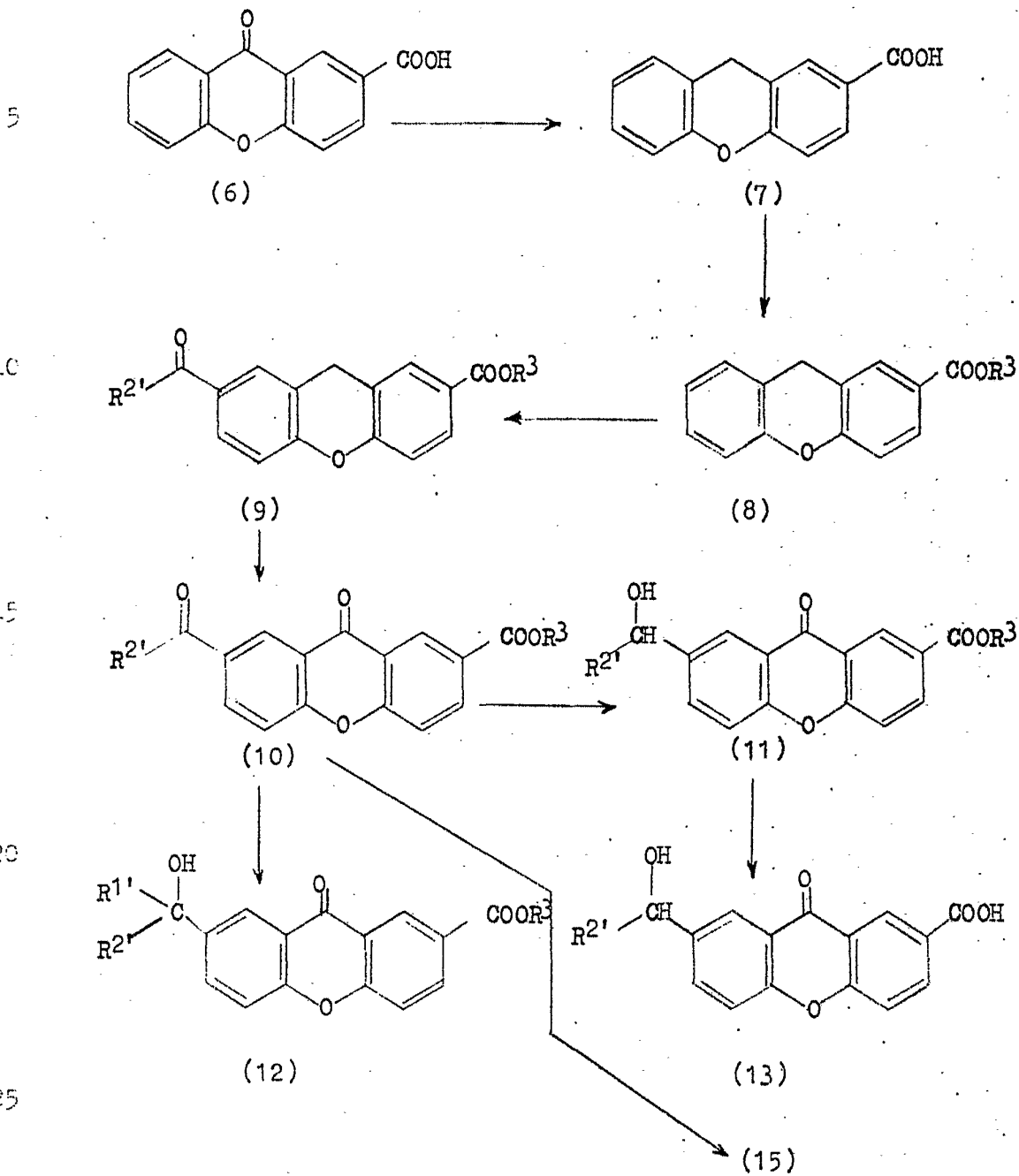
25

404786 404786



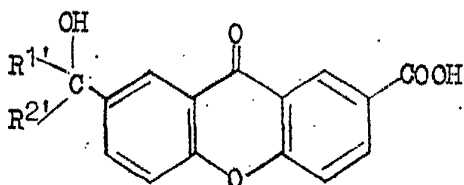
1

Esquema de reacción B

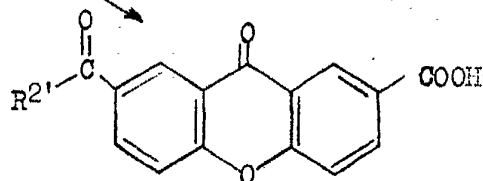


404786

404786



(14)



(15)

donde $R^{1'}$ es R^1 con la excepción de hidrógeno, $R^{2'}$ es R^2 con la excepción de hidrógeno y R^3 es alquilo inferior, preferiblemente metilo.

10 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, el ácido xantona-2-carboxílico (6) preparado en la forma antes descrita se reduce por ejemplo con hidróxido potásico en hidrazina, cinc e hidróxido potásico en etanol, hidru-
 15 ro de litio y aluminio o métodos de reducción similares para preparar el correspondiente ácido xanten-2-carboxílico (7). Este compuesto es esterificado convencionalmente (R^3) por métodos conocidos por los expertos, por ejemplo por
 20 tratamiento del ácido con diazoalcano o con un alcohol y ácido sulfúrico. El éster resultante (8) es después acilado en condiciones de Friedel-Crafts con un cloruro de áci-
 do en presencia de cloruro de aluminio para dar el correspondiente compuesto 7-acílico (9).

25 El compuesto resultante (9) es oxidado, por ejemplo en las conocidas condiciones de Jones, para dar los correspondientes ésteres 7-acilxantona-2-carboxílicos (10),

404786



40047865

1 que pueden ser hidrolizados, como ya se ha descrito, para
dar los compuestos de ácido 7-acilxantona-2-carboxílico
(15).

5 Los compuestos (10) también pueden ser reducidos,
por ejemplo por el conocido método que emplea borohidruro
sódico, para dar los correspondientes ésteres 7-(hidroxial-
quil secundario)-xantona-2-carboxílicos (11) que pueden ser
hidrolizados a los productos ácidos (13).

10 Los compuestos (10) también pueden ser tratados
con un reactivo de Grignard alquílico o cicloalquílico (es
decir R^1) en las conocidas condiciones de la reacción de
Grignard, para dar los correspondientes ésteres 7-(hidro-
xialquil terciario)-xantona-2-carboxílicos (12) que pueden
ser hidrolizados a los productos ácidos (14).

15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (9)
pueden ser reducidos o tratados con un reactivo de Grignard,
en la forma antes descrita, para preparar los correspon-
dientes compuestos de 7-(hidroxialquil secundario y terciario)
xanteno. Estos pueden ser acilados por técnicas conven-
20 cionales de acilación secundaria y terciaria para dar los
ésteres correspondientes que son oxidados en condiciones de
Jones para preparar los correspondientes ésteres de ácido
7-(aciloxialquil secundario y terciario)-xantona-2-carboxí-
lico que, cuando son hidrolizados en condiciones básicas,
25 forman los correspondientes productos ácidos 7-(hidroxial-

404786

404785

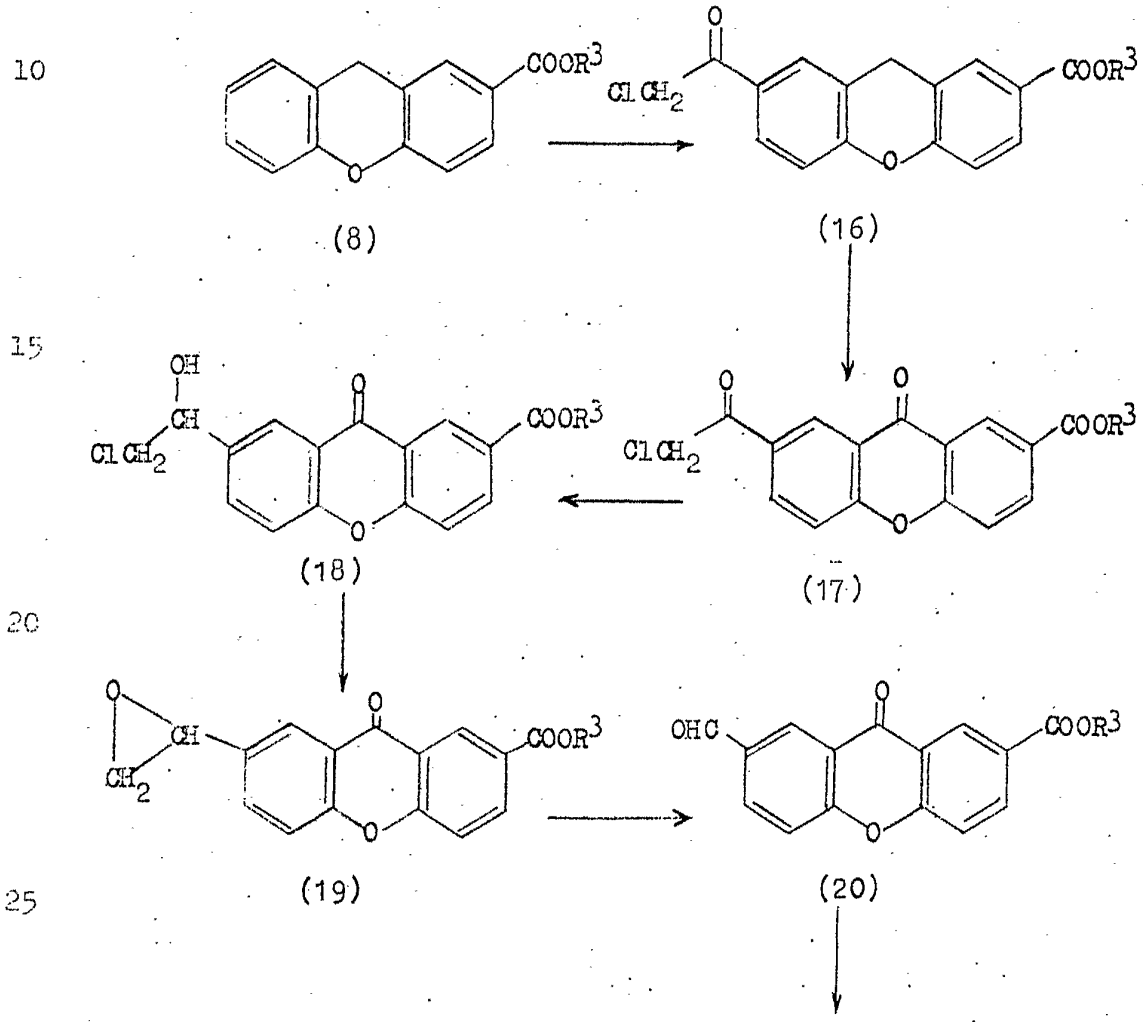


1
5

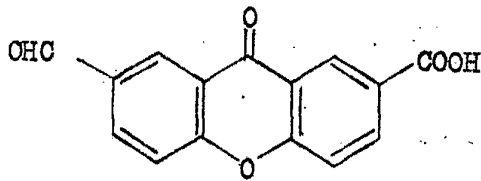
quil secundario y terciario)-xantona-2-carboxílicos (13 y 14).

Algunos de los compuestos de esta invención pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción C



404786 404785



(21)

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, el éster de ácido xanten-2-carboxílico (8) se hace reaccionar con cloruro de cloroacetilo en las condiciones de Friedel-Crafts para dar el compuesto (16). Este compuesto es después oxidado en la forma antes descrita para dar la correspondiente xantona (17) que es reducida como ya se ha descrito para dar el compuesto hidroxí (18). El compuesto resultante se trata con hidruro sódico en dimetilformamida para dar el derivado óxido (19). Este compuesto se trata con ácido peryódico o con ácido perclórico y peryodato sódico para dar el éster 7-formilxantona-2-carboxílico (20) que es hidrolizado al producto ácido (21).

Otro método de preparación de algunos de los compuestos sustituidos en la posición C-5 es el ilustrado por el siguiente esquema de reacción:

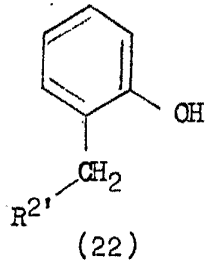
404786 404786



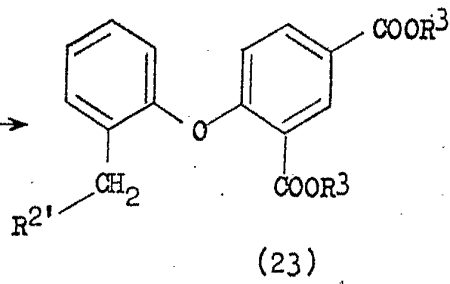
1

Esquema de reacción D

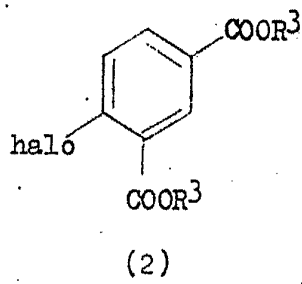
5



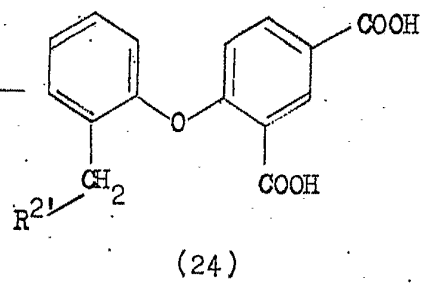
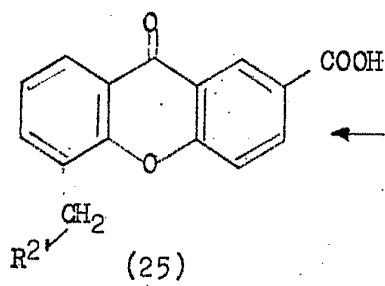
10



15



20



(26)

404786

404785



1

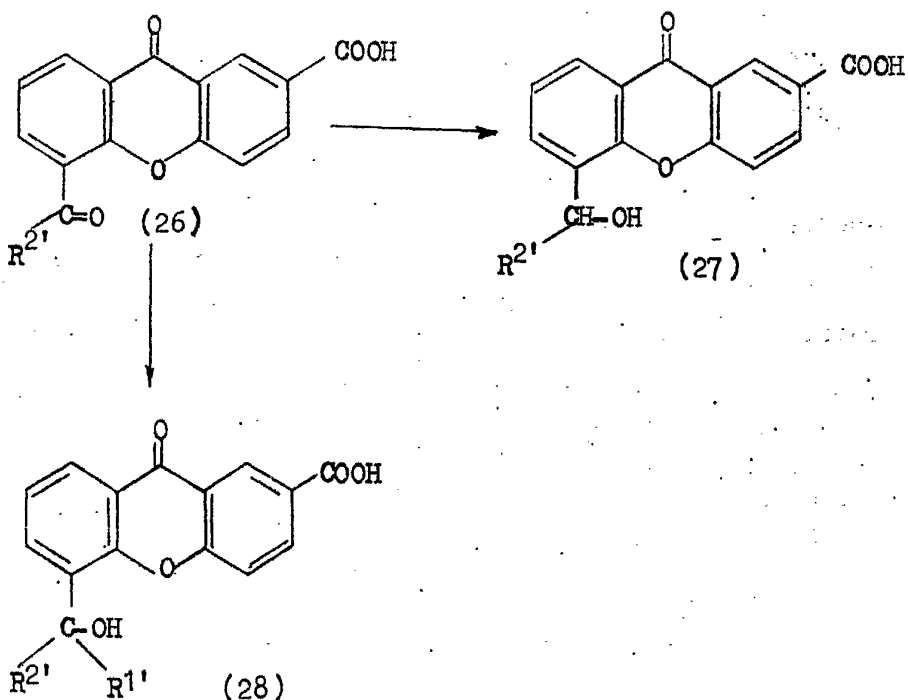
5

10

15

20

25



donde cada uno de los grupos $R^{1'}$, $R^{2'}$, R^3 y halógeno son los definidos anteriormente.

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, los compuestos xanthen-2-carboxílicos 5-sustituídos (25) se preparan siguiendo el esquema de reacción A

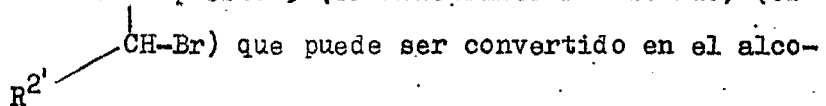
(1 + 2 → 3 → 4 → 5) con los compuestos de partida respectivos (22). Los compuestos resultantes (25) o sus ésteres son oxidados con trióxido de cromo en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético para dar los compuestos 5-acílicos (26) que son reducidos o tratados con el reactivo de Grignard en la forma antes descrita para dar los respecti-

404786

4047865



1 vos productos ácidos 5-(hidroxialquil secundario y terciario)-xantona-2-carboxílicos (27 y 28). En lugar del procedimiento anterior, el ácido xantona-2-carboxílico 5-sustituído (25) puede ser convertido en su éster correspondiente y tratado con N-bromosuccinimida para preparar el correspondiente compuesto 5-(bromometílico sustituido) (es decir



5 hol correspondiente por tratamiento con una base acuosa para dar los productos ácidos (27).

10 El compuesto ácido 5-metilxantona-2-carboxílico, preparado en la forma descrita en el esquema de reacción A (1→5) a partir de o-metilfenol, puede ser oxidado en las conocidas condiciones de Thiele para dar el correspondiente ácido 5-formilxantona-2-carboxílico. Este método también es útil para preparar ácido 7-formilxantona-2-carboxílico.

15 Un método especialmente preferido para la preparación de algunos de los compuestos de la invención es el representado a continuación:

20

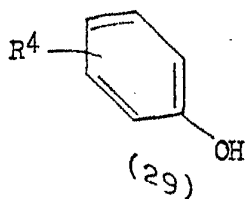
404786



Esquema de reacción E

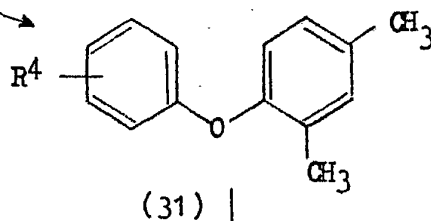
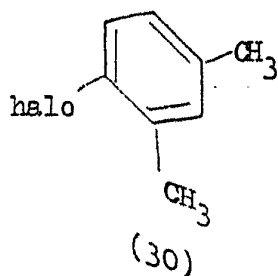
1

5

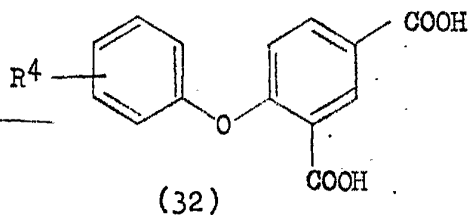
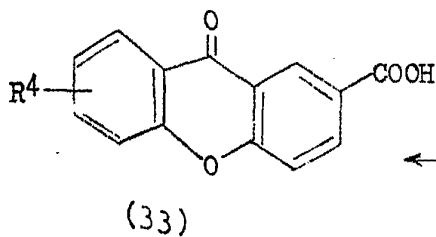


+

10



15



20

donde R⁴ es el definido anteriormente.

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, se trata un fenol apropiado (29) con 1,3-dimetil-4-halo (preferiblemente yodo) benceno (30), como se ha descrito, para preparar el correspondiente 1,3-dimetil-4-feniloxibenceno

25

404786



12 JUN

1 (31). Este compuesto es después oxidado, por ejemplo con
permanganato potásico en terc-butanol acuoso, para dar el
correspondiente 1,3-dicarboxi-4-feniloxibenceno (32). A
5 continuación este compuesto es ciclado en la forma antes
descrita para dar el correspondiente ácido xantona-2-car-
boxílico (33) que puede ser modificado como ya se ha des-
crito para preparar los compuestos sustituidos en las posi-
ciones C-5 o C-7 del mismo.

10 Los ésteres acílicos carboxílicos de los compues-
tos sustituidos con grupos hidroxialquilo secundarios y
terciarios (es decir, R' = acilo carboxílico) se preparan
en la forma descrita o por métodos conocidos de esterifica-
ción con alcoholes secundarios y terciarios. Uno de estos
15 métodos implica el tratamiento de los productos represen-
tados por las fórmulas (13) y (27) con un cloruro de ácido
carboxílico o con un anhídrido de ácido carboxílico en pre-
sencia de una base, preferiblemente piridina, a temperatu-
ras que oscilan entre 60° y 90°C aproximadamente y durante
un periodo de tiempo comprendido entre alrededor de 1 y 2
20 horas, para dar el correspondiente compuesto de ácido xan-
tona-2-carboxílico sustituido con un grupo aciloxialquilo
carboxílico secundario. Análogamente, tratando los produc-
tos de fórmulas (14) y (28) con un cloruro de ácido carbo-
xílico y dimetilanilina en tetrahidrofurano o con una mez-
25 cla de ácido carboxílico y anhídrido de ácido p-toluensul-



404786

1 fónico, se preparan los correspondientes compuestos de áci-
do xantona-2-carboxílico sustituidos con un grupo aciloxi-
alquilo carboxílico terciario. Véase Harrison y Harrison,
5 Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley-Interscience,
New York (1971), 281 y 2 y las referencias citadas allí.

Los éteres alquílicos y cicloalquílicos de la se-
rie hidroxialquílica secundaria (R' = alquilo, cicloalqui-
lo) se preparan por tratamiento del éster del xantona-ácido
con el haluro de alquilo o cicloalquilo apropiado e hidru-
10 ro sódico, por ejemplo en dimetilformamida, seguido de hi-
drólisis como ya se ha descrito. La reacción de eterifica-
ción se lleva a cabo entre unos 50° y unos 80°C y durante
1 a 5 horas aproximadamente. En la serie de alcoholes ter-
ciarios, los éteres alquílicos y cicloalquílicos se prepa-
15 ran tratando el compuesto acílico precursor, por ejemplo
éster de ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico, en condicio-
nes de Grignard, como ya se ha descrito, pero en presencia
de un yoduro o bromuro de alquilo o de cicloalquilo apropia-
do y hexametilfosforamida para dar simultáneamente el éter
20 alquílico o cicloalquílico del alcohol terciario, seguido
de hidrólisis en la forma descrita. Véase Harrison y Ha-
rrison, Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley-
Interscience, New York (1971), 323 y las referencias cita-
das allí.

25 Los éteres terc-butoxi se preparan por tratamien-

404786



1 to del alcohol con isobuteno en presencia de trifluoruro
de boro y ácido fosfórico, por ejemplo en cloruro de me-
tileno, a temperaturas de unos 10° a unos 30°C y durante
10 a 24 horas aproximadamente o más, seguido de hidrólisis
5 sis del grupo éster ácido, como ya se ha descrito.

Los éteres tetrahidrofuran-2-iloxi y tetrahidro-
piran-2-iloxi en la serie de los alcoholes secundarios y
terciarios se preparan por tratamiento con dihidrofurano
o con dihidropirano en presencia de ácido p-toluensulfóni-
co y un medio de reacción orgánico, por ejemplo benceno,
10 a una temperatura comprendida aproximadamente entre la am-
biente y la de reflujo, durante 2 a 5 días aproximadamen-
te, seguido de hidrólisis del éster ácido, como ya se ha
descrito.

15 Los éteres 4-alcoxitetrahidropiran-4-iloxi en la
serie de alcoholes secundarios y terciarios se preparan por
tratamiento del alcohol 4-alcoxi-5,6-dihidro-2H-pirano,
como se ha descrito para la preparación de los éteres fu-
ranílicos y piranílicos, seguido de hidrólisis del éster.
20 Por tratamiento del éter 4-alcoxitetrahidropiran-4-iloxi
con cloruro de aluminio e hidruro de litio y aluminio en
un medio de reacción orgánico, se obtienen los correspon-
dientes éteres tetrahidropiran-4-iloxi que son oxidados
para dar los éteres correspondientes en la serie de los
xantona-ácidos. Estos últimos pueden ser preparados di-
25



404786

1 rectamente tratando el alcohol con 4-bromotetrahidropirano
y una base. Véase Harrison y Harrison, Compendium of Orga-
nic Synthetic Methods, Wiley-Interscience, New York (1971)
129 y las referencias allí citadas.

5 Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos
de esta invención se preparan en la forma antes descrita
(v.g. 7→8) por tratamiento del ácido con un diazoalcano
etéreo tal como diazometano y diazoetano o con el yoduro de
alquilo inferior deseado, en presencia de carbonato de litio
10 a la temperatura ambiente o con el alcohol inferior deseado,
en presencia de trazas de ácido sulfúrico a reflujo. Los
ésteres glicerólicos se preparan por tratamiento del ácido
con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con un eti-
lenglicol o un propilenglicol adecuadamente protegido (v.g.
15 solcetal) en piridina e hidrólisis del grupo protector del
éster así formado con ácido diluido. En la serie sulfo,
los ésteres de ácido carboxílico se preparan preferible-
mente con el alcohol inferior deseado, en ausencia de cata-
lizador ácido.

20 Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos de
esta invención se preparan por tratamiento de estos últi-
mos con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con amo-
niaco anhidro, alquilamina, dialquilamina, dialquilaminoal-
quilamina, alcoxialquilamina o fenetilamina.

25 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos de

404786



1 esta invención se preparan por tratamiento de los ácidos
correspondientes con una base farmacéuticamente acepta-
ble. Son sales representativas derivadas de estas bases
farmacéuticamente aceptables las de sodio, potasio, litio,
5 amoniaco, calcio, magnesio, ferrosa, férrica, cinc, manga-
nosa, aluminio, mangánica, las sales de trimetilamina,
triethylamina, tripropilamina, β -(dimetilamino)etanol, tri-
etanolamina, β -(dietilamino)etanol, arginina, lisina, his-
tidina, N-etilpiperidina, hidrabamina, colina, betaína,
10 etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina,
purinas, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, ca-
feína, procaína o similares. La reacción se efectúa en una
solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente
orgánico inerte miscible con agua, a una temperatura de
15 unos 0°C a unos 100°C y preferiblemente a la temperatura
ambiente. Los disolventes orgánicos inertes miscibles con
agua típicos son metanol, etanol, isopropanol, butanol,
acetona, dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se preparan
sales metálicas divalentes, como las sales cálcicas o las
20 sales magnésicas de los ácidos, el material de partida áci-
do libre se trata con alrededor de medio equivalente molar
de una base farmacéuticamente aceptable. Cuando se prepa-
ran las sales de aluminio de los ácidos, se emplea alre-
dedor de un tercio de equivalente molar de la base farma-
25 céuticamente aceptable.

404786



1 En la realización preferida de esta invención, las
sales cálcicas y las sales magnésicas de los ácidos se pre-
paran tratando las correspondientes sales sódicas o potá-
sicas de los ácidos con por lo menos medio equivalente mo-
5 lar de cloruro cálcico o de cloruro magnésico, respectiva-
mente, en solución acuosa, sola o en combinación con un di-
solvente orgánico inerte, miscible con agua, a una tempera-
tura de 20° a 100°C aproximadamente.

10 En la realización preferida de esta invención, las
sales de aluminio de los ácidos se preparan tratando estos
últimos por lo menos con un tercio de un equivalente molar
de un alcóxido de aluminio, como trietóxido de aluminio,
tripropóxido de aluminio y similares, en un disolvente hi-
drocarbonado como benceno, xileno, ciclohexano y similares,
15 a temperaturas de 20° a 115°C aproximadamente.

Los compuestos de partida para uso en esta inven-
ción son conocidos y pueden ser preparados por procedimien-
tos conocidos. Así, los compuestos de partida 1,3-dicarbo-
alcoxi(inferior)-4-halobenceno (2) son preparados conve-
nientemente por oxidación de 1,3-dimetil-4-halobenceno (4-
20 halo-m-xileno) con permanganato potásico, como se ha des-
crito (31→32), seguido de esterificación convencional.
Los o- o p-acilfenoles (1) son preparados convenientemente
efectuando una reacción de Friedel-Crafts con fenol para
25 dar los compuestos acilfenólicos deseados que pueden ser

404786



1 separados por ejemplo por destilación con arrastre de va-
por. El grupo acilo de los mismos es reducido con óxido de
platino o con catalizador de paladio en presencia de ácido
perclórico en etanol. Los agentes acilantes formados por
5 cloruro de ácido alcoxi(inferior)fenilcarboxílico, utili-
zados en la preparación de los compuestos de partida alco-
xifenilcarbonilfenólicos, se obtienen por ejemplo esteri-
ficando selectivamente el ácido hidroxibenzoico con meta-
nol y trazas de ácido sulfúrico o con carbonato de litio y
10 haluro de metilo en dimetilformamida. El éster hidroxiben-
zoico resultante es después alquilado convencionalmente
con un haluro de alquilo inferior y carbonato potásico, se-
guido de hidrólisis selectiva del éster del grupo ácido
carboxílico y conversión en el cloruro de ácido, por ejem-
15 plo con cloruro de tionilo.

 En esta memoria y en las reivindicaciones, por el
término "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo in-
ferior que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, comprendi-
dos los grupos de cadena lineal y ramificada, por ejemplo
20 metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,
sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-penti-
lo, terc-pentilo, n-hexilo, n-pentilo, n-octilo e isoocti-
lo. El término "cicloalquilo" comprende ciclopropilo, cilo-
butilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Por el término "alcoxi
25 inferior" entendemos el grupo "O-alquilo inferior" donde

404786



1 "alquilo inferior" es el definido anteriormente. Por el tér-
mino "alquil(inferior)tio" entendemos el grupo "S-alquilo
inferior" donde "alquilo inferior" es el definido anterior-
mente. El término "fenilo sustituido" comprende los grupos
5 fenilo sustituidos en la posición para. El término "grupo
heterocíclico aromático monocíclico" comprende los radica-
les piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pira-
zolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, isoxa-
zolilo y oxazolilo.

10 Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos
y farmacéuticamente aceptables" entendemos respectivamente
un éster alquílico o glicerólico; una amida no sustituida
o monoalquil- dialquil-, dialquilaminoalquil-, alcoxialquil-
o fenetil-sustituida y una sal como las definidas anterior-
mente.

15 El término "acilo carboxílico", en el sentido uti-
lizado aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente
aceptables, convencionalmente empleados en farmacia, prefe-
riblemente acilo carboxílico hidrocarbonado. Entre estos se
20 encuentran los radicales acetato, propionato, butirato,
trimetilacetato, valerato, metiletacetato, caproato, terc-
butilacetato, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato, tri-
etilacetato, pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoato,
fenilacetato, difenilacetato, ciclopentilpropionato, meto-
25 xiacetato, aminoacetato, dietilaminoacetato, tricloroaceta-

404786



1 to, β -cloropropionato, biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato, adamantato, fosfato dihidrógeno, dibencilfosfato, sodio-etilfosfato, sodio-sulfato, sulfato y similares.

5 En la serie hidroxialquílica secundaria y terciaria, los compuestos pueden presentar un centro ópticamente activo. Los métodos de esta invención producen cada una de las formas d y l y dl y todas ellas están incluidas dentro del alcance de la misma. Si se desea, los isómeros pueden ser separados por medios convencionales, por ejemplo por formación de las sales alcaloides de los productos y empleando cristalización fraccionada.

10 La nomenclatura empleada aquí está de acuerdo con la del Chemical Abstracts 56, Índice de Materias (1962, Enero-Junio).

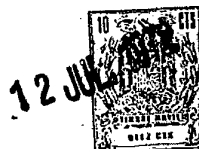
15 Los siguientes ejemplos ilustran el método mediante el cual puede ser puesta en práctica esta invención:

EJEMPLO 1

20 Se calienta a 165°C una mezcla de 3,9 g de 1,3-dicarbometoxi-4-bromobenceno, 2,85 g de p-acetilfenol, 1,1 g de óxido cuproso y 25 ml de tetrametilurea y se mantiene a esta temperatura agitando durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter. Los extractos se secan y evaporan para dar 1,3-dicarbometoxi-4-(p-acetilfenilóxi)benceno.

25

404786



1 Se disuelven 3,5 g de 1,3-dicarbometoxi-4-(p-acetilfeniloxi)benceno en 50 ml de etanol y la mezcla se trata con 15 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 4 %. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante
5 30 minutos, se concentra a presión reducida y se acidula con ácido clorhídrico diluido. El sólido recogido por filtración se lava con agua y se seca para dar 1,3-dicarboxi-4-(p-acetilfeniloxi)benceno que se recristaliza en etanol-agua.

10 Se calienta a 80°C una solución de 3,2 g de 1,3-dicarboxi-4-(p-acetilfeniloxi)benceno en 30 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 16 horas, transcurrido cuyo tiempo se vierte sobre agua de hielo, se filtra, se
15 lava y se seca para dar ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico que se recristaliza en tetrahidrofurano-etanol. El método anterior también puede ser utilizado empleando otro compuesto de partida 1,3-carboalcoxi(inferior)-4-halogenado, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro o yodo-benceno,
20 1,3-dicarboetoxi-4-fluorbenceno, 1,3-dicarboetoxi-4-bromobenceno y similares, con resultados análogos.

25 De forma similar, las reacciones antes descritas pueden ser llevadas a cabo utilizando otro p-acilfenol de partida para dar los correspondientes productos ácido 7-acil-xantona-2-carboxílicos por ejemplo ácido 7-formil-

404786



1 xantona-2-carboxílico, ácido 7-propionilxantona-2-carboxíli-
co, ácido 7-n-butirilxantona-2-carboxílico, ácido 7-isobuti-
rilxantona-2-carboxílico, ácido 7-n-pentanoilxantona-2-car-
boxílico, ácido 7-isopentanoilxantona-2-carboxílico, ácido
5 7-sec-pentanoilxantona-2-carboxílico, ácido 7-terc-penta-
noilxantona-2-carboxílico, ácido 7-hexanoilxantona-2-car-
boxílico, ácido 7-heptanoilxantona-2-carboxílico, ácido
7-octanoilxantona-2-carboxílico, ácido 7-nonanoilxantona-
2-carboxílico, ácido 7-ciclopropilcarbonilxantona-2-carbo-
xílico, ácido 7-ciclobutilcarbonilxantona-2-carboxílico,
10 ácido 7-ciclopentilcarbonilxantona-2-carboxílico, ácido
7-ciclohexilcarbonilxantona-2-carboxílico, ácido 7-haloace-
tilxantona-2-carboxílico, ácido 7-benzoilxantona-2-carbo-
xílico, ácido 7-benzoil(sustituído)xantona-2-carboxílico y
15 ácido 7-heterociclocarbonilxantona-2-carboxílico.

El procedimiento del Ejemplo 1 se repite utilizando
do el o-acilfenol de partida apropiado para preparar el
correspondiente ácido xantona-2-carboxílico 5-sustituído
tal como ácido 5-formilxantona-2-carboxílico, ácido 5-ace-
tilxantona-2-carboxílico, ácido 5-propionilxantona-2-car-
boxílico, ácido 5-n-butirilxantona-2-carboxílico, ácido
20 5-isobutirilxantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 2

A una solución de 25 g de ácido xantona-2-carboxí-
lico (preparado en la forma descrita en el Ejemplo 1 a par-
25

404786



12 JUN 1962

1 tir de 1,3-dicarbometoxi-4-bromobenceno y fenol) en 200 ml
de trietilenglicol se añaden 18 g de hidróxido potásico y
2,1 g de hidrazina al 95 %. La mezcla resultante se ca-
lienta a reflujo (155°C) y se mantiene a esta temperatura
5 durante 1 hora. Se separa el destilado y la temperatura se
mantiene a unos 200°C durante 2 horas. Después la mezcla
se enfría a 68°C, se añaden 200 ml de agua y la solución
resultante se vierte sobre 110 ml de agua conteniendo 60 ml
de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se
10 calienta a 90°C, se enfría a la temperatura ambiente y se
filtra para dar ácido xanten-2-carboxílico.

Se añaden 26 g de ácido xanten-2-carboxílico a
400 ml de metanol absoluto. A la solución resultante se
añaden 18 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se
15 calienta después a reflujo durante unas 2 horas. Después
la mezcla se enfría a 40°C y se añade agua suficiente pa-
ra llevar el volumen total a 1400 ml. La mezcla resultante
se filtra después para dar xanten-2-carboxilato de metilo.

Se enfría a -5°C una mezcla de 13,0 g de xanten-2-
20 carboxilato de metilo en 200 ml de dicloroetano y a la so-
lución enfriada se añaden 4,95 ml de cloruro de acetilo y
después 17,0 g de tricloruro de aluminio. La solución re-
sultante se agita a la temperatura ambiente durante 1,75
horas. Transcurrido este tiempo, la solución se vierte so-
25 bre una mezcla de 300 g de hielo, 700 ml de agua y 20 ml

404786



1 de ácido clorhídrico concentrado. Después la mezcla se ex-
trae con tres porciones de 500 ml de cloruro de metileno.
Los extractos combinados se lavan con solución acuosa al
10 % de hidróxido potásico y la solución lavada se evapora
5 para dar 7-acetilxanten-2-carboxilato de metilo.

A una solución de 1,42 g de 7-acetilxanten-2-car-
boxilato de metilo en 120 ml de acetona y 15 ml de dimetil-
formamida se añaden 3,0 g de sulfato magnésico y 2,5 ml de
ácido crómico 8 N en ácido sulfúrico 8 N. La mezcla resul-
10 tante se agita a la temperatura ambiente durante 50 minu-
tos, después de lo cual se añade una solución de 4 g de bi-
sulfito sódico en 20 ml de agua. Transcurrido este tiempo,
se añaden 250 ml de agua y 25 ml de una mezcla 1:1 de áci-
do sulfúrico y agua. Se evapora el disolvente de la mezcla
15 y se filtra. El precipitado se lava con 50 ml de agua para
dar 7-acetilxantona-2-carboxilato de metilo que se recris-
taliza en metanol (desplazamiento de una solución de clo-
ruro de metileno).

Se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno,
20 durante 45 minutos, una solución de 2 g de 7-acetilxantona-
2-carboxilato de metilo en 200 ml de solución de agua al
10 % y de hidróxido potásico al 10 % en metanol. Transcurri-
do este tiempo, se añaden 20 ml de agua y la mezcla resul-
tante se calienta a reflujo durante 35 minutos. Después se
25 añaden 300 ml de agua y la mezcla resultante se acidula y

404786



1 filtra para dar ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 3

5 Se repite el procedimiento del Ejemplo 2 empleando, en el proceso del tercer párrafo del mismo, los cloruros de acilo dados en la columna A a continuación (preparados a partir de los ácidos correspondientes por tratamiento con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo) para obtener los correspondientes ácidos de la Columna B, a través de sus respectivos ésteres metílicos.

	<u>Columna A</u>	<u>Columna B</u>
10	cloruro de propionilo	ácido 7-propionilxantona-2-carboxílico
	cloruro de n-butirilo	ácido 7-n-butirilxantona-2-carboxílico
	cloruro de isobutirilo	ácido 7-isobutirilxantona-2-carboxílico
15	cloruro de n-pentanoilo	ácido 7-n-pentanoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de isopentanoilo	ácido 7-isopentanoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de sec-pentanoilo	ácido 7-sec-pentanoilxantona-2-carboxílico
20	cloruro de terc-pentanoilo	ácido 7-terc-pentanoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de n-hexanoilo	ácido 7-n-hexanoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de n-heptanoilo	ácido 7-n-heptanoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de n-octanoilo	ácido 7-n-octanoilxantona-2-carboxílico
25	cloruro de n-nonanoilo	ácido 7-n-nonanoilxantona-2-carboxílico

404786



	Columna A	Columna B
1	cloruro de ciclopropilcarbonilo	ácido 7-ciclopropilcarbonilxantona-2-carboxílico
	cloruro de ciclobutilcarbonilo	ácido 7-ciclobutilcarbonilxantona-2-carboxílico
5	cloruro de ciclopentilcarbonilo	ácido 7-ciclopentilcarbonilxantona-2-carboxílico
	cloruro de ciclohexilcarbonilo	ácido 7-ciclohexilcarbonilxantona-2-carboxílico
	cloruro de trifluoroacetilo	ácido 7-trifluoroacetilxantona-2-carboxílico
10	cloruro de difluoroacetilo	ácido 7-difluoroacetilxantona-2-carboxílico
	cloruro de tricloroacetilo	ácido 7-tricloroacetilxantona-2-carboxílico
	cloruro de dicloroacetilo	ácido 7-dicloroacetilxantona-2-carboxílico
	cloruro de benzoilo	ácido 7-benzoilxantona-2-carboxílico
15	cloruro de p-clorobenzoilo	ácido 7-(p-clorobenzoil)xantona-2-carboxílico
	cloruro de p-metilbenzoilo	ácido 7-(p-metilbenzoil)xantona-2-carboxílico
	cloruro de p-metoxibenzoilo	ácido 7-(p-metoxibenzoil)xantona-2-carboxílico
20	cloruro de p-tiometoxibenzoilo	ácido 7-(p-tiometoxibenzoil)xantona-2-carboxílico
	cloruro de furoilo	ácido 7-furoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de pirroilo	ácido 7-pirroilxantona-2-carboxílico
	cloruro de tenoilo	ácido 7-tenoilxantona-2-carboxílico
25	cloruro de piridilcarbonilo	ácido 7-piridilcarbonilxantona-2-carboxílico

404786



1	<u>Columna A</u>	<u>Columna B</u>
	cloruro de imidazolil-carbonilo	ácido 7-imidazolilcarbonilxantona-2-carboxílico
	cloruro de oxazolilcarbonilo	ácido 7-oxazolilcarbonilxantona-2-carboxílico.

5 El método anterior se pone en práctica utilizando los correspondientes bromuros de acilo de partida, con resultados similares.

EJEMPLO 4

10 Se agita durante 2,5 horas, a la temperatura ambiente, una mezcla de 1,077 g de 7-acetilxantona-2-carboxilato de metilo, 200 mg de borohidruro sódico y 150 ml de tetrahidrofurano. La reacción se sigue por cromatografía en capa delgada. Transcurrido este periodo de tiempo, se añade gota a gota a la mezcla de reacción una solución acuosa de ácido acético al 5 % hasta neutralidad y la solución resultante se evapora a vacío y cristaliza por adición de etanol y agua caliente. El precipitado se separa por filtración, se lava y seca dando 7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

15
20 Se calienta a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 860 mg de 7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo, 60 ml de etanol y 2 ml de hidróxido sódico 2 N. Se enfría la mezcla resultante, se acidula y el precipitado se separa por filtración, se lava y seca dando ácido 7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico.

25

404786



- 1 ácido 7-[(p-clorofenil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 7-[(p-metilfenil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 7-[(p-metoxifenil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 7-[(p-tiometoxifenil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
5 ácido 7-[(fúril)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 7-[(pirril)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 7-[(tienil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 7-[(piridil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 7-[(imidazolil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
10 ácido 7-[(oxazolil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 5

Una solución de 4,1 g de 7-acetilxantona-2-carboxilato de metilo en 120 ml de tetrahidrofurano se agita a 0°C y se añaden gota a gota 6,8 ml de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente. A continuación se añaden 50 ml de una solución saturada de cloruro amónico y la mezcla se concentra a vacío. Por extracción con acetato de etilo seguida de evaporación se obtiene 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxilato de metilo. La hidrólisis produce ácido 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico.
15
20

El procedimiento anterior se realiza sobre los otros ésteres 7-acilmetílicos preparados en la forma des-
25

404786



- 1 crita en el Ejemplo 3, para dar los siguientes productos,
a través de sus respectivos ésteres metílicos:
- ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-propil)xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-butyl)-xantona-2-carboxílico
- 5 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-isobutil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-pentil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-isopentil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-sec-pentil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-terc-pentil)-xantona-2-carboxí-
lico
- 10 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-hexil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-heptil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-octil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-nonil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-ciclopropiletíl)-xantona-2-carboxíli-
co
- 15 ácido 7-(1-hidroxi-1-ciclobutiletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-ciclopentiletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-ciclohexiletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-trifluormetiletíl)-xantona-2-carbo-
xílico
- 20 ácido 7-(1-hidroxi-1-difluormetiletíl)-xantona-2-carboxí-
lico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-triclorometiletíl)-xantona-2-carbo-
xílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-diclorometiletíl)-xantona-2-carbo-
xílico
- 25 ácido 7-(1-hidroxi-1-feniletíl)-xantona-2-carboxílico

404786



- 1 ácido 7-(1-hidroxi-1-p-clorofeniletíl)-xantona-2-carboxí-
lico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-p-metilfeniletíl)-xantona-2-carboxí-
lico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-p-metoxifeniletíl)-xantona-2-carbo-
xilico
- 5 ácido 7-(1-hidroxi-1-p-tiometoxifeniletíl)-xantona-2-car-
boxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-furiletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-pirriletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-tieniletíl)-xantona-2-carboxílico
- 10 ácido 7-(1-hidroxi-1-piridiletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-imidazoliletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-hidroxi-1-oxazoliletíl)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 6

Se repite el procedimiento del Ejemplo 5, emplean-
do, en lugar de bromuro de metilmagnesio, los reactivos
15 indicados en la Columna C dada a continuación para prepa-
rar los productos de la Columna D.

Columna C

Columna D

Bromuro de etilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-etiletíl)- xantona-2-carboxílico.
20	ácido 7-(1-hidroxi-1-etil-n-propil)- xantona-2-carboxílico, etc.
Bromuro de n-propilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-n-propil- etil)-xantona-2-carboxílico
	Acido 7-(1-hidroxi-1-n-propil- n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.

25

404786



	Columna C	Columna D
1	Bromuro de isopropil- magnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-isopropil- etil)-xantona-2-carboxílico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-isopropil- n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
5	Bromuro de n-butilmag- nesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-n-butiletíl)- xantona-2-carboxílico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-n-butíl-n-pro- pil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de isobutilmag- nesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-isobutiletíl)- xantona-2-carboxílico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-isobutíl-n- propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
10	Bromuro de sec-butíl- magnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-sec-butíl- etil)-xantona-2-carboxílico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-sec-butíl-n- propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de terc-butíl- magnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-terc-butíl- etil)-xantona-2-carboxílico
15		Acido 7-(1-hidroxi-1-terc-butíl-n- propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de n-pentíl- magnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-n-pentíletíl)- xantona-2-carboxílico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-n-pentíl-n- propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
20	Bromuro de hexílmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-hexíletíl)- xantona-2-carboxílico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-hexíl-n-pro- pil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de heptílmag- nesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-heptíletíl)- xantona-2-carboxílico
25		Acido 7-(1-hidroxi-1-heptíl-n-pro- pil)-xantona-2-carboxílico, etc.

404786



	<u>Columna C</u>	<u>Columna D</u>
1	Bromuro de octilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-octiletetil)-xantona-2-carboxílico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-octil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
5	Bromuro de ciclopropilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclopropiletetil)-xantona-2-carboxílico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclopropil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de ciclobutilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclobutiletetil)-xantona-2-carboxílico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclobutil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
10	Bromuro de ciclopentilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclopentiletetil)-xantona-2-carboxílico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclopentil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de ciclohexilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclohexiletetil)-xantona-2-carboxílico
15		Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclohexil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 7

Se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas una mezcla de 5,1 g de xanten-2-carboxilato de metilo, 7,0 g de cloruro de aluminio, 3 g de cloruro de cloroacetilo y 100 ml de dicloroetano. Después de añadir una mezcla de ácido clorhídrico y hielo seguido de extracción con cloroformo, la mezcla se filtra a través de alúmina (CH_2Cl_2) y se evapora para dar 7-cloroacetilxanten-2-carboxilato de metilo. El compuesto así preparado se oxida de acuerdo con el

404786



1 procedimiento del cuarto párrafo del Ejemplo 2 para dar 7-cloro
acetilxantona-2-carboxilato de metilo.

5 Se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente una mezcla
de 750 mg de 7-cloroacetilxantona-2-carboxilato de metilo, 200mg de
borohidruro sódico y 75 ml de tetrahidrofurano. La cromatografía en
capa delgada ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1) indica que la reacción es completa. El
exceso de borohidruro sódico se destruye mediante adición gota
a gota de ácido acético acuoso al 5 %. La mezcla se concentra
a vacío y se extrae con acetato de etilo para dar 7-(1-hidroxi-
10 2-cloroetil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

15 Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente una mez-
cla de 750 mg de 7-(1-hidroxi-2-cloroetil)-xantona-2-carboxila-
to de metilo, 150 mg de hidruro sódico y 75 ml de dimetilforma-
mida. El exceso de hidruro sódico se destruye por adición de
algunas gotas de ácido acético. Después la mezcla se diluye con
15 agua, se extrae con acetato de etilo y se cromatografía sobre
75 g de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$, 9:1) para dar 7-(1,2-oxidoetil)-
xantona-2-carboxilato de metilo.

20 Se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas una
mezcla de 118 mg de 7-(1,2-oxidoetil)-xantona-2-carboxilato de
metilo, 100 mg de ácido peryódico y 15 ml de tetrahidrofurano.
Transcurrido este tiempo se añaden 15ml de cloruro de metileno,
la mezcla se filtra a través de alúmina (CH_2Cl_2) y se evapora.
El residuo se cristaliza en cloruro de metileno/metanol para
25 dar 7-formilxantona-2-carboxilato de metilo.

404786



1 Se calienta a reflujo durante 60 minutos una mezcla de 1,2 g de 7-formilxantona-2-carboxilato de metilo, 10 ml de hidróxido sódico 2 N y 90 ml de etanol. Después se acidula, se enfría y se filtra con succión para dar
5 ácido 7-formilxantona-2-carboxílico.

 La reducción de este ácido en la forma descrita en el primer párrafo del Ejemplo 4 da lugar a ácido 7-hidroximetilxantona-2-carboxílico.

 Empleando 5-cloroacetilxanten-2-carboxilato de metilo, preparado en la forma antes descrita, en el procedimiento anterior, se obtiene ácido 5-formilxantona-2-carboxílico que puede ser reducido a ácido 5-hidroximetilxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 8

15 Se prepara ácido 5-metilxantona-2-carboxílico a partir de 1,3-dicarbometoxi-4-bromobenceno y o-etilfenol de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 anterior.

 Se agita a la temperatura ambiente, durante un periodo de 16 horas, una mezcla de 4 g del ácido 5-xantona-2-carboxílico obtenido, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carbonato potásico en 50 ml de dimetilformamida. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de ácido clorhídrico diluido y hielo y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extrac-
20
25

404786



1 tos se filtran a través de alúmina para dar 5-etilxantona-
2-carboxilato de metilo que puede ser recristalizado de me-
tanol.

5 Se agita a la temperatura ambiente durante un pe-
riodo de 6 horas una suspensión de 2,5 g de 5-etilxantona-
2-carboxilato de metilo y 2,5 g de óxido crómico en 190 ml
de ácido acético y 10 ml de anhídrido acético. Después de
que la cromatografía en capa delgada de la reacción indica
la ausencia de material de partida, se añaden 10 ml de iso-
10 propanol y la mezcla resultante se calienta en un baño de
vapor. Después se añaden poco a poco 200 ml de agua y la
mezcla resultante se enfría a la temperatura ambiente. El
precipitado se separa por filtración, se lava y se seca
para obtener 5-acetilxantona-2-carboxilato de metilo.

15 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla
de 1,09 g de 5-acetilxantona-2-carboxilato de metilo, 70 ml
de isopropanol, 5 ml de solución saturada de carbonato só-
dico y 25 ml de agua. La mezcla resultante se acidula des-
pués, se enfría y los cristales se filtran, se lavan y se
20 secan para dar ácido 5-acetilxantona-2-carboxílico.

25 Los procedimientos anteriores pueden ser seguidos
con otros compuestos metílicos 5-sustituídos (preparados
por el procedimiento del Ejemplo 1) para dar los correspon-
dientes compuestos 5-acílicos, tales como:
ácido 5-propionilxantona-2-carboxílico

404786



- 1 ácido 5-n-butirilxantona-2-carboxílico
ácido 5-isobutirilxantona-2-carboxílico
ácido 5-n-pentanoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-isopentanoilxantona-2-carboxílico
5 ácido 5-sec-pentanoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-terc-pentanoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-n-hexanoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-n-heptanoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-n-octanoilxantona-2-carboxílico
10 ácido 5-n-nonanoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-ciclopropilcarbonilxantona-2-carboxílico
ácido 5-ciclobutilcarbonilxantona-2-carboxílico
ácido 5-ciclopentilcarbonilxantona-2-carboxílico
ácido 5-ciclohexilcarbonilxantona-2-carboxílico
15 ácido 5-trifluoracetilxantona-2-carboxílico
ácido 5-difluoracetilxantona-2-carboxílico
ácido 5-tricloroacetilxantona-2-carboxílico
ácido 5-dicloroacetilxantona-2-carboxílico
ácido 5-benzoilxantona-2-carboxílico
20 ácido 5-(p-clorobenzoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(p-metilbenzoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(p-metoxibenzoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(p-tiometoxibenzoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-furoilxantona-2-carboxílico
25 ácido 5-pirroilxantona-2-carboxílico



- 1 ácido 5-tenoilxantona-2-carboxílico
ácido 5-piridilcarbonilxantona-2-carboxílico
ácido 5-imidazolilcarbonilxantona-2-carboxílico
ácido 5-oxazolilcarbonilxantona-2-carboxílico.

5

EJEMPLO 9

El 5-acetilxantona-2-carboxilato de metilo se trata por el procedimiento del primer párrafo del Ejemplo 4, para dar 5-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo que es hidrolizado de acuerdo con el segundo párrafo de dicho ejemplo para dar ácido 5-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico.

10

Los procedimientos anteriores pueden ser seguidos con otros ésteres 5-acilmetílicos preparados en la forma descrita en el Ejemplo 8 para dar los correspondientes compuestos 5-(1-hidroxi-alquílicos), a través de sus ésteres metílicos, por ejemplo:

15

- ácido 5-(1-hidroxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-n-butil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-n-pentil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-isopentil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-sec-pentil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-terc-pentil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-n-hexil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-n-heptil)-xantona-2-carboxílico

25

404786



- 1 ácido 5-(1-hidroxi-n-octil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-n-nonil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(ciclopropil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(ciclobutil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
5 ácido 5-[(ciclopentil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(ciclohexil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(2,2,2-trifluor-1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(2,2-difluor-1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico
10 ácido 5-(2,2-dicloro-1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(fenil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(p-clorofenil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(p-metilfenil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(p-metoxibencil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
15 ácido 5-[(p-tiometoxifenil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(furil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(pirril)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(tienil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
20 ácido 5-[(piridil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(imidazolil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(oxazolil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 10

25 El 5-acetilxantona-2-carboxilato de metilo se trata de acuerdo con el procedimiento del primer párrafo del Ejemplo 5 para dar 5-(1-hidroxi-1-metiletal)-xantona-2-car-

404786



1 boxilato de metilo, que es hidrolizado de acuerdo con el
segundo párrafo de dicho ejemplo para dar ácido 5-(1-hi-
droxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico.

5 El procedimiento anterior se pone en práctica so-
bre los ésteres 5-acilmetílicos preparados en la forma des-
crita en el Ejemplo 8, para dar los siguientes productos,
a través de sus respectivos ésteres metílicos.

10 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-propil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-butil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-metiliso-butil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-pentil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-metiliso-pentil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-sec-pentil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-terc-pentil)-xantona-2-carboxílico
15 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-hexil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-heptil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-octil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-nonil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-ciclopropiletil)-xantona-2-carboxílico
20 ácido 5-(1-hidroxi-1-ciclobutiletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-ciclopentiletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-ciclohexiletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-trifluormetiletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 5-(1-hidroxi-1-difluormetiletil)-xantona-2-carboxílico
25 ácido 5-(1-hidroxi-1-triclorometiletil)-xantona-2-carboxí-
 lico

404786



- 1 ácido 5-(1-hidroxi-1-diclorometiletíl)-xantona-2-carboxí-
lico
- ácido 5-(1-hidroxi-1-feniletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-hidroxi-1-p-clorofeniletíl)-xantona-2-carboxí-
lico
- 5 ácido 5-(1-hidroxi-1-p-metilfeniletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-hidroxi-1-p-metoxifeniletíl)-xantona-2-carboxí-
lico
- ácido 5-(1-hidroxi-1-p-tiometoxifeniletíl)-xantona-2-
carboxílico
- ácido 5-(1-hidroxi-1-furiletíl)-xantona-2-carboxílico
- 10 ácido 5-(1-hidroxi-1-pirriletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-hidroxi-1-tieniletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-hidroxi-1-piridiletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-hidroxi-1-imidazoliletíl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-hidroxi-1-oxazoliletíl)-xantona-2-carboxílico.

15

EJEMPLO 11

Se repite el procedimiento del Ejemplo 10 empleando, en lugar de bromuro de metilmagnesio, los reactivos dados en la Columna C para preparar los productos de la Columna D.

	<u>Columna C</u>	<u>Columna D</u>
20	Bromuro de etilmagne- sio	Acido 5-(1-hidroxi-1-etiletíl)-xan- tona-2-carboxílico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-etil-n-pro- pil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de n-propil- magnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-n-propiletíl)- xantona-2-carboxílico
25		Acido 5-(1-hidroxi-1-n-propil-n- propil)-xantona-2-carboxílico, etc.

404786



	Columna C	Columna D
1	Bromuro de isopropil- magnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-isopropiletil)- xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-isopropil)-n- propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
5	Bromuro de n-butyl- magnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-n-butiletel)- xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-n-butyl-n-pro- pil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de isobutil- magnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-isobutiletel)- xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-isobutil-n-pro- pil)-xantona-2-carboxílico, etc.
10	Bromuro de sec-butyl- magnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-sec-butiletel)- xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-sec-butyl-n- propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de terc-bu- tilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-terc-butiletel)- xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-terc-butyl-n- propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
15	Bromuro de n-pentil- magnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-n-pentiletel)- xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-n-pentil-n- propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
20	Bromuro de hexilmag- nesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-hexiletel)-xan- tona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-hexil-n-propil)- xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de heptil- magnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-heptiletel)- xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-heptil-n-pro- pil)-xantona-2-carboxílico, etc.
25		

404786



	<u>Columna C</u>	<u>Columna D</u>
1	Bromuro de octilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-octiletetil)-xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-octil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
5	Bromuro de ciclopropilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclopropiletetil)-xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclopropil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de ciclobutilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclobutiletetil)-xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclobutil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
10	Bromuro de ciclopentilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclopentiletetil)-xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclopentil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de ciclohexilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclohexiletetil)-xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclohexil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
15		

EJEMPLO 12

Se prepara 5-metilxantona-2-carboxilato de metilo por el procedimiento del Ejemplo 1 a partir de o-metilfenol, seguido de preparación del éster metílico del ácido así producido.

A una solución de 2,4 g de 5-metilxantona-2-carboxilato de metilo en 30 ml de ácido acético y 30 ml de anhídrido acético, se añaden 4,8 ml de ácido sulfúrico concentrado a 0°C. Después de añadir 5,6 g de ácido crómico,

404786



1 la mezcla se agita durante 5 horas. El intermediario diace-
toximetílico crudo es aislado diluyendo la mezcla de reac-
ción con agua y separando el precipitado por filtración. El
derivado formílico se obtiene calentando a reflujo el com-
5 puesto diacetoximetílico así obtenido con 10 ml de ácido
sulfúrico 2 N en 90 ml de metanol, durante 30 minutos, en-
friando, diluyendo con 60 ml de agua y filtrando el preci-
pitado para dar ácido 5-formilxantona-2-carboxílico. Este
compuesto puede ser reducido en la forma antes descrita a
10 ácido 5-hidroximetilxantona-2-carboxílico.

El ácido 7-formilxantona-2-carboxílico se prepara
por el procedimiento anterior, preferiblemente empleando
30 ml de ácido sulfúrico 2 N en 70 ml de etanol, para el trata-
miento del diacetato durante 2 horas.

15 EJEMPLO 13

Se calienta a ebullición y se mantiene a reflujo
(190°C) durante 144 horas, agitando y bajo atmósfera de ni-
trógeno, una mezcla de 51,5 g de 1,3-dimetil-4-yodobenceno
(4-yodo-m-xileno), 40 g de o-formilfenol y 16 g de óxido
20 cuproso en 300 ml de dimetilacetamida. La mezcla de reac-
ción se vierte después en agua de hielo y se extrae con
éter y los extractos se filtran a través de 500 g de alúmi-
na en hexano para dar 1,3-dimetil-4-(o-formilfeniloxi)bence-
no.

25 Se calienta a la temperatura de ebullición y se man-

404786



1 tiene a dicha temperatura durante un periodo de 3 horas una
mezcla de 41 g de 1,3-dimetil-4-(o-formilfeniloxi)-benceno,
300 g de permanganato potásico, 500 ml de terc-butanol y
750 ml de agua. Después de separar el terc-butanol por des-
5 tilación, la mezcla de reacción se filtra, el filtrado
transparente se acidula y el precipitado de 1,3-dicarboxi-
4-(o-formilfeniloxi)benceno se aísla filtrando con succión
y se lava con agua.

El 1,3-dicarboxi-4-(o-formilfeniloxi)benceno así
10 preparado es después ciclado en la forma descrita en los
Ejemplos 1 ó 14 para dar ácido 5-formilxantona-2-carboxíli-
co.

De forma similar se preparan los otros compuestos
de ácido xantona-2-carboxílico C-5 y C-7-sustituídos. Es-
15 tos compuestos pueden ser tratados después en la forma des-
crita en los Ejemplos 4 a 6 y 8 a 11 para preparar los co-
rrespondientes compuestos C-5 y C-7-sustituídos.

EJEMPLO 14

Se agita a reflujo durante la noche una mezcla de
20 2,84 ml de o-etilfenol, 5,0 g de 1,3-dicarbometoxi-4-bromo-
benceno y 1,31 g de óxido cuproso en 100 ml de dimetilace-
tamida. La mezcla resultante se vierte después sobre hielo
y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con
agua y solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. Los ex-
25 tractos lavados se secan y evaporan para dar 1,3-dicarbo-

404786

12



1 metoxi-4-(o-etilfeniloxi)benceno, que puede ser purificado por cromatografía en alúmina con elución de gradiente empleando benceno/hexano (50:50 - 60:40).

5 Se calienta en un baño de vapor durante media hora aproximadamente, una mezcla de 24 g de 1,2-dicarbometo-
xi-4-(o-etilfeniloxi)benceno, 20 g de hidróxido potásico, 300 ml de etanol y 20 ml de agua. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se acidula con ácido clorhídrico diluido y el etanol se evapora. La mezcla resultante se extrae después con acetato de etilo y los extractos se secan
10 y evaporan para dar 1,3-dicarboxi-4-(o-etilfeniloxi)benceno, que puede ser cristalizado en metanol/acetato de etilo.

Se agita a 160°C, durante 30 minutos, una mezcla de 1,94 g de 1,3-dicarboxi-4-(o-etilfeniloxi)benceno, 40 ml de sulfolano y 30 ml de ácido polifosfórico. La mezcla resultante se diluye después con agua y la mezcla diluida se filtra. El precipitado se lava hasta neutralidad y después se disuelve y calienta en etanol conteniendo carbón activo. La mezcla resultante se filtra después y el etanol se evapora parcialmente. Se añade agua hasta que comienza la cristalización. Por filtración se obtiene el producto sólido ácido 5-etilxantona-2-carboxílico, que puede ser recristalizado en etanol.

20 El producto anterior es útil en la forma descrita en el Ejemplo 8 y siguientes.
25



404786

1 De forma similar, las reacciones anteriores pueden
ser efectuadas utilizando otros 1,3-dicarboalcoxi-4-halo-
bencenos de partida, tales como 1,3-dicarboxi-4-bromobence-
no, 1,3-dicarboetoxi-4-yodobenceno y similares, con resul-
5 tados análogos.

Empleando otros fenoles de partida en el procedi-
miento del ejemplo anterior, se obtienen los correspondien-
tes ácidos xantona-2-carboxílicos C-5 y C-7-sustituídos.

EJEMPLO 15

10 A una solución de 6 g de 7-acetilxanten-2-carboxi-
lato de metilo en 500 ml de metanol absoluto se añaden 1,1 g
de borohidruro sódico en 50 ml de agua, a una temperatura
de 25 a 30°C, agitando durante un periodo de unos 30 minu-
tos. Al cabo de 15 minutos de mantener en estas condicio-
15 nes, se añaden 400 ml de agua y 20 ml de ácido acético y se
evapora el disolvente de la mezcla resultante. La mezcla
que resulta se extrae con cloruro de metileno y se lava con
bicarbonato y agua. Los extractos lavados se concentran pa-
ra dar 7-(1-hidroxietyl)-xanten-2-carboxilato de metilo.

20 Una solución de 5,5 g de 7-(1-hidroxietyl)-xanten-
2-carboxilato de metilo en 100 ml de piridina se enfría en
un baño de hielo. A la solución enfriada se añaden 2,91 ml
de cloruro de acetilo y la mezcla resultante se agita en
un baño de hielo durante media hora y después a la tempera-
25 tura ambiente durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, la

404786

12



1 mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de ácido clor
hídrico diluido y hielo y el precipitado se separa por fil-
tración y se lava para dar 7-(1-acetoxietil)-xanten-2-carbo-
xilato de metilo.

5 A una solución de 3 g de 7-(1-acetoxietil)-xanten-
2-carboxilato de metilo en 80 ml de acetona se añaden 12 ml
de ácido crómico 8 N en ácido sulfúrico 8 N. La mezcla re-
sultante se agita a la temperatura ambiente durante 75 mi-
10 nutos. El óxido crómico en exceso se descompone con solu-
ción acuosa de bisulfito sódico y a la mezcla resultante
se añaden 500 ml de agua. Se evapora el disolvente de la
mezcla resultante y se extrae con cloruro de metileno. Los
extractos en cloruro de metileno se lavan con solución acuo-
sa de bicarbonato sódico al 10 % y los extractos lavados se
15 concentran a vacío para dar 7-(1-acetoxietil)-xantona-2-
carboxilato de metilo.

Una solución de 2,70 g de 7-(1-acetoxietil)-xante-
na-2-carboxilato de metilo en 300 ml de una solución acuo-
sa que contiene 10 % de hidróxido potásico y 10 % de meta-
20 nol se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno duran-
te un período de 1 hora. Transcurrido este tiempo, se aña-
den 40 ml de ácido clorhídrico concentrado en 70 ml de
agua. Después se añaden 100 ml de agua, se evapora a vacío
el disolvente de la solución resultante y se filtra para
25 dar ácido 7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico.

404786



12

1 De forma análoga, sometiendo los otros compuestos
7-acil o 5-acil-xantona-2-carboxílicos descritos en los
Ejemplos 1 a 3 y 8 anteriores al procedimiento de este
ejemplo, se preparan los correspondientes compuestos áci-
5 dos (1-hidroxi-*alquil*)-xantona-2-carboxílicos.

EJEMPLO 16

Se calienta a la temperatura del baño de vapor,
durante 1 hora, una mezcla de 2 g de ácido 7-(1-hidroxi-
etil)-xantona-2-carboxílico en 8 ml de piridina y 4 ml de
10 cloruro de acetilo. Después la mezcla se vierte sobre una
mezcla de HCl y agua de hielo y el sólido que se forma se
recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar
ácido 7-(1-acetoxietil)-xantona-2-carboxílico.

De forma similar se prepara ácido 5-(1-acetoxi-
15 etil)-xantona-2-carboxílico.

Empleando el cloruro de acilo apropiado en el pro-
cedimiento anterior y empleando además como compuestos de
partida los productos dados en los Ejemplos 4 y 9, se pre-
paran los siguientes compuestos:

20 ácido 7-(1-propioniloxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-propioniloxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(1-butililoxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-butililoxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(1-acetoxi-*n*-propil)-xantona-2-carboxílico
25 ácido 5-(1-acetoxi-*n*-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.

404786



- 1 ácido 7-(1-acetoxi-n-butyl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-acetoxi-n-butyl)-xantona-2-carboxílico, etc.
ácido 7-(1-acetoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-acetoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico, etc.
5 ácido 7-[(ciclopropil)acetoximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(ciclopropil)acetoximetil]-xantona-2-carboxílico, etc.
ácido 7-[(fenil)acetoximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(fenil)acetoximetil]-xantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 17

- 10 Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 2 g de ácido 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico, 15 ml de tetrahidrofurano, 5 ml de dimetilanelina y 5 ml de cloruro de acetilo. Después la mezcla se concentra a vacío para separar una parte del tetrahidrofurano.
15 Se añade ácido clorhídrico diluido y la mezcla se filtra, se lava y seca para dar ácido 7-(1-acetoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico.

De forma similar se prepara el ácido 5-(1-acetoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico.

- 20 Empleando el cloruro de acilo apropiado en el procedimiento anterior y empleando además como compuestos de partida los productos dados en los Ejemplos 5, 6, 10 y 11, se preparan los siguientes compuestos:

- ácido 7-(1-acetoxi-1-metil-n-propil)-xantona-2-carboxílico
25 ácido 7-(1-acetoxi-1-metilisobutil)-xantona-2-carboxílico

404786



- 1 ácido 7-(1-propioniloxi-1-metil-n-propil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-propioniloxi-1-metilisobutil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-acetoxi-1-etiletil)-xantona-2-carboxílico
- 5 ácido 7-(1-acetoxi-1-isopropiletil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-acetoxi-1-metil-n-propil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-acetoxi-1-metilisobutil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-propioniloxi)-1-metil-n-propil)-xantona-2-carboxílico
- 10 ácido 5-(1-propioniloxi-1-metilisobutil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-acetoxi-1-etiletil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-acetoxi-1-isopropiletil)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 18

A una mezcla de 2,5 g de 7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo y 500 mg de hidruro sódico en 45 ml de dimetilformamida se añaden 2 ml de yoduro de metilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después la mezcla se vierte en una mezcla de ácido clorhídrico diluído y agua de hielo, se filtra y se seca para dar 7-(1-metoxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

El producto resultante se hidroliza de acuerdo con el procedimiento del Párrafo 2 del Ejemplo 1 para dar ácido 7-(1-metoxietil)-xantona-2-carboxílico.

De forma similar se prepara el ácido 5-(1-metoxietil)-xantona-2-carboxílico.

404786



- 1 Empleando el yoduro o bromuro de alquilo o de cicloalquilo apropiado y empleando además como compuestos de partida los productos dados en los Ejemplos 4 y 9, se preparan los siguientes compuestos, a través de sus ésteres
- 5 respectivos:
- ácido 7-(1-etoxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-etoxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-n-propoxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-n-propoxietil)-xantona-2-carboxílico
- 10 ácido 7-(1-isopropoxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-isopropoxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-ciclopentiloxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-ciclopentiloxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-metoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico
- 15 ácido 5-(1-metoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
- ácido 7-(1-metoxi-n-butyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-metoxi-n-butyl)-xantona-2-carboxílico, etc.
- ácido 7-(1-metoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-metoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico, etc.
- 20 ácido 7-[(ciclopropil)metoximetil]-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-[(ciclopropil)metoximetil]-xantona-2-carboxílico, etc.
- ácido 7-[(fenil)metoximetil]-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-[(fenil)metoximetil]-xantona-2-carboxílico y
- ácido 7-(1-metoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico
- 25 ácido 5-(1-metoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico, etc.

404786



1

EJEMPLO 19

5

10

Se agita a 0°C una solución de 4,1 g de 7-acetil-xantona-2-carboxilato de metilo en 120 ml de tetrahidrofurano y se añaden gota a gota 6,8 ml de solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se añaden 2 ml de yoduro de metilo y 30 ml de hexametilfosforamida y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas. Después se añaden 50 ml de una solución saturada de cloruro amónico y la mezcla se concentra a vacío. Por extracción con acetato de etilo seguido de evaporación se obtiene 7-(1-metoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxilato de metilo. La hidrólisis proporciona ácido 7-(1-metoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico.

15

Análogamente se prepara el ácido 5-(1-metoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico.

20

Empleando el bromuro de alquilo o de cicloalquilo apropiado y utilizando además los otros materiales de partida citados en los Ejemplos 3 y 8, se preparan los siguientes compuestos:

ácido 7-(1-etoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-etoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-propoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-propoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-ciclopentiloxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

25

ácido 5-(1-ciclopentiloxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

404786



- 1 ácido 7-(1-metoxi-1-metil-n-propil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-metoxi-1-metil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
ácido 7-(1-metoxi-1-metilisobutil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-metoxi-1-metilisobutil)-xantona-2-carboxílico, etc.
5 ácido 7-(1-metoxi-1-ciclopentiletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-metoxi-1-ciclopentiletíl)-xantona-2-carboxíli-
co, etc.
ácido 7-(1-metoxi-1-feniletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-metoxi-1-feniletíl)-xantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 20

10 Una mezcla de 1,6 g de 7-(1-hidroxietil)-xantona-
2-carboxilato de metilo, 50 ml de cloruro de metileno, 50 ml
de isobuteno y 2 ml de catalizador de $\text{BF}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$ se agita en
un frasco a presión durante 4 días a la temperatura ambien-
te. La mezcla de reacción se diluye con cloruro de metile-
15 no, se lava con solución de bicarbonato y después con agua,
se seca y evapora y se cristaliza en metanol para dar 7-(1-
terc-butoxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

La hidrólisis proporciona el ácido 7-(1-terc-buto-
xietil)-xantona-2-carboxílico.

20 Análogamente se prepara el ácido 5-(1-terc-butoxi-
etil)-xantona-2-carboxílico.

De forma similar se preparan los siguientes produc-
tos a partir de los correspondientes compuestos de partida:

- 25 ácido 7-(1-terc-butoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-terc-butoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico

404786



- 1 ácido 7-(1-terc-butoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-terc-butoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-[(ciclopropil)-terc-butoximetil]-xantona-2-carboxílico
5 ácido 5-[(ciclopropil)-terc-butoximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 7-[(fenil)-terc-butoximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 5-[(fenil)-terc-butoximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(1-terc-butoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-terc-butoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico, etc.

10

EJEMPLO 21

15

20

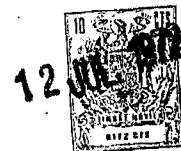
Se añaden 10 ml de dihidropirano a una solución de 1 g de 7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo en 50 ml de benceno. Se separa alrededor de 1 ml por destilación para eliminar la humedad y se añaden a la solución enfriada 0,4 g de ácido p-toluensulfónico. Esta mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 4 días y después se lava con solución acuosa de carbonato sódico y agua, se seca y evapora. El residuo se cristaliza en cloroformo/metanol/piridina para dar 7-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

25

El 7-(1-tetrahidropiran-2'-iloxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxilato de metilo se prepara a partir de 7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo efectuando la reacción anterior a reflujo durante 2 horas.

Por hidrólisis se obtiene el ácido 7-(1-tetrahidro-

404786



1 piran-2'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico y el ácido 7-(1-tetrahidropiran-2'-iloxi-1-metiletíl)-xantona-2-carboxílico, respectivamente.

5 De forma similar se prepara el ácido 5-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico.

Empleando dihidrofurano en el procedimiento anterior, se preparan ácido 7-(1-tetrahidrofurano-2'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-(1-tetrahidrofurano-2'-iloxi-1-metiletíl)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-(1-tetrahidrofurano-2'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico y ácido 5-(1-tetrahidrofurano-2'-iloxi-1-metiletíl)-xantona-2-carboxílico.

Dé forma similar se preparan los siguientes compuestos:

15 ácido 7-(1-tetrahidropiran-2'-iloxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-tetrahidropiran-2'-iloxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-tetrahidropiran-2'-iloxi-1-etiletíl)-xantona-2-carboxílico y los correspondientes compuestos sustituidos en la posición C-5 y con tetrahidrofurano-2'-iloxi.

20 Se mezclan 3,5 g de 7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo en 150 ml de benceno y 500 mg de ácido p-toluensulfónico (secado por destilación azeotrópica a partir de benceno) y la mezcla de reacción se trata con 1 ml cada vez de 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano hasta que la reacción es completa (seguida por cromatografía en capa delgada). La reacción se apaga por adición de 0,5 ml

404786



1 de trietilamina, se lava con agua y se cristaliza con cuidado en metanol que contiene piridina para dar 7-[1-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxietil)]-xantona-2-carboxilato de metilo.

5 El 7-[1-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)-1-metiletil]-xantona-2-carboxilato de metilo se prepara a partir de 7-(1-hidroxil-1-metiletil)-xantona-2-carboxilato de metilo efectuando la reacción anterior a reflujo durante 2 horas.

10 Por hidrólisis se obtiene el ácido 7-[1-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxietil)]-xantona-2-carboxílico y el ácido 7-[1-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi)-1-metiletil]-xantona-2-carboxílico, respectivamente.

15 Una solución de 1,4 g de cloruro de aluminio en 25 ml de tetrahidrofurano se trata con una solución de 0,4 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de éter. En la solución se extraen 500 mg de 7-[1-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxietil)]-xantona-2-carboxilato de metilo. Una vez completada la reducción (seguida por cromatografía en capa delgada) se añade cloruro sódico saturado hasta que se forma un precipitado. Este se filtra y el producto crudo se oxida en ácido acético empleando un exceso de dicromato sódico para dar ácido 7-(1-tetrahidropiran-4'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico.

20

25 De forma similar se preparan los siguientes com-

404786



- 1 puestos:
- ácido 5-[1-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxietil)]-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-tetrahidropiran-4'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico
- 5 ácido 7-[1-(4'-etoxitetrahidropiran-4'-iloxietil)]-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-[1-(4'-etoxitetrahidropiran-4'-iloxietil)]-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-[1-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi-isobutil)]-xantona-2-carboxílico
- 10 ácido 5-[1-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi-isobutil)]-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-tetrahidropiran-4'-iloxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 5-(1-tetrahidropiran-4'-iloxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-[1-(4'-propoxitetrahidropiran-4'-iloxi)-n-propil]-xantona-2-carboxílico y
- 15 ácido 5-[1-(4'-propoxitetrahidropiran-4'-iloxi)-n-propil]-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 22

 Se agita a la temperatura ambiente, durante un periodo de 18 horas, una mezcla de 4,5 g de ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carbonato de litio en 75 ml de dimetilformamida. Transcurrido este periodo de tiempo, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de ácido clorhídrico diluido y hielo y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava para dar 7-acetilxantona-2-carboxilato de metilo.

20

25

404786



12

1 Se repite el procedimiento anterior utilizando los
otros yoduros de alquilo inferior con objeto de preparar
los correspondientes ésteres alquílicos inferiores, por
ejemplo 7-acetilxantona-2-carboxilato de etilo, 7-acetil-
5 xantona-2-carboxilato de n-propilo, 7-acetilxantona-2-car-
boxilato de isopropilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de
n-propilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de isobutilo,
7-acetilxantona-2-carboxilato de sec-butilo, 7-acetilxan-
tona-2-carboxilato de terc-butilo, 7-acetilxantona-2-car-
10 boxilato de n-pentilo, etc.

De forma similar los otros ácidos xantona-2-car-
boxílicos que contienen sustituyentes en las posiciones
C-5 o C-7, preparados en la forma antes descrita, pueden
ser convertidos en los correspondientes ésteres.

15 EJEMPLO 23

A una solución de 10 g de ácido 7-acetilxantona-
2-carboxílico en 200 ml de etanol se añade la cantidad
teórica de hidróxido sódico disuelta en 200 ml de etanol
al 90 %. La mezcla de reacción se concentra después a va-
20 cío para dar 7-acetilxantona-2-carboxilato sódico.

El 7-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato sódico
y el 5-acetilxantona-2-carboxilato sódico se preparan
también de esta forma.

De forma similar se preparan las sales de potasio
y litio. Análogamente, sustituyendo la sal sódica por un
25

404786



1 reactivo salino metálico apropiado, por ejemplo cloruro
cálcico, cloruro de manganeso, etc., se preparan las
otras sales de ácido xantona-2-carboxílico, v.g. 7-ace-
tilxantona-2-carboxilato magnésico, 7-acetilxantona-2-
5 carboxilato cálcico, 7-acetilxantona-2-carboxilato de alu-
minio, 7-acetilxantona-2-carboxilato ferroso, 7-acetilxan-
tona-2-carboxilato de cinc, 7-acetilxantona-2-carboxilato
de manganeso, 7-acetilxantona-2-carboxilato férrico, etc.

De forma similar, se preparan las sales de ácido
10 xantona-2-carboxílico de los otros ácidos xantona-2-carbo-
xílicos sustituidos en las posiciones C-5 o C-7.

EJEMPLO 24

A una mezcla de 50 ml de amoniaco acuoso concentra-
do en 500 ml de metanol se añaden 20 g de ácido 5-acetil-
15 xantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita du-
rante 2 horas y después se evapora a sequedad para dar la
sal amónica de ácido 5-acetilxantona-2-carboxílico.

Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución
de 10 g de ácido xantona-2-carboxílico en 50 ml de cloruro
20 de tionilo. Después la solución se evapora a sequedad para
dar el cloruro de ácido correspondiente al que se añade
una solución etérea concentrada de amoniaco. La solución
resultante se evapora dando la sal amónica de ácido xanto-
na-2-carboxílico.

25 De forma similar se pueden preparar las alquilami-

404786



1 das inferiores utilizando monoalquilamina o dialquilamina
en lugar de amoniaco en los procedimientos anteriores. Así
se preparan, por ejemplo:

amida de ácido 7-propionilxantona-2-carboxílico

5 N-metilamida de ácido 7-isobutirilxantona-2-carboxílico

N,N-dimetilamida de ácido 5-(1-hidroxietil)-xantona-2-
carboxílico

N,N-diethylamida de ácido 7-(1-hidroximetil)-xantona-
2-carboxílico

N-etilamida de ácido 7-benzoilxantona-2-carboxílico

10 N-n-propilamida de ácido 7-furilxantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 25

A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de meta-
nol acuoso se añaden 20 g de ácido 7-isobutirilxantona-2-
carboxílico. La mezcla resultante se agita a la temperatu-
15 ra ambiente durante 16 horas. Después se evapora a presión
reducida para dar la sal de procaína de ácido 7-isobutiril-
xantona-2-carboxílico.

Análogamente, se obtienen las sales de lisina, ca-
feína y arginina. De forma similar se obtienen, por ejem-
20 plo, las sales de procaína, lisina, cafeína y arginina de
los otros ácidos xantona-2-carboxílicos 5- y 7-sustituídos,
por ejemplo la sal de procaína de ácido 7-acetilxantona-2-
carboxílico, la sal de cafeína de ácido 5-(1-hidroxin-
propil)xantona-2-carboxílico, la sal de lisina de ácido
25 7-hidroximetilxantona-2-carboxílico, la sal de procaína de

404786



1 ácido 5-hidroximetilxantona-2-carboxílico y la sal de ar-
ginina de ácido 5-acetilxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 26

5 Los siguientes procedimientos ilustran el método
de preparación de las composiciones farmacéuticas de los
compuestos de esta invención.

10 Se disuelven 0,44 g de cloruro sódico en 80 ml de
una solución de fosfato sódico hidrógeno (9,47 g/litro de
agua). Después se añaden 20 ml de una solución de fosfato
sódico dihidrógeno (8,00 g/litro de agua). La solución re-
sultante, con un pH de 7,38, se esteriliza en autoclave.
Este vehículo se agrega después al ácido xantona-2-carboxí-
lico sólido seco para dar una preparación adecuada para in-
yección intravenosa que contiene 2,5 mg de ácido xantona-
2-carboxílico por ml de composición total.

15

EJEMPLO 27

El siguiente proceso ilustra un procedimiento de
ensayo de los compuestos de esta invención.

20 Unas ratas hembra normales (Sprague-Dawley), de
150 a 200 g cada una, son sensibilizadas pasivamente por
inyección intradérmica de suero de rata reagínico anti-
albúmina de huevo. Al cabo de 24 horas, cada una de las ra-
tas es tratada intravenosamente con 1,75 ml de azul de
Evans al 0,4 %, 1 mg de albúmina de huevo más 10,0 mg de
ácido xantona-2-carboxílico. Las ratas de control no reci-

25

404786



1 ben ácido xantona-2-carboxílico. El azulamiento dérmico
se registra de 15 a 25 minutos más tarde. Las ratas que
reciben el ácido xantona-2-carboxílico presentan un 100 %
de inhibición de la reacción alérgica mientras que las ra
5 tas de control no presentan inhibición.

El procedimiento anterior se repite utilizando
ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico con resultados simila-
res. Se repite el procedimiento anterior utilizando la
administración oral, con resultados similares.

10 Los compuestos de ácido xantona-2-carboxílico son
administrados en forma de purga a una dosis de 20 mg por
animal 15 minutos antes del ataque. De 20 a 30 minutos
después del ataque se lee el grado de azulamiento dérmico,
con resultados similares.

15 La inhibición de las reacciones reagínicas antíge-
no-anticuerpo en las ratas es considerada como representa-
tiva de la inhibición de las reacciones reagínicas anti-
geno-anticuerpo en los seres humanos, que se producen du-
rante los episodios alérgicos.

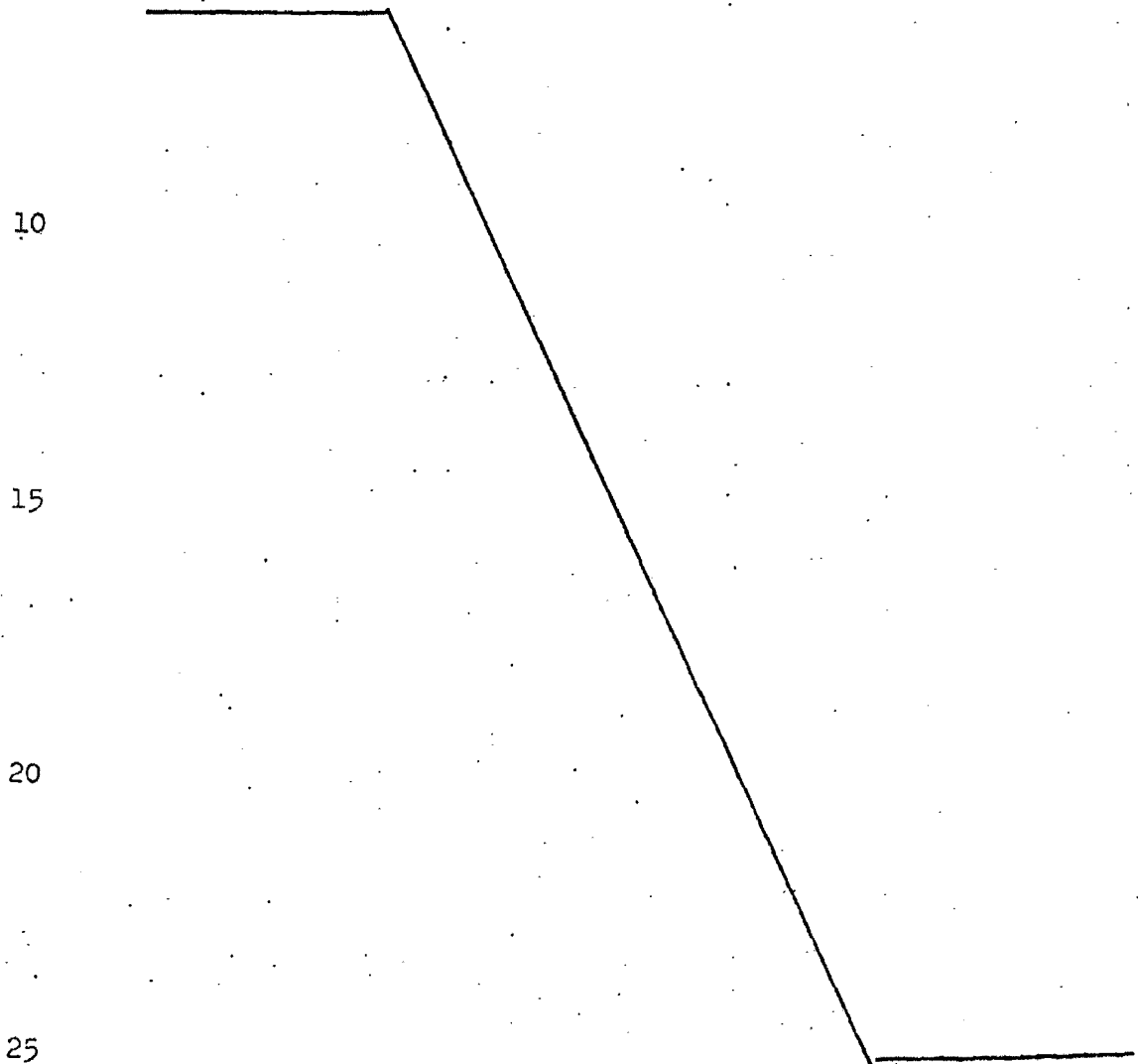
20 En los sujetos atacados por inhalación de antígeno
se mide el grado de asma provocado por cambios en la re-
sistencia al paso del aire durante la expiración. Los com-
puestos son administrados en forma de aerosol por inhala-
ción antes del ataque con el antígeno. La evitación del es-
25 tado asmático por administración de los compuestos se po-

404786



1 ne en evidencia por una disminución en la resistencia al
paso del aire y otros progresos subjetivos, por ejemplo
reducción de la tos.

5 En resumen, la Patente de Invención que se
solicita deberá recaer sobre las siguientes:



404786.81

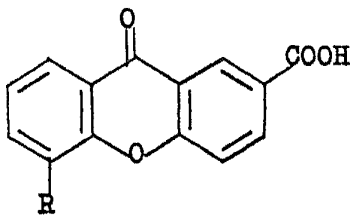


1

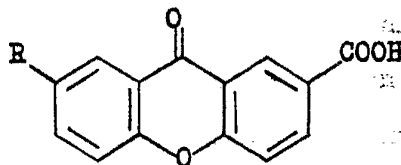
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de ácido xantonocarboxílicos seleccionados entre los representados por las fórmulas:

5



(A)



(B)

10

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, donde cada radical R es un grupo seleccionado entre los de fórmulas:

15



20

donde R' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 4-alcoxitetrahidropiran-4-ilo o acilo carboxílico conteniendo hasta 12 átomos de carbono; R¹ es hidrógeno, alquilo inferior o cicloalquilo y R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, trifluormetilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de cinco o seis miembros en total, uno o dos de los cuales están seleccionados

25

RRR

404786



31 ENE. 1973

1 entre nitrógeno, oxígeno y azufre, cuyo procedimiento consiste en:

5 1) condensar un o- o p-acilfenol con un 1,3-dicarboalcoxi-4-halobenceno en presencia de óxido cuproso para dar el correspondiente 1,3-dicarboalcoxi-4-(o- o p-acilfeniloxi)benceno, hidrolizar con una base este último para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(o o p-acilfeniloxi)-benceno y ciclar este último para dar el correspondiente ácido 5- o 7-acilxantona-2-carboxílico o

10 2) opcionalmente convertir un producto de la etapa 1) en sus ésteres, amidas y sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

15 2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACIDO XANTONACARBOXILICO.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de setenta y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de julio del 1.972

BERNARDO UNGRIA

p.p. 

25

