



- 1 -

Int. Cl.: CO4D

F.E. 11-3-75

404793

No 404.793

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, PANAMA

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS XANTONA-
CARBOXILICOS SUSTITUIDOS CON UN GRUPO
HEPEROCICLICO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 254.232 del 17-5-72

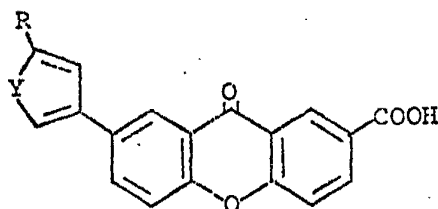
TR



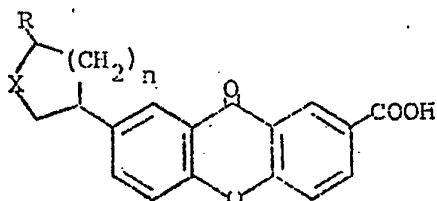
404793 12

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de
ácidos xantona-carboxílicos sustituidos con un grupo he-
terocíclico, a composiciones que los contienen y a los mé-
todos que utilizan estos compuestos como ingrediente esen-
5 cial en el tratamiento de los síntomas asociados con las
manifestaciones alérgicas, por ejemplo estados asmáticos.

En un primer aspecto, esta invención se refiere a
compuestos de ácidos xantona-carboxílicos sustituidos con
un heterociclo, seleccionados entre los representados por
10 las siguientes fórmulas:



(A)



(B)

15 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéutica-
mente aceptables; donde cada grupo R es hidrógeno o alquilo
inferior; X es oxi, tio, sulfidilo o sulfonilo; n es 1 ó 2
20 e Y es oxi o tio.

Por lo tanto, dentro de los límites de esta inven-
ción se incluyen los ácidos xantona-2-carboxílicos susti-
tuídos en la posición C-7 y sus ésteres, amidas y sales no
tóxicos y farmacéuticamente aceptables, donde el sustitui-
30

404793



1 yente está seleccionado entre 3-furilo y 3-tienilo de fórmula (A) y entre 3-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrotienilo, 1-oxo-3-tetrahidrotienilo, 1,1-dioxo-3-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 1-oxo-3-tetrahidrotiopiranilo y 1,1-dioxo-3-tetrahidrotiopiranilo de fórmula (B) y los derivados alquílicos inferiores (R) de los mismos.

5 En un segundo aspecto, esta invención se refiere a un método útil para aliviar los síntomas asociados con las manifestaciones alérgicas, como los producidos por las reacciones alérgicas antígeno-anticuerpo. En el alivio de estos síntomas, el método de la invención sirve para inhibir los efectos de la reacción alérgica cuando se administra en una cantidad efectiva. Aun cuando no pretendemos quedar limitados por ningún mecanismo teórico de acción, se cree que este método opera inhibiendo la liberación y/o la acción de los productos tóxicos, v.g. histamina, 5-hidroxitriptamina, sustancia de liberación lenta (SRS-A) y otras, que son producidas como resultado de una combinación de anticuerpo y antígeno específicos (reacción alérgica). Estas propiedades hacen que los compuestos sean especialmente útiles en el tratamiento de varios estados alérgicos.

15 Este aspecto de la presente invención, por lo tanto, 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 anteriormente (A y B) y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, o de un preparado no tóxico y farmacéuticamente aceptable que incorpora dichos ácidos, ésteres, amidas o sales como ingrediente



40479312

1 esencial.

5 En un tercer aspecto, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efectos de la reacción alérgica, que contienen una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los representados anteriormente (A y B) y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, en mezcla con un vehículo no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de esta invención también son relajantes 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 broncostricción. Los compuestos de esta invención son también vasodilatadores y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de estados en los que pueden estar indicados dichos agentes, como por ejemplo en trastornos renales y cardíacos.

15 En la práctica del método de esta invención, se administra una cantidad efectiva de un compuesto o de las composiciones farmacéuticas, antes definidas, mediante cualquiera de los métodos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea individualmente o en combinación con otro compuesto o compuestos de esta invención o con otros agentes farmacéuticos, como antibióticos, agentes hormonales, etc. Estos compuestos o composiciones pueden ser administrados, por lo tanto, por vía tópica, parenteral, por inhalación y preferiblemente por vía oral, en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas, tales como tabletas, suspensiones y aerosoles, como se discute con más detalle más adelante. La administración puede realizarse en una sola dosis

20

25

30



404793

12 JUL

1 unidad con terapia continua o en una dosis única con terapia libre. En las realizaciones preferidas, el método de esta invención se pone en práctica cuando se requiere específicamente el alivio de los síntomas o quizá son inminentes; sin embargo, este método también es practicado útilmente como tratamiento continuo o profiláctico.

5
10
15
A la vista de lo anteriormente expuesto, así como teniendo en cuenta el grado o gravedad del estado en tratamiento, la edad del paciente y otros factores, todos los cuales pueden ser determinados por experimentación rutinaria por el experto en la técnica, la dosis efectiva de acuerdo con ello puede variar dentro de un amplio intervalo. En general, la cantidad efectiva oscila aproximadamente entre 0,005 y 100 mg por kg de peso corporal y día y preferiblemente entre alrededor de 0,01 y 100 mg por kg de peso corporal por día. En otras palabras, una cantidad efectiva de acuerdo con esta invención oscila generalmente entre alrededor de 0,5 y 7000 mg por día y por individuo.

20
25
30
Los vehículos farmacéuticos para la preparación de estas composiciones pueden ser sólidos, líquidos o gases. Así, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, preparados de liberación prolongada, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. Los vehículos pueden estar seleccionados entre los diversos aceites incluidos los de petróleo, 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 son agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicolas, especialmente para las soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos ade-



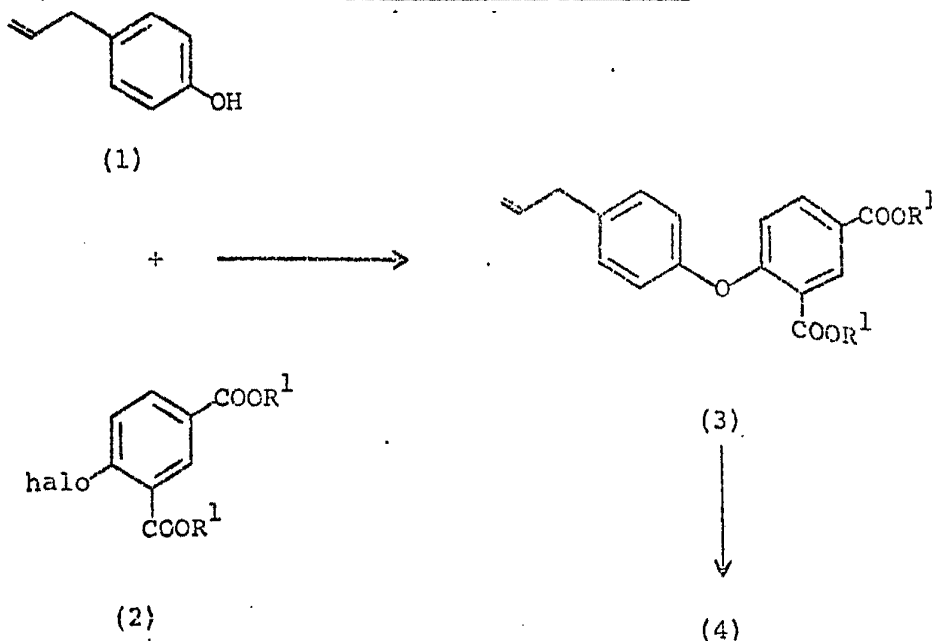
404793 27

1 cuados son almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sa-
 5 carosa, gelatina, malta, harina de arroz, carbonato cálcico,
 gel de sílice, carbonato magnésico, estearato magnésico,
 10 estearato sódico, monoestearato de glicerilo, cloruro só-
 dico, leche descremada desecada, glicerol, propilenglicol,
 agua, etanol y similares. Los vehículos farmacéuticos apro-
 piados y su formulación están descritos en "Remingtons
 Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. En cualquier caso,
 estas composiciones contendrán una cantidad efectiva del
 compuesto activo junto con una cantidad adecuada del vehí-
 culo, de manera que se prepare la dosis apropiada para la
 administración correcta al paciente.

15 Los compuestos de esta invención presentan activi-
 dad como inhibidores de los efectos de la reacción alérgi-
 ca, medida por ensayos indicativos de esta actividad que
 implican una anafilaxis cutánea pasiva como se describe
 sustancialmente, por ejemplo, por J. Goose y colaboradores
Immunology, 16, 749 (1969).

20 Los compuestos de esta invención pueden ser prepa-
 rados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción A



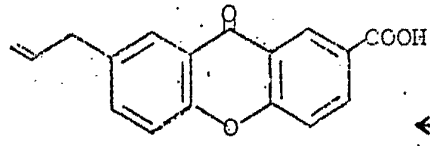
30

404793

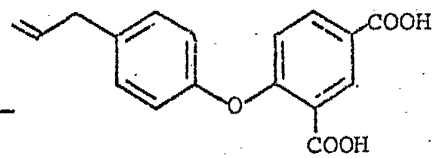
12 JUL 1968

1

5

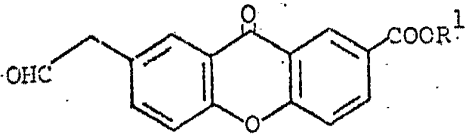


(5)



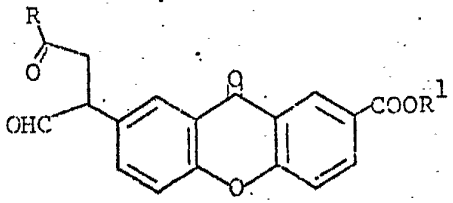
(4)

10



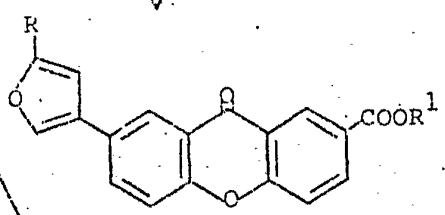
(6)

15



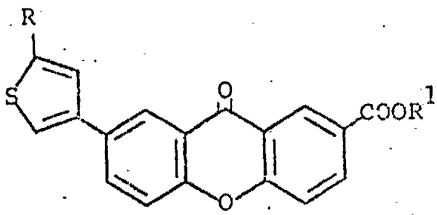
(7)

20



(8)

25



(9)

30

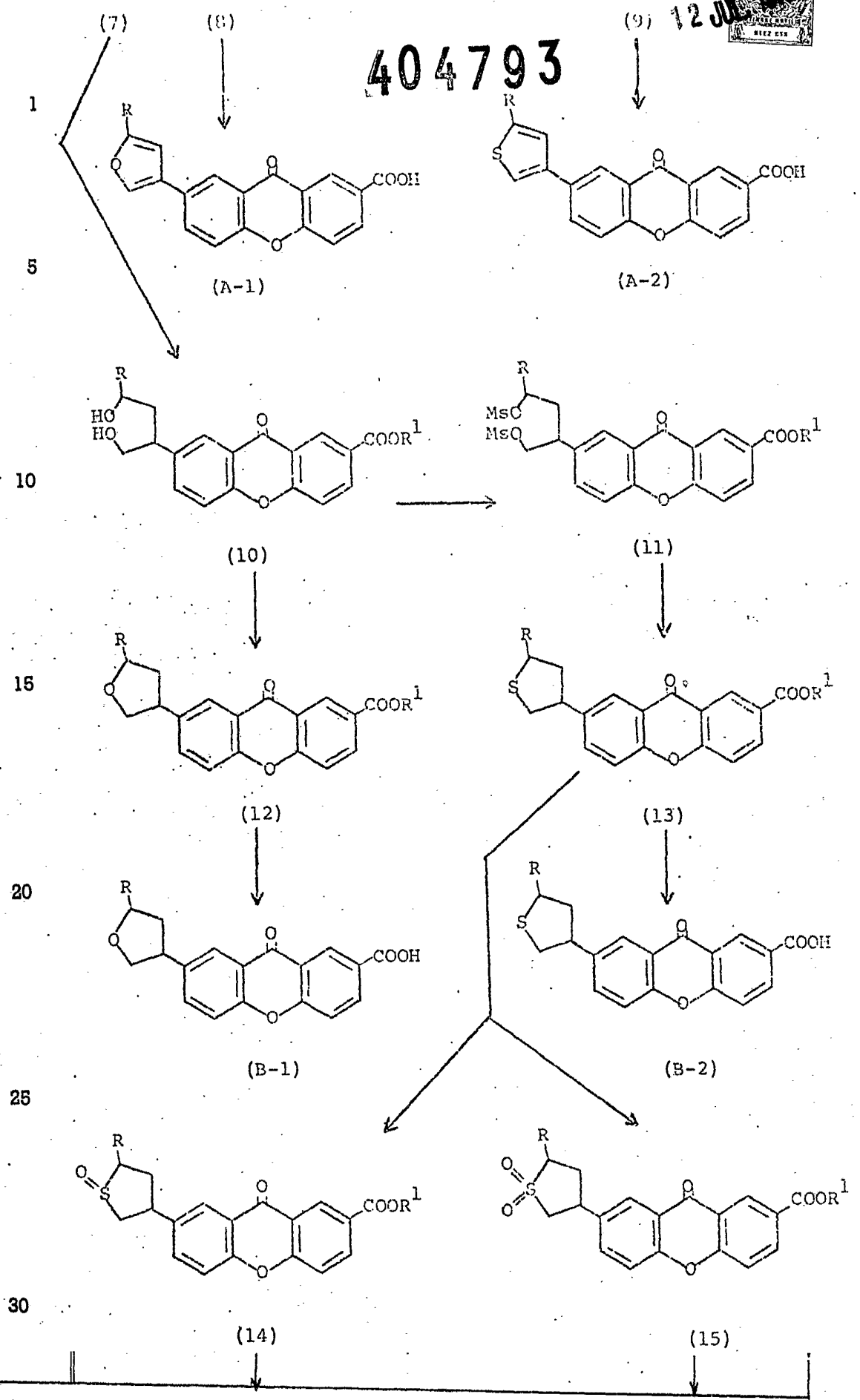
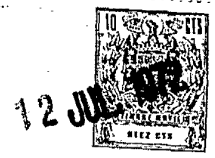
(16)

(10)

(A-1)

(A-2)

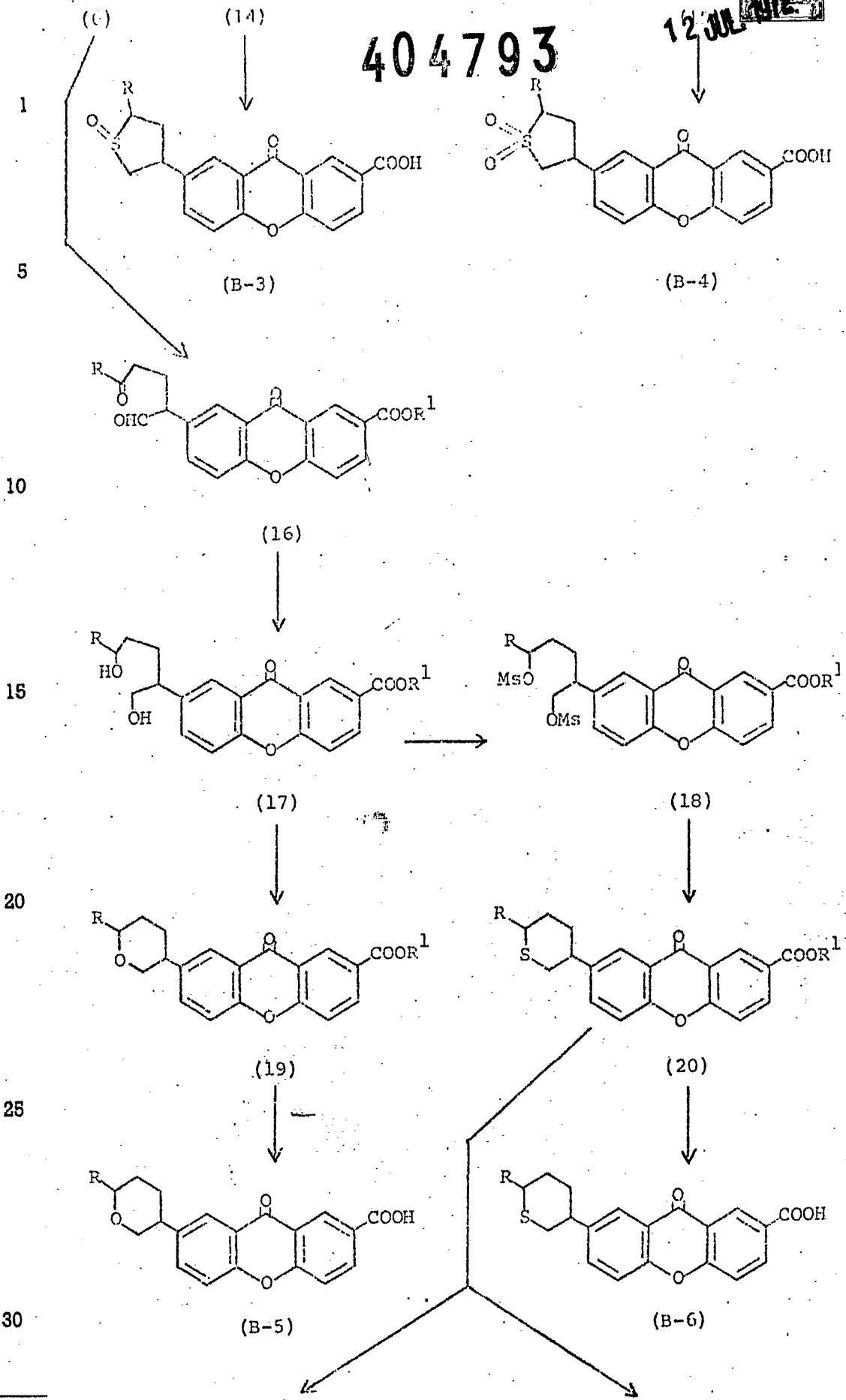
404793

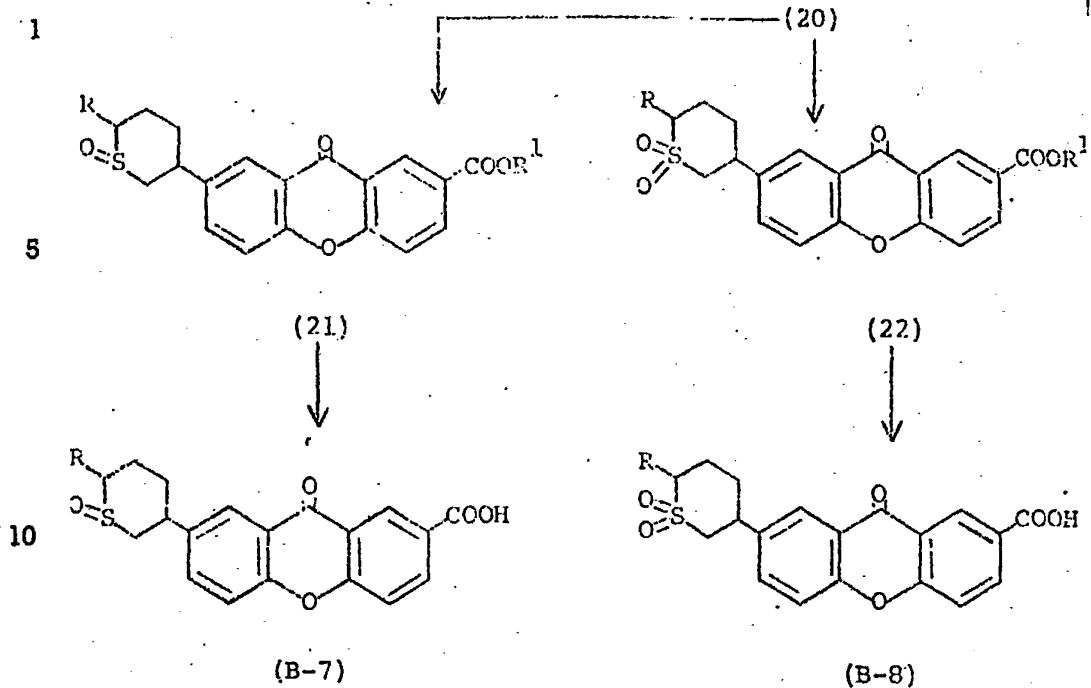




404793

12 JUL 1972





15

donde cada grupo R es el definido anteriormente, R¹ es alquilo inferior, preferiblemente metilo, halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo y Ms es mesilo (metilsulfonilo).

20

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, el p-alilfenol (1) se condensa con el compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobenceno (2) en presencia de óxido cuproso, opcionalmente en un medio de reacción líquido orgánico, preferiblemente una amida orgánica, como dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, etc., para preparar el correspondiente compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-(p-alquilfeniloxi)benceno (3).

25

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio de reacción orgánico inerte, como los citados anteriormente, o en mezclas adecuadas de uno o más de estos medios. La reacción se efectúa además a temperaturas comprendidas aproximadamente entre 80° y 220°C, de preferen-

30



404793

1 cia entre alrededor de 120° y 200°C y durante un periodo
de tiempo suficiente para completar la reacción, que oscila
entre unas 2 y 25 horas aproximadamente.

5 La reacción consume las sustancias reaccionantes sobre
la base de 1 mol del fenol sustituido por mol del di-
carboxi(inferior)halobenceno por medio mol de óxido
cuproso. Sin embargo, las cantidades de las sustancias reac-
cionantes a emplear no son críticas, obteniéndose cierta
10 cantidad del compuesto deseado (3) cuando se emplea cual-
quier proporción de las mismas. En las realizaciones prefe-
ridas, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar al-
rededor de 1 a 3 moles del compuesto fenólico sustituido
con alrededor de 1 a 1,2 moles del compuesto dicarboxi-
(inferior)halobenceno, en presencia de 0,5 a 0,6 moles apro-
ximadamente de óxido cuproso. El medio de reacción orgánico
15 inerte, si se emplea, se usa en cantidades de disolvente.

A continuación, el compuesto (3) preparado es hidro-
lizado en medio básico para dar el correspondiente 1,3-di-
carboxi-4-(p-alilfeniloxi)benceno (4). Las condiciones de
20 hidrólisis básica pueden ser las empleadas convencionalmen-
te en la técnica. En general, la reacción de hidrólisis se
lleva a cabo utilizando un hidróxido de metal alcalino a
50-90°C aproximadamente y durante un periodo de tiempo su-
ficiente para completar la reacción, que oscila entre unos
25 15 y 60 minutos, preferiblemente en presencia de un medio de
reacción orgánico inerte, como los normalmente empleados
en las reacciones químicas orgánicas de este tipo, v.g. so-
luciones alcohólicas acuosas. Aunque se requirieren 2 moles
de base por mol de compuesto (3), las cantidades empleadas
30 no son críticas para producir la hidrólisis deseada. Prefe-

404793

12



1 riblemente se emplean alrededor de 3 a 5 moles de base por
mol de compuesto (3) y el medio de reacción, si se emplea,
se utiliza en cantidades disolventes.

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 compuesto
de ácido 7-alilxantona-2-carboxílico (5). Preferible, aun-
que opcionalmente, la reacción se lleva a cabo en un medio
10 de reacción orgánico inerte, comprendidos los habitualmente
empleados en las reacciones de química orgánica, como dime-
tilsulfóxido, sulfolano, benceno, tolueno, etc. La reacción
se efectúa además a temperaturas comprendidas entre 60° y
180°C aproximadamente, durante un periodo de tiempo sufi-
15 ciente para completar la reacción que varía entre 15 minu-
tos y 90 minutos aproximadamente.

Aunque la reacción consume las sustancias reaccio-
nantes sobre la base de 1 mol de compuesto (4) por mol del
reactivo de ciclación, la reacción puede llevarse a cabo
20 utilizando cualquier proporción de las sustancias reac-
cionantes. Sin embargo, en las realizaciones preferidas,
la reacción se lleva a cabo utilizando alrededor de 20 a
50 moles del reactivo de ciclación por mol de compuesto de
partida (4).

25 El ácido 7-alilxantona-2-carboxílico (5) así prepa-
rado es después esterificado mediante tratamiento con un
haluro de alquilo inferior y carbonato de litio a la tempe-
ratura ambiente y el éster es oxidado por tratamiento con
tetróxido de osmio y peryodato de metal alcalino en medios
30 orgánicos acuosos, como dioxano acuoso, para dar el corres-



404793

12

1 pondiente 7-(oxoetil)-xantona-2-carboxilato (6). La reac-
ción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre
20° y 50°C aproximadamente y durante un periodo de tiempo
de unas 5 a 20 horas y utilizando alrededor de 2,0 a 2,1
5 moles de peryodato de metal alcalino (11) por mol del com-
puesto (5) y un medio orgánico acuoso en cantidades disol-
ventes.

El compuesto oxoetílico (6) se hace reaccionar des-
pués con un α -cloroaldehído o una α -clorocetona, en pre-
sencia de un hidruro de metal alcalino, v.g. hidruro sódi-
co, en un medio orgánico como dimetilformamida, para dar
10 el 7-(1-formil-3-oxo-1-alkil)-xantona-2-carboxilato (7).
La reacción se realiza a una temperatura comprendida entre
10° y 25°C aproximadamente y durante un periodo de tiempo
que oscila entre unas 2 y 5 horas y utilizando alrededor
15 de 1,1 a 1,3 moles de α -clorocetona y de hidruro de metal
alcalino por mol de compuesto (5) y un medio orgánico en
cantidades disolventes.

Este último compuesto (7) es después ciclado por
tratamiento con un ácido, v.g. cloruro de hidrógeno en
20 ácido acético, para dar el compuesto 3-furílico (8) que
puede ser hidrolizado con una base en condiciones conven-
cionales para dar los productos ácidos 7-(3-furil)-xantona-
2-carboxílico (A-1). La reacción de ciclación del ácido
se lleva a cabo a una temperatura de 60 a 100°C aproxima-
25 damente y durante un periodo de tiempo que oscila entre
1 y 5 horas aproximadamente y utilizando un exceso de clo-
ruro de hidrógeno.

La ciclación de (7) puede efectuarse alternativamen-
30 te con pentasulfuro de fósforo, por ejemplo en benceno o

404793²



1 piridina, en condiciones como las descritas anteriormente,
para preparar el compuesto 3-tienílico (9) que puede ser hi-
drolizado en medio básico convencionalmente para dar los
ácidos 7-(3-tienil)-xantona-2-carboxílicos (A-2).

5 El compuesto (7) puede ser reducido alternativamente,
por ejemplo con borohidruro sódico en medios orgánicos, co-
mo dimetilformamida, para dar el 7-(1-hidroximetil-3-hidro-
xi-1-alkil)-xantona-2-carboxilato (10). Este último es ci-
clado por tratamiento entre unos 150 y 170°C durante 10 a
10 25 horas aproximadamente en dimetilsulfóxido o por trata-
miento con cloruro de mesilo seguido de tratamiento con una
base para dar el compuesto 3-tetrahidrofurílico (12) que
puede ser hidrolizado en medio básico convencionalmente,
si es necesario, para dar los productos ácido 7-(3-tetra-
15 hidrofuril)-xantona-2-carboxílicos (B-1).

Los compuestos (10) pueden ser mesilados alternati-
vamente por tratamiento con cloruro de metilsulfonilo en
una base, como trietilamina, para dar el compuesto dime-
sílico (11). Esta reacción se lleva a cabo entre 0° y 20°C
20 aproximadamente y durante un periodo de tiempo que oscila
entre unas 2 y 15 horas y utilizando alrededor de 2,1 a
2,3 moles de cloruro de metilsulfonilo por mol de compuesto
(10) y la base en cantidades excesivas. El compuesto (11)
es ciclado por tratamiento con un sulfuro de metal alcali-
no, v.g. sulfuro sódico, entre 0° y 25°C aproximadamente
25 durante alrededor de media a 3 horas en medio orgánico,
v.g. dimetilformamida, para dar los compuestos 3-tetrahidro-
tienílicos (13) que, cuando se hidrolizan en medio básico,
como se ha descrito, forman los productos ácidos 7-(3-tetra-
30 hidrotienil)-xantona-2-carboxílicos.



40479312

1 Los compuestos 3-tetrahidrotienílicos (13) pueden
ser también oxidados para proporcionar los compuestos 1-oxo
y 1,1-dioxo (14) y (15) y estos pueden ser hidrolizados en
medio básico a los productos ácidos (B-3) y (B-4), respec-
5 tivamente. Efectuando dicha oxidación con un perácido, como
ácido peracético, ácido m-cloroperbenzoico, ácido p-nitro-
perbenzoico, ácido perftálico, etc., se obtienen los com-
puestos 1-oxo (14) y efectuando dicha oxidación con un ex-
ceso de peróxido de hidrógeno se obtienen los compuestos
10 (15).

 En estas etapas de oxidación y especialmente en la
que emplea perácido, puede obtenerse una mezcla de produc-
tos (14) y (15). Si se obtiene la mezcla, puede separarse
convencionalmente mediante cromatografía, si se desea, para
15 aislar los productos oxidados.

 Alternativamente, el compuesto oxoetílico (6) puede
reaccionar con 3-oxo-1-alqueno y una base, como metóxido
sódico, en condiciones de adición de Michael, para dar los
compuestos 7-(1-formil-4-oxo-1-alquil)-xantona-2-carboxila-
20 tos (16). Estos últimos pueden ser reducidos a (17) y des-
pués ciclados a (19) y a continuación hidrolizados a los
productos ácidos 7-(3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxí-
licos (B-5) de esta invención, todo lo cual ha sido descri-
to anteriormente (7→10→12→B-1). Análogamente, el compues-
to dihidroxilado (17) también puede ser dimesilado a (18),
25 después ciclado a (20) después hidrolizado a (B-6), todo
ello como se ha descrito anteriormente (10→11→13→B-2)
o bien el compuesto (20) puede ser oxidado a (21) y (22)
y después cada uno de ellos hidrolizado respectivamente a
30 (B-7) y (B-8) todo tal como se ha descrito anteriormente.



404793

12

1 (13→14, →15→B-3, B-4).

5 Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan por tratamiento del ácido con diazoalcano etéreo, como diazometano y diazoetano, o con el yoduro de alquilo inferior deseado en presencia de carbonato de litio a la temperatura ambiente o con el alcohol inferior deseado en presencia de trazas de ácido sulfúrico a reflujo. Los ésteres glicerólicos se preparan tratando el ácido con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con un etilenglicol o propilenglicol adecuadamente protegido (v.g. solcetal) en 10 piridina e hidrolizando el grupo protector del éster formado de esta manera con ácido diluido.

15 Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan por tratamiento de los ácidos con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con amoniaco anhidro, alquilamina, dialquilamina, dialquilaminoalquilamina, alcoxi-alquilamina o fenetilamina.

20 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan por tratamiento de los ácidos correspondientes con una base farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas derivadas de estas bases farmacéuticamente aceptables son las de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales ferrosas, sales férricas, sales de cinc, manganosas, de aluminio, mangánicas, las sales de trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, β-(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β-(dietilamino)etanol, arginina, lisina, histidina, 25 N-etilpiperidina, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, cafeína, cocaína o similares. La reacción se efectúa en solución acuosa, só-

30



404793

1 la o en combinación con un disolvente orgánico inerte, mis-
cible con agua, a una temperatura de 0 a 100°C aproximada-
mente y de preferencia a la temperatura ambiente. Los di-
solventes orgánicos inertes, miscibles con agua, típicos son
5 metanol, etanol, isopropanol, butanol, acetona, dioxano o
tetrahidrofurano. Cuando se preparan sales de metales diva-
lentes, como las sales de calcio o magnesio de los ácidos,
el ácido libre de partida se trata con alrededor de medio
equivalente molar de base farmacéuticamente aceptable. Cuan-
do se preparan las sales de aluminio de los ácidos, se em-
10 plea alrededor de 1/3 equivalentes molares de la base farma-
céuticamente aceptable.

15 En la realización preferida de esta invención, las
sales de calcio y de magnesio de los ácidos se preparan tra-
tando las correspondientes sales sódicas o potásicas de los
ácidos con un equivalente molar como mínimo de cloruro cálcico o de cloruro magnésico, respectivamente, en solución
acuosa, sólo o en combinación con un disolvente orgánico
inerte miscible con agua a una temperatura comprendida en-
20 tre 20°C y 100°C aproximadamente.

25 En la realización preferida de esta invención, las
sales de aluminio de los ácidos se preparan tratándolos con
un equivalente molar como mínimo de un alcóxido de aluminio,
como trietóxido de aluminio, tripropóxido de aluminio y si-
milares, en un disolvente hidrocarbonado, como benceno, xi-
lenceno, ciclohexano y similares, a una temperatura comprendi-
da entre 20°C y 115°C aproximadamente.

30 En esta memoria y en las reivindicaciones, por el
término "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo in-
ferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, incluidos

404793



1 los grupos de cadena lineal y ramificada, por ejemplo meti-
lo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-
butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo y
terc-pentilo.

5 Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos
y farmacéuticamente aceptables" se entienden respectivamen-
te un éster alquílico o glicerólico; una amida no sustitui-
da, monoalquilamida, dialquilamida, dialquilaminoalquilami-
da, alcoxialquilamida o fenetilamida y una sal como la de-
finida anteriormente.

10 Los compuestos de partida para uso en esta invención
son conocidos y pueden ser preparados por métodos conocidos.
Por ejemplo, el p-alilfenol se prepara por alilación de fe-
nol con cloruro de alilo, en presencia de cloruro cuproso
15 y los 1,3-dicarbomatoxi-4-halobencenos de partida se prepa-
ran convenientemente oxidando el 1,3-dimetil-4-halobenceno
(4-halo-m-xileno) con permanganato potásico en terc-butanol
acuoso, seguido de esterificación convencional.

20 Los siguientes ejemplos ilustran el método mediante
el cual puede llevarse a la práctica la presente invención.

EJEMPLO 1

25 Se calienta a 165°C una mezcla de 5,2 g de 1,3-dicarbomatoxi-4-bromobenceno, 3,8 g de p-alilfenol, 1,5 g de óxi-
do cuproso y 60 ml de tetrametilurea y se mantiene a esa
temperatura agitando durante 18 horas en atmósfera de nitró-
geno. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se di-
luye con agua y se extrae con éter. Los extractos se secan
y evaporan para dar 1,3-dicarbomatoxi-4-(p-alilfeniloxi)-
benceno.

30 Se disuelven 2,3 g de 1,3-dicarbomatoxi-4-(p-alil-

404793



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

Se calienta a 80°C una solución de 1,6 g de 1,3-di-
carboxi-4-(p-alilfeniloxi)benceno en 30 ml de ácido sulfú-
rico concentrado. Después la mezcla se deja en reposo a la
10 temperatura ambiente durante 16 horas, y transcurrido este
tiempo se vierte sobre agua de hielo, se filtra, se lava
y seca para dar ácido 7-alilxantona-2-carboxílico que se re-
cristaliza en tetrahidrofurano/etanol.

15 El método anterior también puede ser empleado uti-
lizando otro compuesto 1,3-carboalcoxi(inferior)-4-halogen-
do de partida, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro o yodo-
benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-fluorbenceno, 1,3-dicarboetoxi-
4-bromobenceno y similares, con resultados análogos.

EJEMPLO 2

20 Se añaden 5,2 g de ácido 7-(alil)-xantona-2-carboxí-
lico a 160 ml de metanol absoluto. A la solución resultante
se añaden 8,0 ml de ácido sulfúrico concentrado y después
la mezcla se calienta a reflujo durante unas 2 horas. A con-
tinuación la mezcla se enfría a 40°C y se añade agua sufi-
25 ciente para llevar el volumen total a 400 ml. Después se fil-
tra la mezcla resultante para dar 7-(alil)-xantona-2-carboxi-
lato de metilo.

De forma similar se preparan los otros ésteres alquí-
licos inferiores correspondientes al producto.

30

404793



1 Se agita durante 6 horas a la temperatura ambiente
 una solución de 8,25 g de 7-(alil)-xantona-2-carboxilato de
 metilo en 300 ml de dioxano y 50 ml de agua con 80 mg de
 tetróxido de osmio y 9,0 g de peryodato sódico. Transcurrido
 5 este periodo de tiempo, se filtra la mezcla, el filtrado se
 concentra a vacío y el producto se precipita por adición de
 agua para dar 7-(2-oxoetil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

 A una solución de 4,35 g de 7-(2-oxoetil)-xantona-
 2-carboxilato de metilo en 65 ml de dimetilformamida, se
 10 añaden 500 mg de hidruro sódico y la mezcla se agita duran-
 te 15 minutos a la temperatura ambiente. Transcurrido este
 periodo de tiempo, se añade gota a gota una solución de
 1,2 g de 1-cloro-2-oxo-n-propano en 25 ml de dimetilformami-
 da. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
 15 4 horas, se vierte sobre ácido clorhídrico diluído y se ex-
 trae con acetato de etilo para dar 7-(1-formil-3-oxo-1-n-
 butil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

 De forma análoga, empleando los reactivos de la co-
 lumna A dada a continuación en el procedimiento del tercer
 párrafo de este ejemplo, se preparan los productos respecti-
 20 vos indicados en la columna B.

	Columna A	Columna B
	1-cloro-2-oxo-n-butano	7-(1-formil-3-oxo-1-n-pentil)- xantona-2-carboxilato de metilo
	1-cloro-2-oxo-n-pentano	7-(1-formil-3-oxo-1-n-hexil)- xantona-2-carboxilato de metilo
25	1-cloro-2-oxo-3-metil- n-butano	7-(1-formil-3-oxo-4-metil-n-pen- til)-xantona-2-carboxilato de metilo
	1-cloro-2-oxo-n-hexano	7-(1-formil-3-oxo-1-n-heptil)-xan- tona-2-carboxilato de metilo
30	1-cloro-2-oxo-4-metil- n-pentano	7-(1-formil-3-oxo-5-metil-n-hexil)- xantona-2-carboxilato de metilo



404793

	Columna A	Columna B
1	1-cloro-2-oxo-3-metil-n-pentano	7-(1-formil-3-oxo-4-metil-n-hexil)-xantona-2-carboxilato de metilo
	1-cloro-2-oxo-3,3-dimetil-n-butano	7-(1-formil-3-oxo-4,4-dimetil-n-pentil)-xantona-2-carboxilato de metilo
5	1-cloro-2-oxo-n-heptano	7-(1-formil-3-oxo-n-octil)-xantona-2-carboxilato de metilo
	1-cloro-2-oxoetano	7-(1-formil-3-oxo-n-propil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

De forma análoga, se preparan los correspondientes carboxilatos de alquilo inferior empleando los ésteres iniciales correspondientes, siendo preparados dichos ésteres en la forma descrita en el párrafo 1 de este ejemplo.

EJEMPLO 3

Se calientan a reflujo durante 6 horas 2,85 g de 7-(1-formil-3-oxo-1-n-butil)-xantona-2-carboxilato de metilo y 0,6 g de ácido p-toluensulfónico en 120 ml de tolueno, separando continuamente el agua mediante un separador Dean-Stark. Después de enfriar, la mezcla se lava con solución de bicarbonato sódico y el disolvente se separa a vacío para dar 7-(5-metil-3-furil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

Se calientan a reflujo durante 30 minutos 1,9 g de 7-(5-metil-3-furil)-xantona-2-carboxilato de metilo, 100 ml de etanol y 10 ml de hidróxido sódico 2 N, se filtra y acidula. El producto se aísla filtrando con succión y se lava a neutralidad (etanol/agua) para dar ácido 7-(5-metil-3-furil)-xantona-2-carboxílico.

De forma análoga, se preparan los siguientes ácidos a través de sus respectivos ésteres metílicos utilizando los procedimientos de este ejemplo sobre los productos de la columna B del Ejemplo 2.



40479312

- 1 ácido 7-(5-etil-3-furil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-n-propil-3-furil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-isopropil)-3-furil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-n-butil-3-furil)-xantona-2-carboxílico
- 5 ácido 7-(5-isobutil-3-furil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-sec-butil-3-furil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-terc-butil-3-furil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-n-pentil-3-furil)-xantona-2-carboxílico y
- ácido 7-(3-furil)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 4

10 Se agitan en 60 ml de piridina, durante 12 horas a 100°C 2,82 g de 7-(1-formil-3-oxo-1-n-butil)-xantona-2-carboxilato de metilo y 3,0 g de pentasulfuro de fósforo. Se añaden después 200 ml de benceno caliente y la mezcla resultante se filtra en caliente. Después de enfriar y lavar con ácido clorhídrico diluido y agua, el disolvente se

15 evapora y el residuo se filtra a través de alúmina (CH₂Cl₂) y recristaliza en CHCl₃/EtOH para dar 7-(5-metil-3-tienil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

20 Cuando el compuesto así preparado se hidroliza por el procedimiento del segundo párrafo del Ejemplo 3, se obtiene ácido 7-(5-metil-3-tienil)-xantona-2-carboxílico.

De forma similar, se preparan los siguientes productos ácidos a través de sus ésteres metílicos respectivos, utilizando los procedimientos de este ejemplo sobre los productos de la Columna B del Ejemplo 2.

- 25 ácido 7-(5-etil-3-tienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-n-propil-3-tienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-isopropil-3-tienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-n-butil-3-tienil)-xantona-2-carboxílico
- 30 ácido 7-(5-isobutil-3-tienil)-xantona-2-carboxílico

404793



12 JUN 1972

1 ácido 7-(5-sec-butil-3-tienil)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-terc-butil-3-tienil)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-n-pentil-3-tienil)-xantona-2-carboxílico y
ácido 7-(3-tienil)-xantona-2-carboxílico.

3 EJEMPLO 5

Una mezcla de 1,8 g de 7-(1-formil-3-oxo-1-n-butil)-
xantona-2-carboxilato de metilo, 250 mg de borohidruro só-
dico y 50 ml de tetrahidrofurano se agita durante 2,5 ho-
ras a la temperatura ambiente. La reacción se sigue por cro-
matografía en capa delgada. Transcurrido este periodo de
tiempo, se añade gota a gota una solución acuosa de ácido
acético al 5 % a la mezcla de reacción 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 para dar 7-(1-hidroximetil-
3-hidroxi-1-n-butil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

15 Se calientan 1,35 g de 7-(1-hidroximetil-3-hidroxi-
1-n-butil)-xantona-2-carboxilato de metilo en 25 ml de di-
metilsulfóxido a 160°C durante 16 horas. Después de diluir
con agua, el producto se extrae con éter y se cromatografía
sobre sílice para dar 7-(5-metil-3-tetrahidrofuril)-xantona-
2-carboxilato de metilo.

20 Cuando el compuesto así preparado se hidroliza por
el procedimiento del segundo párrafo del Ejemplo 3, se ob-
tiene ácido 7-(5-metil-3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxí-
lico.

25 De forma similar, se preparan los siguientes produc-
tos ácidos a través de sus respectivos ésteres metílicos,
utilizando los procedimientos de este ejemplo sobre los pro-
ductos de la Columna B del Ejemplo 2.

30



404793

12 30 52

- 1 ácido 7-(5-etil-3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-n-propil-3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-isopropil-3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxí-
lico
5 ácido 7-(5-n-butil-3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-isobutil-3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-sec-butil-3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-terc-butil-3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-n-pentil-3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico y
10 ácido 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 6

Se añaden 2 ml de cloruro de metanosulfonilo a 0°C
a una solución de 2,9 g de 7-(1-hidroximetil-3-hidroxi-1-
n-butil)-xantona-2-carboxilato de metilo en 40 ml de piri-
15 dina. Después de permanecer a la temperatura ambiente duran-
te 18 horas, la mezcla se vierte en HCl diluido y se extrae
con cloroformo para dar 7-(1-metilsulfoniloximetil-3-metil-
sulfoniloxi-1-n-butil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

Se añaden 2,5 g de hidrosulfuro sódico a una solu-
20 ción de 3,22 g de 7-(1-metilsulfoniloximetil-3-metilsul-
foniloxi-1-n-butil)-xantona-2-carboxilato de metilo en 45 ml
de dimetilformamida y la mezcla se agita durante 2 horas a
la temperatura ambiente. Por dilución con agua seguido de
extracción con éter y filtración a través de alúmina se ob-
25 tiene 7-(5-metil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxilato
de metilo.

30 Cuando el compuesto así preparado se hidroliza por
el procedimiento del segundo párrafo del Ejemplo 3, se ob-
tiene ácido 7-(5-metil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carbo-
xílico.

404793

12



1 De forma análoga, se preparan los siguientes productos ácidos a través de sus respectivos ésteres metílicos, utilizando los procedimientos de este ejemplo sobre los productos de la Columna B del Ejemplo 2.

- 5 ácido 7-(5-etil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-n-propil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-isopropil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
10 ácido 7-(5-n-butil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-isobutil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-sec-butil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
15 ácido 7-(5-terc-butil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
ácido 7-(5-n-pentil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico y
ácido 7-(3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico.

20 EJEMPLO 7

A una mezcla de 2,0 g de 7-(3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxilato de metilo en 50 ml de cloruro de metileno mantenida a 0°C se añade gota a gota una solución de 1,02 g de ácido m-cloroperbenzoico en 30 ml de cloroformo. La solución resultante se filtra a través de alúmina (CH₂Cl₂) y se cristaliza en cloroformo/etanol para dar 7-(1-oxo-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

25 Cuando el compuesto así preparado se hidroliza por el procedimiento del segundo párrafo del Ejemplo 3, se obtiene ácido 7-(1-oxo-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico.
30

404793



1 Los procedimientos citados se repiten sobre los ésteres metálicos de los productos del Ejemplo 6 para dar los siguientes compuestos:

5 ácido 7-(1-oxo-5-metil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-oxo-5-etil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-oxo-5-n-propil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

10 ácido 7-(1-oxo-5-isopropil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-oxo-5-n-butil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

15 ácido 7-(1-oxo-5-isobutil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-oxo-5-sec-butil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-oxo-5-terc-butil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico y

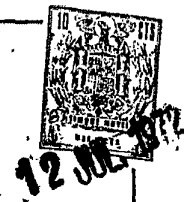
20 ácido 7-(1-oxo-5-n-pentil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 8

25 A una solución de 1,7 g de 7-(3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxilato de metilo en 100 ml de ácido acético se añaden 10 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor (80 ó 90°C) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua y se enfría para dar 7-(1,1-dioxo-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

30 Cuando el compuesto así preparado se hidroliza por

404793



1 el procedimiento del segundo párrafo del Ejemplo 3, se obtiene ácido 7-(1,1-dioxo-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico.

5 Los procedimientos anteriores se repiten sobre los ésteres metílicos de los productos indicados en el párrafo 4 del Ejemplo 6 para dar los siguientes compuestos:

ácido 7-(1,1-dioxo-5-metil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

10 ácido 7-(1,1-dioxo-5-etil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1,1-dioxo-5-n-propil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1,1-dioxo-5-isopropil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

15 ácido 7-(1,1-dioxo-5-n-butil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1,1-dioxo-5-isobutil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

20 ácido 7-(1,1-dioxo-5-sec-butil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1,1-dioxo-5-terc-butil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico y

ácido 7-(1,1-dioxo-5-n-pentil-3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico.

25 EJEMPLO 9

A una solución de 2,4 g de 7-(2-oxoetil)-xantona-2-carboxilato de metilo y 0,8 g de 3-oxo-1-n-buteno en 50 ml de metanol seco, se añaden 70 mg de metóxido sódico a 0°C. Después de agitar a esta temperatura durante 2,5 horas, la mezcla se acidula para dar 7-(1-formil-4-oxo-n-pentil)-xan-

30



404793 102 JUL 1972

1 tona-2-carboxilato de metilo.

De forma similar, empleando los reactivos indicados en la Columna C dada a continuación en el procedimiento anterior, se preparan los respectivos productos de la Columna D.

	Columna C	Columna D
5	3-oxo-1-n-penteno	7-(1-formil-4-oxo-n-hexil)-xantona-2-carboxilato de metilo
	3-oxo-1-n-hexeno	7-(1-formil-4-oxo-n-heptil)-xantona-2-carboxilato de metilo
10	3-oxo-4-metil-1-n-penteno	7-(1-formil-4-oxo-5-metil-n-hexil)-xantona-2-carboxilato de metilo
	3-oxo-1-n-hepteno	7-(1-formil-4-oxo-n-octil)-xantona-2-carboxilato de metilo
	3-oxo-5-metil-1-n-hexeno	7-(1-formil-4-oxo-6-metil-n-heptil)-xantona-2-carboxilato de metilo
15	3-oxo-4-metil-1-n-hexeno	7-(1-formil-4-oxo-5-metil-n-heptil)-xantona-2-carboxilato de metilo
	3-oxo-4,4-dimetil-n-penteno	7-(1-formil-4-oxo-5,5-dimetil-n-hexil)-xantona-2-carboxilato de metilo
	3-oxo-1-n-octeno	7-(1-formil-4-oxo-n-nonil)-xantona-2-carboxilato de metilo
20	3-oxo-1-n-propeno	7-(1-formil-4-oxo-n-butil)-xantona-2-carboxilato de metilo

De forma similar, se preparan los correspondientes carboxilatos de alquilo inferior empleando los ésteres iniciales correspondientes, siendo preparados dichos ésteres en la forma descrita en el párrafo 1 de este ejemplo.

25 EJEMPLO 10

Se agita durante 2,5 horas a la temperatura ambiente una mezcla de 3,6 g de 7-(1-formil-4-oxo-n-pentil)-xantona-2-carboxilato de metilo, 400 mg de borohidruro sódico y 110 ml de tetrahidrofurano. La reacción se sigue por cromatografía en capa delgada. Transcurrido este periodo de tiempo

404793



1 po, se añade gota a gota a la mezcla de reacción hasta neu-
tralidad una solución acuosa al 5 % de ácido acético y la
solución resultante se evapora a vacío y cristaliza por adi-
ción de etanol y agua caliente. El precipitado se separa por
5 filtración, se lava y seca para dar 7-(1-hidroximetil-4-hi-
droxi-n-pentil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

Se calienta a 100°C durante 18 horas una solución
de 1,85 g de 7-(1-hidroximetil-4-hidroxi-n-pentil)-xantona-
2-carboxilato de metilo en 35 ml de dimetilsulfóxido. Des-
pués de diluir con agua, la mezcla se extrae con éter para
10 dar 7-(6-metil-3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxilato
de metilo.

Cuando el compuesto así preparado se hidroliza por
el procedimiento del segundo párrafo del Ejemplo 3, se ob-
tiene ácido 7-(6-metil-3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-car-
boxílico.
15

De forma análoga, se preparan los siguientes pro-
ductos ácidos a través de sus respectivos ésteres metíli-
cos, utilizando los procedimientos de este ejemplo sobre los
20 productos de la Columna D del Ejemplo 9.

ácido 7-(6-etil-3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(6-n-propil-3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carbo-
xílico

ácido 7-(6-isopropil-3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carbo-
xílico
25

ácido 7-(6-n-butil-3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxí-
lico

ácido 7-(6-isobutil-3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carbo-
xílico

ácido 7-(6-sec-butil-3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carbo-
xílico
30

404793

12 JUL



- 1 ácido 7-(6-terc-butyl-3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carbo-
xílico
- ácido 7-(6-n-pentil-3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carbo-
xílico y
- 5 ácido 7-(3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico

EJEMPLO 11

10 A una solución de 2,6 g de 7-(1-hidroximetil-4-hi-
droxi-n-pentil)-xantona-2-carboxilato de metilo en 35 ml de
piridina se añaden 2,0 ml de cloruro de mesilo y la mezcla
resultante se deja a la temperatura ambiente durante 16 ho-
ras.

15 Después se vierte sobre ácido clorhídrico diluído
y hielo y se extrae con acetato de etilo para dar 7-(1-me-
tilsulfoniloximetil-4-metilsulfoniloxi-n-pentil)-xantona-2-
carboxilato de metilo.

20 Se añaden 1,5 g de sulfuro sódico hidrógeno a una
solución de 2,88 g de 7-(1-metilsulfoniloximetil-4-metil-
sulfoniloxi-n-pentil)-xantona-2-carboxilato de metilo en
75 ml de dimetilformamida. La suspensión resultante se agi-
ta durante 3 horas a la temperatura ambiente, se vierte so-
bre HCl diluído y se extrae con CHCl_3 . Los extractos se fil-
tran a través de alúmina (CH_2Cl_2) para dar 7-(5-metil-3-
tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxilato de metilo.

25 Cuando el compuesto así preparado se hidroliza por
el procedimiento del segundo párrafo del Ejemplo 3, se ob-
tiene ácido 7-(5-metil-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-
carboxílico.

30 De forma análoga, se preparan los siguientes produc-
tos ácidos a través de sus ésteres metílicos respectivos,
utilizando los procedimientos de este ejemplo sobre los pro-



404793

12-11-52

- 1 ductos de la Columna D del Ejemplo 9.
- ácido 7-(6-etil-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxí-
lico
- 5 ácido 7-(6-n-propil-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-car-
boxílico
- ácido 7-(6-isopropil-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-car-
boxílico
- ácido 7-(6-n-butil-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carbo-
xílico
- 10 ácido 7-(6-isobutil-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-car-
boxílico
- ácido 7-(6-sec-butil-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-car-
boxílico
- ácido 7-(6-terc-butil-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-car-
boxílico
- 15 ácido 7-(6-n-pentil-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-car-
boxílico y
- ácido 7-(3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 12

20 El ácido 7-(3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carbo-
xílico se trata por los procedimientos de los párrafos 1 y 2
del Ejemplo 7 para dar ácido 7-(1-oxo-3-tetrahidrotiopira-
nil)-xantona-2-carboxílico.

Análogamente, se preparan:

- 25 ácido 7-(6-metil-1-oxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-
carboxílico
- ácido 7-(6-etil-1-oxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-
carboxílico
- 30 ácido 7-(6-n-propil-1-oxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-
2-carboxílico



404793 12-31-1972

- 1 ácido 7-(6-isopropil-1-oxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-n-butil-1-oxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- 5 ácido 7-(6-isobutil-1-oxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-sec-butil-1-oxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- 10 ácido 7-(6-terc-butil-1-oxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico y
- ácido 7-(6-n-pentil-1-oxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 13

15 El ácido 7-(3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico se trata por los procedimientos de los párrafos 1 y 2 del Ejemplo 8 para dar ácido 7-(1,1-dioxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico.

Análogamente, se preparan:

- 20 ácido 7-(6-metil-1,1-dioxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-etil-1,1-dioxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-n-propil-1,1-dioxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- 25 ácido 7-(6-isopropil-1,1-dioxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-n-butil-1,1-dioxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- 30 ácido 7-(6-isobutil-1,1-dioxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico



404793

1 ácido 7-(6-sec-butil-1,1-dioxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(6-terc-butil-1,1-dioxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico y

5 ácido 7-(6-n-pentil-1,1-dioxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico

EJEMPLO 14

Se agita a la temperatura ambiente durante un periodo de 18 horas una mezcla de 4,5 g de ácido 7-(3-tetrahidro-
10 furil)-xantona-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 sobre una mezcla de ácido clorhídrico diluido y hielo y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava para dar 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato
15 de metilo.

El procedimiento anterior se repite utilizando otros yoduros de alquilo inferior con objeto de preparar los correspondientes ésteres alquílicos inferiores de los ácidos,
20 por ejemplo:

- 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de etilo
- 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de n-propilo
- 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de isopropilo
- 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de n-propilo
- 25 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de isobutilo
- 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de sec-butilo
- 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de n-pentilo,
etc.

De forma similar, los otros ácidos xantona-2-carboxílicos que contienen sustituyentes en la posición C-7,
30

404793



1 preparados en la forma antes descrita, pueden ser converti-
dos en los correspondientes ésteres, v.g. 7-(3-tetrahidro-
tienil)-xantona-2-carboxilato de metilo, 7-(3-tetrahidro-
tienil)-xantona-2-carboxilato de etilo, etc.

5 EJEMPLO 15

A una solución de 10 g de ácido 7-(3-furil)-xantona-
2-carboxílico en 200 ml de etanol se añade la cantidad teó-
rica de hidróxido sódico disuelta en 200 ml de etanol al
90 %. Después la mezcla de reacción se concentra a vacío pa-
ra dar 7-(3-furil)-xantona-2-carboxilato sódico.

10 También se preparan de esta forma el 7-(3-tetrahi-
drofuril)-xantona-2-carboxilato sódico y 7-(3-tetrahidrotie-
nil)-xantona-2-carboxilato sódico.

15 De forma análoga, se preparan las sales de potasio
y de litio. Análogamente, sustituyendo la sal sódica median-
te un reactivo de sal metálica apropiada, v.g. cloruro cálcico,
cloruro de manganeso, etc., se preparan las otras sa-
les de ácido xantona-2-carboxílico, v.g.:

- 20 7-(3-furil)-xantona-2-carboxilato magnésico
- 7-(3-furil)-xantona-2-carboxilato cálcico
- 7-(3-furil)-xantona-2-carboxilato de aluminio
- 7-(3-furil)-xantona-2-carboxilato ferroso
- 7-(3-furil)-xantona-2-carboxilato de cinc
- 7-(3-furil)-xantona-2-carboxilato de manganeso
- 25 7-(3-furil)-xantona-2-carboxilato férrico, etc.

De forma similar, se preparan las sales de otros
ácidos xantona-2-carboxílicos C-7-sustituídos de esta in-
vención.

30 EJEMPLO 16

A una mezcla de 50 ml de amoníaco acuoso concentra-
do en 500 ml de etanol se añaden 20 g de ácido 7-(3-tetra-

404793



1 hidrofuril)-xantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se
agita durante 2 horas y después se evapora a sequedad para
dar la sal amónica de ácido 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-
2-carboxílico.

5 Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución
de 10 g de ácido 7-(3-tienil)-xantona-2-carboxílico en 50 ml
de cloruro de tionilo. Después la solución se evapora a se-
quedad para dar el correspondiente cloruro de ácido al cual
se añade una solución etérea concentrada de amoníaco. La
10 solución resultante se evapora dando la sal amónica de áci-
do 7-(3-tienil)-xantona-2-carboxílico.

De forma similar, pueden prepararse las alquilami-
das inferiores utilizando moncalquilamina o dialquilamina
en lugar de amoníaco en los procedimientos anteriores. Así
15 se preparan, por ejemplo, los siguientes compuestos:
ámida de ácido 7-(3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico
N-metilamida de ácido 7-(1-oxo-3-tetrahidrotiopiranyl)-xan-
tona-2-carboxílico
N,N-dimetilamida de ácido 7-(1,1-dioxo-3-tetrahidrotienil)-
xantona-2-carboxílico.
20 N,N-diethylamida de ácido 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-
carboxílico
N-ethylamida de ácido 7-(3-tetrahidrotienil)-xantona-2-car-
boxílico
N-n-propilamida de ácido 7-(3-furil)-xantona-2-carboxílico,
25 etc.

EJEMPLO 17

A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de meta-
nol acuoso se añaden 20 g de ácido 7-(3-furil)-xantona-2-
carboxílico. La mezcla resultante se agita a la temperatu-
30



404793

1 ra ambiente durante 16 horas. Después se evapora a presión reducida para dar la sal de procaína de ácido 7-(3-furil)-xantona-2-carboxílico.

5 Análogamente se obtienen las sales de lisina, cafeína y arginina. De forma similar se obtienen, por ejemplo, las sales de procaína, lisina, cafeína, y arginina de los otros ácidos xantona-2-carboxílicos 7-sustituídos, v.g.:

sal de procaína de ácido 7-(5-metil-3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico

10 sal de cafeína de ácido 7-(6-etil-3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico

sal de lisina de ácido 7-(5-metil-3-furil)-xantona-2-carboxílico

15 sal de procaína de ácido 7-(5-propil-3-tetrahidrotienil)-metilxantona-2-carboxílico y

sal de arginina de ácido 7-(3-tienil)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 18

20 Lo que sigue ilustra el método mediante el cual se preparan las composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención.

25 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 resultante, con un pH de 7,38, se esteriliza en autoclave. Este vehículo se agrega después a un 7-(3-furil)-xantona-2-carboxilato sódico sólido, seco, para dar un preparado adecuado para inyección intravenosa que contiene 2,5 mg de 7-(3-furil)-xantona-2-carboxilato sódico por mililitro de
30 composición total.

404793



1 Se disuelve ácido 7-(3-tetrahidrotienil)-xantona-2-
 carboxílico en un vehículo con una composición comprendida
 entre propilenglicol/agua 10:90 (en peso) y propilenglicol/
 agua 50:50 (en peso), para formar un preparado en aerosol
 5 adecuado para inhalaciones.

 Se mezcla una parte de 7-(3-tienil)-xantona-2-carbo-
 xilato sódico con 1 a 10 partes en peso de lactosa o urea
 para dar un preparado en polvo adecuado para administración por
 nebulización.

10 Los preparados en pastillas apropiados para adminis-
 tración oral se obtienen mezclando los siguientes ingredien-
 tes en las proporciones indicadas:

Componente	% en peso
un compuesto de ácido xantona-2- carboxílico de esta invención	0,5 - 70
15 polivinilpirrolidona	0,5 - 10
almidón	10 - 25
lactosa	20 - 75
estearato magnésico	0,1 - 1
20 líquidos para granular (v.g. metanol acuoso, agua, cloroformo)	

EJEMPLO 19

 El siguiente procedimiento ilustra una prueba para
 los compuestos de esta invención.

25 Unas ratas hembra normales (Sprague-Dawley) de 140 a
 160 g cada una, son sensibilizadas pasivamente por vía in-
 tradérmica por inyección de suero reagínico de rata anti-
 albúmina de huevo. Después de 24 horas, cada rata es atacada
 intravenosamente con 1,75 ml de azul de Evans al 0,4 %,
 1 mg de albúmina de huevo y 0,125 mg de ácido 7-(3-tetrahi-
 30 drofuril)-xantona-2-carboxílico. Las ratas de control no re-



404793

1
5
10
15
20
25
30

ciben ácido xantona-2-carboxílico. La coloración azul en la piel se registra de 15 a 25 minutos después. Las ratas que reciben el ácido 7-(3-tetrahydrofuril)-xantona-2-carboxílico presentan un 100 % de inhibición de la reacción alérgica mientras que las ratas de control no presentan inhibición.

El procedimiento anterior se repite utilizando ácido 7-(3-tetrahydrotienil)-xantona-2-carboxílico, con resultados similares. El procedimiento anterior se repite utilizando administración oral, con resultados similares.

EJEMPLO 20

Una dosis de 100 mg/kg de peso corporal de ácido 7-(3-tetrahydrotienil)-xantona-2-carboxílico es administrada por vía intraperitoneal a cobayas. Otros cobayas se dejan sin tratar para servir como controles. Después del tratamiento, los cobayas tratados y los controles son expuestos a una pulverización acuosa de difosfato de histamina al 0,05 % (calculado como base), suministrada por un nebulizador, hasta que presentan pérdida de la capacidad para enderezarse. Durante la exposición son observados para determinar la severidad de la reacción. Esta varía desde una respiración ligeramente más profunda hasta respiración profunda y jadeo preconvulsivo y ataxia hasta colapso. Los cobayas que reciben el ácido 7-(3-tetrahydrotienil)-xantona-2-carboxílico presentan una notable resistencia al ataque por aerosol de histamina, mientras que todos los cobayas de control sufren colapso dentro del tiempo de exposición.

El procedimiento anterior se repite utilizando ácido 7-(3-tetrahydrofuril)-xantona-2-carboxílico con resul-

404793²



1 tados similares.

La tráquea de cobayas recientemente sacrificados se
separa por disección y se corta entre los segmentos de car-
tilago comprendidos entre anillos que contienen músculo
5 traqueal y están ligados formando una cadena traqueal de
músculos lisos alternantes que forman 180°. La longitud
continua así producida de músculo liso se monta sobre un
baño de tejido mantenido a 37°C con el extremo superior uni-
do a un transductor de movimiento lineal, que a su vez está
10 conectado a un registro. Las respuestas de una aminofilina
patrón y de ácido 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxí-
lico se comparan después de introducir cada una de ellos
independientemente en el baño, en diversas cantidades o
concentraciones. Los resultados muestran una relajación con-
siderable de la cadena traqueal con el compuesto de ensayo.

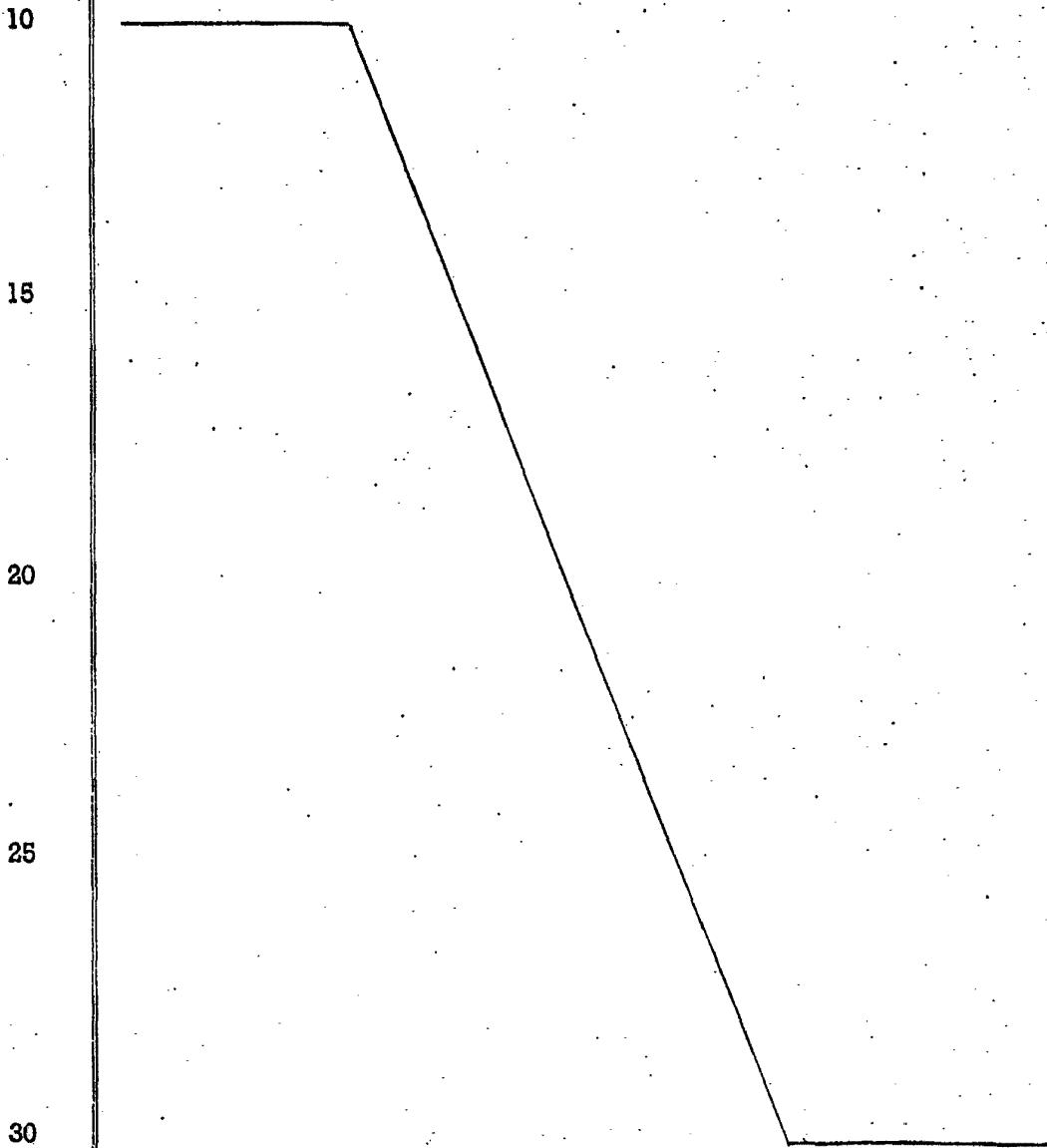
15 La inhibición de las reacciones reagénicas antígeno-
anticuerpo en las ratas es considerada como representativa
de la inhibición de las reacciones reagénicas antígeno-
anticuerpo en seres humanos, que ocurren durante los epis-
20 odios alérgicos. La protección contra la broncoconstricción
inducida por un aerosol de histamina y la relajación de la
cadena traqueal aislada son consideradas como representati-
vas de la actividad broncopulmonar humana, incluida la ac-
tividad broncodilatadora. Se han estudiado pacientes que su-
25 frían de trastornos broncopulmonares para determinar la
severidad del espasmo bronquial y los cambios de severidad
por variaciones observables y mensurables en la función
expiratoria. Estas medidas incluyen la medida cuantitati-
va del caudal de aire pulmonar expiratorio, que puede me-
30 dirse por instrumentos tales como un caudalímetro de máxi-



404793 12 20 1972

1 mos y la comparación de los volúmenes pulmonares antes y
después del tratamiento con los compuestos de esta inven-
ción, medida por métodos espirométricos y/o pletismográfi-
cos. El alivio subjetivo de los síntomas por administración
5 de los compuestos de esta invención se pone en evidencia
por las mejorías experimentadas en la disnea, silbido res-
piratorio, tos y esputo expectorado.

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

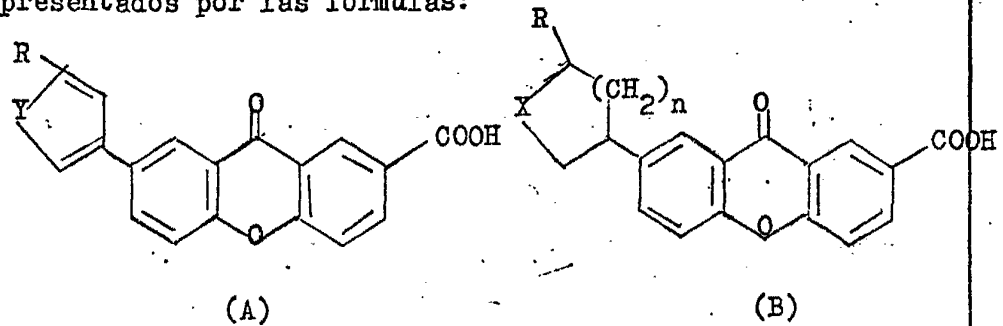


404793¹



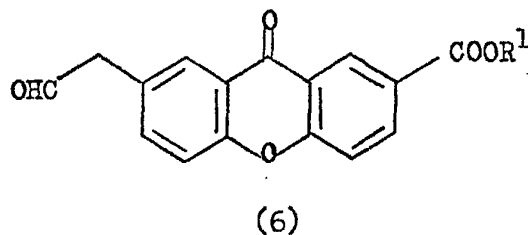
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de ácidos xantona-carboxílicos sustituidos con un grupo heterocíclico, seleccionados entre los representados por las fórmulas:

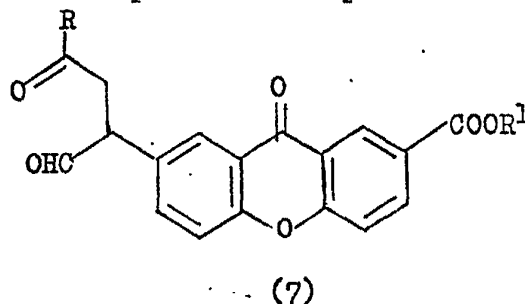


y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, donde cada grupo R es hidrógeno o alquilo inferior, X es oxo, tio, sulfinilo o sulfonilo; n es 1 o 2 e Y es oxo o tio, cuyo procedimiento consiste en:

1) tratar un compuesto representado por la fórmula (6):



donde R¹ es alquilo inferior, con un α -cloroaldehído o una α -clorocetona, en presencia de un hidruro de metal alcalino para dar el correspondiente compuesto de fórmula (7):



[Handwritten signature]



404793

1 donde R es hidrógeno o alquilo inferior y R¹ es el definido anteriormente; o

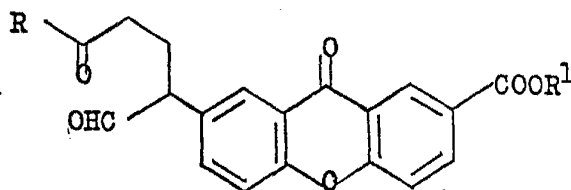
2) ciclar un compuesto de fórmula (7) con un ácido, opcionalmente seguido de hidrólisis para dar el correspondiente ácido 7-(3-furil)-xantona-2-carboxílico o sus ésteres alquílicos; o

3) ciclar un compuesto de fórmula (7) con pentasulfuro de fósforo, opcionalmente seguido de hidrólisis para dar el correspondiente ácido 7-(3-tienil)-xantona-2-carboxílico o sus ésteres alquílicos; o

4) reducir un compuesto de fórmula (7), ciclar el producto reducido seguido opcionalmente de hidrólisis para dar el correspondiente ácido 7-(3-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico o sus ésteres alquílicos; o

5) reducir un compuesto de fórmula (7), mesilar el producto reducido, ciclar el compuesto dimesílico, opcionalmente seguido de hidrólisis, para dar el correspondiente ácido 7-(3-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico o sus ésteres alquílicos; o

6) tratar un compuesto de fórmula (6) con un 3-oxo-1-alqueno y una base para dar un compuesto de fórmula (16):



(16)

donde R y R¹ son los definidos anteriormente, reducir un compuesto de fórmula (16) y ciclar el producto reducido, opcionalmente seguido de hidrólisis, para dar el correspon-

30



404793

1 FEB 1960

1 diente ácido 7-(3-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico
o sus ésteres alquílicos; o

5 7) reducir un compuesto de fórmula (16), me-
silar el producto reducido y ciclar el compuesto dimesílico
opcionalmente seguido de hidrólisis, para dar el correspon-
diente ácido 7-(3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxi-
lico o sus ésteres alquílicos; y

10 8) opcionalmente oxidar un éster de ácido
7-(3-tetrahidrotienil)- o 7-(3-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-
2-carboxílico de las etapas 5) y 7) para dar los compuestos
1-oxo y 1,1-dioxo del mismo, seguido opcionalmente de hidró-
lisis para obtener los correspondientes compuestos de fórmu-
la (B), donde X es sulfinilo o sulfonilo y R y n son los de-
finidos anteriormente, o sus ésteres alquílicos; y

15 9) opcionalmente convertir un producto de las
etapas 2), 3), 4), 5), 6), 7) y 8) en sus ésteres, amidas y
sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación
1, en el que los compuestos de partida de la etapa 1) de fór-
mula (6) se preparan por el procedimiento que consiste en;
condensar p-alilfenol con un 1,3-dicarboalcoxi-4-halobenceno,
en presencia de óxido cuproso, para dar el correspondiente
1,3-dicarboalcoxi-4-(p-alilfeniloxi)benceno, hidrolizar en
25 medio básico este último para dar el correspondiente 1,3-di-
carboxi-4-(p-alilfeniloxi)benceno, ciclar este último para
dar el correspondiente ácido 7-alilxantona-2-carboxílico,
esterificar este último para formar su éster alquílico y oxi-
dar este éster alquílico.

30 3. Se reivindica por último como objeto so-
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-





1 FEB. 1970

404793

1 cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COM-
PUESTOS DE ACIDOS XANTONA-CARBOXILICOS SUSTITUIDOS CON UN
GRUPO HETEROCICLICO.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta
y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de julio de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30