

F.E. 11-3-75



Int. Cl.: Co 7D

**404794**

Numero 404.794

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386 PANAMA, Panamá

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDO XANTONA-CAR-  
BOXILICO SUSTITUIDOS CON UN HETEROCICLO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 254.233 del 17-5-72  
l.a.

**BAD ORIGINAL**

404794



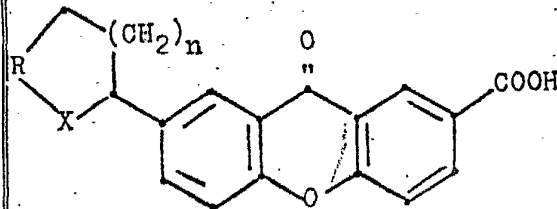
1

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de ácido xantona-carboxílico sustituidos con un heterociclo y a composiciones que los contienen y métodos que utilizan estos compuestos como ingrediente esencial en el tratamiento de los síntomas asociados con las manifestaciones alérgicas, por ejemplo estados asmáticos.

5

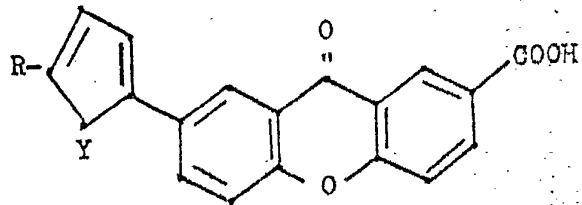
En un primer aspecto, esta invención se refiere a compuestos de ácido xantona-carboxílico sustituido con un heterociclo, seleccionados entre los representados por las siguientes fórmulas:

10



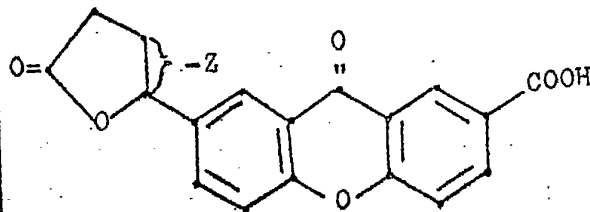
(A)

15



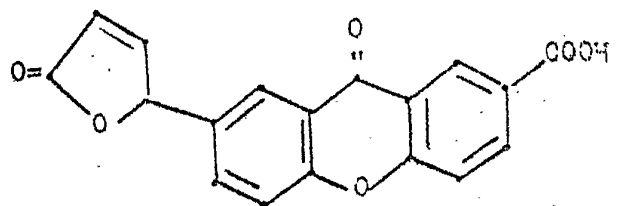
(B)

20



(C)

25



(D)

30

14 JUL 1972



404794

1 y a sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéutica-  
mente aceptables; donde cada grupo R es hidrógeno o alquilo  
inferior; X es oxi, tio, sulfinilo o sulfonilo; n es 1 ó 2;  
5 Y es oxi o tio y Z es un enlace carbono-carbono sencillo o  
doble.

Por lo tanto, dentro de los límites de esta invención  
están incluidos los ácidos xantona-2-carboxílicos sustituí-  
dos en la posición C-7 y sus ésteres, amidas y sales no tó-  
xicos y farmacéuticamente aceptables, donde el sustituyente  
10 está seleccionado entre 2-tetrahidrofurilo, 2-tetrahidrotie-  
nilo, 1-oxo-2-tetrahidrotienilo, 1,1-dioxo-2-tetrahidrotieni-  
lo, 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 1-oxo-  
2-tetrahidrotiopiranilo y 1,1-dioxo-2-tetrahidrotiopiranilo  
de Fórmula (A) anterior; 2-furilo y 2-tienilo de Fórmula (B)  
15 anterior; 5-oxo-2-tetrahidrofurilo y 5-oxo-4H-2-furilo de  
Fórmula (C) anterior y 5-oxo-2H-2-furilo de Fórmula (D) an-  
terior y sus derivados alquílicos inferiores apropiados  
(R).

En un segundo aspecto, esta invención se refiere a un  
20 método útil para aliviar los síntomas asociados con las ma-  
nifestaciones alérgicas, como los producidos por las reac-  
ciones alérgicas antígeno-anticuerpo. En el alivio de estos  
síntomas, el método de esta invención sirva para inhibir los  
efectos de la reacción alérgica cuando los compuestos se  
25 administran en una cantidad efectiva. Aunque no se pretende  
quedar ligados por ningún mecanismo teórico de acción, se  
cree que el método de la invención opera inhibiendo la li-  
beración y/o la acción de los productos tóxicos, v.g. hista-  
mina, 5-hidroxitriptamina, sustancia de liberación lenta  
(SRS-A) y otras, que son producidas como resultado de una  
30

12 JUL



404794

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

5 Este aspecto de la invención se refiere, por lo tanto, 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, B, C y D) y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables o a una composición  
10 no tóxica y farmacéuticamente aceptable que incorpora dichos ácidos, ésteres, amidas o sales como ingrediente esencial.

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

20 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 broncoconstricción. Los compuestos de esta invención también son vasodilatadores y, por lo  
25 tanto, útiles en el tratamiento de los estados en los que pueden estar indicados estos agentes como, por ejemplo, en los trastornos renales y cardíacos.

En la práctica del método de esta invención, se administra una cantidad efectiva de un compuesto de la inven-  
30



404794

1 ción o de sus composiciones farmacéuticas, definidas ante-  
riormente, por cualquiera de los métodos habituales y acep-  
tables, conocidos en la técnica, ya sean solos o en combina-  
ción con otro compuesto o compuestos de esta invención o  
5 con otros agentes farmacéuticos, como antibióticos, agentes  
hormonales, etc. Estos compuestos o composiciones, por lo  
tanto, pueden ser administrados por vía tópica, parenteral,  
por inhalación y preferiblemente por vía oral, en forma de  
10 dosis sólidas, líquidas o gaseosas, incluidas las tabletas,  
suspensiones y aerosoles, como se discute con más detalle  
más adelante. La administración puede ser efectuada en for-  
ma de una sola dosis unidad con terapia continua o en una  
sola dosis con terapia libre. En las realizaciones preferi-  
das, el método de esta invención se pone en práctica cuando  
15 se requiere específicamente el alivio de los síntomas o  
quizá estos son inminentes; sin embargo, este método también  
se practica útilmente como tratamiento continuo o profilácti-  
co.

20 A la vista de lo que antecede, así como teniendo en  
consideración el grado o gravedad del estado en tratamiento,  
la edad del sujeto, etc., todos los cuales son factores de-  
terminables por experimentación rutinaria por un experto en  
la técnica, la dosis efectiva de acuerdo con esta invención  
puede variar dentro de un amplio intervalo. En general, una  
25 cantidad efectiva oscila entre alrededor de 0,005 y 100 mg  
por kg de peso corporal por día y preferiblemente entre al-  
rededor de 0,01 y 100 mg por kg de peso corporal por día.  
En otras palabras, una cantidad efectiva de acuerdo con la  
inverción oscila generalmente entre alrededor de 0,5 y  
30 7000 mg por día por sujeto.



404794

1            Los vehículos farmacéuticos útiles para la preparación  
de las composiciones pueden ser sólidos, líquidos o gases.  
Así, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas,  
píldoras, cápsulas, polvos, preparados de liberación prolon-  
5 gada, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y simi-  
lares. Los vehículos pueden ser seleccionados entre los di-  
versos 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  
10 vehículos líquidos preferidos, especialmente para soluciones  
inyectables, son el agua, solución salina, dextrosa acuosa  
y glicoles. Los excipientes farmacéuticos adecuados son al-  
midón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelati-  
na, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de sílice,  
15 carbonato magnésico, estearato magnésico, estearato sódico,  
monoestearato de glicirilo, cloruro sódico, leche descremada  
desecada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y simila-  
res. Los vehículos farmacéuticos adecuados y su formulación  
están descritos en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" por  
20 E.W. Martin. En cualquier caso, estas composiciones contem-  
drán una cantidad efectiva del compuesto activo junto con  
una cantidad adecuada de un vehículo, con objeto de prepa-  
rar la forma de dosificación apropiada para la administra-  
ción correcta al paciente.

25            Los compuestos de esta invención presentan actividad  
como inhibidores de los efectos de la reacción alérgica,  
medida por ensayos indicativos de esta actividad que impli-  
can una anafilaxis cutánea pasiva, como se ha descrito sus-  
tancialmente, por ejemplo, por J. Goss y colaboradores,  
30 Immunology, 16, 749 (1969).

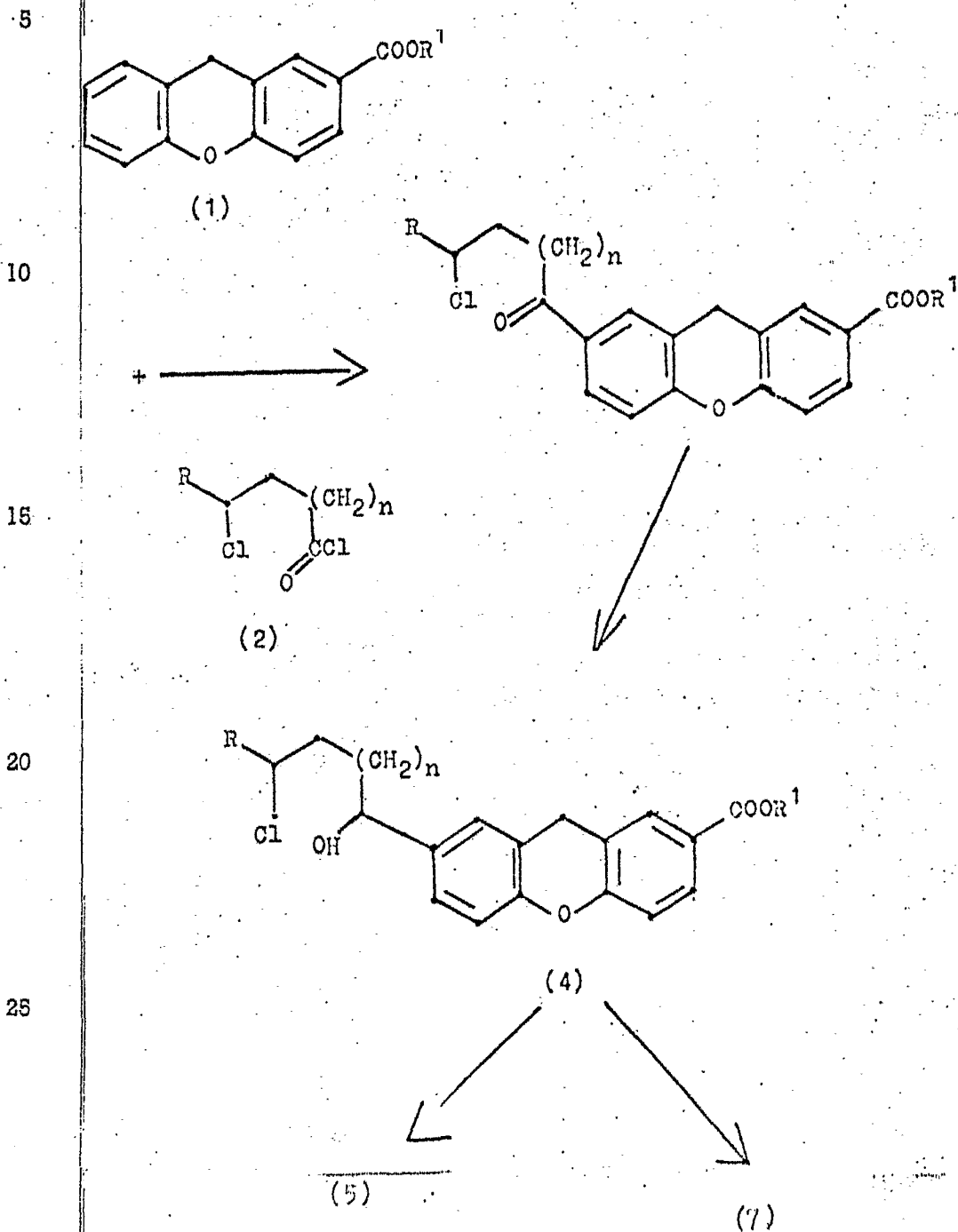
12 JUL 1954



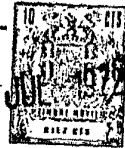
# 404794

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

5            Esquema de reacción A







# 404794

1

5

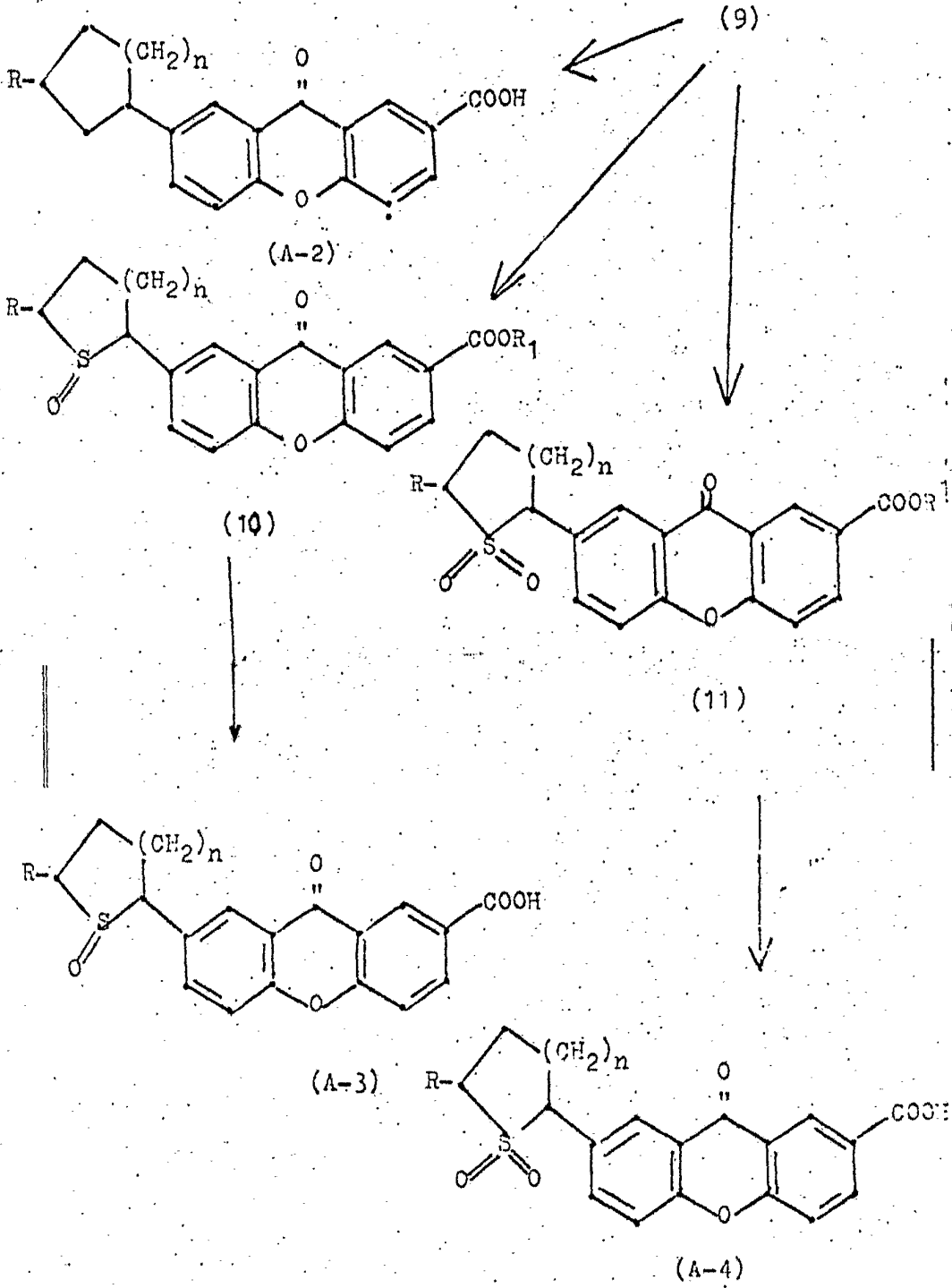
10

15

20

25

30



404794

12 JUL



1 donde R y n son los definidos anteriormente, R<sup>1</sup> es alquilo inferior, preferiblemente metilo y Ms es mesilo (metilsulfonilo).

5 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, se hace reaccionar un xantén-2-carboxilato (1) con un cloruro de 4-clorobutirilo o un cloruro de 5-cloropentanoilo (2) y cloruro de aluminio, en las conocidas condiciones de la reacción de Friedel-Crafts, para dar el correspondiente 7-acilxantén-2-carboxilato (3). El grupo carbonilo del grupo acilo  
10 es reducido después en condiciones convencionales, por ejemplo con borohidruro sódico, para dar el correspondiente compuesto de clorohidrina (4). Este último es ciclado, por ejemplo con un hidruro de metal alcalino en un disolvente orgánico para dar el compuesto 7-(2-tetrahidrofuril)- o 7-(2-tetrahidropiranyl)-xantén-2-carboxilato (5). Este último  
15 compuesto es oxidado convencionalmente, por ejemplo con un reactivo de Collins, para dar el correspondiente compuesto de xantona (6) que es hidrolizado en medio básico convencionalmente para dar los ácidos de esta invención (A-1). Alternativamente, la clorohidrina (4) se convierte en el correspondiente compuesto mesílico (7) por tratamiento con cloruro de metilsulfonilo en una base, en condiciones conocidas. El compuesto mexilxanteno (7) es oxidado después, en la forma descrita, para dar el correspondiente compuesto de xantona  
20 (8). Este último es ciclado, por ejemplo con un hidrosulfuro de metal alcalino en un disolvente orgánico, para dar el 7-(2-tetrahidrotienil)- o 7-(2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxilato (9) que es hidrolizado en medio básico para dar los productos ácidos de esta invención (A-2).

25 Los compuestos (9) también pueden ser oxidados para

30



404794

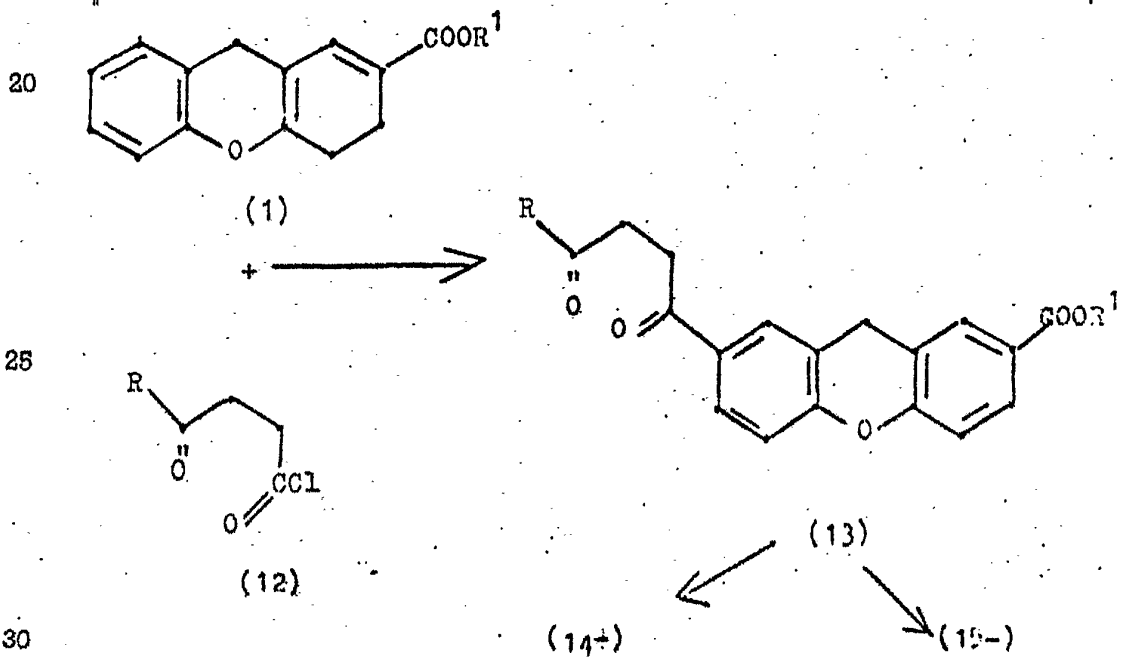
1 dar los compuestos 1-oxo y 1,1-dioxo (10 y 11) y estos pueden ser hidrolizados a los productos ácidos de la invención (A-3) y (A-4), respectivamente. Realizando esta oxidación con un perácido, como ácido peracético, ácido m-cloroperbenzoico, ácido p-nitroperbenzoico, ácido perftálico, etc.,

5 se obtienen los compuestos 1-oxo (10) que pueden ser hidrolizados como se ha descrito antes. Efectuando dicha oxidación con peróxido de hidrógeno en exceso se obtienen compuestos (11) que pueden ser hidrolizados en la forma descrita.

10 En dichas etapas de oxidación, especialmente las que emplean perácido, puede obtenerse una mezcla de productos (10) y (11). Si se obtiene, la mezcla puede ser separada convenientemente, por ejemplo por cromatografía, si se desea, para aislar los productos oxidados.

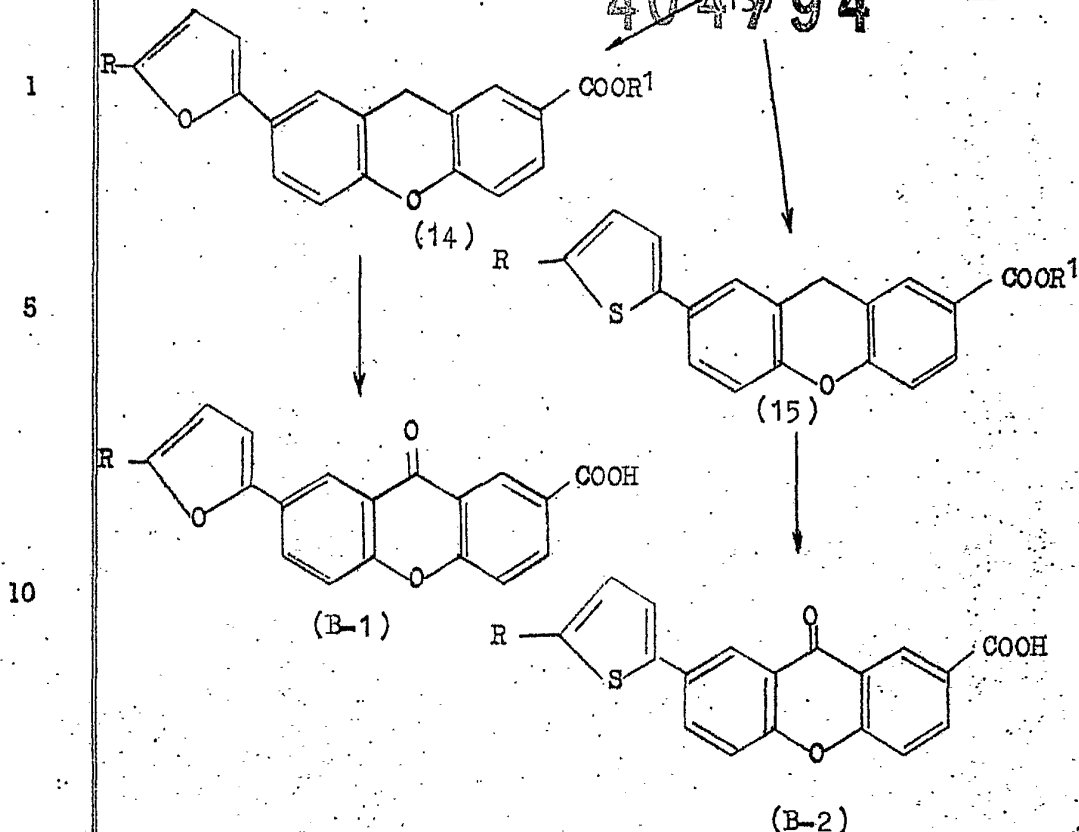
15 Algunos de los compuestos de esta invención pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción B



12 JUN 1954

404794



donde R y R<sup>1</sup> son los definidos anteriormente.

Refiriéndonos a la secuencia de reacción anterior, un xantén-2-carboxilato (1) se hace reaccionar con la acetona o el aldehído de cloruro de butirilo (12) y cloruro de aluminio, en las conocidas condiciones de Friedel-Crafts para dar el correspondiente aducto (13). Este compuesto puede ser ciclado por tratamiento con un ácido, v.g. cloruro de hidrógeno en ácido acético, para dar el compuesto 2-furílico (14) que puede ser oxidado y después hidrolizado, como ya se ha descrito, para dar los productos ácidos de esta invención (B-1). Por ciclación de (13) con pentasulfuro de fósforo, por ejemplo en benceno o piridina, se obtiene el compuesto 2-tienílico (15) que puede ser oxidado y después hidrolizado, como se ha descrito antes, para dar los productos ácidos de esta invención (B-2).

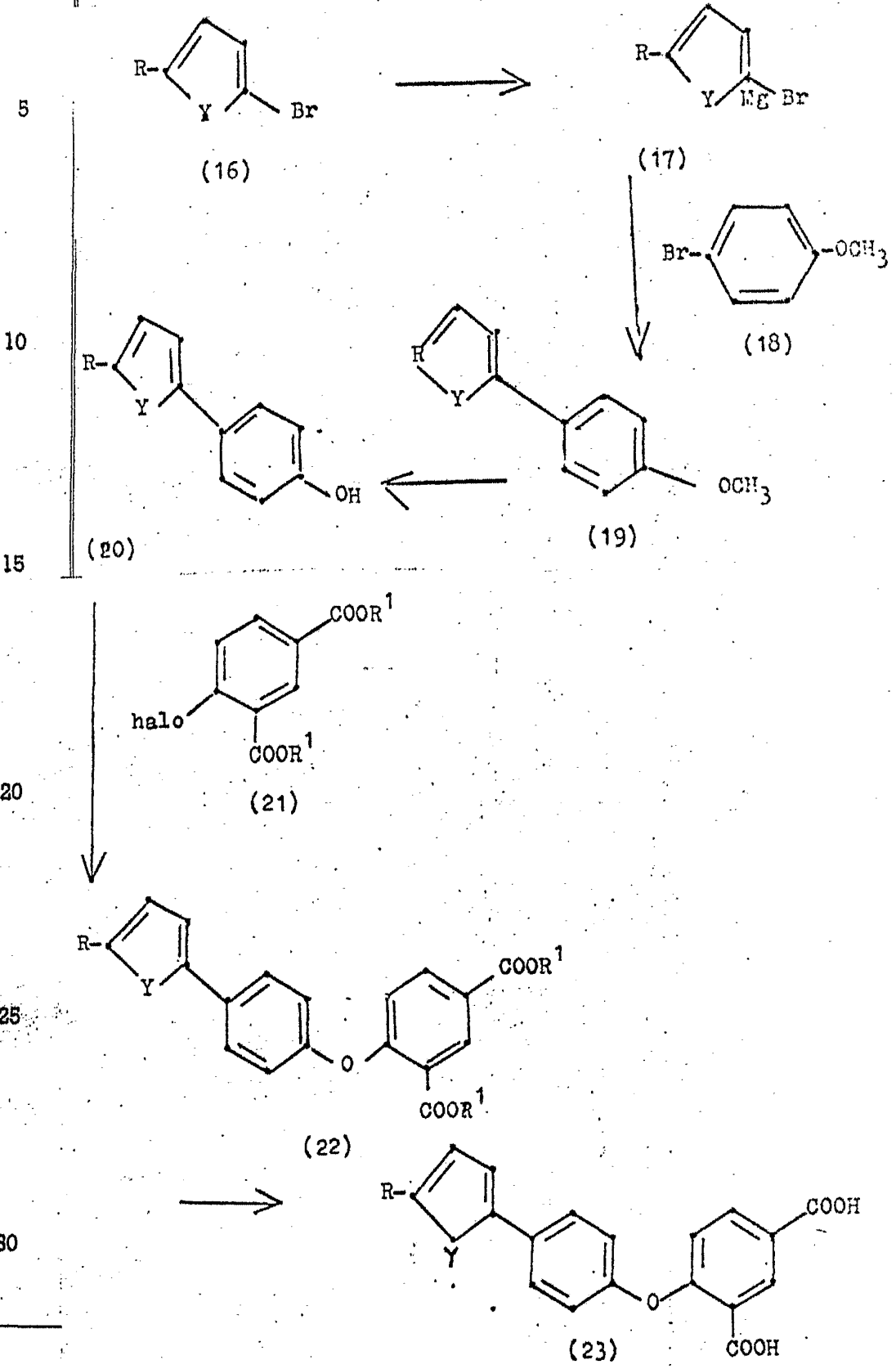
Alternativamente, algunos de los compuestos de la



# 404794

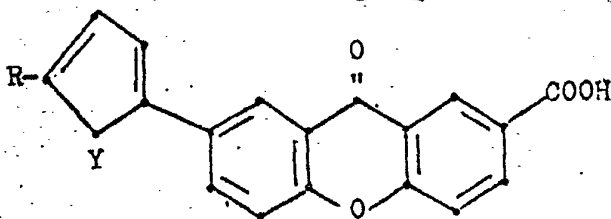
1. invención pueden ser preparados como sigue:

Esquema de reacción C





404794



(B-3)

1  
5  
donde R, Y y R<sup>1</sup> son los definidos anteriormente y halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo.

10 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, el reactivo de Grignard (17) se prepara por métodos conocidos a partir de (16). Después el reactivo Grignard se hace reaccionar con p-bromoanisol (18) en tetrahidrofurano, por ejemplo, para dar el aducto (19) que es desmetilado con hidroc  
15 cloruro de piridina formándose el fenol sustituido con un grupo p-heterocíclico (20). El fenol así preparado (20) es condensado con el 4-halo-1,3-dicarboalcoxibenceno (21), 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 derivado éter difenílico (22).

20 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. Además la reacción se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre unos 80° y 220°C, preferiblemente entre unos  
25 120° y 200°C y durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción que oscila entre 2 y 24 horas aproximadamente.

30 La reacción consume la sustancia reaccionante sobre

12 JUL



404794

1 la base de un mol de compuesto (20) por mol de compuesto  
(21) por medio mol de óxido cuproso. Sin embargo, las can-  
tidades de las sustancias reaccionantes a emplear no son  
críticas, obteniéndose cierta cantidad del compuesto desea-  
5 do (22) cuando se emplea cualquier proporción de las mismas.  
En las realizaciones preferidas, la reacción se efectúa em-  
pleando alrededor de 1 a 3 moles del compuesto (21) con al-  
rededor de 1 a 1,2 moles del compuesto (20), en presencia  
de 0,5 a 0,6 moles aproximadamente de óxido cuproso. El me-  
10 dio de reacción orgánico inerte, si se emplea, se utiliza en  
cantidades disolventes.

A continuación, el compuesto preparado (22) es hidro-  
lizado con una base, como ya se ha descrito, para dar el co-  
rrespondiente ácido dicarboxílico (23).

15 El compuesto diácido así preparado (23) es después  
ciclado con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido  
sulfúrico, fluoruro de hidrógeno o, preferiblemente, ácido  
polifosfórico (APP), para dar el correspondiente ácido xan-  
tona-2-carboxílico 7-sustituído (B-3). Preferible pero op-  
20 cionalmente, la reacción se efectúa en un medio de reacción  
orgánico inerte, incluidos los habitualmente empleados en  
las reacciones químicas orgánicas, como dimetilsulfóxido,  
sulfolano, benceno, tolueno, etc. La reacción se lleva a ca-  
bo además a temperaturas comprendidas entre 60° y 180°C apro-  
ximadamente y durante un periodo de tiempo suficiente para  
25 completar la reacción, que oscila entre unos 15 minutos y  
unos 90 minutos.

Aunque la reacción consume la sustancia reaccionante  
sobre la base de un mol de compuesto (23) por mol de reac-  
30 tivo de ciclación, puede ser efectuada utilizando cualquier

404794

12



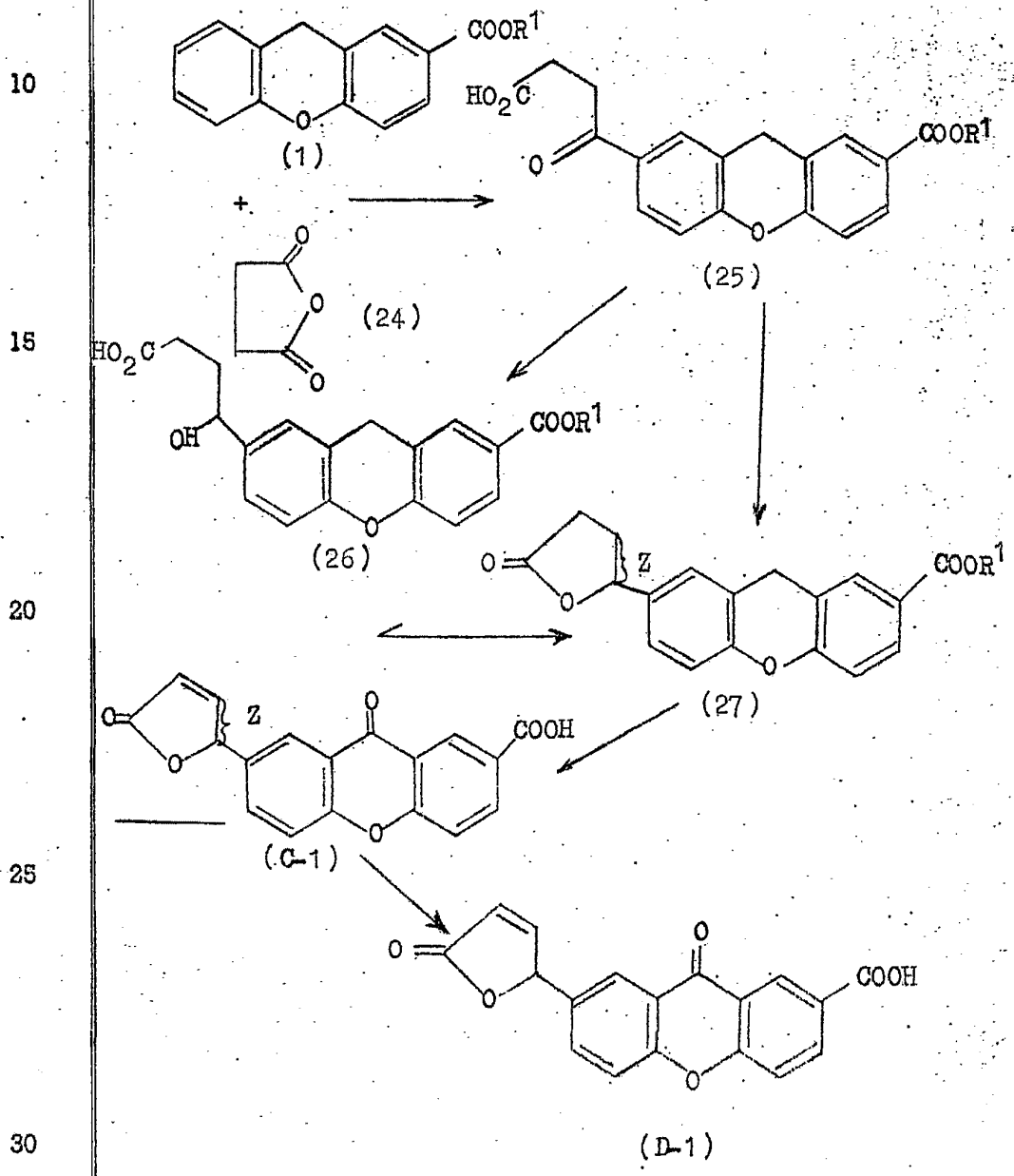
1

proporción de sustancias reaccionantes. 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 (23).

5

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

Esquema de reacción D



10

15

20

25

30

404794



1 donde  $R^1$  y Z son los definidos anteriormente.

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, se trata un xantén-2-carboxilato (1) con anhídrido succínico (24) para dar el correspondiente ácido 7-acilxantén-2-carboxílico (25). Este compuesto puede ser reducido al alcohol (26), como ya se ha descrito, por ejemplo con borohidruro sódico y cuando este alcohol se trata con ácido forma la xantén-lactona saturada (27, Z = enlace sencillo). Mediante un tratamiento similar del compuesto acílico (25) con un ácido, se obtiene la xantén-lactona insaturada (27, Z = doble enlace). El compuesto así producido (27) puede ser oxidado y después hidrolizado, como ya se ha descrito, para dar los ácidos 7-lactona-xantona-2-carboxílicos de esta invención (C-1). Este compuesto (Z = doble enlace) puede ser isomerizado con una base para dar los ácidos 7-lactona-xantona-2-carboxílicos isoméricos de esta invención (D-1).

Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan por tratamiento del ácido con un 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 un propilenglicol adecuadamente protegidos (v.g. solcetal) en piridina e hidrólisis del grupo protector del éster así formado con ácido diluido.

Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan por tratamiento de los ácidos con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con amoníaco anhidro, alquil-

404794

72.111



1

amina, dialquilamina, dialquilaminoalquilamina, alcoxi-  
quilamina o fenetilamina.

5

Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se pre-  
paran por tratamiento de los ácidos correspondientes con  
una base farmacéuticamente aceptable. Las sales representa-

10

tivas de estas bases farmacéuticamente aceptables son las  
de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales  
ferrosas, férricas, de cinc, sales manganosas, de aluminio,  
mangánicas, las sales de trimetilamina, trietilamina, tri-

15

propilamina,  $\beta$ -(dimetilamino)etanol, trietanolamina,  $\beta$ -(die-  
tilamino)etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperi-  
dina, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosa-

20

mina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, pi-  
peridina, resinas poliamínicas, cafeína, procaína o simila-  
res. La reacción se lleva a cabo en una solución acuosa,  
sóla o en combinación con un disolvente orgánico inerte,  
miscible con agua, a una temperatura comprendida entre unos  
0° y unos 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente.  
Los disolventes orgánicos inertes típicos, miscibles con

25

agua, son metanol, etanol, isopropanol, butanol, acetona,  
dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se preparan las sales de  
metales divalentes, como las sales de calcio o magnesio de  
los ácidos, el ácido libre de partida se trata con alrede-  
dor de medio equivalente molar de la base farmacéuticamente  
aceptable. Cuando se preparan las sales de aluminio de los

30

ácidos, se emplea alrededor de 1/3 equivalentes molares de  
la base farmacéuticamente aceptable.

En la realización preferida de esta invención, las sa-  
les de calcio y de magnesio de los ácidos se preparan tra-  
tando las correspondientes sales sódicas o potásicas de los



404794

1 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 de 20° a 100° aproximadamente.

5 En la realización preferida de esta invención, las sales de aluminio de los ácidos se preparan por tratamiento de los mismos con un equivalente molar como mínimo de un alcóxido de aluminio, como trióxido de aluminio, tripropóxido de aluminio y similares, en un disolvente hidrocarbonado como benceno, xileno, ciclohexano y similares, a temperaturas de 20° a 115°C aproximadamente.

10 En esta memoria y en las reivindicaciones, por el término "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, incluidos los grupos de cadena lineal y ramificada, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tera-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo y tero-pentilo.

15 Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables" se entienden respectivamente un éster alquílico o glicerólico; una amida no sustituida o monoalquilamida, dialquilamida, dialquilaminoalquilamida, alcoxialquilamida o fenetilamida y una sal como la definida anteriormente.

20 Los compuestos de partida para uso en esta invención son conocidos y pueden ser preparados de la siguiente forma. Los xantén-2-carboxilatos, si se desea, pueden ser preparados por reducción del ácido xantona-2-carboxílico seguida de esterificación. Los cloruros de ácido acilantes

25 30

12 JUN 1962



404794

1 se preparan a partir de los ácidos iniciales, preparándose  
estos últimos por reacción de cloruro de 3-carbometoxipro-  
pionilo con el compuesto de dialquil-cadmio requerido, se-  
5 guido de saponificación del grupo éster. Antes de la sapo-  
nificación, los cetoésteres pueden ser reducidos con boro-  
hidruro sódico para dar el alcohol y éste puede ser tratado  
con trifenilfosfina/ $CCl_4$  para dar el compuesto clorado, que  
es saponificado y tratado con cloruro de tionilo para dar  
los cloruros de 4-clorobutirilo y 4-cloropentanoilo. Los  
10 compuestos 2-bromofurano y 2-bromotiofeno se preparan por  
bromación de los correspondientes alquifuranos y alquil-  
tiofenos. Los 1,3-dicarboalcoxi-4-halobencenos de partida  
se preparan convenientemente por oxidación de 1,3-dimetil-4-  
halobenceno (4-halo-m-xileno) con permanganato potásico en  
15 terc-butanol acuoso, seguido de esterificación convencional.

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

Los siguientes ejemplos ilustran el método mediante  
20 el cual puede ser puesta en práctica esta invención.

EJEMPLO 1

1. Se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas  
una mezcla de 5 g de xantén-2-carboxilato de metilo, 6,5 g  
de cloruro de aluminio, 3,5 g de cloruro de 4-clorobutirilo  
y 100 ml de 1,2-dicloroetano. Transcurrido este tiempo, la  
25 mezcla de reacción se añade sobre hielo/HCl y se extrae con  
cloruro de metileno. Se evaporan los extractos y el residuo  
se tritura con metanol frío para dar 7-(4-clorobutiril)-xan-  
tén-2-carboxilato de metilo.

2. Se agita a la temperatura ambiente durante 6 horas

30



404794

	Columna A	Columna B
1	cloruro de 4-clorooctanoilo	7-(1-hidroxi-4-cloro-n-octil)-xantén-2-carboxilato de metilo
	cloruro de 5-clorononoilo	7-(1-hidroxi-5-cloro-n-nonil)-xantén-2-carboxilato de metilo
5	cloruro de 4-cloro-6-metil-heptanoilo	7-(1-hidroxi-4-cloro-6-metil-n-heptil)-xantén-2-carboxilato de metilo
	cloruro de 5-cloro-7-metil-octanoilo	7-(1-hidroxi-5-cloro-7-metil-n-octil)-xantén-2-carboxilato de metilo
	cloruro de 4-cloro-5-metil-heptanoico	7-(1-hidroxi-4-cloro-5-metil-n-heptil)-xantén-2-carboxilato de metilo
10	cloruro de 5-cloro-6-metil-octanoilo	7-(1-hidroxi-5-cloro-6-metil-n-octil)-xantén-2-carboxilato de metilo
	cloruro de 4-cloro-5,5-dimetilhexanoilo	7-(1-hidroxi-4-cloro-5,5-dimetil-n-hexil)-xantén-2-carboxilato de metilo
15	cloruro de 5-cloro-6,6-dimetilheptanoilo	7-(1-hidroxi-5-cloro-6,6-dimetil-n-heptil)-xantén-2-carboxilato de metilo
	cloruro de 4-clorononoilo	7-(1-hidroxi-4-cloro-n-nonil)-xantén-2-carboxilato de metilo y
	cloruro de 5-clorodecanoilo	7-(1-hidroxi-5-cloro-n-decil)-xantén-2-carboxilato de metilo.

20 De forma similar, el procedimiento anterior puede ser puesto en práctica utilizando otros xantén-2-carboxilatos de alquilo inferior de partida, v.g. xantén-2-carboxilato de etilo.

EJEMPLO 2

25 1. Se agita a 75°C durante 12 horas, bajo nitrógeno, una mezcla de 3,5 g de 7-(1-hidroxi-4-cloro-n-butil)-xantén-2-carboxilato de metilo, 1,2 g de hidruro sódico y 70 ml de dimetilformamida. La reacción se sigue por cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción se acidula, se extrae

30

404794<sup>12 JUL</sup>



1 con acetato de etilo y se cromatografía sobre sílice ( $\text{CHCl}_2$ )  
para dar 7-(2-tetrahidrofuril)-xantén-2-carboxilato de meti-  
lo.

5 2. Se oxidan 3,6 g de 7-(2-tetrahidrofuril)-xantén-  
2-carboxilato de metilo a la temperatura ambiente, emplean-  
do el reactivo de Collins (preparado in situ a partir de 8 g  
de óxido crómico y 15 ml de piridina en 250 ml de cloruro  
de metileno), agitando durante 1,5 horas. La mezcla de reac-  
10 ción se filtra a través de alúmina y se cristaliza en ace-  
tona/hexano para dar 7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carbo-  
xilato de metilo.

15 3. Se calientan a reflujo durante 30 minutos 1,5 g  
de 7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de metilo,  
75 ml de etanol y 15 ml de hidróxido sódico 2 N, se filtra  
y acidula. El producto se aísla filtrando con succión y se  
lava hasta neutralidad (etanol/agua) para dar ácido 7-(2-  
tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico.

20 4. Se repiten los procedimientos anteriores utili-  
zando los productos de la Columna B del párrafo 3 del Ejem-  
plo 1 para dar, después de ciclación, oxidación e hidrólisis  
como se describe en los párrafos 1 a 3, los siguientes  
productos respectivos:

- 25 ácido 7-(2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico  
ácido 7-(5-metil-2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico  
ácido 7-(6-metil-2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico  
ácido 7-(5-etil-2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico  
ácido 7-(6-etil-2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico  
ácido 7-(5-n-propil-2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico  
30 ácido 7-(6-n-propil-2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carbo-  
xílico

404794<sup>2</sup> J



- 1 ácido 7-(5-isopropil-2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-isopropil-2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-n-butyl-2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico
- 5 ácido 7-(6-n-butyl-2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-isobutyl-2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-isobutyl-2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico
- 10 ácido 7-(5-sec-butyl-2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-sec-butyl-2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-terc-butyl-2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico
- 15 ácido 7-(6-terc-butyl-2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-n-pentyl-2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico y
- 20 ácido 7-(6-n-pentyl-2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 3

1. A una mezcla de 4,6 g de 7-(1-hidroxi-4-cloro-n-butyl)-xantén-2-carboxilato de metilo, 3,5 ml de trietilamina y 125 ml de cloruro de metileno, mantenida a 0°C, se añaden gota a gota y agitando durante un periodo de 15 minutos, 1,2 ml de cloruro de metilsulfonilo en 15 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua y los extractos se



404794

1 evaporan para dar 7-(1-metilsulfoniloxi-4-clorobutil)-xantén-2-carboxilato de metilo.

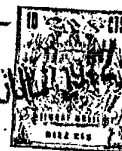
2. Una mezcla de 5,0 g de 7-(1-metilsulfoniloxi-4-cloro-n-butil)-xantén-2-carboxilato de metilo en 25 ml de  
5 cloruro de metileno se agrega a una solución de reactivo de Collins (preparada in situ a partir de 10,0 g de ácido crómico y 16 ml de piridina en 250 ml de cloruro de metileno) y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 2 horas y después a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después se  
10 filtra la mezcla de reacción a través de alúmina y el disolvente se evapora para dar 7-(1-metilsulfoniloxi-4-cloro-n-butil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

3. Una mezcla de 4,4 g de 7-(1-metilsulfoniloxi-4-cloro-n-butil)-xantona-2-carboxilato de metilo, 800 mg de  
15 hidrosulfuro sódico y 100 ml de dimetilformamida se agita durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae con éter y el producto se recristaliza en acetona/hexano para dar 7-(2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

4. Se calienta a reflujo durante 30 minutos una  
20 mezcla de 7-(2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxilato de metilo, 10 ml de hidróxido sódico 2 N y 90 ml de etanol. La mezcla de reacción se filtra, enfría y acidula para dar ácido 7-(2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico.

5. Se repiten los procedimientos anteriores utilizando  
25 los productos de la Columna B del párrafo 3 del Ejemplo 1 para dar, después de mesilación, oxidación, ciclación e hidrólisis como se ha descrito en los párrafos 1 a 4, los siguientes productos respectivos:

30 ácido 7-(2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico



404794

- 1. ácido 7-(5-metil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-metil-2-tetrahidrotiopirasil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-etil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- 5 ácido 7-(6-etil-2-tetrahidrotiopirasil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-n-propil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-n-propil-2-tetrahidrotiopirasil)-xantona-2-carboxílico
- 10 ácido 7-(5-isopropil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-isopropil-2-tetrahidrotiopirasil)-xantona-2-carboxílico
- 15 ácido 7-(5-n-butil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(6-n-butil-2-tetrahidrotiopirasil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-isobutil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- 20 ácido 7-(6-isobutil-2-tetrahidrotiopirasil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-sec-butil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- 25 ácido 7-(6-sec-butil-2-tetrahidrotiopirasil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-terc-butil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- 30 ácido 7-(6-terc-butil-2-tetrahidrotiopirasil)-xantona-2-carboxílico



404794

1 ácido 7-(5-n-pentil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxí-  
lico y

ácido 7-(6-n-pentil-2-tetrahidrotiopiraniil)-xantona-2-car-  
boxílico.

5

EJEMPLO 4

1. A una mezcla de 2,0 g de 7-(2-tetrahidrotienil)-  
xantona-2-carboxilato de metilo en 50 ml de cloruro de me-  
tileno, mantenida a 0°C, se añade gota a gota una solución  
de 1,02 g de ácido m-cloroperbenzoico en 30 ml de cloroformo.  
10 La solución resultante se filtra a través de alúmina  
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y se cristaliza en cloroformo/etanol para dar  
7-(1-oxo-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxilato de meti-  
lo.

2. Se calienta a reflujo durante 30 minutos una mez-  
15 cla de 400 mg de 7-(1-oxo-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-  
carboxilato de metilo, 50 ml de etanol y 5 ml de hidróxido  
sódico 1 N. La mezcla de reacción se acidula y enfría para  
dar ácido 7-(1-oxo-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxí-  
lico.

20 3. Se repiten los procedimientos anteriores (párra-  
fos 1 y 2) sobre los ésteres metílicos de los productos in-  
dicados en el párrafo 5 del Ejemplo 3 (preparados en la for-  
ma descrita en los párrafos 1 a 3 del Ejemplo 3) para dar  
los siguientes compuestos:

25 ácido 7-(1-oxo-2-tetrahidrotiopiraniil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-oxo-5-metil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-car-  
boxílico

ácido 7-(1-oxo-6-metil-2-tetrahidrotiopiraniil)-xantona-2-  
carboxílico

30

ácido 7-(1-oxo-5-etil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carbo-  
xílico



404794

12 JUL 1972

- 1 ácido 7-(1-oxo-6-etil-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-oxo-5-n-propil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- 5 ácido 7-(1-oxo-6-n-propil-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-oxo-5-isopropil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- 10 ácido 7-(1-oxo-6-isopropil-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-oxo-5-n-butyl-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-oxo-6-n-butyl-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- 15 ácido 7-(1-oxo-5-isobutyl-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-oxo-6-isobutyl-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-oxo-5-sec-butyl-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- 20 ácido 7-(1-oxo-6-sec-butyl-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-oxo-5-terc-butyl-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- 25 ácido 7-(1-oxo-6-terc-butyl-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1-oxo-5-n-pentil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico y
- 30 ácido 7-(1-oxo-6-n-pentil-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico.

12 JUL 1954



404794

1

EJEMPLO 5

5

1. A una solución de 1,8 g de 7-(2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxilato de metilo en 120 ml de ácido acético se añaden 15 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor (80 a 90°C) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con 150 ml de agua y se enfría para dar 7-(1,1-dioxo-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

10

2. El producto anterior se hidroliza, en la forma descrita en el párrafo 2 del Ejemplo 4, para dar ácido 7-(1,1-dioxo-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico.

15

3. Se repiten los procedimientos anteriores (Párrafos 1 y 2) sobre los ésteres metílicos de los productos dados en el Párrafo 5 del Ejemplo 3, preparados en la forma descrita en los Párrafos 1 a 3 del Ejemplo 3) para dar los siguientes compuestos:

20

ácido 7-(1,1-dioxo-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico

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

ácido 7-(1,1-dioxo-6-metil-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico

25

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

ácido 7-(1,1-dioxo-6-etil-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico

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

30

ácido 7-(1,1-dioxo-6-n-propil-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico



404794

- 1 ácido 7-(1,1-dioxo-5-isopropil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1,1-dioxo-6-isopropil-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico.
- 5 ácido 7-(1,1-dioxo-5-n-butyl-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1,1-dioxo-6-n-butyl-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1,1-dioxo-5-isobutyl-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- 10 ácido 7-(1,1-dioxo-6-isobutyl-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1,1-dioxo-5-sec-butyl-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- 15 ácido 7-(1,1-dioxo-6-sec-butyl-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1,1-dioxo-5-terc-butyl-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(1,1-dioxo-6-terc-butyl-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico
- 20 ácido 7-(1,1-dioxo-5-n-pentil-2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico y
- ácido 7-(1,1-dioxo-6-n-pentil-2-tetrahidrotiopiranyl)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 6

25 1. Se hacen reaccionar xantén-2-carboxilato de metilo y cloruro de 4-oxobutirilo por el procedimiento del Párrafo 1 del Ejemplo 1 para dar 7-(4-oxobutiril)-xantén-2-carboxilato de metilo.

30 2. Se calientan a reflujo durante 16 horas en 120 ml

404794<sup>12</sup>



1 de tolueno, 2,4 g de 7-(4-oxobutiril)-xantén-2-carboxila-  
 to de metilo y 240 mg de ácido p-toluensulfónico, separando  
 continuamente el agua mediante un separador Dean-Stark. Des-  
 pués de enfriar, la mezcla de reacción se lava con solución  
 5 saturada de bicarbonato sódico y agua. El disolvente se se-  
 para a vacío y el residuo se recristaliza en CHCl<sub>3</sub>/etanol  
 para dar 7-(2-furil)-xantén-2-carboxilato de metilo.

3. El compuesto antes preparado se oxida y después  
 se hidroliza en la forma descrita en los Párrafos 2 y 3 del  
 10 Ejemplo 2 para dar respectivamente 7-(2-furil)-xantona-2-  
 carboxilato de metilo y ácido 7-(2-furil)-xantona-2-carboxí-  
 lico.

4. Se repiten los procedimientos anteriores utili-  
 zando (en el procedimiento del Párrafo 1) xantén-2-carboxi-  
 15 lato de metilo y los compuestos de la Columna C dada a con-  
 tinuación para formar, después de seguir los procedimientos  
 de los Párrafos 1 a 3 anteriores, los correspondientes pro-  
 ductos indicados en la Columna D.

	Columna C	Columna D
20	cloruro de 4-oxopentanoi- lo	ácido 7-(5-metil-2-furil)-xanto- na-2-carboxílico
	cloruro de 4-oxohexanoilo	ácido 7-(5-etil-2-furil)-xantona- 2-carboxílico
	cloruro de 4-oxoheptanoi- lo	ácido 7-(5-n-propil-2-furil)-xan- tona-2-carboxílico
25	cloruro de 4-oxo-5-metil- hexanoilo	ácido 7-(5-isopropil-2-furil)-xan- tona-2-carboxílico
	cloruro de 4-oxooctanoilo	ácido 7-(5-n-butil-2-furil)-xan- tona-2-carboxílico
	cloruro de 4-oxo-6-metil- heptanoilo	ácido 7-(5-isobutil-2-furil)-xan- tona-2-carboxílico
30	cloruro de 4-oxo-5-metil- heptanoilo	ácido 7-(5-sec-butil-2-furil)- xantona-2-carboxílico

404794<sup>2 JUL</sup>



1

Columna C

Columna D

cloruro de 4-oxo-5,5-di  
metilhexanoilo

ácido 7-(5-terc-butil-2-furil)-  
xantona-2-carboxílico

cloruro de 4-oxononoilo

ácido 7-(5-n-pentil-2-furil)-xan-  
tona-2-carboxílico

5

EJEMPLO 7

10

1. Se calientan a reflujo durante 3,5 horas en 85 ml de benceno, 1,65 g de 7-(4-oxobutiril)-xantén-2-carboxilato de metilo y 2,5 g de pentasulfuro de fósforo. La mezcla se filtra en caliente a través de lana de vidrio, se evapora el disolvente y el residuo se recristaliza en metanol/agua para dar 7-(2-tienil)-xantén-2-carboxilato de metilo.

15

2. El compuesto antes preparado se oxida y después se hidroliza en la forma descrita en los Párrafos 2 y 3 del Ejemplo 2, dando respectivamente 7-(2-tienil)-xantona-2-carboxilato de metilo y ácido 7-(2-tienil)-xantona-2-carboxílico.

20

3. Se repiten los procedimientos anteriores utilizando (en el procedimiento del Párrafo 1) xantén-2-carboxilato de metilo y los compuestos indicados bajo la Columna C del Párrafo 4 del Ejemplo 6 para dar, después de seguir los procedimientos de los Párrafos 1 y 2 anteriores, los siguientes productos:

25

ácido 7-(5-metil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(5-etil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(5-n-propil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(5-isopropil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(5-n-butil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(5-isobutil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(5-sec-butil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico

30

ácido 7-(5-terc-butil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico y

ácido 7-(5-n-pentil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico.



404794

EJEMPLO 8

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

1. A una suspensión agitada de 4,15 g de magnesio, y 30 ml de tetrahidrofurano, se añaden gota a gota 26,5 g de 2-bromofurano disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano seco. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 10 minutos y se enfría para dar una solución de bromuro de furan-2-magnesio.

2. Se calientan a reflujo el bromuro de furan-2-magnesio (preparado en la forma antes descrita) y 33,8 g de p-bromoanisol en 150 ml de tetrahidrofurano que contienen 30 ml de hexametilfosforamida (HMPA). Después de enfriar y diluir con agua, la mezcla se extrae con éter y el producto se destila a vacío para dar 2-(p-metoxifenil)furano.

3. Se agitan a 210°C, durante 6 horas, 22 g de 2-(p-metoxifenil)furano e hidrocloreuro de piridina. La mezcla se enfría, se diluye con agua y se extrae con éter para dar 2-(p-hidroxifenil)furano.

4. Se calienta a 165°C una mezcla de 4,3 g de 1,3-dicarbometoxi-4-bromobenceno, 3,6 g de 2-(p-hidroxifenil)furano, 1,1 g de óxido cuproso y 25 ml de tetrametilurea y se mantiene a esta temperatura y 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-(2-furil)feniloxi)benceno.

5. Se disuelven 2,76 g de 1,3-dicarbometoxi-4-(p-(2-furil)feniloxi)benceno en 50 ml de etanol y la mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos, se concentra a presión reducida y se acidula con ácido clorhídrico diluido. El sólido recogido por filtración se lava con agua y seca



404794

1 para dar 1,3-dicarboxi-4-(p-(2-furil)-feniloxi)benceno que se recristaliza en etanol/agua.

5 6. Se calienta a 80°C una solución de 2,7 g de 1,3-dicarboxi-4-(p-(2-furil)feniloxi)benceno en 30 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después la mezcla se deja a la temperatura ambiente durante 16 horas, transcurrido cuyo tiempo se vierte en agua de hielo, se filtra, lava y seca para dar ácido 7-(2-furil)-xantona-2-carboxílico que se recristaliza en tetrahidrofurano/etanol.

10 El método anterior también puede ser empleado utilizando otro compuesto de partida 1,3-carboalcoxi(inferior)-4-halogenado, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro o yodobenceno, 1,3-dicarboetoxi-4-fluorbenceno, 1,3-dicarboetoxi-4-bromobenceno y similares, con resultados análogos.

15 7. Se prepara ácido 7-(2-tienil)-xantona-2-carboxílico siguiendo los procedimientos de los Párrafos 1 a 6 anteriores, empleando 2-bromotiofeno en lugar de 2-bromofurano en el procedimiento del Párrafo 1.

20 8. Se preparan los siguientes compuestos empleando los procedimientos de los Párrafos 1 a 6 anteriores sobre los correspondientes 5-alquil 2-bromo-furanos y -tiofenos:  
ácido 7-(5-metil-2-furil)-xantona-2-carboxílico  
ácido 7-(5-metil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico  
ácido 7-(5-etil-2-furil)-xantona-2-carboxílico  
25 ácido 7-(5-etil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico  
ácido 7-(5-n-propil-2-furil)-xantona-2-carboxílico  
ácido 7-(5-n-propil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico  
ácido 7-(5-isopropil-2-furil)-xantona-2-carboxílico  
ácido 7-(5-isopropil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico  
30 ácido 7-(5-n-butyl-2-furil)-xantona-2-carboxílico

12 JUL 1974



404794

- 1 ácido 7-(5-n-butyl-2-tienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-isobutil-2-furil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-isobutil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-sec-butyl-2-furil)-xantona-2-carboxílico
- 5 ácido 7-(5-sec-butyl-2-tienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-terc-butyl-2-furil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-terc-butyl-2-tienil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 7-(5-n-pentil-2-furil)-xantona-2-carboxílico y
- ácido 7-(5-n-pentil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 8

10

1. Se añaden poco a poco a 0°C 22 g de cloruro de aluminio a una solución agitada de 12,7 g de xantén-2-carboxilato de metilo en 350 ml de dicloroetano. A continuación se añaden 5,0 g de anhídrido succínico y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de verter la mezcla en hielo/HCl, se extrae con cloroformo y el producto crudo se recristaliza en acetato de etilo para dar 7-(3-carboxipropionil)-xantén-2-carboxilato de metilo.

15

20

A una solución de 2,35 g de 7-(3-carboxipropionil)-xantén-2-carboxilato de metilo en 80 ml de etanol y 20 ml de agua conteniendo 600 mg de bicarbonato sódico se añaden 500 mg de borohidruro sódico. Después de agitar durante 45 minutos a la temperatura ambiente, la solución se acidula con ácido clorhídrico diluído y se concentra a vacío para dar 7-(5-oxo-2-tetrahidrofuril)-xantén-2-carboxilato de metilo.

25

30

3. Se prepara ácido 7-(3-carboxipropionil)-xantén-2-carboxílico por hidrólisis del éster metílico del Párrafo 1 del Ejemplo 2 (véase el Párrafo 3 de dicho ejemplo).



404794

1           4. Se agitan a 0°C, durante 2 horas, 1,8 g de ácido  
7-(3-carboxipropionil)-xantén-2-carboxílico en una solu-  
ción de 1 ml de ácido perclórico en 30 ml de anhídrido acé-  
tico. Transcurrido este tiempo, se añade agua lentamente.  
5 El precipitado se aísla filtrando con succión y se recrís-  
taliza en acetato de etilo para dar 7-(5-oxo-4H-2-furil)-  
xantén-2-carboxílico.

10           5. Los productos de los procedimientos de los Párra-  
fos 2 y 4 de este ejemplo se oxidan y después se hidrolí-  
zan, si es necesario, como se ha descrito en los Párrafos  
2 y 3 del Ejemplo 2 para dar respectivamente 7-(5-oxo-2-  
tetrahydrofuranil)-xantona-2-carboxilato de metilo y des-  
pués ácido 7-(5-oxo-2-tetrahydrofuranil)-xantona-2-carboxí-  
lico y ácido 7-(5-oxo-4H-2-piranyl)-xantona-2-carboxílico.

15           6. Se tratan 3,22 g de ácido 7-(5-oxo-4H-2-furil)-  
xantona-2-carboxílico con 1,5 g de metóxido sódico en 60 ml  
de dimetilsulfóxido, a la temperatura ambiente durante  
2 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción  
se acidula con HCl diluído para dar ácido 7-(5-oxo-2H-2-  
20 furil)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 9

25           Se agita a la temperatura ambiente durante un perio-  
do de 18 horas una mezcla de 4,5 g de ácido 7-(2-tetrahi-  
drofuril)-xantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo  
y 10 g de carbonato de litio en 75 ml de dimetilformamida.  
Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte  
sobre una mezcla de ácido clorhídrico diluído y hielo y el  
precipitado resultante se separa por filtración y se lava  
para dar 7-(2-tetrahydrofuril)-xantona-2-carboxilato de  
30 metilo.



404794

1 El procedimiento anterior se repite utilizando otros  
yoduros de alquilo inferiores con objeto de preparar los  
correspondientes ésteres alquílicos inferiores de esta in-  
vención, por ejemplo:

- 5 7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de etilo  
7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de n-propilo  
7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de isopropilo  
7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de n-propilo  
7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de isobutilo  
10 7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de sec-butilo  
7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxilato de n-pentilo,  
etc.

De forma análoga, los otros ácidos xantona-2-carboxí-  
licos que contienen sustituyentes en la posición C-7, pre-  
parados en la forma antes descrita, pueden ser converti-  
15 dos en los correspondientes ésteres, v.g. 7-(2-tetrahi-  
drotienil)-xantona-2-carboxilato de metilo y 7-(2-tetra-  
hidrotienil)-xantona-2-carboxilato de etilo.

EJEMPLO 10

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

25 También se preparan de esta forma el 7-(2-tetrahidro-  
furil)-xantona-2-carboxilato sódico y el 7-(2-tetrahidro-  
tienil)-xantona-2-carboxilato sódico.

De forma similar se preparan las sales de potasio y  
litio. Análogamente, sustituyendo la sal sódica por un  
30 reactivo de sal metálica apropiado, v.g. cloruro cálcico,



404794

1        cloruro de manganeso, etc., se preparan las otras sales de ácidos xantona-2-carboxílicos, v.g.:

7-(2-furil)-xantona-2-carboxilato magnésico

7-(2-furil)-xantona-2-carboxilato cálcico

5        7-(2-furil)-xantona-2-carboxilato de aluminio

7-(2-furil)-xantona-2-carboxilato ferroso

7-(2-furil)-xantona-2-carboxilato de cinc

7-(2-furil)-xantona-2-carboxilato de manganeso

7-(2-furil)-xantona-2-carboxilato férrico, etc.

10        De forma similar, se preparan las sales de los otros ácidos xantona-2-carboxílicos sustituidos en la posición C-7 de esta invención.

EJEMPLO 11

15        A una mezcla de 50 ml de amoniaco acuoso concentrado en 500 ml de metanol se añaden 20 g de ácido 7-(5-oxo-2-tetrahidrofuril)-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-(5-oxo-2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico.

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

25        De forma similar pueden ser preparadas las alquilamidas inferiores utilizando monoalquilamina o dialquilamina en lugar de amoniaco en los procedimientos anteriores.

30        Así se preparan, por ejemplo:

12 JUL 1972



404794

- 1 amida de ácido 7-(2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxí-  
lico
- N-metilamida de ácido 7-(1-oxo-2-tetrahidrotiopiranyl)-xan-  
tona-2-carboxílico
- 5 N,N-dimetilamida de ácido 7-(1,1-dioxo-2-tetrahidrotienil)-  
xantona-2-carboxílico
- N,N-dietilamida de ácido 7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-  
carboxílico
- N-etilamida de ácido 7-(2-tetrahidrotienil)-xantona-2-car-  
boxílico
- 10 N-n-propilamida de ácido 7-(5-oxo-4H-2-furil)-xantona-2-  
carboxílico, etc.

EJEMPLO 12

15 A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de meta-  
nol acuoso se añaden 20 g de ácido 7-(2-furil)-xantona-2-  
carboxílico. La mezcla resultante se agita a la tempera-  
tura ambiente durante 16 horas. Después se evapora a pre-  
sión reducida para dar la sal de procaína de ácido 7-(2-  
furil)-xantona-2-carboxílico.

20 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-2-tetrahidrofuril)-  
xantona-2-carboxílico

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

sal de lisina de ácido 7-(5-metil-2-furil)-xantona-2-car-  
boxílico

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

404794

12 JUN 1951



1 sal de arginina de ácido 7-(6-etil-2-tienil)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 13

5 Lo que sigue ilustra el método mediante el cual se preparan 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 añade 20 ml de una solución de fosfato sódico dihidrógeno (8,00 g/litro de agua). La solución re-  
15 sultante, con un pH de 7,38, se esteriliza en un autoclave. Este vehículo se agrega después a 7-(2-furil)-xantona-2-carboxilato sódico sólido y seco, para formar un preparado adecuado para la inyección intravenosa, que contiene 2,5 mg de 7-(2-furil)-xantona-2-carboxilato sódico por mililitro de composición total.

20 Se disuelve ácido 7-(2-tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico en un vehículo con una composición que oscila entre propilenglicol/agua 10:90 (en peso) y propilenglicol/agua 50:50 (en peso) para dar un preparado en aerosol adecuado para inhalaciones.

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

30 Los preparados en tabletas adecuados para la administración oral se obtienen mezclando los siguientes ingredientes en las proporciones indicadas:



404794

1	<u>Componente</u>	<u>Porcentaje en peso</u>
	Compuesto de ácido xantona-2-carboxílico de esta invención	0,5 - 70
	Polivinilpirrolidona	0,5 - 10
5	Almidón	10 - 25
	Lactosa	20 - 75
	Estearato magnésico	0,1 - 1
	Flúidos de granulación (v.g. metanol acuoso, agua, cloroformo)	

EJEMPLO 14

10 Los siguientes procedimientos son ilustrativos de los ensayos realizados sobre los compuestos de esta invención:

15 Unas ratas hembra normales (Sprague-Dawley) de 140 a 160 g cada una son sensibilizadas pasivamente por vía intradérmica mediante inyección de suero reagínico de rata anti-albúmina de huevo. Al cabo 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-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico. Las ratas de control no reciben ácido xantona-2-carboxílico. La coloración azul de la piel se registra de 15 a 25 minutos más tarde. Las ratas que reciben el ácido 7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico presentan un 100 % de inhibición de la reacción alérgica mientras que las ratas de control no presentan inhibición.

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

EJEMPLO 15

30 Se administra intraperitonealmente a unos cobayas



404794

1 una dosis de 100 mg por kg de peso corporal de ácido 7-(2-  
tetrahidrotienil)-xantona-2-carboxílico. Otros cobayas se  
dejan sin tratar para servir como controles. Después del  
tratamiento, los cobayas tratados y los controles son ex-  
5 puestos a una pulverización acuosa de 0,05 % de difosfato  
de histamina (calculado como base), suministrada mediante  
un nebulizador, hasta que presentan una pérdida de la capa-  
cidad para enderezarse. Durante la exposición, se observan  
para determinar la severidad de la reacción. Esta varía des-  
de una respiración ligeramente más profunda hasta respira-  
10 ción profunda, hasta jadeo preconvulsivo y ataxia hasta  
colapso. Los cobayas que reciben el ácido 7-(2-tetrahidro-  
tienil)-xantona-2-carboxílico presentan una notable resis-  
tencia al ataque con el aerosol de histamina, mientras que  
15 todos los cobayas de control sufren colapso dentro del tiem-  
po de exposición.

El procedimiento anterior se repite utilizando ácido  
7-(2-tetrahidrofuril)isopropoxixantona-2-carboxílico, con  
resultados similares.

20 La tráquea de un cobaya recién sacrificado se separa  
por disección y se corta entre los segmentos de cartílago  
situado entre los anillos que contienen el músculo traqueal  
que están ligados formando una cadena traqueal de músculo  
liso alternativa con un ángulo de 180°. El trozo continuo  
25 así producido de músculo liso se monta en un baño de tejido  
mantenido a 37°C, con el extremo superior unido a un trans-  
ductor de movimiento lineal que a su vez está conectado a un  
registro. Las respuestas de un patrón, aminofilina, y del  
ácido 7-(2-tetrahidrofuril)-xantona-2-carboxílico son com-  
30 paradas después de introducir cada uno de ellos independien-



404794

1 temente en el baño, en diversas cantidades o concentraciones. Los resultados indican una notable relajación de la cadena traqueal con el compuesto de ensayo.

5 La inhibición de las reacciones reagínicas antígeno-anticuerpo en las ratas se considera como representativa de la inhibición de las reacciones reagínicas antígeno-anticuerpo en seres humanos, que se producen durante los episodios alérgicos. La protección contra la broncoconstricción inducida por el aerosol de histamina y la relajación  
10 de la cadena traqueal aislada se considera como representativa de la actividad broncopulmonar en humanos incluida la actividad broncodilatadora. Los sujetos que padecen trastornos broncopulmonares son estudiados en cuanto a la gravedad del espasmo bronquial y los cambios de gravedad por variaciones observables y mensurables en la función expiratoria.  
15 Estas medidas incluyen la medida cuantitativa del caudal de aire pulmonar expiratorio, mensurable mediante instrumentos tales como un caudalímetro de máximos y la comparación de los volúmenes pulmonares antes y después del tratamiento  
20 con los compuestos de esta invención, medidos por métodos espirométricos y/o pletismográficos. El alivio subjetivo de los síntomas por administración de los compuestos de esta invención se pone en evidencia mediante mejorías en la disnea, respiración silbante, tos y esputo expectorado.

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

30 -----  
-----  
-----  
-----

404794 404794 1975

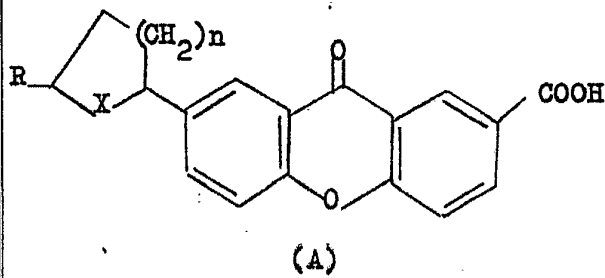


1

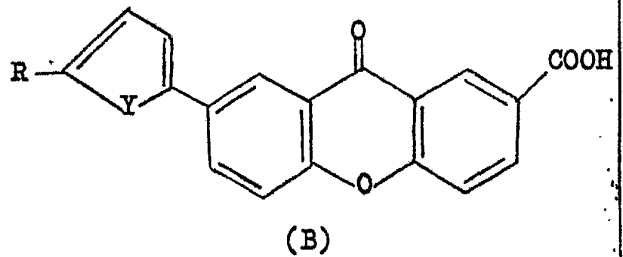
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de acidos xantona-carboxilico sustituidos con un heterociclo seleccionados entre los representados por las fórmulas:

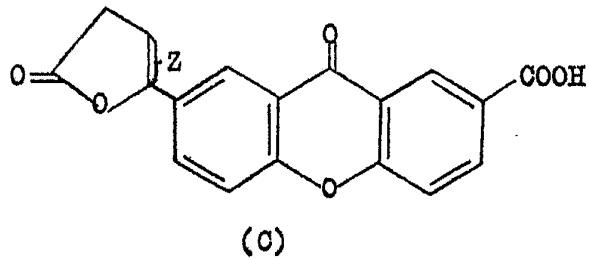
5



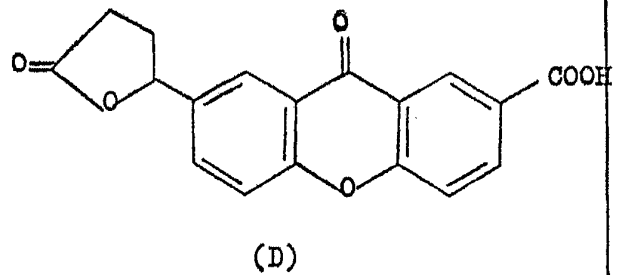
10



15



20



25

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, donde cada grupo R es hidrógeno o alquilo infe-

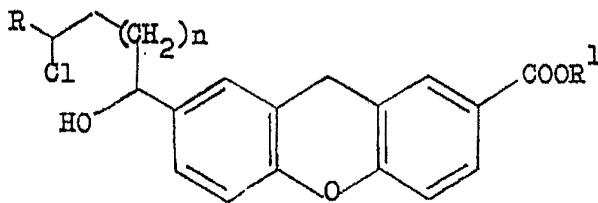
30

404794



1 rior; X es oxi, tio, sulfinilo o sulfonilo; n es 1 o 2; Y  
es oxi o tio; y Z es un enlace carbono-carbono sencillo o  
doble, cuyo procedimiento consiste en:

5 1) ciclar un compuesto representado por la fórmula  
la (4):



(4)

10 donde R y n son los definidos anteriormente y R<sup>1</sup> es alqui-  
lo inferior, para dar el correspondiente éster alquílico  
de ácido 7-(2-tetrahidrofuril)- o 7-(2-tetrahidropiranyl)-  
15 xanten-2-carboxílico, oxidar este último al correspondiente  
compuesto del éster de xantona, opcionalmente seguido de  
hidrólisis, para dar el correspondiente ácido 7-(2-tetrahi-  
drofuril) o 7-(2-tetrahidropiranyl)-xantona-2-carboxílico  
o sus ésteres alquílicos; o

20 2) opcionalmente convertir un producto de la eta-  
pa 1), en sus correspondientes ésteres, amidas y sales no  
tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

25 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 NUEVOS COMPUESTOS  
DE ACIDO XANTONA-CARBOXILICO SUSTITUIDOS CON UN HETEROCICLO.

404794



1

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

Madrid, 12 de julio de 1.972.

BERNARDO UNGRIA

P.P.

5

10

15

20

25

30