



FEB 1975

404803

F.O. 7-3-75

Int. Cl.: C07D

NUMERO 404.803

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION.

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386 PANAMA, Panama

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO XANTONA-  
2-CARBOXILICO DISUSTITUIDOS.

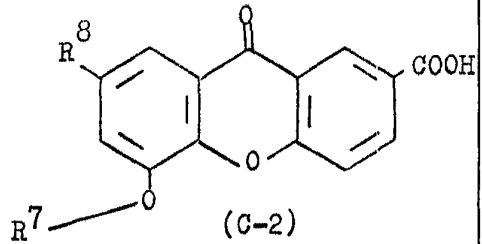
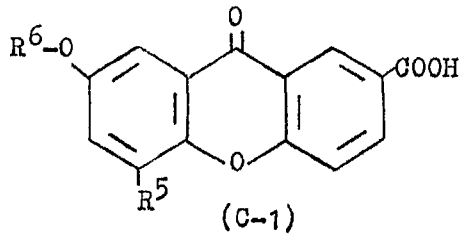
Prioridad: Patente estadounidense n.º 217.288 del 12-1-72  
l.a.



404803



1



5

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde cada uno de los radicales  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  es alquilo inferior.

10

En un segundo aspecto, esta invención está dirigida a un método útil para aliviar síntomas asociados con manifestaciones alérgicas tales como las producidas por reacciones alérgicas antígeno-anticuerpo. En el alivio de estos síntomas, este método sirve para inhibir los efectos de la reacción alérgica cuando los compuestos se administran en una cantidad efectiva. Aunque no pretendemos quedar ligados por ningún mecanismo teórico de acción, se supone que el 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, las cuales son producidas como resultado de una combinación del anticuerpo y antígeno específicos (reacción alérgica). Estas propiedades hacen que los compuestos objeto del invento sean especialmente útiles en el tratamiento de varios padecimientos alérgicos.

15

20

25

30

Los compuestos de esta invención son también relajantes de los músculos lisos, v.g. broncodilatadores y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de padecimientos en los que pueden estar indicados tales agentes, como, por ejemplo, en el tratamiento de la broncoconstricción. Los compuestos de esta invención son también vasodilatadores y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de padecimientos en los que pueden estar indicados estos agentes, como, por ejemplo,

404803



1 en trastornos renales y cardiacos.

5 Así, este aspecto de esta invención se refiere a un método útil para inhibir los efectos de la reacción alérgica que consiste en administrar una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los representados anteriormente (A, B y C) o un preparado no tóxico y farmacéuticamente aceptable que incorpore dichos ácidos, ésteres, amidas o sales como ingrediente esencial.

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

15 En la práctica del método de esta invención, una cantidad efectiva de un compuesto de los aquí descritos, o de sus composiciones farmacéuticas como las definidas anteriormente, se administra por cualquiera de los métodos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea sólo o en combinación con otro compuesto o compuestos de esta invención u otros agentes farmacéuticos, como antibióticos, agentes hormonales, etc. Estos compuestos o composiciones se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral o por inhalación y en formas de dosificación sólida, líquida o gaseosa, incluidas las tabletas, suspensiones y aerosoles, como se expondrá después con más detalle. La administración se puede efectuar en una sola dosis con terapia continua o en una sola dosis con terapia libre. En las realizaciones preferidas, el método de esta invención se practica cuando es específicamente requerido el alivio de los síntomas o tal vez inminente, sin embargo el método

20

25

30

404803



1 presente se practica también con gran utilidad como tratamien-  
to continuo o profiláctico.

5 En vista de lo anterior, así como considerando el  
grado o gravedad del padecimiento que está siendo tratado,  
edad del individuo, etc., todos ellos factores determinables  
por experimentación rutinaria por un experto en la técnica,  
la dosis efectiva puede variar dentro de una amplia gama. En  
general, una cantidad efectiva puede oscilar entre 0,005 y  
10 100 mg aproximadamente por kg de peso corporal por día y pre-  
feriblemente entre alrededor de 0,01 y 100 mg por kg de peso  
corporal por día. Alternativamente, una cantidad efectiva de  
acuerdo con esto varía generalmente entre 0,5 y 7000 mg por  
día y por individuo, aproximadamente.

15 Los vehículos farmacéuticos útiles para la prepara-  
ción de las composiciones aquí descritas pueden ser sólidos,  
líquidos o gaseosos. Así, las composiciones pueden adoptar  
la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, preparados  
de efecto prolongado, soluciones, suspensiones, elixires,  
aerosoles y similares. Los vehículos pueden estar selecciona-  
20 dos entre los diversos aceites incluyendo los de petróleo, de  
origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de ca-  
cahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc.  
Los vehículos líquidos preferidos, especialmente para solucio-  
nes inyectables, son: agua, solución salina, dextrosa acuosa  
25 y glicoles. Los excipientes farmacéuticos adecuados son: almi-  
dón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina,  
malta, harina, arroz, carbonato cálcico, gel de sílice, estea-  
rato magnésico, estearato sódico, monoestearato de glicerilo,  
cloruro sódico, leche descremada desecada, glicerol, propilen-  
30 glicol, agua, etanol y similares. Los vehículos farmacéuticos

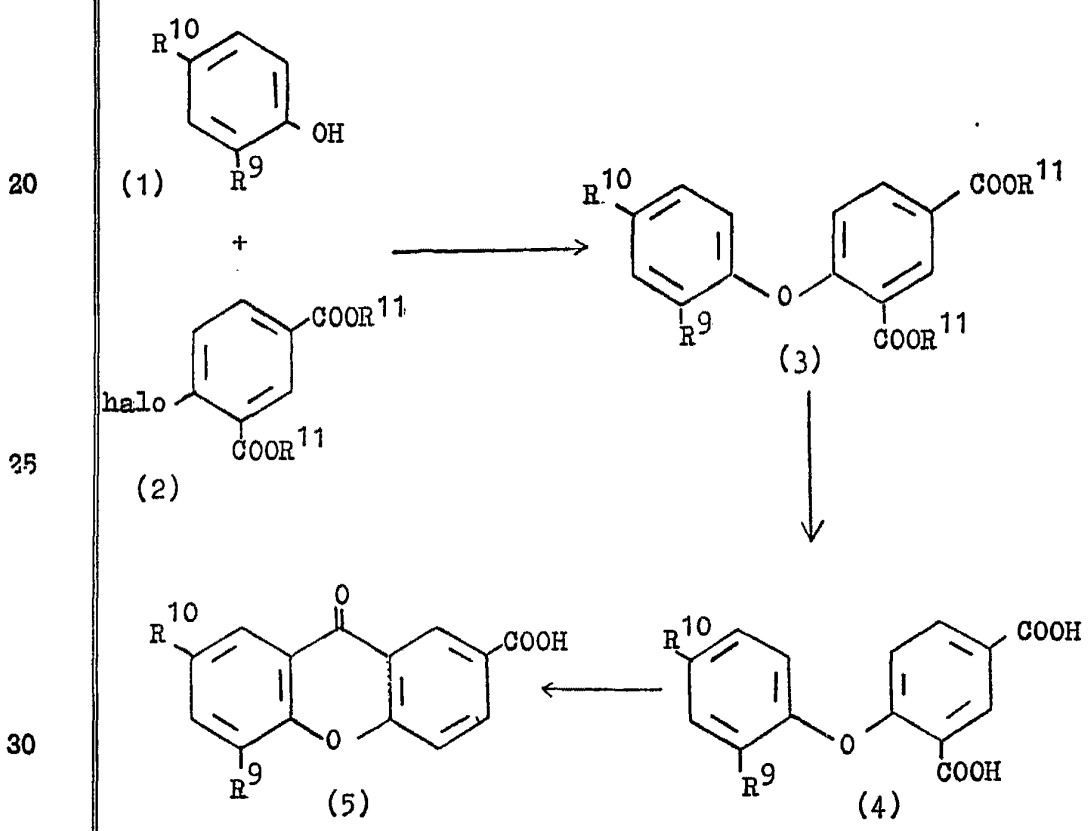


1 adecuados y sus preparados se describen en "Remingtons Phar-  
 5 maceutical Sciences" por E.W. Martin. Estas composiciones con-  
 tendrán, en cualquier caso, una cantidad efectiva del compues-  
 to activo junto con una cantidad adecuada del vehículo a fin  
 5 de preparar la dosis apropiada para la correcta administra-  
 ción al paciente.

Los compuestos de esta invención presentan activi-  
 dad como inhibidores de los efectos de la reacción alérgica,  
 como se ha determinado por pruebas indicativas de dicha acti-  
 10 vidad que implican una anafilaxia cutánea pasiva, descrita  
 sustancialmente, por ejemplo por J. Goose y colaboradores,  
Immunology, 16, 749 (1969).

Los compuestos de esta invención pueden prepararse  
 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

15 Esquema de reacción A



404803



1 donde cada uno de los grupos  $R^9$  y  $R^{10}$  es alquilo inferior o alcoxi inferior; halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo y  $R^{11}$  es alquilo inferior, preferiblemente metilo.

5 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, un fenol orto, para-disustituído ( $R^9$ ,  $R^{10}$ ) (1) se condensa con un compuesto de 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobenceno 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-(feniloxi o,p-disustituído) benceno (3).

15 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 entre  $80^\circ$  y  $220^\circ\text{C}$  aproximadamente, de preferencia alrededor de  $120^\circ$  a  $200^\circ\text{C}$  y durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción, que oscila entre 2 y 24 horas aproximadamente.

20 La reacción consume las sustancias reaccionantes en las proporciones de 1 mol de fenol sustituido por mol de dicarboalcoxi(inferior)halobenceno por medio mol de óxido cuproso. Sin embargo, las cantidades de los reactivos que se emplean no son críticas, obteniéndose siempre una cantidad del compuesto deseado (3) cuando se emplea cualquier proporción de los reactivos. En las realizaciones preferidas, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar de 1 a 3 moles aproximadamente del compuesto dicarboalcoxi(inferior)halobenceno



1975

404803

1 en presencia de alrededor de 0,5 a 0,6 moles de óxido cuproso.  
El medio de reacción orgánico inerte, cuando se emplea, se uti-  
liza en cantidades de disolvente.

5 A continuación, el compuesto (3) preparado se hidro-  
liza en medio básico para dar el correspondiente 1,3-dicarbo-  
xi-4-(feniloxi o,p-disustituído)benceno (4). Las condiciones  
de hidrólisis básica pueden ser cualquiera de las empleadas  
convencionalmente en la técnica. En general, la reacción de  
10 hidrólisis se efectúa utilizando un hidróxido de metal alcal-  
lino entre 50° y 90°C aproximadamente y durante un periodo de  
tiempo suficiente para completar la reacción, que varía entre  
15 y 60 minutos aproximadamente, de preferencia en presencia  
de un medio de reacción orgánico inerte como los empleados  
normalmente en las reacciones químicas orgánicas de este ti-  
15 po, v.g. soluciones alcanólicas acuosas. Aunque se requieren  
2 moles de la base por mol del compuesto (3), las cantidades  
empleadas no son críticas para producir la hidrólisis desea-  
da. Preferiblemente se emplean entre 3 y 5 moles aproximada-  
mente de base por cada mol del compuesto (3) y el medio de  
20 reacción, sin se emplea, se utiliza en cantidades de disol-  
vente.

25 El compuesto diácido así preparado (4) es después  
ciclado con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido  
sulfúrico, fluoruro de hidrógeno, o, preferiblemente ácido  
polifosfórico (APP), para dar el correspondiente compuesto de  
ácido xantona-2-carboxílico 5,7-disustituído. Preferible aun-  
que opcionalmente, la reacción se lleva a cabo en un medio  
de reacción orgánico inerte comprendidos los habitualmente em-  
pleados en las reacciones químicas orgánicas, tales como dime-  
30 tilsulfóxido, sulfolano, benceno, tolueno, etc. La reacción



404803

1 se lleva a cabo además a temperaturas comprendidas entre 60°  
y 180°C. aproximadamente y durante un periodo de tiempo sufi-  
ciente para completar la reacción que oscila entre 15 y 90  
minutos aproximadamente.

5 Aunque la reacción consume las sustancias reaccio-  
nantes sobre la base de 1 mol de compuesto (4) por mol de  
reactivo de ciclación, la reacción puede ser efectuada utili-  
zando cualquier proporción de sustancias reaccionantes. En  
10 las realizaciones preferidas, sin embargo, la reacción se lle-  
va a cabo empleando de 20 a 50 moles aproximadamente del reac-  
tivo ciclante por mol de compuesto de partida (4).

15 Los compuestos de partida que se emplean en esta in-  
vención son conocidos y pueden ser preparados por procedimien-  
tos muy conocidos. Así, los 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-ha-  
lobencenos de partida (2) se preparan convenientemente oxidan-  
do un 1,3-dimetil-4-halobenceno (4-halo-m-xileno) con perman-  
ganato potásico, s e g u i d o d e e s t e r i f i c a c i ó n  
convencional.

20 Los o,p-dialcoxi-fenoles de partida se preparan por  
tratamiento de o,p-dihidroxiacetofenona con un haluro de al-  
quilo apropiado y carbonato potásico en dimetilformamida, pa-  
ra dar el compuesto dialcoxi correspondiente. Este último es  
tratado en condiciones de Baeyer-Villiger con un perácido,  
v.g. ácidos peracético o m-cloroperbenzoico, en cloroformo  
25 conteniendo ácido p-toluensulfónico para dar 1-acetoxi-2,4-di-  
alcoxi-benceno. Este último es hidrolizado para dar compuestos  
o,p-dialcoxi(inferior)fenólicos.

30 Los o,p-dialquil(inferior)fenoles de partida se pre-  
paran por tratamiento de un 1,3-dialquilbenceno con cloruro  
de acetilo y cloruro de aluminio para dar el correspondiente

404803



1 compuesto acetílico, seguido de reacción de Baeyer-Villiger  
e hidrólisis o por tratamiento de 1,3-dialquilbenceno con  
ácido nítrico y ácido sulfúrico para dar el 1-nitro-2,4-dial-  
5 quilbenceno, reducción de este último con cloruro estannoso  
a la amina, tratamiento de ésta con nitrito sódico en HCl,  
seguido de tratamiento con ácido sulfúrico diluido y calor  
para dar los o,p-dialquilfenoles.

Los o-alkil-p-alcóxifenoles de partida se preparan  
por tratamiento de 1-alkil-3-alcóxibenceno, en condiciones  
10 de Friedel-Crafts, para dar el correspondiente compuesto ace-  
tílico, seguido de reacción de Baeyer-Villiger e hidrólisis,  
todo ello como ya se ha descrito. Alternativamente, los p-alk-  
coxifenoles de partida pueden ser acilados en posición orto  
respecto al grupo hidroxilo y el compuesto resultante puede ser  
15 reducido. Los o-alcóxip-alkilfenoles de partida se preparan  
a partir de los o-alcóxifenoles por p-acilación y reducción,  
todo ello como se ha descrito.

Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos  
de esta invención se preparan  
20 por tratamiento del ácido con un diazoalcano  
etéreo, como diazometano y diazoetano, o con el yoduro de  
alkilo 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 és-  
25 teres glicéricos se preparan por tratamiento del ácido con  
cloruro de tionilo seguido de tratamiento con un etilenglicol  
o propilenglicol adecuadamente protegidos (v.g. solcetal) en  
piridina e hidrólisis del grupo protector del éster así forma-  
do con ácido diluido.

30 Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos de

404803



1 esta invención se preparan por tratamiento de los ácidos con  
cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con amoniaco anhi-  
dro, alquilamina, dialquilamina, dialquilaminoalquilamina,  
alcoxialquilamina o fenetilamina.

5 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se  
preparan tratando los ácidos correspondientes con una base  
farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas deri-  
vadas de estas bases farmacéuticamente aceptables son las de  
sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales ferro-  
sas, sales férricas, sales de cinc, sales manganosas, de alu-  
minio, mangánicas, sales de trimetilamina, trietilamina, tri-  
propilamina,  $\beta$ -(dimetilamino)etanol, trietanolamina,  $\beta$ -(dietil-  
amino)etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina,  
hidrabamina, colina, betaína; etilendiamina, glucosamina, metil-  
15 glucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, resi-  
nas poliamínicas, cafeína y cocaína. La reacción se efectúa  
en una solución acuosa, sola o en combinación con un disol-  
vente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura  
comprendida entre unos 0° y 100°C, preferiblemente a la tem-  
peratura ambiente. Los disolventes orgánicos inertes, miscibles  
20 con agua, típicos son metanol, etanol, isopropanol, butanol,  
acetona, dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se preparan 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  
25 aceptable. Cuando se preparan las sales de aluminio de los  
ácidos, se emplea alrededor de 1/3 equivalentes molares de la  
base farmacéuticamente aceptable.

30 En la realización preferida de esta invención, las  
sales de calcio y de magnesio se preparan tratando las corres

404803



FEB. 1975

1 pondientes sales sódicas o potásicas de los ácidos con por  
lo menos medio equivalente molar de cloruro cálcico o cloruro  
magnésico, respectivamente, en solución acuosa, sola o en  
combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con  
5 agua, a una temperatura comprendida entre 20° y 100°C apro-  
ximadamente.

En la realización preferida de esta invención, las  
sales de aluminio de los ácidos se preparan tratándolos con  
1/3 equivalentes molares como mínimo de un alcóxido de alu-  
10 minio como ~~trioxido de aluminio, tripropóxido de aluminio y similares~~, en un disolven-  
~~te hidrocarbonado como benceno, xileno, ciclohexano y similares~~, a una temperatura com-  
prendida entre 20°C y 115°C aproximadamente.

En esta memoria y en las reivindicaciones, por el  
término "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo infe-  
rior que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, incluidos los  
15 grupos de cadena lineal y ramificada y los grupos alquilo cí-  
clicos, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,  
n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-  
pentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, ciclopropilo, ciclobuti-  
20 lo y ciclopentilo. Por el término "alcoxi inferior" se entien-  
de el grupo "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es  
el definido anteriormente.

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

La nomenclatura aquí empleada está de acuerdo con  
30 Chemical Abstracts, 56, Índice de Materias (1962, Enero-Ju-



404803

1 nio).

Los siguientes ejemplos ilustran el método por el cual puede ponerse en práctica la presente invención.

EJEMPLO 1

5 A) Una mezcla de 4,188 g de 1,3-dicarbometoxi-4-bromobenceno, 3,0 g de o,p-dimetilfenol, 1,32 g de óxido cuproso en 20 ml de dimetilacetamida se calienta a 160°C y se mantiene a esta temperatura con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno. Cuando la cromatografía en capa delgada indica que la  
10 reacción es sustancialmente completa, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter dietílico-cloruro de metileno (3:1). Los extractos se cromatografían sobre 150 g de alúmina y las fracciones uniformes se combinan para dar 1,3-dicarbometoxi-4-(o,p-dimetilfeniloxi)benceno.

15 B) Se combinan 3,5 g de 1,3-dicarbometoxi-4-(o,p-dimetilfeniloxi)benceno con 150 ml de hidróxido potásico al 5% en metanol. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante una hora, después de lo cual se acidula, enfría y filtra para dar 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetilfeniloxi)benceno.

20 C) Se agitan a 80°C, durante una hora, 2,0 g de 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetilfeniloxi)benceno en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre 200 ml de agua de hielo y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos. La mezcla se enfría y filtra, lavándose el precipitado  
25 con agua y después recristalizándolo en ácido acético para dar ácido 5,7-dimetilxantona-2-carboxílico.

30 El procedimiento anterior puede ser puesto en práctica utilizando otro compuesto de partida 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halogenado, como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro(o yodo)

404803



1 benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-fluorbenceno, 1,3-dicarboetoxi-  
4-bromobenceno y similares, con resultados análogos. Análoga-  
mente, el procedimiento anterior puede ser puesto en prácti-  
ca utilizando otro fenol 2,4-disustituído de partida, para  
5 preparar los correspondientes ácidos xantona-2-carboxílicos  
5,7-disustituídos:

ácido 5,7-dietilxantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-n-propilxantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-isopropilxantona-2-carboxílico

10 ácido 5,7-di-n-butilxantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-isobutilxantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-sec-butilxantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-terc-butilxantona-2-carboxílico

15 ácido 5,7-di-n-pentilxantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-isopentilxantona-2-carboxílico

ácido 5,7-diciclopropilxantona-2-carboxílico

ácido 5,7-diciclobutilxantona-2-carboxílico

ácido 5,7-diciclopentilxantona-2-carboxílico

20 ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-dietoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-n-propoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-isopropoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-n-butoxixantona-2-carboxílico

25 ácido 5,7-di-isobutoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-sec-butoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-terc-butoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-n-pentiloxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di-isopentiloxixantona-2-carboxílico

30 ácido 5,7-diciclopropoxixantona-2-carboxílico

ácido 5,7-diciclobutoxixantona-2-carboxílico



404803

- 1 ácido 5,7-diciclopentiloxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-etilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-n-propilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-isopropilxantona-2-carboxílico
- 5 ácido 5-metil-7-n-butilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-isobutilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-sec-butilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-terc-butilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-n-pentilxantona-2-carboxílico
- 10 ácido 5-metil-7-isopentilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-ciclopropilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-ciclobutilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-ciclopentilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-metoxixantona-2-carboxílico
- 15 ácido 5-metil-7-etoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-n-propoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-isopropoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-n-butoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-isobutoxixantona-2-carboxílico
- 20 ácido 5-metil-7-sec-butoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-terc-butoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-pentiloxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-isopentiloxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-ciclopropoxixantona-2-carboxílico
- 25 ácido 5-metil-7-ciclobutoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metil-7-ciclopentoxixantona-2-carboxílico
- y los correspondientes últimos 25 compuestos en cada una de las series 5-etil, -n-propil, -isopropil, -n-butyl, -isobutil, -sec-butyl, -terc-butyl, -n-pentil, -isopentil, -ciclopropil, -ciclobutil, -ciclopentil, -metoxi, -etoxi, -n-propoxi, -iso-
- 30

404803



1975

1 propoxi, -n-butoxi, -isobutoxi, -sec-butoxi, -terc-butoxi,  
-n-pentiloxi, -isopentiloxi, -ciclopropoxi, -ciclobutoxi y  
-ciclopentiloxi.

EJEMPLO 2

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

15 El procedimiento anterior se repite utilizando otros  
yoduros de alquilo inferior como objeto de preparar los co-  
rrespondientes ésteres alquílicos inferiores de los ácidos  
v.g.:

- 5,7-dimetoxixantona-2-carboxilato de etilo
- 5,7-dimetoxixantona-2-carboxilato de n-propilo
- 5,7-dimetoxixantona-2-carboxilato de isopropilo
- 20 5,7-dimetoxixantona-2-carboxilato de n-propilo
- 5,7-dimetoxixantona-2-carboxilato de isobutilo
- 5,7-dimetoxixantona-2-carboxilato de sec-butilo
- 5,7-dimetoxixantona-2-carboxilato de terc-butilo
- 25 5,7-dimetoxixantona-2-carboxilato de n-pentilo, etc.

De forma similar, los otros ácidos xantona-2-carboxíli-  
cos de esta invención, que contienen sustituyentes en las po-  
siciones C-5,7, preparados en la forma antes descrita, pueden  
ser convertidos en los correspondientes ésteres, v.g.:

- 30 5,7-dimetilxantona-2-carboxilato de metilo
- 5-metil-7-isopropoxixantona-2-carboxilato de etilo

404803



1 5,7-di-n-butylxantona-2-carboxilato de n-propilo  
5-etoxi-7-etilxantona-2-carboxilato de metilo, etc.

EJEMPLO 3

5 A una solución de 10 g de ácido 5,7-dimetilxantona-2-  
carboxílico en 200 ml de etanol se añade la cantidad teóri-  
ca de hidróxido sódico disuelto en 200 ml de etanol al 90 %.  
Después la mezcla de reacción se concentra a vacío para dar  
5,7-dimetilxantona-2-carboxilato sódico.

10 De forma análoga se preparan las sales de potasio y  
litio. Análogamente, sustituyendo la sal sódica por un reacti-  
vo de sal metálica apropiado, v.g. cloruro cálcico, cloruro  
de manganeso, etc., se preparan las otras sales de ácido  
xantona-2-carboxílico, v.g.:

15 5,7-dimetilxantona-2-carboxilato magnésico  
5,7-dimetilxantona-2-carboxilato cálcico  
5,7-dimetilxantona-2-carboxilato de aluminio  
5,7-dimetilxantona-2-carboxilato ferroso  
5,7-dimetilxantona-2-carboxilato de cinc  
20 5,7-dimetilxantona-2-carboxilato de manganeso  
5,7-dimetilxantona-2-carboxilato férrico, etc.

De forma similar, se preparan las sales del ácido  
xantona-2-carboxílico de los otros ácidos xantona-2-carboxí-  
licos C-5,7-disustituídos, v.g.:

25 5,7-dimetoxixantona-2-carboxilato potásico  
5-isopropil-7-metoxixantona-2-carboxilato sódico  
5,7-di-isopropoxixantona-2-carboxilato potásico  
5,7-di-isopropil xantona-2-carboxilato sódico, etc.

EJEMPLO 4

30 A una mezcla de 50 ml de solución acuosa concentrada  
de amoníaco en 500 ml de metanol se añaden 20 g de ácido 5,7-



404803

1 dietilxantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita durante 2 horas y después se evapora a sequedad para dar la sal amónica de ácido 5,7-dietilxantona-2-carboxílico.

5 Se calienta a reflujo durante una hora una solución de 10 g de ácido 5,7-dimetoxixantona-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 amida del ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxílico.

10 De forma similar, las alquil(inferior)amidas pueden ser preparadas utilizando monoalquilamina o dialquilamina en lugar de amoniaco en los procedimientos anteriores. Así, se preparan por ejemplo:

- 15 amida de ácido 5,7-dimetilxantona-2-carboxílico  
N-metilamida de ácido 5,7-dipropilxantona-2-carboxílico  
N,N-dimetilamida de ácido 5-metil-7-metoxixantona-2-carboxílico  
N,N-dietilamida de ácido 5,7-dietoxixantona-2-carboxílico  
N-etilamida de ácido 5-etoxi-7-n-butylxantona-2-carboxílico  
20 N-n-propilamida de ácido 5-propil-7-propoxixantona-2-carboxílico  
N,N-dietilamida de ácido 5,7-diciclopropilxantona-2-carboxílico, etc

EJEMPLO 5

25 A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de metanol acuoso se añaden 20 g de ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después se evapora a presión reducida para dar la sal de procaína de ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxílico.

30 De forma análoga se obtienen las sales de lisina, cafeína y arginina. De forma similar se obtienen las sales de,



404803

FEB. 1975

1 por ejemplo, procaína, lisina, cafeína y arginina de los  
otros ácidos xantona-2-carboxílicos C-5,7-disustituídos,  
v.g.:

5 sal de procaína de ácido 5,7-dietoxixantona-2-carboxílico

5 sal de cafeína de ácido 5-propil-7-n-butoxixantona-2-carbo-  
xílico

sal de lisina de ácido 5,7-di-terc-butylxantona-2-carboxílico

sal de procaína de ácido 5-sec-butyl-7-sec-butoxixantona-2-  
carboxílico y

10 sal de arginina de ácido 5,7-diciclopentiloxixantona-2-car-  
boxílico.

EJEMPLO 6

15 Los procedimientos siguientes ilustran el método por  
el cual se preparan las composiciones farmacéuticas de los  
compuestos de referencia.

20 Se disuelven 0,44 g de cloruro sódico en 80 ml de una  
solución de fosfato ácido sódico (9,47 g/litro de agua). Después  
se agregan 20 ml de una solución de fosfato monosódico (8,00  
g/litro de agua). La solución resultante, con un pH de 7,38,  
se esteriliza en autoclave. Este vehículo se agrega después  
al ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxílico sólido, seco, para  
dar un preparado adecuado para inyección intravenosa que con-  
tiene 2,5 mg de ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxílico por  
mililitro de composición total.

25

EJEMPLO 7

El siguiente procedimiento ilustra una prueba para  
los compuestos de referencia.

30 Unas ratas hembra normales (Sprague-Dawley) de 150 a  
200 g cada una, se sensibilizan pasivamente en forma intra-  
dérmica por inyección de suero reagínico de rata anti-albúmi-



404803

1 na de huevo. Después de 12 horas, cada rata es atacada intra-  
venosamente con 1 ml de azul de Evans al 0,5%, 1 mg de albú-  
mina de huevo y 10 mg de ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxí-  
lico. Las ratas de control no reciben ácido 5,7-dimetoxixan-  
5 tona-2-carboxílico. La coloración azul de la piel se registra  
de 15 a 25 minutos después. Las ratas que reciben ácido 5,7-  
dimetoxixantona-2-carboxílico presentan una inhibición del  
100% de la reacción alérgica mientras que las ratas de control  
no presentan inhibición.

10 El procedimiento anterior se repite utilizando ácido  
5,7-dimetilxantona-2-carboxílico, con resultados similares.  
El procedimiento anterior se repite por administración oral,  
con resultados similares,

15 Los ácidos xantona-2-carboxílicos C-5,7-disustituídos  
se administran por vía oral forzada a dosis de 20 mg por ani-  
mal, 15 minutos antes del ataque. Después de 20 a 30 minutos  
del ataque, se mide el grado de coloración azul de la piel,  
con resultados similares.

20 La inhibición de las reacciones reagínicas antígeno-  
anticuerpo en ratas se considera como representativa de la  
inhibición de reacciones reagínicas antígeno-anticuerpo en hu-  
manos, que ocurren durante las fases alérgicas.

25 En sujetos atacados por inhalación de antígenos se mi-  
de el grado provocado de estado asmático por los cambios en  
la resistencia al paso del aire durante la espiración. Los com-  
puestos de la invención son administrados en forma de aerosol  
por inhalación antes del ataque con el antígeno. La prevención  
de las condiciones asmáticas mediante la administración de los  
compuestos queda patente por una disminución en la resistencia  
30 al paso del aire y otras mejorías subjetivas, por ejemplo re-  
ducción de la tos.



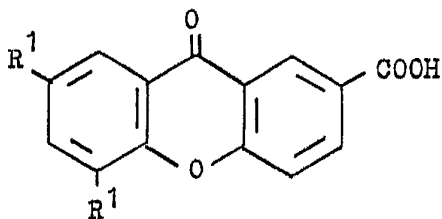
19 FEB. 1975

404803

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

REIVINDICACIONES

5 1. . Un procedimiento para la preparación de nuevos  
derivados de ácido xantona-2-carboxílico disustituídos, re-  
presentados por la fórmula:



10

15

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente  
aceptables, donde los grupos R¹ pueden ser iguales o diferen-  
tes y están seleccionados independientemente entre alquilo  
inferior y alcoxi inferior, cuyo procedimiento consiste en:

20

1) condensar un fenol o,p-disustituído con un 1,3-di-  
carboalcoxi-4-halobenceno en presencia de óxido cuproso para  
dar el correspondiente 1,3-dicarboalcoxi-4-(feniloxi o,p-di-  
sustituído)benceno, hidrolizar en medio básico este último  
para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(feniloxi o,p-di-  
sustituído)benceno y ciclar este último para dar el corres-  
pondiente ácido xantona-2-carboxílico 5,7-disustituído, donde  
los dos sustituyentes están seleccionados independientemente  
entre alquilo y alcoxi; y

25

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

30

Handwritten signature or initials.



404803

1

Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDO XANTONA-2-CARBOXILICO DISUSTITUIDOS.

5

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

Madrid, 12 de Julio 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30