

406458



74 03 1972

P.- 51.888

ES/JMM/A 371

406458

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07C, C07D,
A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 AÑOS

A nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad británica

establecida en 183/193 Euston Road, Londres N.W.1,
Inglaterra.

por: "METODO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION FARMACEUTICA ADECUADA PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE ESTADOS ALERGICOS DE MAMIFEROS"

(Clase Internacional C07c, C07d, A61k)

9.10.72

406458

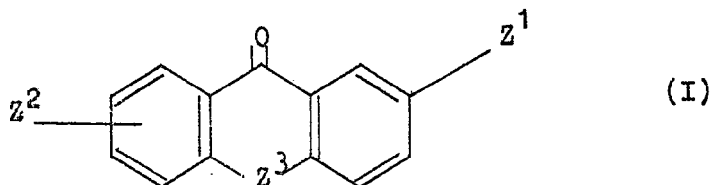


La presente invención se refiere a compuestos tricíclicos que tienen propiedades medicinales, a la síntesis de los compuestos, y a su adaptación para uso medicinal.

5 Se ha hallado que los compuestos tricíclicos de fórmula I, definida a continuación, son activos en mamíferos y en preparaciones in vitro de mamíferos, como inhibidores de reacciones alérgicas asociadas con anticuerpos reactivos de la clase responsable del asma en el hombre, y que este efecto es atribuible a la supresión del desprendimiento de mediadores anafilácticos.

En la fórmula I

15



20 Z^1 es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcohol donde el resto alcohol tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, átomos de carbono, o un grupo carboxamida opcionalmente sustituido en N con alcohol que tiene de 1 a 6, preferible -
25 mente de 1 a 4, átomos de carbono; Z^3 representa un en

406458



lace o es un grupo carbonilo, un átomo de oxígeno o un grupo NR^1 , donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y Z^2 es un sustituyente y tiene el mismo significado que Z^1 ,
5 o es un átomo de hidrógeno, o bien, cuando Z^3 es un enlace o es un grupo NR^1 según se ha definido antes, Z^2 es un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, un grupo acilo, un grupo alcohol o un grupo alcoxi, donde el resto "alcohol"
10 cohilo" de cada uno de los grupos acilo, alcohol y alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

La actividad inhibidora de los compuestos de fórmula I ha sido demostrada: (a) en ensayos usando la respuesta de anafilaxis cutánea pasiva (ensayo ACP),
15 en los que se mide la reacción de la piel producida como resultado de una interacción entre un antígeno específico, inyectado intravenosamente, y anticuerpo reactivo fijado a las células, previamente inyectado en la piel de un mamífero (véase, por ejemplo, Z. Ovary: Fedn. Proc. Am. Soc. exp. Biol 24, 94 (1965); (b)
20 por medida de la cantidad de histamina desprendida tras estímulo antígeno de los basocitos peritoneales de ratas activamente sensibilizadas (véase, por ejemplo, 1. Acta Pharmacol. et Toxicol. 30. supl. 1 (1971), 2.
25 Thorax, 27/1, 38 (1972); y (c) por medida de la hista

406458



mina desprendida de tejido cortado de pulmón humano, sensibilizado pasivamente in vitro con anticuerpo reactivo, cuando es estimulado con el antígeno homólogo (Br. Med. J. 3, 272 (1968). La actividad de los ácidos de fórmula I ha sido demostrada como se ha descrito antes, usando soluciones del anión carboxilato.

Para mayor conveniencia, los compuestos de fórmula I en los que cualquiera de Z^1 y Z^2 es, o ambos son, un grupo carboxilato de alcohol serán denominados en lo sucesivo "ésteres" de fórmula I. Análogamente, las referencias a "amidas" de fórmula I serán consideradas como referencias a compuestos de fórmula I en los que uno de Z^1 y Z^2 es, o ambos son, una carbonamida opcionalmente sustituida, y las referencias a "sales" de fórmula I significarán compuestos de fórmula I en los que uno de Z^1 y Z^2 es, o ambos son, un grupo de sal carboxilato.

Entre las sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I se incluyen las sales amónicas, sales de metal alcalino tales como sales sódicas y potásicas, sales alcalinotérreas tales como sales de magnesio y calcio, y sales de bases orgánicas, por ejemplo sales de amina tales como sales de trietanolamina y dietilaminoetilamida, y sales de piperazina y morfina. Son especialmente valiosas las sales solubles en agua de



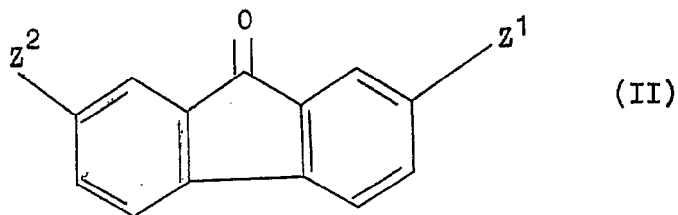
406458

fórmula I, más preferiblemente aquellas que tienen una solubilidad en agua de al menos 1 mg/ml.

La actividad antialérgica de las sales de fórmula I reside en el anión, y la naturaleza del catión no contribuye a la actividad, pero para fines medicinales, el catión debe ser naturalmente farmacéuticamente aceptable.

Grupos carboxamido sustituidos adecuados incluyen los grupos carboxamido sustituidos con N-alcoholo y con N,N-dialcoholo, donde el resto alcoholo es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Compuestos de fluorenona de la presente invención incluyen los compuestos tricíclicos de fórmula:



20

donde Z^1 y Z^2 son iguales o diferentes, y se elige cada uno de entre un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcoholo, y un

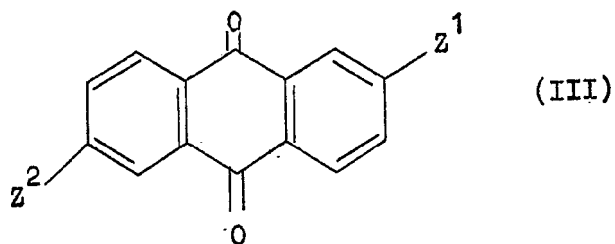
406458 14 oct 1972



grupo carboxamido opcionalmente sustituido en N con un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Compuestos de antraquinona de la presente invención incluyen compuestos tricíclicos de fórmula

5



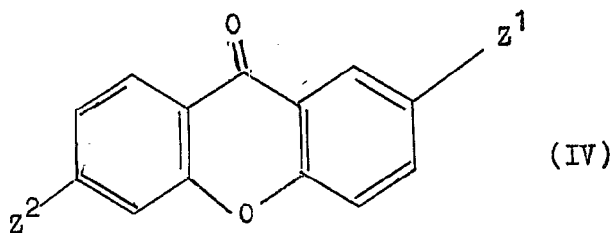
10

donde Z^1 y Z^2 son iguales o diferentes, y cada uno se elige de entre un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcoholilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo carboxamido sustituido opcionalmente en N con un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

15

Compuestos de xantona de la presente invención incluyen compuestos tricíclicos de fórmula

20



25

9.10.72

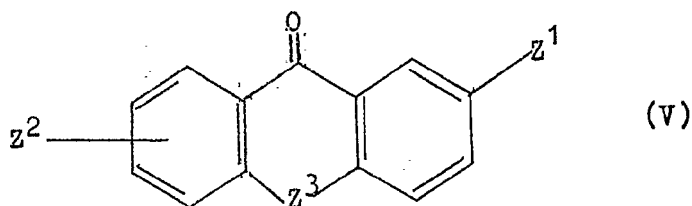


74 807
406458

donde Z^1 y Z^2 son iguales o diferentes, y cada uno se elige de entre un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcohol, y un grupo carboxamido opcionalmente sustituido en N con un grupo alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Nuevos compuestos de la invención incluyen los compuestos tricíclicos de fórmula

10



15 donde Z^1 es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcohol, o un grupo carboxamido opcionalmente sustituido en N con un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; Z^3 es oxígeno o un grupo NR^1 , donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Z^2 es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcohol, o es un carboxamido opcionalmente sustituido en N con un al

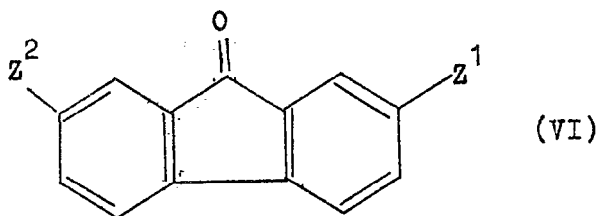


140
406458

cohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o bien,
cuando Z^3 es un grupo NR^1 según se ha definido antes,
 Z^2 es un átomo de halógeno, grupo ciano, grupo nitro,
grupo alcohilo, grupo acilo o grupo alcoxi, donde el
5 resto alcohilo de cada uno de los grupos alcohilo,
acilo y alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o
bien, cuando Z^3 representa un enlace, Z^2 es un grupo
ciano, con tal de que cuando Z^3 es un átomo de oxígeno
 Z^2 no sea un grupo 7-carboxilo, sal 7-carboxilato, car
10 boxilato de 7-alcohilo o 7-carboxamido opcionalmente
sustituído en N con alcohilo.

Nuevos compuestos de flusrenona de la presen
te invención incluyen compuestos tricíclicos de fórmu
la

15



20

donde Z^1 es un grupo carboxilo o un grupo sal carboxi
lato, y Z^2 es un átomo de halógeno, un grupo ciano,
un grupo alcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono
o un grupo carboxamido opcionalmente sustituído en N
25 con alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

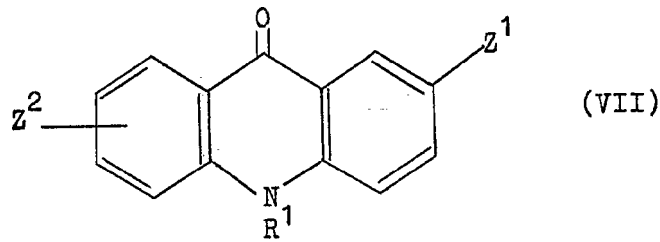


14 00

406458

Nuevos compuestos de acridona y N-alcohol acridona de la presente invención incluyen compuestos tríciclicos de fórmula

5



10

donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Z¹ es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcohol, o un grupo carboxamido opcionalmente sustituido en N con alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y Z² es hidrógeno o un sustituyente, y que tiene el mismo significado que Z¹, o es un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo acilo, un grupo alcohol, o un grupo alcoxi,

15

20

donde el resto alcohol de cada uno de los grupos acilo, alcohol y alcoxi es un grupo alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, con tal de que R¹ y Z² no sean ambos hidrógeno.

25

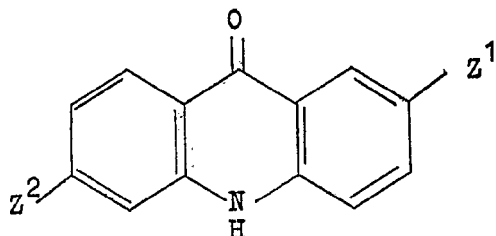
Nuevos compuestos de acridona de la presente invención incluyen compuestos de fórmula

406458



14 01 1972

5



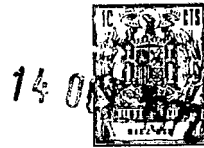
(VIII)

donde Z^1 es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxi-
lato, un grupo carboxilato de alcohol que tiene de
10 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcohol, o un
grupo carboxamido opcionalmente sustituido en N con
alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y Z^2
tiene el mismo significado que Z^1 o es un grupo nitro,
un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo acilo,
15 un grupo alcohol o un grupo alcoxi, donde el resto
"alcohol" de cada uno de los grupos acilo, alcohol
y alcoxi es un grupo alcohol que tiene de 1 a 6 áto-
mos de carbono.

Nuevos compuestos de xantona de la presen-
20 te invención incluyen compuestos tricíclicos de fó-
mula

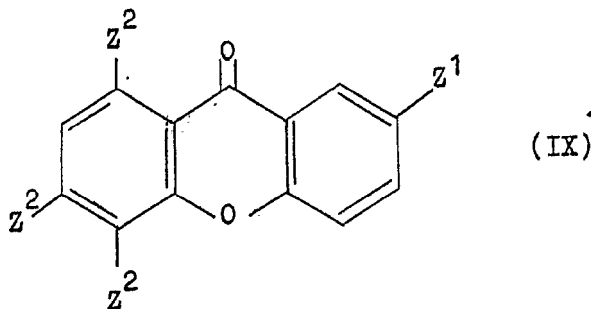
25

9.10.72



406458

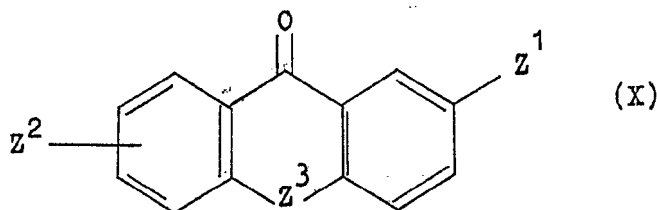
5



donde Z^1 es un sustituyente grupo carboxilo, grupo sal
carboxilato, carboxilato de alcohol que tiene de 1 a
10 6 átomos de carbono en el resto alcohol, o carboxámi
do opcionalmente sustituido en N con alcohol que tie
ne de 1 a 6 átomos de carbono, y cada grupo Z^2 es un
átomo de hidrógeno o tiene el mismo significado que Z^1 ,
con tal de que solo uno de los grupos Z^2 sea un grupo
15 sustituyente según se ha definido antes.

Nuevos compuestos de la presente invención
incluyen también los compuestos tricíclicos sólidos de
fórmula

20



25

9.10.72

14 00



406458

donde Z^2 es un grupo sal carboxilato, Z^3 representa
 un enlace o es un átomo de oxígeno, un grupo carbonilo,
 o un grupo NR^1 en el que R^1 es un átomo de hidrógeno
 o un grupo alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de car-
 5 bone, y Z^2 tiene el mismo significado que Z^1 , con tal
 de que cuando Z^3 sea un grupo carbonilo o represente
 un enlace, Z^2 no sea un grupo sal carboxilato, o que
 cuando Z^3 represente un enlace o sea un grupo NR^1 se-
 gún se ha definido antes, Z^2 se elija también de entre
 10 un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo nitro,
 un grupo alcohilo, un grupo acilo o un grupo alcoxi,
 donde el resto "alcohilo" de los grupos alcohilo, aci-
 lo o alcoxi es un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6
 átomos de carbono; o que cuando Z^3 sea un grupo NR^1
 15 según se ha definido antes, Z^2 sea también un átomo
 de hidrógeno.

La presente invención proporciona también
 como nuevos productos fluorenona-2,7-dicarboxilato di-
 sódico, fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico monohi-
 20 dratado, y partículas de fluorenona-2,7-dicarboxilato
 disódico que tienen un diámetro de 0,5 a 7 μ .

Compuestos específicos de fórmula I inclu-
 yen:

25 Acido fluorenona-2,7-dicarboxílico;
 Sal monosódica del ácido fluorenona-2,7-di-

406458



- carboxílico;
- Sal disódica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico;
- 5 Sal dipotásica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico;
- Sal cálcica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico;
- Sal magnésica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico;
- 10 Sal diamónica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico;
- Fluorenona-2,7-dicarboxamida;
- 2,7-dicarboxilato de dimetilfluorenona;
- Acido acridona-2,7-dicarboxílico;
- 15 Acido xantona-2,6-dicarboxílico;
- Sal xantona-2,7-dicarboxilato disódico;
- Sal antraquinona-2,6-dicarboxilato disódico;
- Acido 7-clorofluorenona-2-carboxílico;
- Acido 7-etilfluorenona-2-carboxílico;
- 20 Acido 7-cianofluorenona-2-carboxílico;
- Acido 7-acetilfluorenona-2-carboxílico;
- Acido 7-nitrofluorenona-2-carboxílico;
- Acido 7-metoxifluorenona-2-carboxílico;
- Acido antraquinona-2,6-dicarboxílico;
- 25 Sal xantona-2,6-dicarboxilato disódico; y



406458

Xantona-2,6-dicarboxilato de dietilo.

Compuestos especialmente activos de fórmula

I incluyen:

- 5 Acido fluorenona-2,7-dicarboxílico
- Acido xantona-2,6-dicarboxílico,
- Acido antraquinona-2,6-dicarboxílico; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos ácidos.

10 La preparación de los compuestos de fórmula I puede efectuarse por cualquier método conocido en la técnica de preparar los mismos y compuestos de estructura química análoga. En general, los compuestos de fórmula I en que uno de Z^1 y Z^2 es, o ambos son, un derivado de carboxilato (por ejemplo una amida, éster o sal), se preparan por tratamiento adecuado del 15 ácido correspondiente. Sin embargo, en ciertas circunstancias es posible preparar tales derivados sin aislamiento previo del ácido carboxílico, ya sea por elección de reaccionantes adecuados, o por formación del 20 derivado deseado en una mezcla de reacción del ácido, sin aislar primero el ácido.

A continuación se describen métodos para preparar ácidos dicarboxílicos y sales de fórmula I, pero se entenderá que en algunos casos los métodos pueden 25 ser adaptados para producir los correspondientes éste

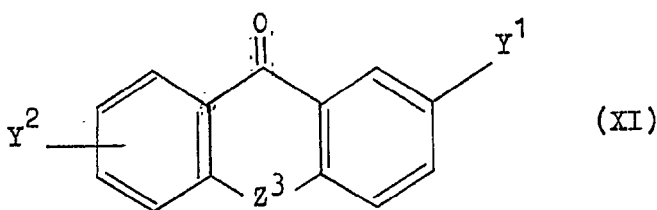
406458



res o amidas de fórmula I.

1.- Hidrólisis de un compuesto de fórmula XI

5

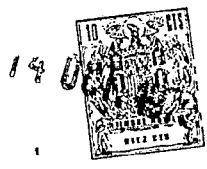


10 donde Y^1 es un precursor de grupo carboxilo, tal como un grupo nitrilo, grupo triclorometilo o un grupo COL^1 , donde L^1 es un grupo de salida tal como un átomo o grupo nucleófilo, por ejemplo un grupo triclorometilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi; Y^2 es un grupo carboxilo o un grupo Y^1 precursor, según se ha definido antes; y Z^3 tiene el significado definido en la fórmula I. La hidrólisis se efectúa convenientemente por calentamiento de un compuesto de fórmula XI con un álcali acuoso diluido, o con un ácido mineral acuoso diluido, opcionalmente con un ácido orgánico. Por ejemplo, se puede usar ácido sulfúrico diluido, ácido clorhídrico diluido con ácido acético, o solución acuosa de hidróxido sódico diluida. La hidrólisis con álcali acuoso producirá, entre otras cosas, una solución acuosa de una

15

20

25

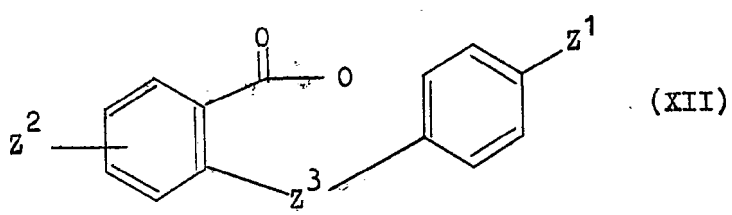


406458

sal dicarboxilato, pero si se desea recoger la máxima cantidad de ácido dicarboxílico la mezcla de reacción debe ser acidificada entonces cuando se completa la hidrólisis, para precipitar el ácido. Por otra parte, si el producto final deseado es la sal dicarboxilato, entonces después de la hidrólisis se puede añadir el catión de la sal deseada, para precipitar la sal deseada por efecto de ión común, sin aislamiento previo del correspondiente ácido.

Mediante reacciones de sustitución nucleófila análogas a la hidrólisis, por ejemplo alcoholisis y amonolisis, se pueden preparar compuestos de fórmula I distintos del ácido dicarboxílico directamente a partir de compuestos de fórmula XI. Así, la reacción de un compuesto de fórmula XI con un alcohol apropiado produce un éster de fórmula I, y la reacción con amoníaco o con una amina primaria o secundaria apropiada produce una amida de fórmula I.

2.- Ciclación de un compuesto de fórmula XII



14 00



406458

5 donde Z^1 , Z^2 y Z^3 tienen el significado definido en la fórmula I y Q es un hidroxilo, alcexi, o un grupo amino opcionalmente sustituido, un átomo de halógeno, o un grupo RCO_2 , un grupo $ROCO_2$ o un grupo RSO_3 , donde R es alcoholo o arilo. La ciclización puede efectuarse calentando un compuesto de fórmula XII a una temperatura elevada, por ejemplo hasta aproximadamente 300°C. Preferiblemente el calentamiento se efectúa en presencia de un ácido de Lewis bajo condiciones anhidras, o un ácido protónico, opcionalmente en presencia de un disolvente apolar. Acidos de Lewis preferidos incluyen el trifluoruro de bore y tricloruro de alumi
10 nio, y entre los ácidos protónicos preferidos se incluyen los ácidos sulfúrico, clorhídrico y polifosfórico.

15 Sin embargo, si Z^2 es un sustituyente carboxilato en posición 5 del compuesto naciente de fórmula I, las condiciones de reacción y/o el grupo Q han de ser elegidos de forma que se evite la reacción del grupo Z^2 .

20 En el caso de los compuestos de antraquinona de fórmula I, la ciclización para formar el enlace carbonilo en el núcleo tricíclico puede ser efectuada para formar cualquiera de los dos enlaces carbonílicos del núcleo tricíclico de antraquinona.

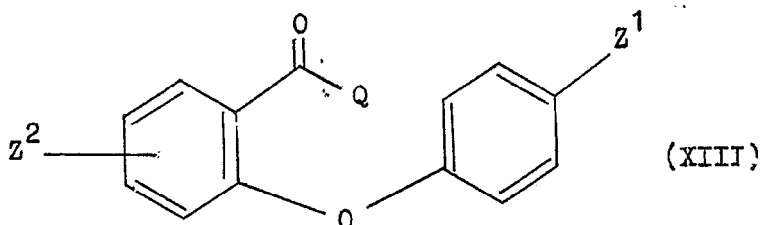
25

406458

14 OCT 1972

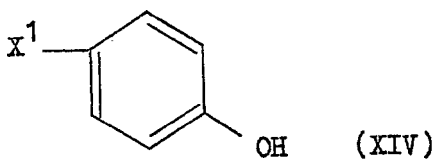
Los compuestos intermedios de fórmula XIII

5



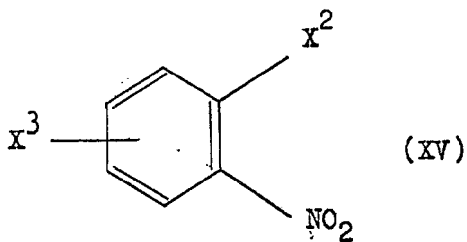
10 pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fenol monovalente adecuado, de fórmula XIV

15



donde X¹ es un grupo nitrilo o un carbaleoxi, con un compuesto adecuado de mono-nitrofenilo activado, de fórmula XV

20



25

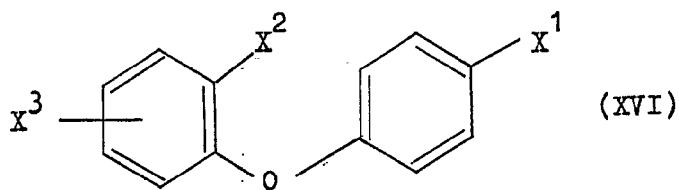
9.10.72

15 OCT 1972

406458

donde X^2 y X^3 son cada uno un grupo nitrilo o carbalde-
xi, de manera que se produzca un éter difenílico de
fórmula XVI

5

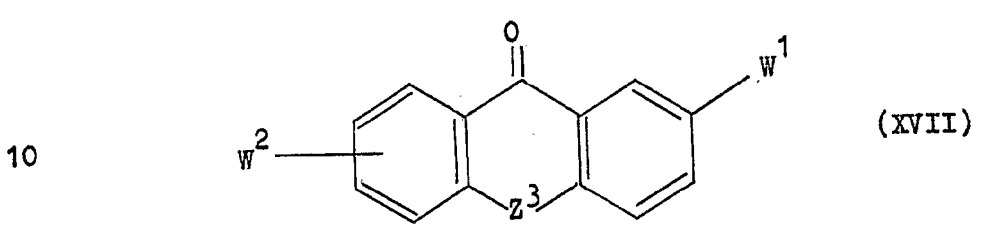


10 donde X^1 , X^2 y X^3 tienen el mismo significado que antes.
La reacción se efectúa en un disolvente aprótico dipol-
lar tal como sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida,
N-metil-2-pirrolidona, sulfolano, hexametilfosforami-
da, dimetilformamida y acetonitrilo, a una temperatu-
15 ra elevada de 50 a 150°C, preferiblemente de 100 a 120°C.
En el caso de los compuestos de fórmula XVI en que los
grupos X^1 y X^3 son iguales que los grupos Z^1 y Z^2 , se
gún han sido previamente definidos, y en que el grupo
 X^2 es igual que el grupo $C(:O)Q$, según se ha definido
20 en la fórmula XIII, no se requiere más reacción antes
de la ciclización. En el caso de otros compuestos de
fórmula XVI, por ejemplo aquellos en que uno o más de
los grupos X^1 , X^2 y X^3 es un grupo nitrilo, dichos
otros compuestos son hidrolizados de manera que pro-
25 duzcan un compuesto de fórmula XIII, donde Q es un

406458

un grupo hidroxilo o un grupo amino. La hidrólisis se efectúa convenientemente calentando un compuesto de fórmula XVI con ácido mineral acuoso diluido, opcionalmente en presencia de un ácido orgánico, o con álcali acuoso diluido.

3. Oxidación de un compuesto de fórmula XVII



donde W^1 y W^2 son, cada uno, un grupo alcohilo inferior o un grupo $C(=O)R$, donde R es un grupo alcohilo inferior opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o es OH, con tal de que W^1 y W^2 no sean ambos $C(=O)OH$, y Z^3 tiene el significado definido en la Fórmula I. La oxidación de los compuestos en que W^1 y/o W^2 son grupos alcohilo inferior puede efectuarse con agentes oxidantes usuales tales como solución acuosa ácida o alcalina de permanganato potásico; trióxido de cromo, por ejemplo, con ácido acético o ácido sulfúrico; oxígeno en presencia de un catalizador usual tal como sales de plomo, cobalto y manganeso, por ejem

406458

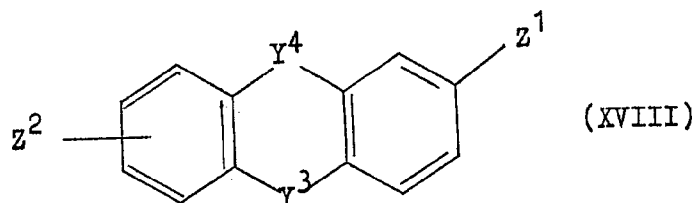


pló acetato de plomo; o soluciones acuosas de dicromato sódico.

La oxidación de compuestos en que W^1 y/o W^2 son los grupos $C(=O)R$ puede efectuarse con agentes oxidantes usuales tales como trióxido de cromo, por ejemplo, con ácido acético o ácido sulfúrico; soluciones acuosas de sales de ácidos hipocloroso e hipobromoso en presencia de una base; dicromato sódico o potásico con ácido acético; o ácido nítrico. Estos métodos de oxidación se efectúan ventajosamente con calentamiento en fase líquida.

4. Oxidación de un compuesto de fórmula XVIII

15



20 donde Z^1 y Z^2 tienen el significado antes definido en la fórmula I, Y^3 es un grupo Z^3 , según se ha definido antes en la fórmula I, e Y^4 es un grupo metileno; o Y^4 e Y^3 son iguales o diferentes, y cada uno se elige de entre CH y CR, donde R es alcohol inferior, con tal
25 de que cuando Y^4 sea CH Y^3 pueda ser también N. La oxidación

406458

14 OCT. 1972



dación de compuestos de fórmula XVIII puede efectuarse con agentes oxidantes usuales tales como ácido nítrico; soluciones acuosas de ácidos hipocloroso e hipobromoso en presencia de una base; trióxido de cromo, por ejemplo con ácido acético o con ácido sulfúrico; o soluciones acuosas de dicromato sódico.

La oxidación de compuestos de fórmula XVIII, donde Y^4 es un grupo metileno e Y^3 es un enlace, oxígeno o NR, donde R es alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o Y^4 e Y^3 son cada uno CH, puede efectuarse también con agentes oxidantes usuales tales como oxígeno, en presencia de tritón B en solución en piridina; u oxígeno en presencia de t-butóxido potásico en presencia de t-butanol y sulfóxido de dimetilo.

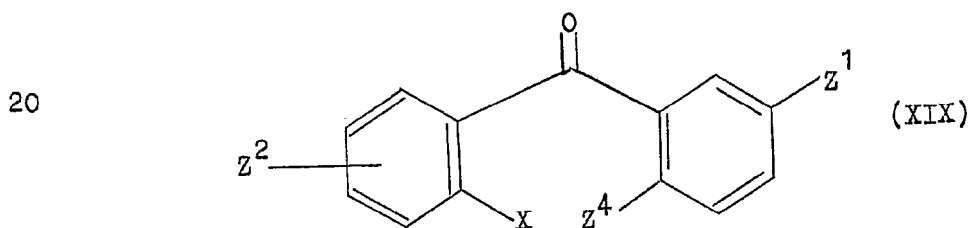
Los compuestos análogos a los compuestos de fórmula XVIII en que cualquiera de Z^1 y Z^2 está, o ambos están reemplazados por un grupo W^1 o W^2 , según se ha definido en la fórmula XVII, pueden ser oxidados también de manera que se produzcan ácidos o sales dicarboxilato de fórmula I. En el caso de tales compuestos, la oxidación puede ser efectuada con agentes oxidantes usuales tales como trióxido de cromo, por ejemplo, con ácido acético o con ácido sulfúrico; o soluciones acuosas de dicromato sódico. En el caso de tales compuestos en que ninguno de W^1 y W^2 es alcohol,

406458



la oxidación puede ser efectuada también con agentes oxidantes usuales tales como soluciones acuosas de sales de ácidos hipobromoso o hipocloroso en presencia de una base; o ácido nítrico. Ventajosamente, cualquiera de los métodos de oxidación antes descritos en que se emplean soluciones acuosas de dicromato sódico se efectúa a una temperatura elevada, en un recipiente hermáticamente cerrado. En tal caso, la oxidación de los grupos W^1 y W^2 se efectúa preferiblemente a una temperatura de 200 a 210°C. En tal caso, la oxidación del núcleo de xantona se efectúa preferiblemente a una temperatura de 240 a 260°C. La oxidación del antraceno tricíclico, 9,10-dialcohol antraceno, o núcleo de antrona, se efectúa deseablemente en tal caso a una temperatura de 250 a 260°C.

5. Ciclisación de un compuesto de fórmula XIX



25

9.10.72

406458



donde Z^1 y Z^2 tienen el significado antes definido en la fórmula I, y Z^4 es un grupo hidroxilo o un grupo NHR^1 donde R^1 es hidrógeno o alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y X es un grupo de salida, por ejemplo un alógeno, por ejemplo cloro; hidroxilo; p-toluensulfoniloxi; nitro; o sulfinato. La ciclización puede efectuarse por calentamiento de un compuesto de fórmula XIX, donde X es distinto de nitro, a una temperatura elevada de hasta aproximadamente 120°C, en presencia de un hidróxido alcalino tal como hidróxido sódico, y opcionalmente en presencia de un disolvente polar tal como agua o etanol acuoso. Cuando X es un grupo nitro, la ciclización puede ser efectuada ventajosamente en un disolvente aprótico dipolar, tal como sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, N-metil-2-pirolidona, sulfolano, hexametilfosforamida, dimetilformamida y acetonitrilo, a una temperatura elevada de 50 a 150°C, preferiblemente de 100 a 120°C.

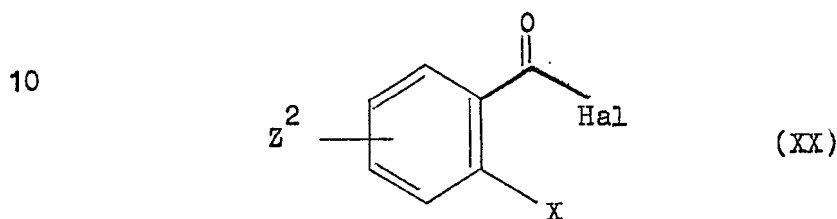
Alternativamente, un compuesto de fórmula XIX, donde uno de Z^1 y Z^2 está, o ambos están reemplazados por un precursor Y^1 de grupo carboxilo, según se ha definido antes, y X es distinto de nitro, puede ser ciclizado e hidrolizado simultáneamente. Tal reacción puede efectuarse por calentamiento de tal compuesto de fórmula XIX a una temperatura elevada, hasta

406458

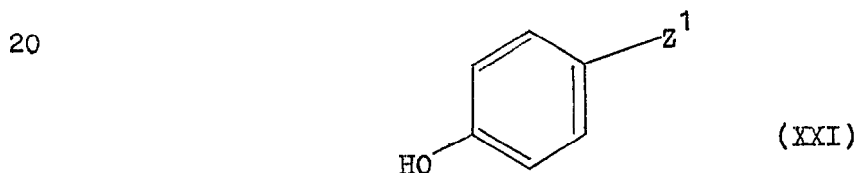


aproximadamente 120°C, en presencia de un hidróxido alcalino tal como hidróxido sódico, y opcionalmente en presencia de un disolvente polar tal como agua o etanol acuoso.

5 Los compuestos intermedios de fórmula XIX pueden ser preparados por reacción de Friedel Crafts entre un compuesto de fórmula XX



15 donde Hal es un átomo de halógeno y X y Z² tienen el significado dado en las fórmulas XIX y I respectivamente, con un compuesto de fórmula XXI



25 donde Z¹ tiene el mismo significado que en la fórmula

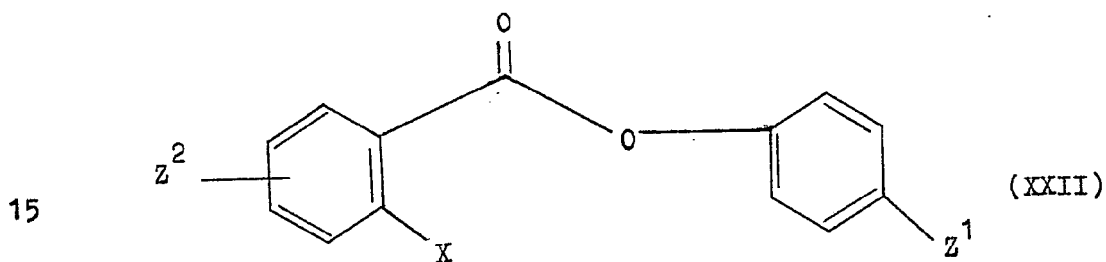
406458

140



XIX. La reacción se efectúa en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, opcionalmente en presencia de un disolvente polar tal como nitroben₅ceno, a una temperatura elevada, preferiblemente desde 50°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula XIX donde Z^4 es un grupo hidroxilo pueden ser preparados calentando el compuesto apropiado de fórmula XXII



donde Z^1 , Z^2 y X son según se han definido en la fórmula XIX, en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio, opcionalmente en presencia de un disolvente polar tal como nitroben₂₀ceno o tetracloroetano, a una temperatura elevada desde 50°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. Bajo tales condiciones, los compuestos de fórmula XXII se redistribuyen a los correspondientes compuestos de fórmula

25



406458

XIX.

El método antes descrito para la preparación de compuestos dicarboxilato de fórmula I puede ser usado también para sintetizar los correspondientes compuestos de 2-monocarboxilato de fórmula I y los compuestos de 2-monocarboxilato sustituidos con Z^2 , de fórmula I, donde el sustituyente Z^2 es un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo acilo, un grupo alcoholilo o un grupo alcoxi, según se define en la fórmula I, con tal de que en el caso de los métodos de oxidación las condiciones de reacción se elijan para minimizar preferiblemente la oxidación completa cuando Z^2 es alcoholilo o acilo, de manera que se conserve el sustituyente Z^2 , o bien, en el caso de los métodos de hidrólisis, para evitar la hidrólisis completa cuando Z^2 es ciano, de manera que se conserve el sustituyente Z^2 .

Los ésteres de N-alcoholil-acridona de fórmula I también pueden ser preparados por alcoholilación de los correspondientes compuestos de acridona de fórmula I. La alcoholilación puede ser efectuada por cualquier procedimiento usual para alcoholilación de grupos amino secundarios, por ejemplo por reacción con un grupo RX^5 , donde R es alcoholilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y X^5 es un grupo de salida, tal como un átomo de

406458



halógeno, en presencia de una base fuerte. Las bases adecuadas son la amida sódica y el hidruro sódico. De seablemente, la alcoholación se efectúa en presencia de un disolvente, incluyendo sulfóxido de dimetilo, xileno o amoniaco líquido.

Las sales farmacéuticamente aceptables de ácidos de fórmula I se preparan por cualquier método usual, por ejemplo neutralizando el ácido carboxílico correspondiente con una base de Brönsted apropiada, o por doble descomposición de una sal de un ácido de fórmula I, de manera que se produzca la sal deseada de un catión farmacéuticamente aceptable apropiado. El ácido carboxílico puede ser el ácido aislado, o puede estar presente en solución en la mezcla de reacción resultante de una preparación del ácido, por ejemplo por un método tal como el antes descrito. Bases de Brönsted adecuadas incluyen bases orgánicas tales como etanolamina, y bases que contienen amonio, y cationes de metal alcalino y metal alcalino-térreo. La doble descomposición puede ser efectuada ventajosamente en una resina de intercambio de iones, cuando se hace pasar a través de una resina de intercambio de cationes una solución de una sal de un ácido de fórmula I, estando cargada la resina con un catión farmacéuticamente aceptable de la base adecuada. La doble descomposi

406458

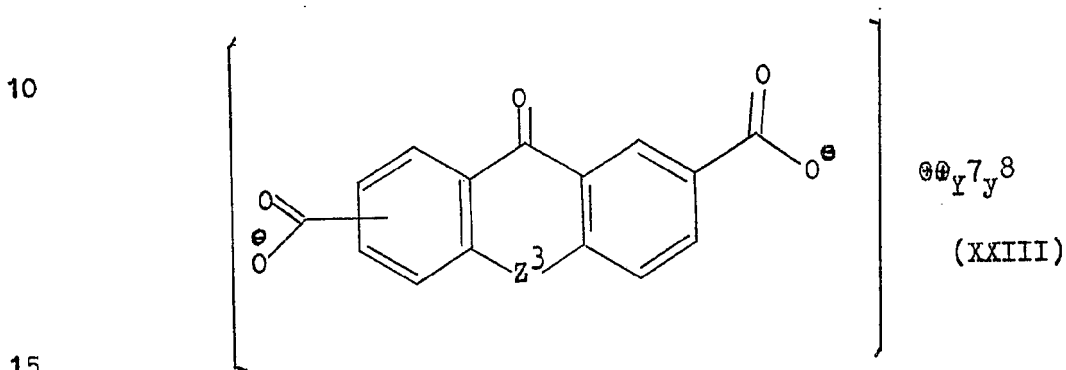
14 OCT. 1972



ción puede ser efectuada también en solución ordinaria, entre una sal de un ácido de fórmula I y una sal del catión farmacéuticamente aceptable deseado.

Específicamente, las sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I pueden ser preparadas por uno o más de los métodos siguientes.

1) Reacción en un medio polar de un compuesto de fórmula XXIII



donde uno de Y^7 e Y^8 es el ión hidrógeno, y el otro representa el ión hidrógeno o un catión de la sal deseada, con una base de la sal deseada, o bien, cuando Y^7 e Y^8 representan, juntos o por separado, uno solo o dos cationes distintos del catión de la sal deseada, y Z^3 tiene el significado de la fórmula I.

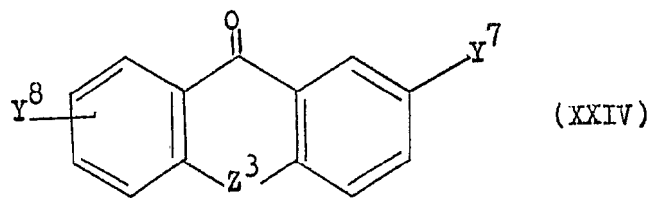
2) Reacción en un medio polar de un compuesto de fórmula XXIV

25



406458

5



donde Y^7 e Y^8 son iguales o diferentes, y cada uno se elige de entre un grupo carboxílico y un grupo Y^1 según se ha definido antes en la fórmula XI, y Z^3 tiene el mismo significado que antes, con una base de Brønsted apropiada y, cuando la base de Brønsted no contiene un ión hidroxilo, en presencia de agua. Son ejemplos de bases de Brønsted apropiadas los óxidos e hidróxidos de metal alcalino y alcalinotérreo, para producir las correspondientes sales de metal alcalino y alcalinotérreo de fórmula I. Preferiblemente la reacción se efectúa con calentamiento.

Las sales de fórmula I pueden ser aisladas de un medio de reacción por cualquier procedimiento usual para el aislamiento de sales a partir de una solución de las mismas en un medio polar. Así, las sales pueden ser aisladas por precipitación de la sal o por eliminación del medio polar.

La precipitación de la sal puede ser efectua

406458



da por cristalización con disolvente mixto, o por adición
de exceso de base o sal de la misma, con el fin de pro-
ducir una concentración del catión de la sal a aislar
sustancialmente en exceso respecto a la proporción mo-
5 lar del mismo en dicha sal a aislar.

La cristalización con disolvente mixto puede
ser efectuada por adición, a una solución de una sal
de fórmula I en un medio polar, de un segundo disolven-
te polar distinto de, pero miscible con el disolvente
10 polar ya presente, y en el cual segundo disolvente la
sal de fórmula I sea menos soluble que en el disolven-
te polar ya presente.

La eliminación del medio polar puede efec-
tuarse por evaporación, por ejemplo, por liofilización,
15 o por destilación azeotrópica.

Deseablemente, las sales de fórmula I son
purificadas antes de su incorporación en una composi-
ción farmacéutica. La purificación puede efectuarse
por cualquier método usual. Un procedimiento de purifi-
20 cación particularmente valioso comprende el aislamien-
to de una sal sólida cruda de fórmula I a partir de
una mezcla de reacción en la que dicha sal ha sido
producida, por cualquier método para aislar sales de
fórmula I, según se ha descrito antes; disolución de
25 la sal en ácido clorhídrico; recuperación del corres-

406458

14 OCT. 1972



pendiente ácido de fórmula I, en forma de un sólido;
neutralización del ácido de fórmula I con una base de
Brönsted, siendo el catión de dicha base el catión de
la sal requerida de fórmula I; eliminación de impure-
5 zas sólidas por filtración; y aislamiento de la sal
de fórmula I por un método según se ha descrito antes.

Convenientemente, un ácido de fórmula I pue
de ser purificado antes de la neutralización, por re-
cristalización o por aislamiento de un aducto de N,N-
10 -dimetilformamida, y subsiguiente calentamiento del
aducto para expulsar la N,N-dimetilformamida.

Los ésteres y amidas de ácidos de fórmula I
pueden ser preparados por cualquier método usual, in-
cluyendo esterificación del ácido o del cloruro de
15 ácido con un alcohol alcohílico, para producir el co-
rrespondiente éster alcohílico, y reacción del ácido
o cloruro de ácido con amoníaco o una alquilamina pa
ra producir la correspondiente amida o amida sustituí
da en N con alcohol, respectivamente. Los compuestos
20 de fórmula I en que Z^1 y Z^2 son diferentes, y se eli-
gen de entre funciones ácido, éster, amida y sal, pue
den ser preparados por los métodos anteriores, y por
hidrólisis parcial cuando sea apropiado.

Los compuestos de fórmula I son útiles en
25 el tratamiento o la profilaxis de diversos estados alér

406458

14 OCT. 1972

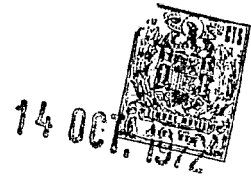


gicos de los que es primordialmente responsable la reac
ción de antígenos extrínsecos con anticuerpos reactivos,
por ejemplo asma alérgico, fiebre del heno (rinitis
alérgica), conjuntivitis alérgica, úlceras aptosas de
5 la boca, eczema y urticaria alérgica.

La magnitud de una dosis profiláctica o tera
péutica de un compuesto de fórmula I variará, desde
luego, con la naturaleza y severidad del estado alérgi
co a tratar, y con el compuesto concreto de fórmula I
10 y su vía de administración. En general, el intervalo
de dosis está comprendido entre 2 μ g y 100 mg por kg
de peso del cuerpo de un mamífero.

En el caso de un estado alérgico según se ha
definido antes, por ejemplo asma alérgico, una dosis
15 adecuada es de 5 μ g a 0,5 mg, preferiblemente de 20
 μ g a 0,2 mg, por ejemplo aproximadamente 0,1 mg,
de un compuesto de fórmula I por kg de peso del cuerpo
del paciente que experimenta el tratamiento, cuando se
emplea administración pulmonar, según se describe más
20 adelante. En el caso de que se emplee una composición
para administración intravenosa, un intervalo de do-
sis adecuado es de 0,2 a 100 mg de un compuesto de fór
mula I por kg de peso del cuerpo del paciente, y en el
caso de que se emplee una composición oral, un inter-
25 valo de dosis adecuado es de 2 a 5 mg de un compuesto

406458



de fórmula I por kg de peso del cuerpo del paciente.

En el caso de que se emplee una composición para administración nasal, por ejemplo en el tratamiento de rinitis alérgica, una dosis adecuada es de
5 2 μ g a 4 mg de un compuesto de fórmula I por kg de peso del cuerpo del paciente.

En el caso de las sales de fluorenona-2,7-
-dicarboxilato, se ha hallado que la dosis particularmente adecuadas para el tratamiento del asma alérgico
10 son las siguientes, dándose todas las dosis en base al peso de ácido dicarboxílico libre, y como cantidades por kg de peso del cuerpo del paciente que experimenta el tratamiento: para asma alérgico, por administración pulmonar, 20 μ g a 0,2 mg, preferiblemente
15 0,1 mg; por administración intravenosa, 1 a 10 mg; y por administración oral, 10 a 40 mg; y para rinitis alérgica, por administración nasal, 10 μ g a 0,4 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de fórmula I
20 como ingrediente activo, y también pueden contener un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración
25 ora, rectal, oftálmica, pulmonar, nasal, dérmica, tó-
pica o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscu-

406458

14 00



lar e intravenosa), aunque la vía más adecuada, en cualquier caso dado, dependerá de la naturaleza y severidad del estado que se esté tratando, y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden ser presentadas
5 convenientemente en forma de dosis unitarias, y ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden
10 ser presentadas como unidades individuales tales como cápsulas, sellos o tabletas que contienen cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; o como solución o suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión
15 de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Tales composiciones pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos comprenden la etapa de poner en asociación del ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más
20 ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dar forma al producto en la presentación deseada.
25 da. Por ejemplo, se puede preparar una tableta por com

406458



presión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo, en una forma de libre flujo tal como
5 un polvo o gránulos, opcionalmente mezclando con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente lubricante, tensoactivo o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden ser preparadas moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con
10 un diluyente líquido inerte. Deseablemente, cada tableta contiene de 200 mg a 500 mg del ingrediente activo, y cada sello o cápsula contiene de 500 a 2000 mg del ingrediente activo.

Una forma particularmente valiosa de una composición farmacéutica de la presente invención, para
15 uso en el tratamiento de asma alérgico, es una composición adecuada para administración pulmonar por vía de la cavidad bucal; aunque, desde luego, también se pueden tratar por administración pulmonar de la composición otros estados distintos del asma alérgico.
20

Preferiblemente, la composición es tal que se suministran a los pulmones de un paciente partículas que tienen un diámetro de 0,5 a 7 μ , más preferiblemente de 1 a 6 μ , que contienen ingrediente activo. Ello asegura que se administre una cantidad má-
25

406458



14

xima de ingrediente activo a las cavidades alveolares de los pulmones, y que se retenga allí, produciendo así un efecto máximo en el paciente. Tales composiciones están más preferiblemente en forma de polvos secos para administración con un dispositivo de inhalación de polvo, o de composiciones autoimpulsadas para suministro de polvo.

Más preferiblemente, los polvos de las composiciones pulmonares, según se describen antes y más adelante, comprenden partículas que contienen ingrediente activo, de las cuales partículas al menos el 98% en peso tiene un diámetro mayor que 0,5 μ , y al menos el 95% en número tiene un diámetro menor que 7 μ . Más deseablemente, al menos el 95% en peso de las partículas tiene un diámetro mayor que 1 μ , y al menos el 90% en número de las partículas tiene un diámetro menor que 6 μ .

Las composiciones en forma de polvos secos comprenden preferiblemente partículas que contienen el ingrediente sólido activo, teniendo las partículas un diámetro de 0,5 a 7 μ , más preferiblemente de 1 a 6 μ . Preferiblemente, estas composiciones comprenden un diluyente sólido en forma de polvo fino. Estas composiciones pueden ser presentadas convenientemente en una cápsula perforable de un material farmacéuticamente

406458

14 OCT 1972



5 aceptable, por ejemplo gelatina. Tales composiciones pueden ser preparadas convenientemente por desmenuzamiento de ingrediente activo sólido, opcionalmente con un diluyente sólido. Si se desea, con el polvo resultante se puede rellenar una cápsula perforable de un material farmacéuticamente aceptable.

Otras formas valiosas de composición de la presente invención que son adecuadas para administración pulmonar son las composiciones autoimpulsadas. Estas composiciones autoimpulsadas pueden ser composiciones que suministran polvo o composiciones que suministran el ingrediente activo en forma de gotitas de una solución o suspensión.

15 Las composiciones autoimpulsadas de suministro de polvo comprenden preferiblemente partículas dispersadas de ingrediente activo sólido que tienen un diámetro de 0,5 a 7 μ , más preferiblemente de 1 a 6 μ , y un impulsor líquido que tenga un punto de ebullición menor que 18°C a presión atmosférica. El impulsor o propulsor puede ser cualquier impulsor conocido como adecuado para administración de medicina, y puede comprender uno o más hidrocarburos alcohólicos inferiores, o hidrocarburos alcohólicos inferiores halogenados, o mezclas de ellos. Los hidrocarburos alcohólicos inferiores clorados y fluorados son especialmente preferidos como impulsores. Generalmente, el impulsor puede

406458

14



constituír de 50 a 99,9% en peso/peso de la composición, mientras que el ingrediente activo puede constituir de 0,1 a 20% en peso/peso, por ejemplo aproximadamente el 2% en peso/peso, de la composición.

5 El vehículo farmacéuticamente aceptable de tales composiciones autoimpulsadas puede comprender otros constituyentes además del propulsor, en particular un tensoactivo o un diluyente sólido, o ambos. Los tensoactivos son deseables para evitar la aglomeración de las partículas de ingrediente activo, y para mantener en suspensión al ingrediente activo. Son especialmente valiosos los tensoactivos líquidos no iónicos y los tensoactivos sólidos aniónicos, o mezclas de ellos. Son tensoactivos líquidos no iónicos adecuados aquellos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL, véase Journal of the Society of Cosmetic Chemists vol. 1, págs. 311-326 (1949) menor que 10, en particular los ésteres y ésteres parciales de ácidos grasos con alcoholes polivalentes alifáticos, por ejemplo el monooleato de sorbitán y el trioleato de sorbitán, conocidos comercialmente como "Span 80" (marca registrada) y "Span 85" (marca registrada). El tensoactivo líquido no iónico puede constituír hasta el 20% en peso/peso de la composición, aunque preferiblemente constituye menos de 1% en peso/peso de la composición. Tensoac-

10

15

20

25

406458

17 OCT



tivos sólidos aniónicos adecuados incluyen las sales de metal alcalino, amónicas y de amina de dialcohol-sulfosuccinato, donde los grupos alcohol tienen de 4 a 12 átomos de carbono, y de ácido alcoholbencenosulfónico, donde el grupo alcohol tiene de 8 a 14 átomos de carbono. Los tensoactivos aniónicos sólidos pueden constituir hasta 20% en peso/peso de la composición, aunque preferiblemente menos de 1% en peso/peso de la composición.

10 Se pueden incorporar ventajosamente diluyentes sólidos en tales composiciones autoimpulsadas cuando la densidad del ingrediente activo difiere sustancialmente de la densidad del propulsor; también para ayudar a mantener en suspensión al ingrediente activo.

15 El diluyente sólido está en forma de polvo fino, teniendo preferiblemente un tamaño de partícula del mismo orden que el de las partículas de los ingredientes activos. Entre los diluyentes sólidos adecuados se incluyen el cloruro sódico y el sulfato sódico.

20 Las composiciones de la presente invención pueden estar también en forma de composición autoimpulsada cuando el ingrediente activo está presente en solución. Tales composiciones autoimpulsadas pueden comprender un ingrediente activo, impulsor y codisolvente, y ventajosamente un estabilizador antioxidante.

25

406458

13 OCT.



El impulsor es uno o más de los ya citados antes. Los codisolventes se eligen por su solubilidad en el impulsor, su capacidad para disolver el ingrediente activo, y por tener el más bajo punto de ebullición consistente con esas propiedades antes mencionadas. Los codisolventes adecuados son alcoholes y éteres alcohólicos inferiores, y mezclas de ellos. Los codisolventes pueden constituir de 5 a 40% en peso/peso de la composición, aunque preferiblemente menos del 20% en peso/peso de la composición.

En tales composiciones de solución se pueden incorporar estabilizadores antioxidantes para inhibir el deterioro del ingrediente activo, y son convenientemente ascorbatos o bisulfites de metal alcalino. Preferiblemente están presentes en cantidad de hasta 0,25% en peso/peso de la composición.

Tales composiciones autoimpulsadas pueden ser preparadas por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, el ingrediente activo, ya sea como partículas, según se han definido antes, en suspensión en un líquido adecuado, o en solución de hasta el 20% en peso/volumen en un codisolvente aceptable, según sea apropiado, es mezclado con cualquiera otros constituyentes de un vehículo farmacéuticamente aceptable. La mezcla resultante es enfriada e introducida

406458

14 OCT. 1972



en un recipiente enfriado adecuado, y se le añade impulsor en forma líquida; y se cierra herméticamente el recipiente.

5 Alternativamente, tales composiciones autoimpulsadas pueden ser preparadas mezclando el ingrediente activo, ya sea en partículas según se han definido antes, o en solución alcohólica o acuosa a de 2 a 20% en peso/volumen, según sea apropiado, junto con los restantes constituyentes del vehículo farmacéu-
10 camente aceptable, distintas del impulsor; introduciendo la mezcla resultante, opcionalmente con algo de impulsor, en un recipiente adecuado; cerrando herméticamente el recipiente; e inyectando impulsor, a presión, en el recipiente, a temperatura ambiente, a través de
15 una válvula que forma parte del recipiente y que se usa para controlar el desprendimiento de la composición del mismo. Deseablemente, el recipiente se purga eliminando aire del mismo en una etapa conveniente de la preparación de la composición autoimpulsada.

20 Un recipiente adecuado para una composición autoimpulsada es uno provisto de una válvula de accionamiento manual y que está construido de aluminio, acero inoxidable o vidrio reforzado. Desde luego, la
25 válvula debe ser una que tenga la característica de pulverización deseada, es decir, la pulverización que

74 33
406458



sale de la válvula debe tener las características de tamaño de partícula antes definidas. Ventajosamente, la válvula es del tipo de dosificación, es decir, una válvula del tipo que suministra una cantidad fija de composición en ocasión de cada actuación de la válvula, por ejemplo aproximadamente 50 ó 100 microlitros de composición en cada suministro.

Las composiciones de la presente invención pueden estar también de forma de solución acuosa o alcohólica diluída, opcionalmente como solución estéril, del ingrediente activo, para uso en un nebulizador o atomizador, donde se usa una corriente de aire acelerada para producir una fina niebla consistente en pequeñas gotitas de la solución. Tales composiciones contienen usualmente un agente para dar sabor y olor, tal como sacarina sódica, y un aceite volátil. También se pueden incluir en tal composición un agente tampón tal como fosfato sódico; un antioxidante tal como metabisulfite sódico; y un agente tensoactivo. Deseablemente, tal composición debe contener un conservador, tal como hidroxibenzoato de metilo.

Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente soluciones acuosas estériles del ingrediente activo, las cuales soluciones son preferible-

406458



mente isotónicas respecto a la sangre del paciente bajo tratamiento. Estas son administradas preferiblemente por vía intravenosa, aunque también se puede efectuar la administración mediante inyección subcutánea o intramuscular. Tales composiciones pueden ser preparadas convenientemente disolviendo ingrediente sólido activo en agua, para producir una solución acuosa, y haciendo a dicha solución estéril e isotónica respecto a la sangre humana.

10 Composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para uso tópico incluyen composiciones adecuadas para administración a la piel, ojos, nariz y boca.

15 Composiciones para uso sobre la piel incluyen lociones y cremas que comprenden emulsiones líquidas o semisólidas, ya sea de aceite en agua o de agua en aceite, que preferiblemente contienen de 0,2 a 5% en peso/volumen del ingrediente activo. También se pueden usar para administración tópica a la piel ungüentos que comprenden de 0,2 a 5% en peso/volumen del ingrediente activo disuelto o dispersado en una base semisólida. Convenientemente, la base semisólida contiene hidrocarburos líquidos o semisólidos, grasa animal, alcohol de lana o un macrogel, posiblemente con un agente emulsificante. Deseablemente, las cremas y un-

20

25

406458¹⁴ OCT 1972



güentos deben contener un conservador tal como hidroxi
benzoato de metilo.

5 Composiciones para administración ocular in
cluyen gotas oculares que comprenden el ingrediente
activo en solución acuosa o aceitosa, preferiblemente
en concentración de 0,2 a 5% en peso/volumen. Tales se
luciones son deseablemente fungistáticas y bacteriostá
ticas, y preferiblemente se preparan esterilizadas.

10 Composiciones para aplicación al ojo incluyen también
ungüentos oculares que comprenden preferiblemente la
misma concentración del ingrediente activo, convenien
temente en forma de sal, ya sea disuelto en uno de los
ingredientes de la base semisólida del ungüento, o co
mo suspensión finamente dividida en ella.

15 Composiciones adecuadas para administración
a la nariz incluyen composiciones en polvo, autoimpul
sadas y de pulverización similares a las ya descritas
para las composiciones adecuadas para administración
pulmonar, pero que tienen, cuando están dispersadas,
20 un tamaño de partícula algo mayor, del orden de 10 a
200 micras. En el caso de una solución autoimpulsada
y de composiciones de pulverización, este efecto puede
conseguirse por elección de una válvula que tenga la
característica de pulverización deseada, es decir, que
25 sea capaz de producir una pulverización que tenga el

406458

14



tamaño de partícula deseado, o por incorporación del medicamento como polvo suspendido de tamaño de partícula controlado. Así, la composición, en vez de pasar a los pulmones, es retenida en gran parte en la cavidad nasal. Otras composiciones adecuadas para administración nasal incluyen un polvo basto que tiene un tamaño de partícula de 20 a 500 micras, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir, por rápida inhalación a través del paso nasal, desde un recipiente del polvo que se mantiene próximo a la nariz. Otra composición adecuada para administración nasal es las gotas nasales, que comprenden de 0,2 a 5% en peso/volumen del ingrediente activo, en solución acuosa o aceitosa.

Composiciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden de 10 a 100 mg del ingrediente activo en una base con sabor; usualmente sacarina y acacia o tragacanto; y pastillas que comprenden de 10 a 100 mg del ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina; o sacarina y acacia.

Otros ingredientes terapéuticos adecuados para inclusión en las composiciones antes descritas, especialmente en el caso de aquellas composiciones destinadas al uso en el tratamiento del asma alérgico,

406458

14 OCT. 1972



incluyen los broncodilatadores. Cualquier broncodilatador puede ser usado en tal composición, aunque los broncodilatadores particularmente adecuados son la isoprenalina, adrenalina, orciprenalina, isoetamina y sus sales por adición de ácido fisiológicamente aceptables, especialmente el sulfato de isoprenalina. Convenientemente, el broncodilatador está presente en la composición en cantidad de 0,1 a 50% en peso/peso, basado en el peso del ingrediente activo presente.

10 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I según se ha definido antes, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

15 Por tanto, la presente invención proporciona un método para tratar un estado alérgico, según se ha definido antes, que comprende la administración de una dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica autoimpulsada que comprende de 0,1 a 20% en peso/peso de un compuesto de fórmula I, según se ha definido antes, en forma de partículas sólidas que tienen un diámetro de 1 a 7 μ , de 0,01 a 20% en peso/peso de tensioactivo, y de 50 a 25 99,9% en peso/peso de un impulsor líquido que tiene

406458/4 OCT. 1979



un punto de ebullición menor que 19°C a presión atmosférica.

En otros aspectos, la presente invención proporciona:

5 composiciones que comprenden un compuesto tricíclico de fórmula II, III o IV, según se ha definido antes, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable de los mismos;

10 los nuevos compuestos tricíclicos de fórmulas V, VI, VII y VIII, según se han definido antes; y

los nuevos compuestos tricíclicos sólidos de fórmula X, según se ha definido antes.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar una formulación farmacéutica adecuada para uso en el tratamiento de estados alérgicos en mamíferos, según se ha definido antes, caracterizado porque se prepara un compuesto de fórmula I por cualquiera de los procedimientos antes descritos; y se convierte opcionalmente un compuesto de fórmula I, así producido, en otro compuesto de fórmula I; y se mezcla un compuesto de fórmula I así producido con un vehículo inerte del mismo.

25 Las preparaciones y los ejemplos siguientes ilustran los métodos para preparar compuestos según la presente invención, así como compuestos y composiciones de la presente invención. En los ejemplos y

406458

14 00



preparaciones, todas las temperaturas están en grados centígrados. Cuando no se dan puntos de fusión para los compuestos de fórmula I, los compuestos se descomponen a temperaturas menores que sus puntos de fusión, y/o sus puntos de fusión están a temperaturas mayores que las fácilmente determinables por técnicas usuales.

5 Preparación 1 de referencia - ácido fluorena-2,6-dicarboxílico

Cloruro de aluminio (440 g) suspendido en 1,2-dicloroetano seco (500 ml) fué agitado y tratado gota a gota, a 0°C, con anhídrido acético (162 ml, 175 g). La solución resultante fue añadida luego, con agitación, a 0°C, a una solución de fluoreno (125 g) en 1,2-dicloroetano (700 ml). Cuando se completó la adición, la mitad del dicloroetano fue eliminada bajo presión reducida, y el residuo fue vertido en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 2N. El sólido resultante fue recogido por filtración, lavado con agua, secado y recristalizado con acetona, dando 2,7-diacetilfluoreno, p.f. 177-180°C.

10
15
20

Se añadió 2,7-diacetilfluoreno (75,6 g) finamente dividido a una solución agitada de hidróxido sódico (14 g) en hipoclorito sódico acuoso al 4,5% (3,5 litros). La mezcla fue calentada a 80°C durante 5 horas, y luego fue enfriada y filtrada. El sólido

25

14.01.72

406458

así obtenido fue tratado con agua caliente (1 litro),
fue filtrado para eliminar 2,7-diacetilfluoreno sin
reaccionar, y el filtrado fue lavado dos veces con di
clorometano y fue acidificado luego con ácido clorhídri
5 ce concentrado. El precipitado amarillo pálido resul
tante fue filtrado, lavado bien con agua, y secado,
dando ácido fluorenona-2,7-dicarbexílico puro, p.f.
410°C (descomp.).

10 Preparación 2 de referencia - ácido antraquinona-2,6-
-dicarbexílico

Se añadió nitrito sódico (6,82 g) a ácido
sulfúrico concentrado (54,1 ml) a 0°C, con agitación
enérgica y enfriamiento exterior. La solución fue ca
15 lentada hasta 50-60°C, y se añadió 2,6-diaminoantra
quinona (11,60 g) en pequeñas porciones, con agitación.
La mezcla de reacción fue calentada a 50-60°C durante
30 minutos, fue enfriada hasta 30°C y fue vertida en
hielo (150 g). La sal de tetrazonio amarilla fue sepa
rada por filtración y lavada con un poco de agua fría.

20 Se preparó solución de cianuro cuproso según
el método de "A Text Book of Practical Organic Chemis
try" (Texto de química orgánica práctica), pág. 584,
A.I. Vogel, Longmans (1948), a partir de sulfato cúpri
co pentahidratado (17 g), metabisulfito sódico (4,70 g)
25 y cianuro potásico (4,70 g).

406458

14 00



Se añadió a la solución de cianuro cuproso la sal de tetrazenio sólida, en pequeñas porciones, a 60-70°C. Tuvo lugar una formación de espuma debida al desprendimiento de nitrógeno. Cuando se completó la adición, los reactivos fueron calentados en un baño de vapor durante 25 minutos, para completar la reacción. El nitrilo crudo fue separado por filtración como sólido marrón, fue lavado con agua y secado en un horno a aproximadamente 90°C. El espectro infrarrojo (disco de KBr) confirmó la presencia de nitrilo (ν $\text{C}\equiv\text{N}$ 2100 cm^{-1}).

Debido a la muy baja solubilidad del nitrilo crudo en disolventes comunes, no fue posible purificar el nitrilo por recristalización. Per tanto, el nitrilo crudo fue hidrolizado directamente por ebullición con hidróxido sódico acuoso (40 g en 300 ml de agua) durante siete horas. Tras enfriar la mezcla de reacción, fue acidificada con exceso de ácido clorhídrico diluído, y el producto ácido crudo fue separado por filtración y lavado con agua.

Tres recristalizaciones con dimetilformamida produjeron ácido antraquinona-2,6-carboxílico (1,37 g) puro, tras secar a 156°C bajo una presión de 15 mm de mercurio en una pistola de secado. El punto de fusión fue mayor que 400°C.

406458



Preparación 3 de referencia - ácido antraquinona-2,6-
-dicarboxílico

Se calentaron juntos a 215°C en un autoclave,
durante 20 horas, 2,6-dimetilantraceno (3,09 g), di
5 cromato sódico (21,0 g) y agua (75 ml). La mezcla re-
sultante fue filtrada para eliminar óxido crómico, y
el líquido fue acidificado con exceso de ácido clor-
hídrico. El ácido precipitado fue separado por filtra-
ción y secado para producir un sólido marrón oscuro
10 (1,14 g). El material crudo fue recristalizado con di-
metilformamida y secado a 156°C bajo una presión de
15 mm de mercurio, produciendo ácido antraquinona-2,6-
-dicarboxílico.

Preparación 4 de referencia - ácido antraquinona-2,6-
-dicarboxílico

15 2,6-dimetilantraquinona (15,4 g), trióxido
de cromo (78,0 g) y ácido acético glacial (675 ml) fue-
ron hervidos juntos a reflujo durante 64 horas. Al
enfriar el producto se separó por cristalización, y
20 fue lavado con agua. El ácido crudo fue recristalizado
con dimetilformamida y secado a 110°C durante 3 días,
para producir ácido antraquinona-2,6-dicarboxílico.
Análisis químico del producto: hallado, carbono 64,69%
e hidrógeno 3,15% en peso.

25

406458

14



Preparación 5 de referencia - ácido fluorenona-2-carboxílico

Una solución de 2-acetilfluoreno (86 g) en ácido acético (1075 ml) a 60°C fue tratada lentamente con dicromato sódico (1020 g), y luego con anhídrido acético (285 ml). La mezcla fue calentada a reflujo con agitación durante 3 horas, fue enfriada y vertida en agua (6 l), y el precipitado fue filtrado y lavado bien con agua. Este sólido fue calentado con hidróxido sódico N (520 ml), y la mezcla fue filtrada. El filtrado acuoso fue lavado tres veces con diclorometano (3 x 60 ml), y calentado luego en el baño de vapor, y acidificado cuidadosamente con ácido clorhídrico. El producto amarillo fue filtrado, lavado bien con agua y secado bajo vacío, dando ácido fluorenona-2-carboxílico, p.f. > 300°C.

Preparación 6 de referencia - ácido antraquinona-2-carboxílico

Se disolvió 2-metilantraquinona (3 g) en ácido sulfúrico (15 ml), y la solución fue enfriada y diluida con agua (15 ml). La mezcla fue enfriada luego y agitada energicamente durante la adición, por porciones, de dicromato sódico (9 g) en polvo, y finalmente se calentó en un baño de vapor de agua durante 3 horas, se enfrió y se trató con agua (100 ml). El

406458



14 1972

sólido precipitado fue filtrado, lavado bien con agua y tratado con amoniaco acuoso diluido caliente (60 ml de agua y 2 ml de amoniaco 0,880). La solución fue filtrada en caliente y acidificada con ácido clorhídrico; el precipitado amarillo claro fue filtrado, lavado con agua y secado, dando ácido antraquinona-2-carboxílico, p.f. 291-292°C, sin cambiar por recristalización con dimetilformamida.

10 Preparación 7 de referencia - ácido antraquinona-2,7-dicarboxílico

Se trató 2,7-dimetil-antraquinona (5,15 g, 21,8 moles) a reflujo con trióxido de cromo (26,00 g, exceso del 200%) en ácido acético glacial (250 ml) durante 65 horas. La solución de color verde oscuro fue enfriada en un baño de hielo, y el material depositado fue separado por filtración. Este fue lavado con ácido acético glacial, y luego con agua, dando un sólido verde claro que fue secado a 100°C.

Luego se recristalizó el material crudo con dimetilformamida a ebullición, se trató con carbón orgánico decolorador, y se filtró a ebullición. El sólido que se separó por enfriamiento fue separado por filtración, lavado con un poco de dimetilformamida helada, y secado bajo vacío a 155°C. El producto, ácido antraquinona-2,7-dicarboxílico, tenía un p.f. de 399-

406458

14



-401°C (descomp.).

Preparación 8 de referencia - fluorenona-2-carboxilato de metilo

5 Se trató con ácido sulfúrico ácido fluorena-2-carboxílico (3 g) en metanol seco (150 ml), y la mezcla fue tratada a reflujo con agitación durante 72 horas, y se dejó enfriar. El precipitado amarillo fue filtrado, lavado bien con metanol, luego con agua, y secado, dando fluorenona-2-carboxilato de metilo, p.f.
10 182-185°C.

Preparación 9 de referencia - ácido 7-nitrofluorenona-2-carboxílico

Una solución de 2-acetil-7-nitrofluoreno (1,4 g) en ácido acético (100 ml) fue tratada a porciones con dicromato sódico (6,85 g), luego con anhídrido acético (5 ml), y se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción fue enfriada algo, fue vertida en agua caliente (600 ml) y luego fue enfriada y filtrada. El sólido resultante fue calentado con hidróxido potásico acuoso al 0,5%, y se filtró en caliente, dando un filtrado que fue acidificado con ácido clorhídrico. El ácido precipitado fue separado por filtración, lavado bien con agua caliente y secado bajo vacío, dando ácido 7-nitrofluorenona-2-carboxílico, p.f. 325-
25 -327°C.

406458¹⁴ OCT



Preparación 10 de referencia - antraquinona-2,6-dicarboxilato disódico

Se disolvió ácido antraquinona-2,6-dicarboxílico (0,50 g) en solución de carbonato sódico (1
5 equivalente de carbonato sódico, 0,18 g, en agua, 100 ml) con calentamiento. Dado que la sal disódica no se separó por enfriamiento, la solución fue evaporada hasta aproximadamente 1/3 del volumen, y se diluyó mucho con etanol. El sólido que se separó fue separado
10 por filtración, secado a 100°C, y analizado para determinar el dihidrato. Análisis:

Requerido, carbono 51,09, hidrógeno 2,68

Hallado, carbono 50,67, hidrógeno 2,78

15 Preparación 11 de referencia - ácido 7-metoxifluorena-2-carboxílico

Una suspensión de 2-acetil-7-metoxifluoreno (1,2 g) en una solución de hipoclorito sódico acuoso al 5% (50 ml) que contenía hidróxido sódico (200 mg) fue agitada y calentada durante 5 horas a 80°C, y luego
20 fue enfriada a 0°C y fue filtrada, despreciándose el filtrado. El precipitado consistió en material de partida y la sal sódica del producto; fue tratado con agua caliente (50 ml, 25 ml y 25 ml, sucesivamente) y se filtró en caliente; los filtrados reunidos fueron
25 acidificados con ácido clorhídrico, y el precipitado

406458^{14 001}



fue filtrado, lavado con agua y secado bajo vacío. La recristalización con una mezcla de dimetilformamida y etanol dió ácido 7-metoxifluorenona-2-carboxílico, p.f. > 300°C.

5 Preparación 12 de referencia - fluorenona-2,7-dicarboxamida

Se suspendió ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico (20 g) el cloruro de tionilo (275 ml) que contenía dimetilformamida (1 ml), y la mezcla fue calentada a reflujo durante 3 horas. La solución resultante fue evaporada a sequedad bajo presión reducida, y el sólido residual fue recristalizado con tolueno (200 ml). Una porción (2 g) de este material fue añadida a una mezcla de solución de amoníaco, 0,880 (7 ml) y agua (7 ml), y se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente. La mezcla total fue agitada luego a 100°C durante 4 horas; el sólido fue filtrado, suspendido en agua (100 ml) y calentado a 100°C durante 8 horas. Finalmente, esta mezcla fue enfriada y el sólido fue filtrado, lavado con agua y secado, dando fluorenona-2,7-dicarboxamida, p.f. > 300°C.

15
20 Preparación 13 de referencia - fluorenona-2,7-dicarboxilato de dimetilo

Una mezcla de ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico (10 g), metanol seco (400 ml) y ácido sulfúrico

406458 14 00



concentrado (4 ml) fue agitada y calentada a reflujo durante 72 horas. La mezcla fue enfriada y filtrada, y el sólido fue lavado con metanol, y luego con agua, y fue secado bajo vacío, dando fluorenona-2,7-dicarboxi
5 lato de dimetilo, p.f. 223-224°C.

Preparación 14 de referencia - ácido 7-acetilfluoreno-
na-2-carboxílico

Este compuesto fue preparado de manera conocida (Chemical Abstracts 1935, 29, 1084 1), y tenía
10 un p.f. > 300°C.

Preparación 15 de referencia - ácido xantona-2-carboxi-
lice

Se añadió éter 2,4'-dicarboxi-difenílico (9,4 g) a ácido pelifosfórico (170 g), y la mezcla
15 fue agitada y calentada a 100°C durante 90 minutos, agitada a temperatura ambiente durante 3 horas, y tra-
tada luego con agua (300 ml). El sólido resultante fue filtrado, lavado bien con agua y secado bajo vacío,
dando un material de p.f. 298-299°C. Una recristaliza-
20 ción con propan-2-el dio ácido xantona-2-carboxílico, p.f. 303-304°C.

Preparación 16 de referencia - ácido xantona-2,7-di-
carboxílico

i) El xantona-2,7-dicarbonitrile preparado
25 a partir de 2,7-diamino-xantona por reacción de Sand-



14 507
406458

meyer fue hidrolizado por tratamiento a reflujo con ácido sulfúrico acuoso al 60% en peso/peso (25 partes), durante 24 horas, con adición de ácido acético glacial (10 partes) para mejorar la solubilidad. El sólido que se separó por enfriamiento fue filtrado, lavado con agua y secado; por cristalización con dimetil-formamida dio ácido xantona-2,7-dicarboxílico en forma de sólido blanco, p.f. aprox. 420°C, descomp.

ii) La 2,7-dimetilxantona (1,75 g) preparada por el método de Köbrich (Annalen, 1963, 664, 96) fue calentada en una mezcla 1:1 (70 ml) de ácido acético glacial y anhídrido acético, con agitación, a 60-65°C, mientras tenía lugar una lenta adición de una solución caliente de trióxido de cromo (3,5 g) en una mezcla 1:1 (70 ml) de ácido acético y anhídrido acético. Tras la adición (aprox. 20 min) la mezcla fue agitada y calentada a 70-75°C durante 7 horas, y luego abandonada durante la noche. El sólido separado fue lavado, secado y cristalizado con dimetil formamida, dando ácido xantona-2,7-dicarboxílico, idéntico al preparado por el método (i).

iii) La sal sódica de p-hidroxibenzonitrilo (1 ml) fue calentada con 2,4-dicianonitrobenceno (1 mol) en sulfóxido de dimetilo seco, durante 18 horas, a 105°C, formando 4-(2,4-dicianofenoxi)benzonitrilo,

406458



p.f. 222-223°C, que fue recuperado por dilución con agua y purificado por cristalización con ácido acético. Este compuesto fue hidrolizado con ácido sulfúrico acuoso al 60% en peso/peso (25 partes) mezclado con ácido acético glacial (10 partes), tratando la mezcla a reflujo durante 24 horas; por enfriamiento se separó ácido difenil éter 2,4,4'-tricarboxílico. El ácido tricarboxílico fue ciclizado (a) por calentamiento a 300°C durante 5 min, o (b) disolviéndole en ácido sulfúrico concentrado, calentando a 100°C durante 3 horas y subsiguientemente diluyendo con agua. El sólido resultante de (a) o de (b) fue recrystalizado con dimetilformamida, dando ácido xantona-2,7-dicarboxílico idéntico al preparado por los Métodos (i) y (ii).

15 Preparación 17 de referencia - ácido acridona-2-carboxílico

Una mezcla de ácido difenilamino-2,4-dicarboxílico (4 g) y ácido sulfúrico concentrado (40 ml) fue calentada a 100°C durante una hora. La mezcla fue vertida en agua (700 ml) y el sólido fue filtrado, lavado con agua y secado. La recrystalización con una mezcla de dimetilformamida y etanol dio ácido acridona-2-carboxílico, p.f. > 300°C.

25 Ejemplo 1 - fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico
Se agitó ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico

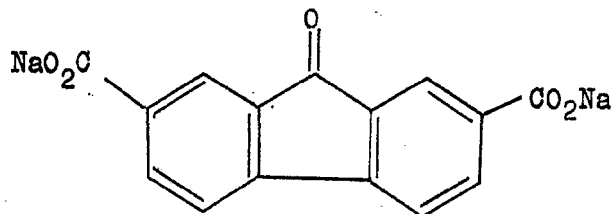
406458



(10 g) con bicarbonato sódico "Analar" (marca registrada) (6,28 g) y agua (300 ml); un calentamiento dió una solución amarilla transparente que fue evaporada bajo presión reducida hasta aprox. 50 ml y fue tratada con etanol caliente (500 ml). El sólido amarillo claro resultante fue recogido y secado, dando fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico monohidratado.

El producto obtenido, que tenía la siguiente fórmula:

10



15

(sinónimo: 9-oxofluoreno-2,7-dicarboxilato disódico) proporcióné, cuando fue dispersado en Nujel Mull, el espectro infrarrojo que se muestra en la Figura 1 aquí adjunta.

20 Ejemplo 2 - fluorenona-2,7-dicarboxilato dipotásico

Se disolvió ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico (0,534 g) en agua caliente que contenía carbonato potásico "Analar" (marca registrada) (0,544 g). La solución amarilla fue concentrada bajo presión reducida hasta 3 ml, y fue tratada con etanol. El sólido

25

406458

19 OCT. 1972



amarillo claro resultante fue recogido y secado a temperatura y presión ambientes, dando fluorenona-2,7-dicarboxilato dipotásico hidratado.

Ejemplo 3 - fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico

5 A. Preparación de 2,7-diacetilfluoreno

Se suspendió cloruro de aluminio anhidro (872 g) en 1,2-dicloroetano (750 ml), se agitó la mezcla con enfriamiento en un baño de hielo-sal, y se añadió anhídrido acético (282 ml) a tal velocidad que se mantuviese la temperatura interior entre 0°C y 10°C. Cuando se completó la adición se añadió gota a gota una solución de fluoreno (200 g) en 1,2-dicloroetano (800 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Una vez completada la adición se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante dos horas a temperatura ordinaria, tras lo cual el baño de enfriamiento fue puesto de nuevo y se añadió lentamente el ácido clorhídrico 3N suficiente para dar dos fases transparentes sin ningún sólido en suspensión.

20 La mezcla fue destilada bajo presión reducida para eliminar todo el disolvente orgánico, y el sólido fue recogido por filtración; el producto crudo fue lavado a fondo con agua sobre el filtro, y fue secado en un horno a aproximadamente 100°C, antes de
25 cristalizar con tolueno a ebullición dando 2,7-dia-

406458

14



tilfluoreno, p.f. 180°C.

B. Preparación de sal disódica del ácido fluorenona -
-2,7-dicarboxílico

5 Se suspendió 2,7-diacetilfluoreno (30 g) fi-
namente molido en solución de hipoclorito sódico (1,0
l; aproximadamente 8% de cloro disponible) y la sus-
pensión agitada fue calentada a 90°C. Se continuó el
calentamiento durante cinco horas, dejando que se sepa-
rase por destilación el cloroforme formado en la reac-
10 ción. Al final de las cinco horas se añadió cloruro
sódico (100 g), y la suspensión agitada fue enfriada
hasta aproximadamente 30°C, y se recogió el sólido
por filtración. El sólido fue transferido a un matraz,
se añadió agua (500 ml), se calentó hasta aproxima-
15 damente 80°C, y la solución fue filtrada para eliminar
el 2,7-diacetilfluoreno sin reaccionar. El filtrado
fue calentado hasta 40°C y se añadió un exceso de clo-
ruro sódico para precipitar la sal disódica de ácido
fluorenona-2,7-dicarboxílico.

20 Ejemplo 4 - ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico, sal
disódica

25 Se suspendió en agua (300 ml) ácido fluore-
nona-2,7-dicarboxílico (30 g) con agitación, y se neu-
tralizó con solución de hidróxido sódico (aproximada-
mente 10%).

406458

11.00



Se añadió a la solución carbón vegetal (3 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, tras lo cual la mezcla fue filtrada a través de un lecho de Hyflo (marca registrada).

5 El filtrado fue puesto en un vase limpio, y se añadieron 1200 ml de metanol filtrado, para precipitar la sal disódica que fue recogida por filtración, suspendida con agitación en metanol filtrado, recogida, lavada con metanol y secada a 100°C en un horno
10 de vacío, dando fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico sólido.

Ejemplo 5 - sal monosódica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico

15 Se disolvió en agua (50 ml) sal disódica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico monohidratada (9,906 g). La solución fue agitada y tratada durante 15 minutos con gotas sucesivas de ácido clorhídrico 5N (6 ml), fue agitada durante otros 15 minutos a temperatura ambiente, y luego durante 1 hora a 50°C. La mezcla fue
20 enfriada y filtrada, y el sólido amarillo pálido fue lavado y secado bajo vacío, dando sal monosódica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico monohidratada, la cual, cuando fue dispersada en Nujol Mull, proporcionó el espectro infrarrojo que se muestra en la Figura 2
25 aquí adjunta.

406458

140



Ejemplo 6 - sal cálcica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico

Se disolvió sal disódica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico monohidratada (2 g) en agua (10 ml) con suave calentamiento, se agitó y se trató con una solución de nitrato cálcico (3 g) en un poco de agua. La mezcla fue calentada durante unos pocos minutos, y el precipitado amarillo pálido fue filtrado, lavado con agua y secado a temperatura y presión ambientales, dando sal cálcica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico dihidratada, la cual, cuando fue dispersada en Nujol Mull, proporcionó el espectro infrarrojo que se muestra en la Figura 3 aquí adjunta.

Ejemplo 7 - sal de magnesio del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico

Una solución de sal disódica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico monohidratada (2 g) en agua caliente (10 ml) fue agitada y tratada con nitrato de magnesio (1,7 g) disuelto en agua. El precipitado amarillo pálido resultante fue filtrado, lavado con agua y secado a temperatura y presión ambientales, dando sal de magnesio del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico dihidratada, la cual, cuando fue dispersada en Nujol Mull, proporcionó el espectro infrarrojo que se muestra en la Figura 4 aquí adjunta.

406458

14 OCT. 1972



Ejemplo 8 - sal dipotásica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico

Se añadió ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico (4,0 g) en porciones a una solución agitada de carbonato potásico (2,06 g) en agua (30 ml), y luego se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante fue tratada con un exceso de etanol, para precipitar un sólido amarillo que fue filtrado, lavado con etanol, y secado bajo vacío a 100°C, dando sal dipotásica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico anhidra, la cual, cuando fue dispersada en Nujol Mull, proporcionó el espectro infrarrojo que se muestra en la Figura 5 aquí adjunta.

Ejemplo 9 - sal diamónica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico

Se suspendió ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico (2 g) en agua (40 ml), se trató con un exceso de amoníaco 0,880, y se calentó a 50°C con agitación. Tras 45 minutos el sólido se había disuelto y la solución fue tratada con etanol (150 ml) y fue enfriada hasta 0°C. El sólido amarillo fue filtrado y secado bajo vacío, dando sal diamónica del ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico anhidra, la cual, cuando fue dispersada en Nujol Mull, proporcionó el espectro infrarrojo que se muestra en la Figura 6, aquí adjunta.

406458

14 00



Ejemplo 10 - ácido 9-oxexanteno-2,6-dicarboxílico

Se hirvió a reflujo 9-oxexanteno-2,6-dicarbonitrilo, obtenido a partir de la correspondiente diamina por la reacción de Sandmeyer, con ácido sulfúrico al 60% en peso/peso (20 volúmenes) durante 24 horas. El sólido resultante fue separado por filtración, secado, y luego disuelto en dimetilformamida caliente. Se añadió etanol, dando ácido 9-oxexanteno-2,6-dicarboxílico, que tras secar tenía un p.f. de 440°C.

10 Ejemplo 11 - ácido 9-oxexanteno-2,6-dicarboxílico

A. Preparación de difenileter-2,5,4'-tricarbonitrilo

Se evaporó p-hidroxibenzonitrilo (2,38 g) con metóxido sódico metanólico normal (20 ml), dando la sal sódica de p-hidroxibenzonitrilo. La sal sódica de p-hidroxibenzonitrilo (2,38 g) fue mezclada con 2-nitrotereftaledinitrilo (3,46 g) (preparado por métodos normales a partir de ácido 2-nitrotereftálico), y su solución en sulfóxido de dimetilo (40 ml) fue calentada durante 18 horas a 110°C. La dilución de la solución con agua da difenileter-2,5,4'-tricarbonitrilo, el cual, tras cristalización con ácido acético, tenía un p.f. de 194°C.

20 B. Preparación de ácido 9-oxexanteno-2,6-dicarboxílico

Se trató a reflujo éter 2,5,4'-tricianodifenílico durante 24 horas con ácido sulfúrico al 60% (20 volúmenes). El ácido difenileter-2,5,4'-tricarboxílico

406458

14 OCT. 1972



resultante fue separado por filtración y secado. Luego fue disuelto en ácido sulfúrico concentrado (15 volúmenes) y dejado a 100°C durante 2 horas. La solución fue vertida sobre hielo y dio ácido 9-oxoxanteno-2,6-
5 -dicarboxílico, que fue recristalizado con dimetilformamida y etanol y luego fue secado. El p.f. resultó ser 440°C.

Ejemplo 12 - ácido 9-oxoxanteno-2,6-dicarboxílico

10 A. Preparación de ácido difenileter-2,5,4'-tricarboxílico

Se trató a reflujo difenileter-2,5,4'-tricarboxitrilo (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 11) con ácido sulfúrico al 60% en peso/peso (20 volúmenes) y ácido acético glacial (15 volúmenes) durante
15 5 horas. El ácido difenileter-2,5,4'-tricarboxílico resultante fue separado por filtración y secado.

B. Preparación de ácido 9-oxoxanteno-2,6-dicarboxílico

Se disolvió ácido difenileter-2,5,4'-tricarboxílico en ácido sulfúrico concentrado (15 volúmenes) y se dejó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y dió ácido 9-oxoxanteno-
20 -2,6-dicarboxílico, el cual, por recristalización con dimetilformamida y éter, y por secado, tenía un punto de fusión por encima de 400°C.

25

9.10.72

406458

14 06



Ejemplo 13 - ácido xantona-2,6-dicarboxílico

Se calentó a presión 2,6-dimetil-xantona (0,9 g) (obtenida según Köbrich (Annalen, 1963, 664, p. 96)) con dicromato sódico (3,6 g) y agua (55 ml) a 240-250°C durante 23 horas. La mezcla resultante fue filtrada, y el material sólido fue sometido a extracción a fondo con agua caliente. Los filtrados combinados, calentados a ebullición y acidificados con ácido clorhídrico diluido, dieron por enfriamiento lento un precipitado fino de ácido xantona-2,6-dicarboxílico (sinónimo: ácido 9-oxoxanteno-2,6-dicarboxílico). p.f. >400°C.

Ejemplo 14 - 9-oxoxanteno-2,6-dicarboxilato disódico

Se disolvió ácido 9-oxoxanteno-2,6-dicarboxílico en dimetilformamida, y se neutralizó con una solución normal de metóxido sódico en metanol (2 equivalentes). Por adición de más metanol se obtuvo un precipitado de 9-oxoxanteno-2,6-dicarboxilato disódico. Este cristalizó con 3 moléculas de agua de cristalización por molécula de 9-oxoxanteno-2,6-carboxilato disódico, y fue soluble en agua.

Ejemplo 15 - xantona-2,6-dicarboxilato de dietilo

Se trató a reflujo ácido xantona-2,6-dicarboxílico en etanol (50 volúmenes) que contenía ácido sulfúrico concentrado (10 volúmenes), durante 3 días.

406458



Luego se vertió la solución sobre hielo y se hizo justamente alcalina con carbonato sódico. El xantona-2,6-dicarboxilato de dietilo así obtenido fue separado por filtración. Tras cristalización con etanol acuoso fundió a 156-158°C.

Ejemplo 16 - fluorenona-2-carboxamida

Se añadió en una porción cloruro de fluorenona-2-carbonilo (2,5 g) a amoníaco 0,880 (25 ml) rápidamente agitado. Se continuó la agitación durante 3 horas a temperatura ambiente, y luego durante 5 horas a 50°C. El sólido fue filtrado, lavado con agua, secado y recristalizado con una mezcla de dimetilformamida y etanol, dando cristales amarillo oscuro de fluorenona-2-carboxamida, p.f. 252-254°C.

Ejemplo 17 - xantona-2-carboxilato de metilo

Se trató ácido xantona-2-carboxílico (12 g) con metanol seco (30 ml) y ácido sulfúrico (2,5 ml), y la mezcla fue calentada a reflujo durante 20 horas, y luego la mayoría del metanol fue eliminada bajo presión reducida. El residuo fue repartido entre agua y diclorometano, la capa orgánica fue lavada con agua y con bicarbonato sódico acuoso, fue secada sobre sulfato sódico anhidro y evaporada bajo presión reducida. El sólido residual fue recristalizado con benceno, dando xantona-2-carboxilato de metilo, p.f. 209-210°C.



406458

Ejemplo 18 - ácido 7-cloro-fluorenona-2-carboxílico

Se trató 2-acetil-7-clorofluoreno (4 g) disu-
te en ácido acético (40 ml), a 60°C, con dicromato só-
dico (25 g) en porciones de aprox. 5 g. La mezcla fue
5 tratada a reflujo durante 5 horas, enfriada y vertida
en agua fría (1 l). El sólido precipitado fue filtrado,
lavado bien con agua y agitado a temperatura ambiente
con una solución al 10% (50 ml) de amoníaco 0,880 en
agua. La mezcla fue filtrada y el sólido fue extraído
10 de nuevo con una solución al 2% (50 ml) de amoníaco
0,880 en agua. La acidificación de los extractos amo-
niacales combinados con ácido sulfúrico dió ácido 7-
-cloro-fluorenona-2-carboxílico, p.f. > 300°C.

Ejemplo 19 - ácido 7-bromo-fluorenona-2-carboxílico

15 Se trató 2-acetil-7-bromofluoreno (4 g) en
ácido acético caliente (40 ml), en porciones, durante
45 minutos, con dicromato sódico (25 g), y luego con
anhidrido acético (7,5 ml). La mezcla fue calentada a
reflujo durante 5 horas, y luego fue elaborada como
20 se describe en el ejemplo anterior, dando ácido 7-bro-
mo-fluorenona-2-carboxílico, p.f. > 300°C.

Ejemplo 20 - ácido 7-ciano-fluorenona-2-carboxílico

Una mezcla de 2-acetil-7-bromofluoreno
(13,2 g) y cianuro cuproso (8,2 g) en quinoleína (40
25 ml) fue calentada a reflujo durante 40 minutos, en-

406458



friada a 100°C y vertida en una mezcla de amoníaco acuoso diluido y diclorometano helados. La capa orgánica fue separada, filtrada para eliminar un sólido amarillo, lavada con ácido clorhídrico N, secada sobre sulfato sódico y evaporada. El sólido residual fue recristalizado con etanol que contenía una pequeña cantidad de dimetilformamida, dando 2-acetil-7-cianofluoreno, p.f. 182-186°C.

Se añadió 2-acetil-7-cianofluoreno (2,33 g) a hipoclorito sódico acuoso al 5% (160 ml) que contenía hidróxido sódico (400 mg) y cloroforme (5 ml), y la mezcla fue agitada a 70-80°C durante siete horas, y luego fue enfriada y filtrada. El precipitado fue separado, digerido con agua caliente (200 ml) y filtrado en caliente, dando una solución que fue acidificada con ácido clorhídrico. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua caliente y secado bajo vacío, dando ácido 7-cianofluorenona-2-carboxílico, p.f. > 300°C.

Ejemplo 21 - ácido 7-etil-fluorenona-2-carboxílico

Se añadió gota a gota anhídrido acético (2,67 g) en dicloroetano (10 ml) a una suspensión agitada enfriada (0°C) de cloruro de aluminio (6,95 g) en dicloroetano (20 ml). Se continuaron el enfriamiento y la agitación durante la adición gota a gota de una solución de 2-etilfluoreno (4,61 g) en dicloroeta



406458

no (50 ml). La mezcla fue agitada durante una hora a temperatura ambiente, y luego descompuesta por adición gota a gota de ácido clorhídrico 2N (40 ml) a la solución enfriada. La capa orgánica fue separada, lavada con agua y con bicarbonato sódico acuoso, secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado con petróleo ligero (aprox. 250 ml, p.eb. 60-80°C), dando 2-acetil-7-etilfluoreno, p.f. 120-122°C.

5

10 Se preparó una solución de hipobromito sódico por adición gota a gota de bromo (27,5 g, 9,4 ml) a una solución enfriada (0°C) y agitada de hidróxido sódico (17,2 g) en agua (600 ml). Se añadió 2-acetil-7-etilfluoreno (6,74 g) con agitación, y la mezcla

15 agitada fue calentada a 70°C, mantenida a esta temperatura durante 5 horas, y dejada reposar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue calentado a 60°C y tratado con acetato sódico (300 g). La sal sódica así precipitada fue

20 filtrada, disuelta en un mínimo de agua caliente y convertida en el ácido libre con ácido clorhídrico. El producto fue filtrado, lavado bien con agua y secado bajo vacío, dando ácido 7-etilfluorenona-2-carboxílico pure p.f. > 300°C, homogéneo por cromatografía

25 en capa delgada.

406458



Ejemplo 22 - ácido 7-butil-fluorenona-2-carboxílico

Se trató a reflujo durante una hora, con agi-
tación, una mezcla de 2-butilfluoreno (11,3 g), hi-
dróxido potásico en polvo (4,16 g) e hidrato de hidra-
zina al 100% (9 ml) en etilenglicol (104 ml). La mez-
5 cla fue destilada después lentamente hasta que el pun-
to de ebullición llegó a 185°C, y luego fue calentada
a reflujo durante 3 horas. La mezcla enfriada fue tra-
tada con agua (aprox. 300 ml) y el producto fue aisla-
do con éter de la manera usual. La recristalización
10 con metanol dió 2-butilfluoreno, p.f. 65-66,5°C.

Se acetiló 2-butilfluoreno (6,1 g) exacta-
mente como se ha descrito para el 2-etilfluoreno en el
precedente ejemplo 21, usando anhídrido acético (3,08 g)
15 y cloruro de aluminio (8,66 g) en dicloroetano. El
producto fue recristalizado con petróleo ligero, dando
2-acetil-7-butilfluoreno, p.f. 102-104,5°C. Este pro-
ducto (1,98 g) fue oxidado con hipobromito sódico a
partir de 7,23 g de bromo y 4,52 de hidróxido sódico
20 en 160 ml de agua) exactamente como se ha describe pa-
ra el 2-acetil-7-etilfluoreno en el precedente ejemplo.
El ácido 7-butilfluorenona-2-carboxílico así aislado
tenía un p.f. > 300°C, y era homogéneo por cromatogra-
fía en capa delgada.

25 Ejemplo 23 - ácido xantona-1,7-dicarboxílico

406458 140



El xantona-1,7-dicarbonitrilo preparado a partir de 1,7-diamino-xantona por reacción de Sandmeyer fue hidrolizado por tratamiento a reflujo durante 24 horas con una mezcla de ácido sulfúrico acuoso al 60% (25 partes) y ácido acético glacial (10 partes). El sólido que se separó por enfriamiento cristalizó con sulfóxido de dimetilo, por adición de etanol, dando ácido xantona-1,7-dicarbexílico, p.f. 355-360°C.

Ejemplo 24 - ácido acridona-2,6-dicarbexílico

10 Se calentó 2,6-dimetilacridona, preparada por ciclación de ácido 4',5'-dimetildifenilamino-2-carbexílico, a 200-250°C, con una solución acuosa de dicromato sódico dihidratado (3 moles) en un autoclave, durante 17 horas. Tras enfriar durante la noche, el contenido del autoclave fue lavado con agua caliente en un vaso, filtrado en caliente, y el óxido de cromo residual fue lavado a fondo con agua caliente. El filtrado alcalino y los lavados fueron combinados, evaporados hasta pequeño volumen y acidificados con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla fue centrifugada para recuperar el precipitado fino, y la torta de sólido resultante fue secada y disuelta en sulfóxido de dimetilo. Por adición de etanol a la solución filtrada, se obtuvo ácido acridona-2,6-dicarbexílico como sólido naranja que se descompuso por encima de

15

20

25

406458¹⁴ 001



460°C.

Ejemplo 25 - ácido 1-metilacridona-2,7-dicarboxílico

Se calentó a reflujo a 190°C 10-metilacri-
dena-2,7-dicarbonitrilo, preparado a partir de 2,7-
5 diamino-N-metilacridona por reacción de Sandmeyer,
con ácido sulfúrico acuoso al 60% en peso/peso (25 par-
tes), con agitación mecánica, durante 24 horas. El só-
lido amarillo que se separó por enfriamiento fue fil-
trado, lavado, secado y cristalizado con sulfóxido de
10 dimetilo, con adición de etanol, dando ácido 10-meti-
lacridona-2,7-dicarboxílico, que se descompuso a
465°C tras sinterizar a 450°C.

Ejemplo 26 - antraquinona-2,6-dicarboxilato dipotásico

Se disolvió ácido antraquinona-2,6-dicarbo-
15 xílico (1,00 g) en la mínima cantidad de agua (20 ml),
que contenía un equivalente de bicarbonato potásico
(0,68 g), a ebullición. La solución fue filtrada aún
caliente y se la dejó cristalizar. El producto que se
separó fue separado por filtración, secado a 100°C y
20 analizado para determinar el dihidrato. Análisis : re-
querido, carbono 47,06, hidrógeno 2,47%; hallado, car-
bono 47,09, hidrógeno 2,48%.

Ejemplo 27 - N,N-dietilfluorenona-2-carboxamida

Una mezcla de cloruro de fluorenona-2-carbo-
25 nilo (2,4 g) y dietilamina (1,5 g) en benceno seco

406458



(50 ml) fue calentada a reflujo durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla, y el sólido fue filtrado, lavado con benceno, luego con agua, y secado bajo vacío. La recristalización con etanol dió N,N-dietilfluorena-2-carboxamida, p.f. 90-92°C.

Ejemplo 28 - fluorena-2,7-dicarboxilato de dibutile

Una suspensión de ácido fluorena-2,7-dicarboxílico (6,0 g) en n-butanol seco (200 ml) con ácido sulfúrico (2 ml) fue agitada y calentada a reflujo. Tras 4 horas todo el sólido se había disuelto, y se continuó el reflujo durante otras 2 horas, y luego se dejó enfriar la solución. El producto cristalino fue separado por filtración, lavado con n-butanol, luego lavado bien con agua y secado bajo vacío, dando fluorena-2,7-dicarboxilato de dibutile puro, p.f. 99,5-100,5°C.

Ejemplo 29 - sal sódica del ácido 7-butoxicarbonil-fluorena-2-carboxílico

Se añadió fluorena-2,7-dicarboxilato de dibutile (3,8 g) a una solución a reflujo agitada de hidróxido sódico (400 mg) en n-butanol seco (75 ml). Se continuaron la agitación y el reflujo durante 10 minutos, y se dejó enfriar la mezcla. El producto cristalino fue filtrado, lavado con n-butanol y secado bajo vacío. El sólido fue molido con agua (10 ml) y la

406458

14 OCT. 1972



pasta fue filtrada; este procedimiento fue repetido y el sólido fue lavado con un poco de agua con hielo y secado, dando sal sódica del ácido 7-butoxicarbonil-fluorenona-2-carboxílico monohidratada pura, p.f.

5 > 300°C.

Ejemplo 30 - ácido 7-butoxicarbonil-fluorenona-2-carboxílico

Una porción (1,2 g) de la sal sódica del Ejemplo 29 fue disuelta en agua caliente (40 ml), y la solución fue enfriada rápidamente a 20°C y tratada con ácido clorhídrico 2N (2 ml). El sólido precipitado fue filtrado, lavado bien con agua y secado bajo vacío, dando ácido 7-butoxicarbonil fluorenona-2-carboxílico, p.f. 248-250°C.

15 Ejemplos 31-33

De la manera descrita en los ejemplos 28, 29 y 30 se prepararon los correspondientes ésteres n-propílicos:

Ejemplo 31: fluorenona-2,7-dicarboxilato de dipropilo, p.f. 146,5-148°C.

Ejemplo 32: sal sódica del ácido 7-propoxicarbonil-fluorenona-2-carboxílico monohidratada, p.f. > 300°C.

Ejemplo 33: ácido 7-propoxicarbonil-fluorenona-2-carboxílico, p.f. 250-252°C.

25

9.10.72

406458



Ejemplo 34 - Fluorenona-2,7-dicarboxilato de dihexilo

Una suspensión de ácido fluorenona-2,7-dicarboxílico (5,0 g) en n-hexanol (200 ml) que contienen ácido sulfúrico (2 ml) fue calentada a reflujo durante 18 horas. La solución oscura resultante fue lavada con agua (5 veces con 75 ml) y el sólido que se separó durante este lavado fue filtrado, lavado con un poco de n-hexanol y secado en vacío. Este producto era fluorenona-2,7-dicarboxilato de dihexilo, p. de f. : 89-90°C; se obtuvo una cantidad adicional evaporando las aguas madres hasta un volumen bajo a presión reducida y permitiendo que cristalice a 0°C.

Ejemplo 35 - Sal sódica del ácido 7-hexiloxifluorena-2-carboxílico

Fluorenona-2,7-dicarboxilato de dihexilo (2,18 g) fueron añadidos a una solución caliente de hidróxido sódico (200 mg) en n-hexanol (35 ml) y la mezcla fue agitada y calentada a reflujo durante 5 minutos y luego se le permitió enfriar a 0°C. El sólido resultante fue separado por filtración, lavado con un poco de n-hexanol, secado en vacío y luego fue triturado con agua (10 ml). La pasta resultante fue filtrada y el sólido amarillo fue lavado con un poco de agua y secado en vacío proporcionando la sal sódica monohidratada del ácido 7-hexiloxicarbonil-fluorenona-2-car

406458



boxílico, p. de f. : superior a 300°C.

Ejemplo 36 - Sal de bis-etanolamina del ácido fluorena-
na-2,7-dicarboxílico

Acido fluorenona-2,7-dicarboxílico (2,68 g)
5 fue suspendido en agua (10 ml) y tratados con etano-
lamina (1,22 g). La mezcla fue calentada suavemente
y agitada hasta que se hubo disuelto todo el sólido.
La solución fue tratada con etanol (100 ml), enfriada
y filtrada para separar una pequeña cantidad de sólido.
10 El filtrado fue evaporado bajo presión reducida.
El residuo fue disuelto en agua (2 a 3 ml) y tratado
con etanol (100 ml). La solución fue enfriada a 0°C
durante 1 hora. El sólido cristalino amarillo resultan-
te fue filtrado, lavado con alcohol y secado en vacío,
15 proporcionando la sal de bis-etanolamina del ácido
fluorenona-2,7-dicarboxílico, que descomponía lenta-
mente por encima de 145°C.

Ejemplo 37 - Sal de bis-etanolamina del ácido antraqui-
nona-2,6-dicarboxílico

20 Acido antraquinona-2,6-dicarboxílico (2,96 g)
fueron suspendidos en metanol (50 ml). Se añadió eta-
nolamina (1,36 g) y la mezcla fue hervida durante 30
minutos. Al enfriar el sólido amarillo pálido fue se-
parado por filtración, lavado con metanol, secado a
25 temperatura ambiente en vacío, y analizado en cuanto

606458



a su contenido de sal de bis-etanolamina.

Análisis:

Requerido (para $C_{20}H_{22}N_2O_8$): carbono 57,41; hidrógeno; y nitrógeno 6,70.

5 Encentrado: carbono 57,48; hidrógeno 5,33; y nitrógeno 6,70.

Ejemplo A - Polvo de aerosol

	Fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico (micronizado)	2,0 g
10	Span 85 (marca registrada de trioleato de sorbitán)	40,0 mg
	Sacarina sódica (micronizada)	20,0 mg
	Mentol	20,0 mg
	Arcten 11 (marca registrada)	45,0 g
15	Arcten 12 (marca registrada) hasta	100,0 ml

La sal carboxilato disódico fue micronizada en un melino Cox de energía fluída, de 76 mm, usando una presión de aire de aproximadamente $7 \cdot 10^5$ Newton/metro², a un caudal de alimentación de aproximadamente 20 60 g de la sal per hora. En el polvo micronizado resultante, el 93% en peso de las partículas tenía un diámetro no menor que 2μ , y el 98% en número de las partículas tenía un diámetro no mayor que 7μ .

25 El Span 85 y el mentol fueron disueltos en Arcten 11 (marca registrada) y enfriados hasta aproxi

406458

14 OCT



madamente 10°C. La sal carboxilato disódico micronizada y la sacarina sódica micronizada fueron dispersadas en la solución enfriada, y la suspensión resultante fue enfriada hasta aproximadamente -40°C. Luego se
5 añadió el Arcten 12, enfriado hasta -40°C, y la suspensión resultante fue agitada con enfriamiento.

Con la suspensión se rellenaron recipientes de aluminio adecuados, de 10 ml, cada uno de los cuales fue cerrado con una válvula de dosis medida de
10 100 μ l.

La composición proporciona 2 μ g de la sal carboxilato disódico en cada una de las dosis de 100 μ l.

Ejemplo B - Gotas nasales

15	Fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico	0,5 g
	Clorbutel	0,5 g
	Cloruro sódico	0,5 g
	Agua destilada, hasta	100,0 ml

Los ingredientes fueron disueltos juntos en agua destilada (95 ml) a temperatura ambiente. La
20 solución se llevó al volumen con el resto del agua destilada, y se aclaró por paso a través de un filtro de vidrio sinterizado, porosidad nº 4.

Ejemplo C - Gotas nasales

25	Acido fluorenona-2,7-dicarboxílico (polvo micronizado)	0,5 g
----	--	-------

406458



Hypromellose 50	0,6 g
Clorbutol	0,5 g
Cloruro sódico	0,5 g
Agua destilada, hasta	100,0 ml

- 5 Se disolvió clorbutol en agua destilada (30 ml) a 75°C. Se añadió Hypromellose y se dispersó. Se añadió una solución helada de cloruro sódico en agua destilada (60 ml), y la mezcla fue agitada hasta que se disolvió completamente el Hypromellose. Se añadió el ácido de fluorenona, y se dispersó concienzudamente, y la mezcla se diluyó hasta el volumen.

Ejemplo D - Gotas oculares

	Fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico	0,20 g
	Cloruro sódico	0,83 g
15	Hidroxibenzoato de metilo	0,06 g
	Hidroxibenzoato de propilo	0,04 g
	Agua destilada, hasta	100,00 ml

- Se disolvieron hidroxibenzoato de metilo y propilo en agua destilada (70 ml) a 75°C. Se añadió cloruro sódico y se disolvió, y se dejó enfriar la solución. Se añadió y disolvió la sal disódica, y la solución final fue llevada hasta el volumen y esterilizada por filtración.

Ejemplo E - Cápsulas de polvo

- 25 Fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico

406458



(polvo de 0,5 a 7,0 μ) 4,0 mg
 Lactosa (polvo de 30-90 μ) 46,0 mg

Los polvos fueron mezclados hasta homogeneidad y se llenaron con ellos unas cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado, 50 mg per cápsula, para uso en un dispositivo de inhalación de polvo, tal como el tipo descrito en la patente británica nº 1.182.779.

Ejemplo F - Loción para uso tópico

	Fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico	1,5 g
10	Monolaurate de sorbitán	0,6 g
	Polysorbate 20	0,6 g
	Alcohol cetoestearílico	1,2 g
	Glicerina	6,0 g
	Hidroxibenzoato de metilo, hasta	0,2 g

15 A una solución de hidroxibenzoato de metilo y glicerina en agua destilada (70 ml), a 75°C, se añadió una mezcla de monolaurate de sorbitán, Polysorbate 20 y alcohol cetoestearílico, a la misma temperatura. La emulsión resultante fue homogeneizada usando agitación a alta velocidad, y se la dejó enfriar. Se añadió 20 una solución de la sal disódica en el resto del agua destilada, y se agitó la totalidad.

Ejemplo G - Solución para inyección

	Fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico	10,0 mg
25	Agua para inyección, hasta	1,0 ml

406458

14 00



La sal disódica fue disuelta en la mitad del agua para inyección. Se añadió el resto del agua destilada, y la solución fue esterilizada por filtración. Con la solución estéril se relleno una ampolla bajo condiciones asépticas.

Ejemplo H - Polvo de aerosol

	Fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico	400 mg
	Trioleato de sorbitán	200 mg
	Triclorodifluorometano	4,5 g
10	Diclorodifluorometano, hasta	10,0 ml

Se disolvió trioleato de sorbitán en triclorodifluorometano. Se añadió sal disódica y se dispersó a fondo. La mezcla fue transferida a un envase adecuado para aerosol, y se inyectó diclorodifluorometano a través del sistema de válvula. La composición proporciona 4 mg de sal disódica en cada dosis de 100 μ l.

Ejemplo I - Polvo de aerosol

	Acido fluorenona-2,7-dicarboxílico (polvo de 0,5-7 μ)	500 mg
20	Trioleato de sorbitán	100 mg
	Sacarina (polvo de 6-10 μ)	5 mg
	Metanol	2 mg
	Sulfato sódico (polvo de 2-6 μ)	50 mg
	Triclorodifluorometano	4,5 g
25	Diclorodifluorometano, hasta	10,0 ml

406458



Se disolvieron trioleato de sorbitán y metanol en triclorofluoremetano. Se añadieron y dispersaron ácido, sacarina y sulfato sódico. La suspensión fue transferida a un envase adecuado para aerosol. Se
5 inyectó diclorodifluoremetano a través del sistema de válvula. La composición proporciona 5 mg de ácido en cada dosis de 100 μ l.

Ejemplo J - Pastilla

10	Sal disódica del ácido fluorenona-2,7- -dicarboxílico	50 mg
	Mannita	400 mg
	Dextrosa monohidratada	400 mg
	Estearato de magnesio	20 mg

15 Granulado con una solución de polivinilpirrolidona;
5% en alcohol al 25%.

Una mezcla de la sal disódica, mannita y dextrosa monohidratada fue granulada con polivinilpirrolidona en alcohol, y se secaron los gránulos. Se cribó
20 sobre ellos estearato de magnesio, y la mezcla fue comprimida para producir pastillas de la forma deseada.

Ejemplo K - Composiciones farmacéuticas

Se prepararon composiciones farmacéuticas de fluorenona-2,7-dicarboxilato de dimetilo, a partir de
25 los mismos ingredientes de vehículo y de manera similar



406458

a la descrita en los ejemplos C e I.

Ejemplo L - Composiciones farmacéuticas

Se prepararon composiciones farmacéuticas de ácido antraquinona-2,6-dicarboxílico, a partir de los mismos ingredientes de vehículo y de manera similar a la descrita en los ejemplos C e I.

Ejemplo M - Composiciones farmacéuticas

Se prepararon composiciones farmacéuticas de manera similar a las antes descritas, pero con diferentes ingredientes activos, como sigue:

- i) Composiciones farmacéuticas en las que el ingrediente activo comprendía ácido xantona-2,6-dicarboxílico fueron preparadas de manera similar a las descritas en los ejemplos C e I;
- ii) Composiciones farmacéuticas en las que el ingrediente activo comprendía xantona-2,6-dicarboxilato disódico fueron preparadas de manera similar a las descritas en los ejemplos A, B, D, E, F, G, H y J; y
- iii) Composiciones farmacéuticas en las que el ingrediente activo comprendía xantona-2,6-dicarboxilato de dietilo fueron preparadas de manera similar a las descritas en los ejemplos C e I.

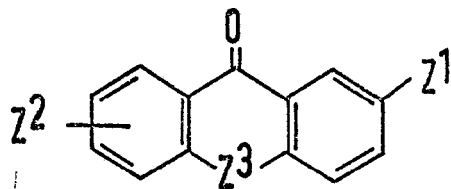
25

9.10.72

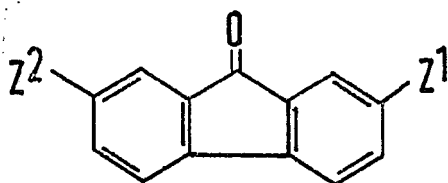


14 OCT.

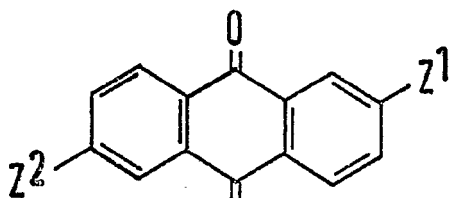
406458



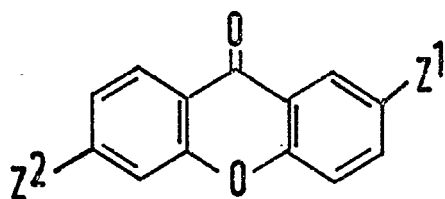
I



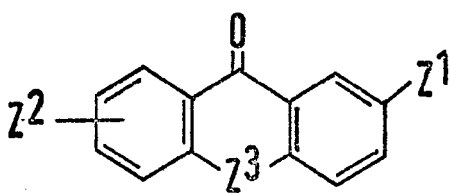
II



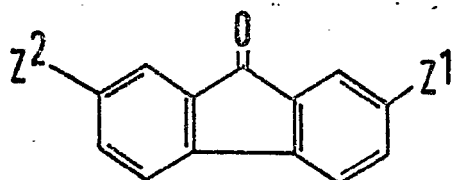
III



IV



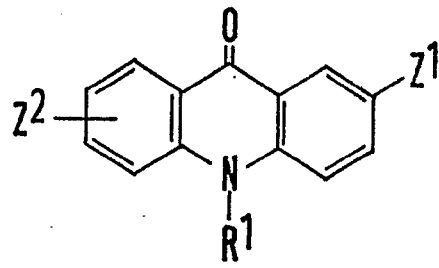
V



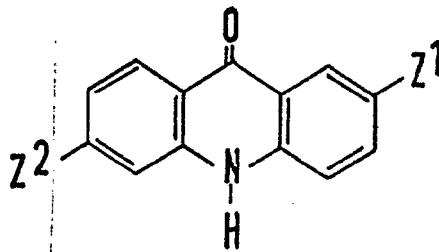
VI

74 OCT 1972
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

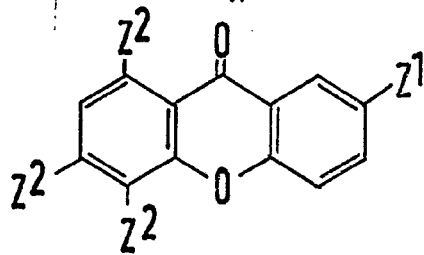
406458



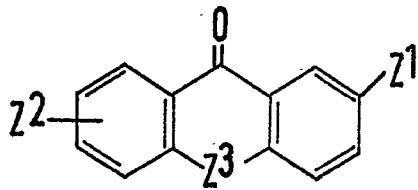
VII



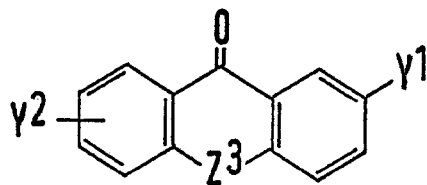
VIII



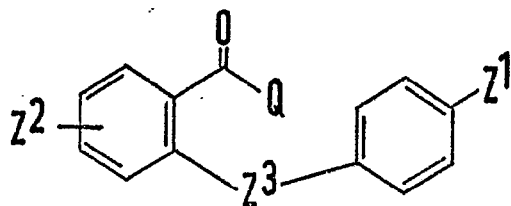
IX



X

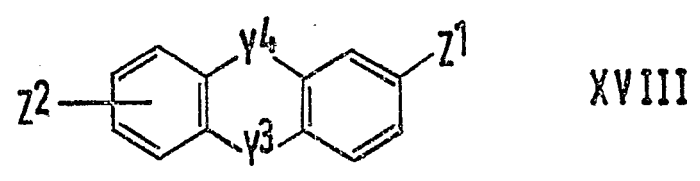
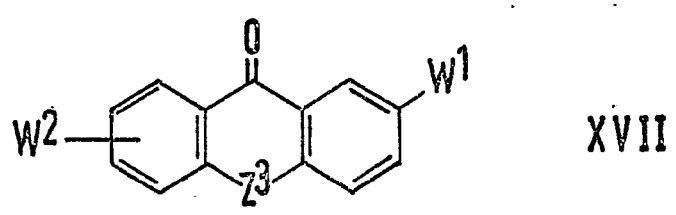
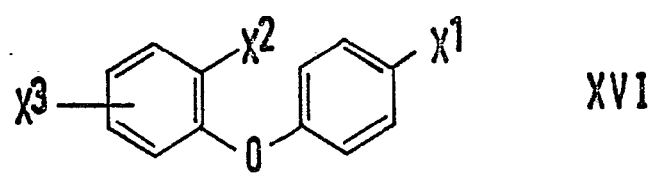
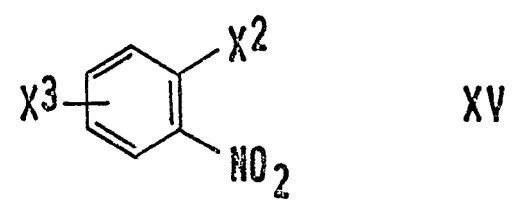
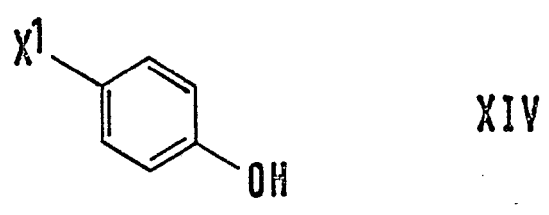
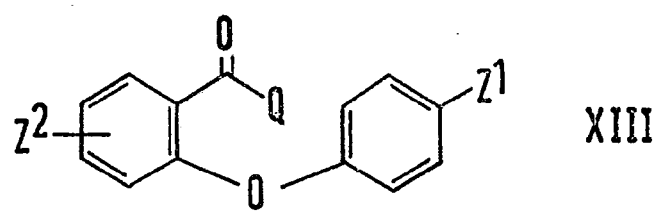


XI



XII

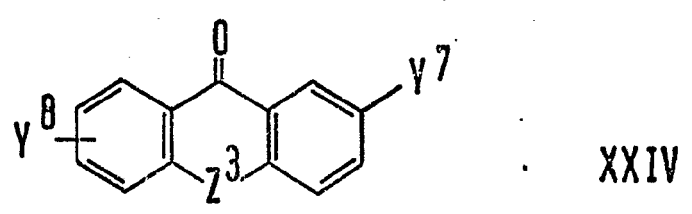
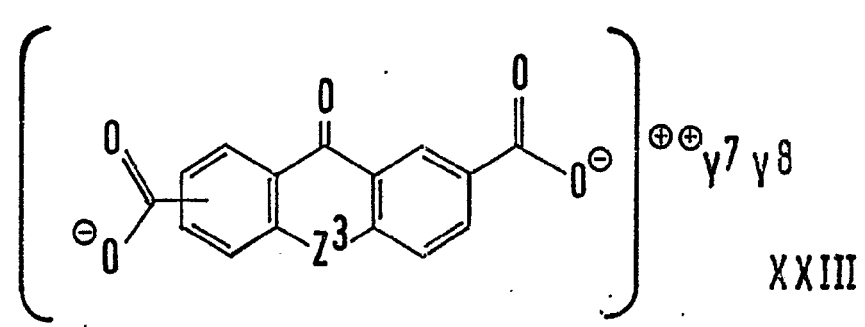
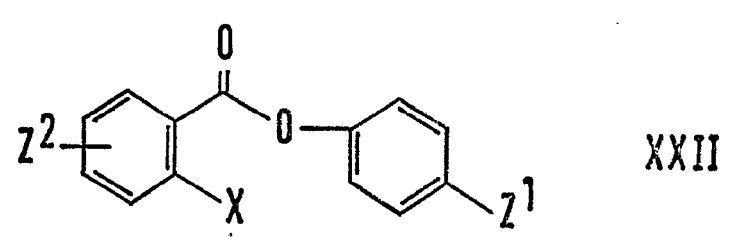
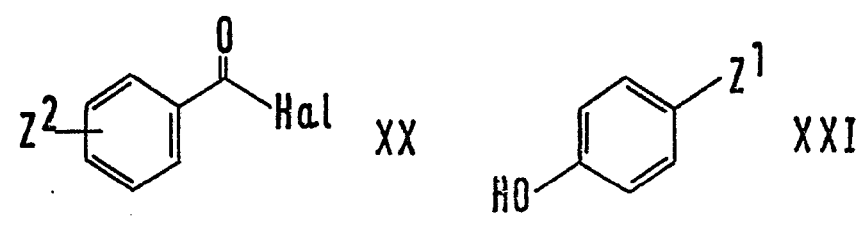
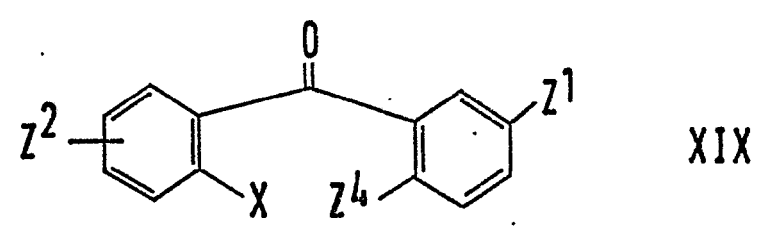
406458



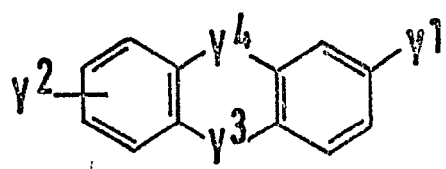
25 1880



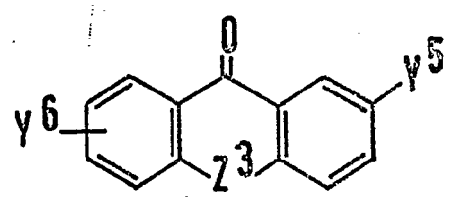
406458



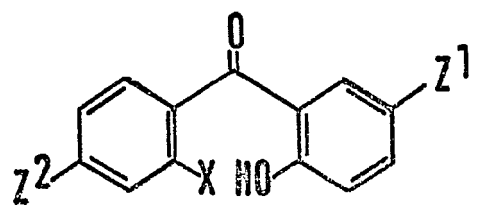
406458



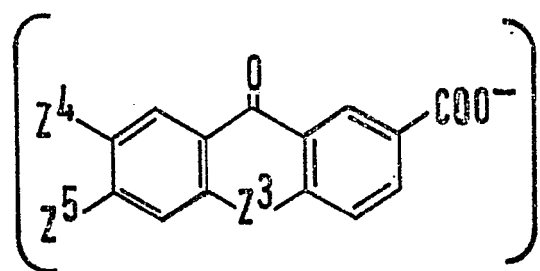
XXV



XXVI

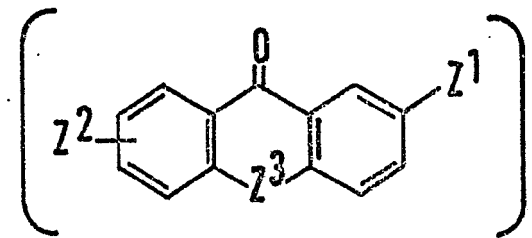


XXVII



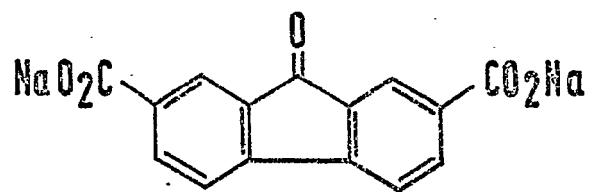
$[M^{n+}]_m$

XXVIII



$[M^{n+}]_m$

XXIX



XXX



14 OCT. 1972

406458

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 8 de Septiembre de 1.971, bajo el Número 41852/71, 24 de Febrero de 1.972, N^os. 8608/72, 8609/72 y 8610/72, 29 de Marzo de 1.972, N^o 14909/72, 1 de Agosto de 1.972, N^o 35818/72 y 29 de Agosto de 1.972, N^o 40.079/72, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

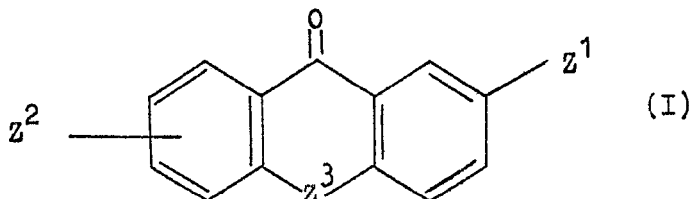
1.- Método para preparar una composición farmacéutica adecuada para uso en el tratamiento de estas alérgicas de mamíferos, que comprende un compuesto tricíclico de fórmula I

9.10.72

- 93 -

Rey

406458



10 donde Z^1 es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato farmacéuticamente aceptable, un grupo carboxilato de alcoholo donde el resto de alcoholo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo carboxamido opcionalmente sustituido en N con alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; Z^3 representa un enlace o es un grupo carbonilo, un átomo de oxígeno o un grupo NR^1 , donde

15 R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y Z^2 es un sustituyente y tiene el mismo significado que Z^1 , o es un átomo de hidrógeno, o bien, cuando Z^3 es un enlace o es un grupo NR^1 según se ha definido antes, Z^2 es un grupo nitro,

20 un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo acilo, un grupo alcoholo o un grupo alcoxi, donde el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo y alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono, caracterizado dicho método porque: a) se oxida con un agente de

25 oxidación apropiado un compuesto de fórmula XXV

9.10.72

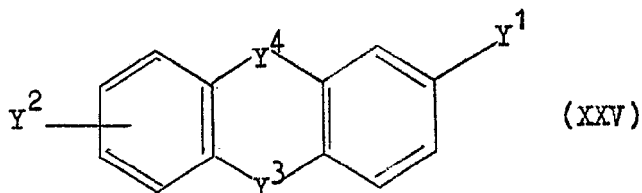
- 94 -

Asy

406458

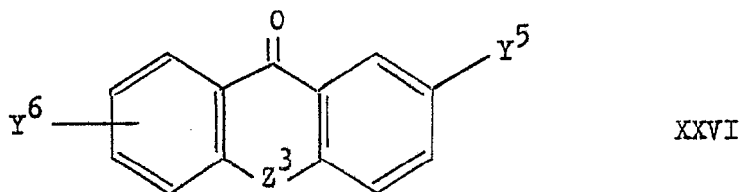


5



donde Y^1 es un grupo alcoholo, un grupo acilo, un grupo carboxilo o un grupo Z^1 según se ha definido antes; Y^3 es un grupo Z^3 según se ha definido antes o un grupo metileno, e Y^4 es un grupo metileno o un grupo carbonilo; o bien Y^4 e Y^3 son iguales o diferentes y cada uno se elige de entre CH y CR, donde R es alcoholo inferior, con tal de que cuando Y^4 es CH Y^3 pueda ser también N; e Y^2 es un grupo alcoholo, un grupo acilo, un grupo carboxilo o un grupo Z^2 según se ha definido antes, con tal de que cuando Y^1 sea igual que Z^1 e Y^2 sea igual que Z^2 , Y^4 no sea un grupo carbonilo; b) se hidroliza un compuesto de fórmula XXVI

20



25

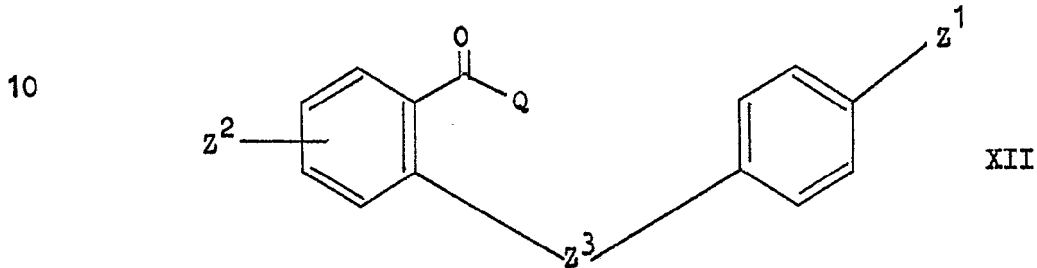
9.10.72

Res

14 00

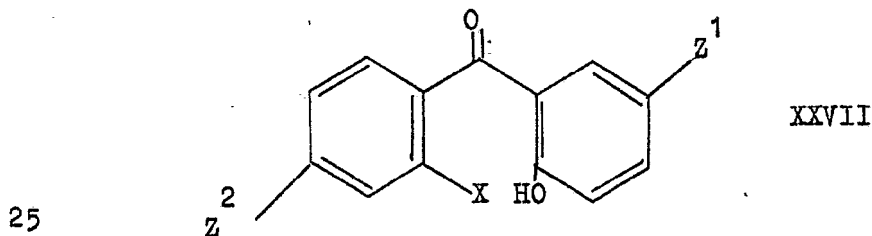
406458

donde Z^3 tiene el mismo significado que antes; Y^5 es un precursor de grupo carboxilo o un grupo carboxilo; e Y^6 es un precursor de grupo carboxilo o un grupo carboxilo, con tal de que Y^5 e Y^6 no sean ambos un grupo carboxilo; con un álcali acuoso o ácido mineral acuoso, opcionalmente en presencia de un ácido orgánico; c) se calienta un compuesto de fórmula IV



15 donde Z^1 y Z^2 tienen cada uno el mismo significado que antes; Z^3 tiene el mismo significado que antes, y Q es un grupo de salida, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis o un ácido protónico; o d) cuando Z^3 es un átomo de oxígeno, se cicliza un compuesto de

20 fórmula XXVII



9.10.72

pe

406458

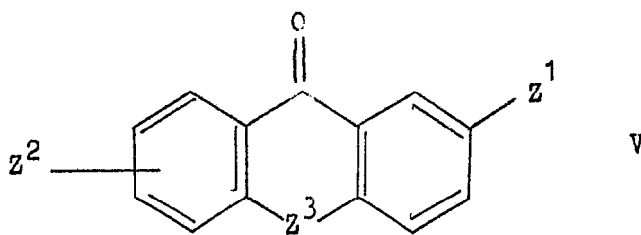
14 OCT 1972



donde Z^1 y Z^2 tienen el mismo significado que antes,
y X es un grupo de salida, por calentamiento; con el
fin de proporcionar un compuesto de fórmula I o una
sal del mismo, y, cuando se requiera una sal, amida o
éster farmacéuticamente aceptables de fórmula I, se
5 convierte opcionalmente el producto de cualquiera de
las anteriores reacciones a la sal, amida o éster far
macéuticamente aceptables correspondientes, según se
ha definido; y se mezcla un compuesto de fórmula I
10 así producido con un vehículo farmacéuticamente acep
table del mismo.

2.- Método según la reivindicación 1, caracte
terizado porque los compuestos tricíclicos son com
puestos de fórmula:

15



20

donde Z^1 es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxila
to, un grupo carboxilato de alcohol que tiene de 1 a
6 átomos de carbono en el resto alcohol, o un grupo
25 carboxamido opcionalmente sustituido en N con alcohol

9.10.72

406458

14 OCT.



que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; Z^3 es oxígeno o un grupo NR^1 , donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y Z^2 es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato, un grupo
5 carboxilato de alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el resto "alcohol", o es un carboxamido opcionalmente sustituido en N con alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o bien, cuando Z^3 es un grupo NR^1 , según se ha definido antes, Z^2 es un átomo
10 de halógeno, grupo ciano, grupo nitro, grupo alcohol, grupo acilo o grupo alcoxi, donde el resto "alcohol" de cada uno de los grupos alcohol, acilo y alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o bien, cuando Z^3 representa un enlace, Z^2 es un grupo ciano, con tal de
15 que cuando Z^3 sea un átomo de oxígeno Z^2 no sea un grupo 7-carboxilo, una sal 7-carboxilato, un 7-carboxilato de alcohol ni un 7-carboxamido opcionalmente sustituido en N con alcohol.

3.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos tricíclicos son compuestos de fórmula

20

25

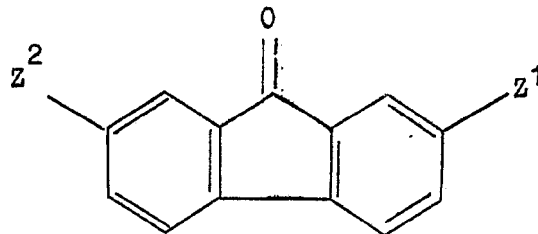
9.10.72

Rey

406458



5

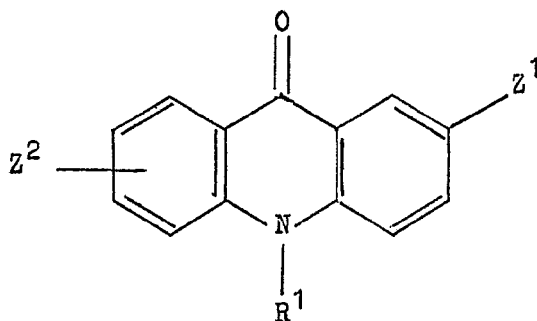


VI

donde Z^1 es un grupo carboxilo o un grupo sal carboxi-
lato, y Z^2 es un átomo de halógeno, un grupo ciano,
10 un grupo alcohilo que tiene de 2 a 4 átomos de car-
bono, o un grupo carboxamido opcionalmente sustituido
en N con alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbo-
no.

4.- Método según la reivindicación 1, caracte-
15 rizado porque los compuestos tricíclicos son compues-
tos de fórmula

20



VII

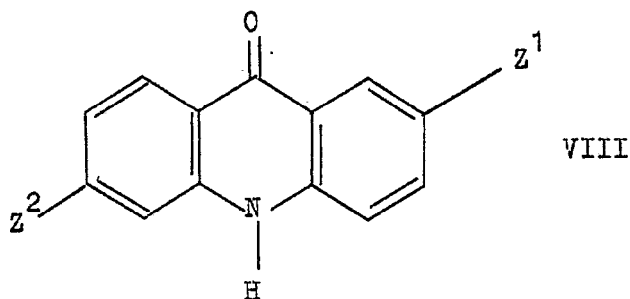
donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo
25 que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Z^1 es un grupo



carboxilo, un grupo sal carboxilato, un grupo carboxi-
lato de alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono
en el resto "alcoholo", o un grupo carboxamido opcio-
nalmente sustituido en N con alcoholo que tiene de 1
5 a 6 átomos de carbono, y Z^2 es hidrógeno o un sustituyente y tiene el mismo significado que Z^1 o es un
grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un
grupo acilo, un grupo alcoholo o un grupo alcoxi, don-
de el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo,
10 alcoholo y alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono,
con tal de que R^1 y Z^2 no sean ambos hidrógeno.

5.- Método según la reivindicación 1, caracte-
rizado porque los compuestos tricíclicos son com-
puestos de fórmula

15



20

donde Z^1 es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxi-
lato, un grupo carboxilato de alcoholo que tiene de
1 a 6 átomos de carbono en el resto alcoholo, o un
25 grupo carboxamido opcionalmente sustituido en N con

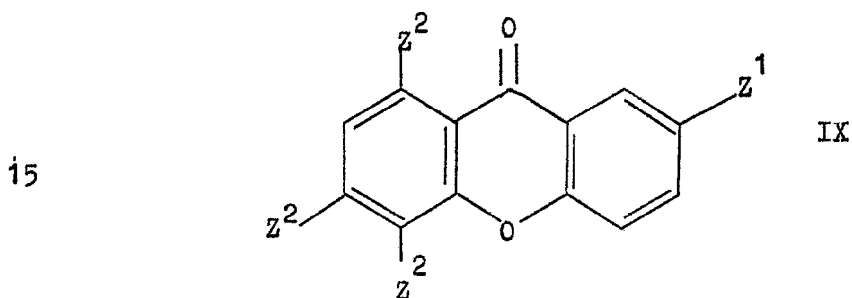
9.10.72

406458



alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y Z^2 tie
ne el mismo significado que Z^1 o es un grupo nitro,
un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo acilo,
un grupo alcoholo o un grupo alcoxi, donde el resto
5 "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo
y alcoxi es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 áto-
mos de carbono.

6.- Método según la reivindicación 1, carac
terizado porque los compuestos tricíclicos son com-
10 puestos de fórmula



donde Z^1 es un sustituyente grupo carboxilo, grupo sal
carboxilato, carboxilato de alcoholo que tiene de 1 a
20 6 átomos de carbono en el resto "alcoholo", o carboxa
mido opcionalmente sustituido en N con alcoholo que
tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y cada grupo Z^2 es
un átomo de hidrógeno o tiene el mismo significado que
 Z^1 , con tal de que solo uno de los grupos Z^2 sea un
25 grupo sustituyente según se ha definido antes.

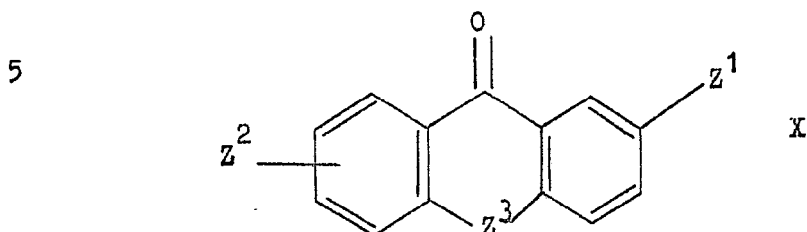
9.10.72

Ry

406458



7.- Método para preparar un compuesto triclí-
clico sólido de fórmula X



10 donde Z^1 es un grupo sal carboxilato de un catión ele-
gido de entre potasio, sodio, calcio, magnesio, amonio
o base orgánica, Z^3 representa un enlace o es un gru-
po carbonilo, un átomo de oxígeno o un grupo NR^1 , don-
de R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que
15 tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y Z^2 es un sustitua-
yente y es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxila-
to de dicho catión, o bien, cuando Z^3 es un enlace o
es un grupo NR^1 , según se ha definido antes, Z^2 es un
grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno o
20 átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alcohilo
o un grupo alcoxi, donde el resto "alcohilo" de cada
uno de los grupos acilo, alcohilo y alcoxi tiene de 1
a 6 átomos de carbono, con tal de que Z^1 y Z^2 no sean
ambos grupos sal carboxilato sódico, ni sean juntos
25 carboxilato cálcico cuando Z^3 es un grupo carbonilo y

9.10.72

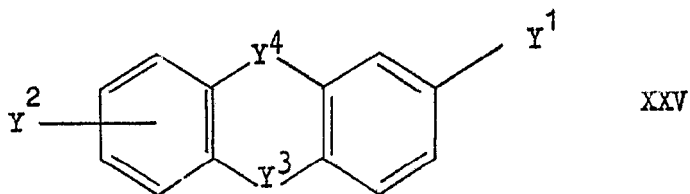
- 102 -

406458

14 0



Z^2 está en posición 6, y que Z^1 no sea un grupo sal
 carboxilato sódico cuando Z^3 representa un enlace y
 Z^2 es metilo en posición 7; caracterizado dicho méto-
 do porque: a) se oxida con un agente de oxidación
 5 apropiado un compuesto de fórmula XXV



donde Y^1 es un grupo alcoholo, un grupo acilo, un gru-
 po carboxilo o un grupo Z^1 según se ha definido antes;
 15 Y^3 es un grupo Z^3 según se ha definido antes, o un gru-
 po metileno, e Y^4 es un grupo metileno o un grupo car-
 bonilo; o bien Y^4 e Y^3 son iguales o diferentes y se
 elige cada uno de entre CH y CR, donde R es alcoholo
 inferior, con tal de que cuando Y^4 sea CH Y^3 también
 20 pueda ser N; e Y^2 es un grupo alcoholo, un grupo acilo,
 un grupo carboxilo o un grupo Z^2 según se ha definido
 antes, con tal de que cuando Y^1 sea igual que Z^1 e Y^2
 sea igual que Z^2 , Y^4 no sea un grupo carbonilo; b) se
 hidroliza un compuesto de fórmula XXVI

25

9.10.72

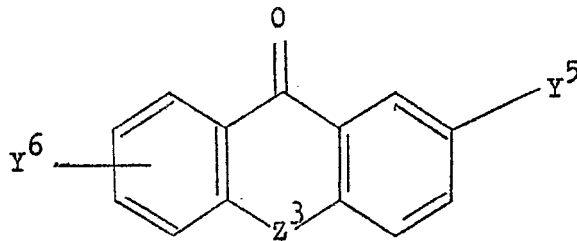
- 103 -

14 00



406458

5

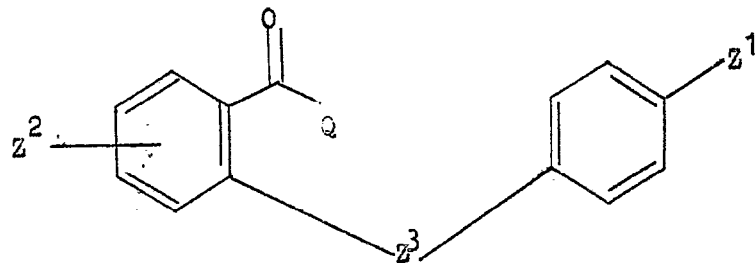


XXVI

donde Z^3 tiene el mismo significado que antes; Y^5 es un precursor de grupo carboxilo o un grupo carboxilo; e Y^6 es un precursor de grupo carboxilo o un grupo carboxilo, con tal de que Y^5 e Y^6 no sean ambos un grupo carboxilo; con un álcali acuoso o ácido mineral acuoso, opcionalmente en presencia de un ácido orgánico;

c) se calienta un compuesto de fórmula XII

15



XII

20

donde Z^1 y Z^2 tienen, cada uno, el mismo significado que antes; Z^3 tiene el mismo significado que antes, y Q es un grupo de salida, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis o un ácido protónico; o bien d)

25

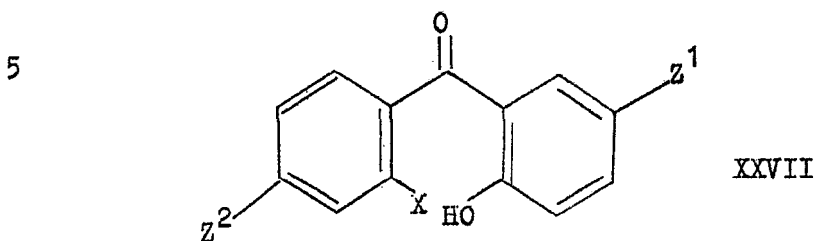
9.10.72

- 104 -

406458

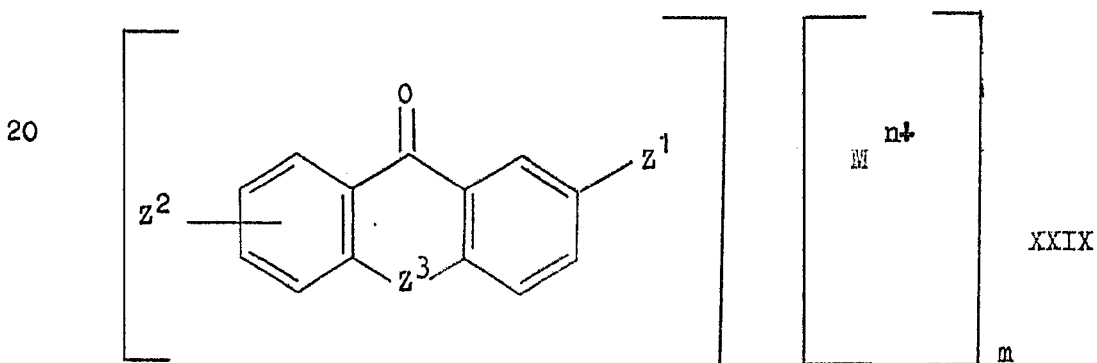


cuando Z^3 es un átomo de oxígeno, se cicliza un compues
to de fórmula XXVII



10 donde Z^1 y Z^2 tienen el mismo significado que antes
y X es un grupo de salida, por calentamiento; y cuando
sea necesario se trata la mezcla de reacción con una
base o sal del catión deseado, y se aísla una sal sól^{ida}
da de fórmula X.

15 8.- Método para preparar un compuesto tricíclico de fórmula XXIX



25

9.10.72

- 105 -

Re

406458 14 cc



donde Z^3 representa un enlace de valencia, o es un grupo carbonilo, un átomo de oxígeno o un grupo NR^1 , donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; Z^1 es un grupo carboxilato; Z^2 es un sustituyente y es un grupo alcoholo, un grupo carboxilato o bien, cuando Z^3 es un enlace o es un grupo NR^1 según se ha definido antes, Z^2 es un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno o hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alcoholo o un grupo alcoxi, donde el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos acilo, alcoholo y alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono; M es un catión elegido de entre sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y una base orgánica, n es 1 ó 2, m es 1 ó 2, y el producto de multiplicación m n es 2 cuando Z^2 es un grupo carboxilato y 1 cuando Z^2 no es un grupo carboxilato, con tal de que M no sea sodio ni calcio cuando Z^2 es 6-carboxilato y Z^3 es un grupo carbonilo, y que M no sea sodio cuando Z^3 es 7-metilo y Z^3 representa un enlace; caracterizado dicho método porque se aísla a partir de una solución en un disolvente polar de una mezcla del anión monocarboxilato o dicarboxilato un compuesto de fórmula XXIX, según se ha definido antes, en forma de sólido.

25

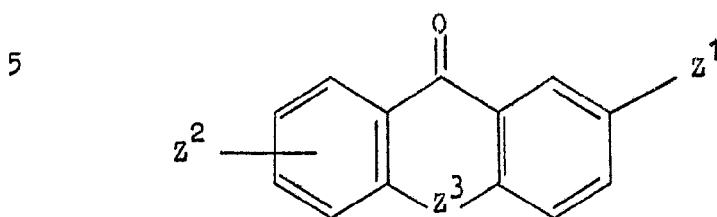
9.- Método según cualquiera de las reivindicaciones

9.10.72

146
406458



caciones 7 y 8, caracterizado porque los compuestos tricíclicos sólidos son compuestos de fórmula



10 donde Z^1 es un grupo sal carboxilato de dicho catión, Z^3 es oxígeno o un grupo NR^1 , donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; y Z^2 es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato de dicho catión, o bien, cuando Z^3 es un grupo NR^1 según se ha definido antes, Z^2 es un átomo de halógeno, un grupo ciano, grupo nitro, grupo alcoholo, grupo acilo, o grupo alcoxi, donde el resto "alcoholo" de cada uno de los grupos alcoholo, acilo y alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o bien, cuando Z^3 representa un enlace, Z^2 es un grupo ciano; con tal de que cuando Z^3 sea un átomo de oxígeno Z^2 no sea un grupo 7-carboxilo o una sal 7-carboxilato.

10.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, caracterizado porque los compuestos tricíclicos sólidos son compuestos de fórmula

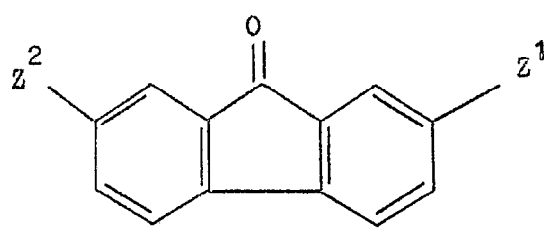
25

129



406458

5

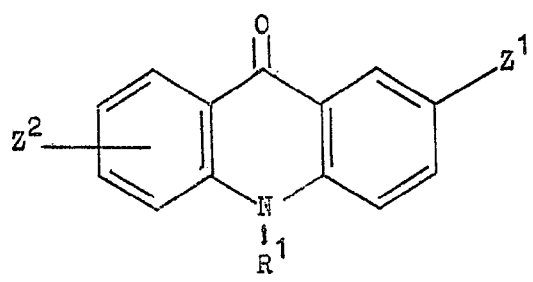


VI

donde Z^1 es un grupo sal carboxilato de dicho catión
 y Z^2 es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un gru-
 10 po alcoholo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, o
 un grupo carboxamido opcionalmente sustituido en N con
 alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

11.- Método según cualquiera de las reivin-
 dicaciones 7 y 8, caracterizado porque los compuestos
 15 tricíclicos sólidos son compuestos de fórmula

20



VII

donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo
 que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, Z^1 es un grupo
 25 sal carboxilato de dicho catión, y Z^2 es hidrógeno o

9.10.72

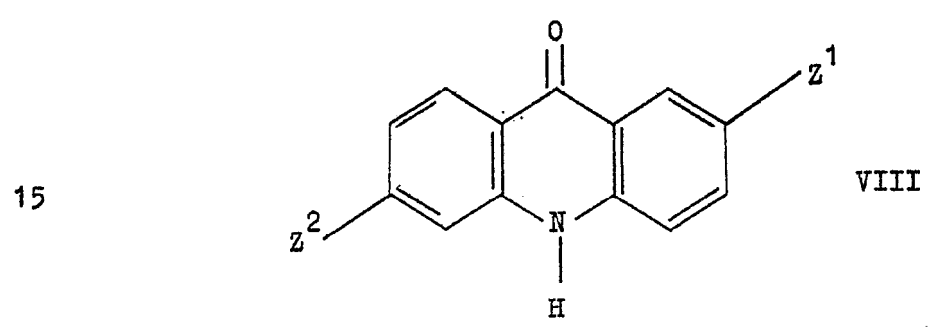
B

14 000 1072

406458

un sustituyente, y tiene el mismo significado que Z^1
o es un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de haló
geno, un grupo acilo, un grupo alcoholo o un grupo al
coxi, donde el resto "alcoholo" de cada uno de los gru
5 pos acilo, alcoholo y alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de
carbono, con tal de que R^1 y Z^2 no sean ambos hidróge
no.

12.- Método según cualquiera de las reivin-
dicaciones 7 y 8, caracterizado porque los compuestos
10 tricíclicos sólidos son compuestos de fórmula



donde Z^1 es un grupo sal carboxilato de dicho catión
y Z^2 tiene el mismo significado que Z^1 o es un grupo
20 nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo
acilo, un grupo alcoxi, donde el resto "alcoholo" de
cada uno de los grupos acilo, alcoholo y alcoxi es
un grupo alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbo-
no.

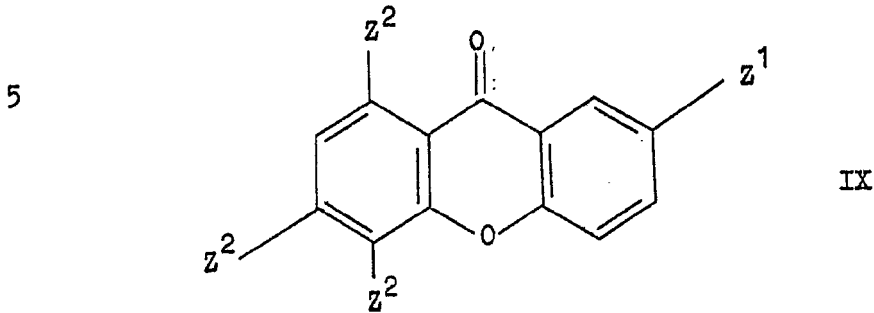
25 13.- Método según cualquiera de las reivin-

9.10.72

Rey

406458

dicaciones 7 y 8, caracterizado porque los compuestos tricíclicos sólidos son compuestos de fórmula



10 donde Z^1 es un sustituyente grupo sal carboxilato de dicho catión, y cada grupo Z^2 es un átomo de hidrógeno o tiene el mismo significado que Z^1 , con tal de que solo uno de los grupos Z^2 sea un grupo sustituyente según ha sido definido antes.

15 14.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 9 a 13, caracterizado porque la reacción se efectúa en fase líquida con calentamiento.

20 15.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1a, 2 a 6, 7a y 9 a 14, caracterizado porque el agente de oxidación es ácido nítrico, una sal dicromato en ácido acético, o trióxido de cromo, opcionalmente con ácido acético o ácido sulfúrico.

25 16.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1a, 2 a 6, 7a y 9 a 14, caracterizado porque cuando ninguno de Z^1 y Z^2 es un grupo alcohol,

Be

406458

26



el agente de oxidación se elige también de entre soluciones acuosas de sales de ácidos hipocloroso e hipobromoso, en presencia de base.

5 17.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1b, 2 a 6, 7b y 9 a 14, caracterizado porque el precursor de grupo carboxilo se elige de entre un grupo ciano, un grupo triclorometilo y un grupo COL^1 , donde L^1 es un grupo de salida.

10 18.- Método según la reivindicación 17, caracterizado porque el grupo de salida es un átomo o grupo nucleófilo.

15 19.- Método según la reivindicación 18, caracterizado porque el grupo nucleófilo se elige de entre un grupo amino opcionalmente sustituido, y un grupo alcoxi.

20.- Método según la reivindicación 18, caracterizado porque el átomo nucleófilo es un átomo de halógeno.

20 21.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1(c), 2 a 6, 7(c) y 9 a 14, caracterizado porque Q es un átomo o grupo nucleófilo.

22.- Método según la reivindicación 21, caracterizado porque el átomo nucleófilo es un átomo de halógeno.

25 23.- Método según la reivindicación 21, caracterizado porque el grupo nucleófilo es un

7.4.73

A handwritten signature or set of initials, possibly "Bz", written in dark ink.

26 ABR. 1973

406458



grupo hidroxilo, alcoxi, o amino opcionalmente sustituido.

24.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1(c), 2 a 6, 7(c), 9 a 14 y 21 a 23, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente polar.

25.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1(c), 2 a 6, 7(c), 9 a 14 y 21 a 24, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura de hasta 300°C.

26.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1(d), 2 a 6, 7(d) y 9 a 14, caracterizado porque el grupo de salida es un grupo nitro.

27.- Método según la reivindicación 25, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente aprótico dipolar.

28.- Método según la reivindicación 27, caracterizado porque el disolvente se elige de entre sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, sulfolano, hexametil-fosforamida, dimetilformamida y acetonitrilo.

29.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 1(d), 2 a 6, 7(d) y 9 a 14, caracterizado porque el grupo de salida es un átomo o grupo nucleófilo.

7.4.73

- 112 -

406458



30.- Método según la reivindicación 29, caracterizado porque el grupo es un grupo hidroxilo, un grupo p-toluensulfonilo o un grupo ácido sulfínico.

5 31.- Método según la reivindicación 28, caracterizado porque el átomo nucleófilo es un átomo de halógeno.

10 32.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 31, caracterizado porque el aislamiento de una sal sólida de fórmula X o XXIX se efectúa por precipitación del compuesto de fórmula X o XXIX a partir de una solución.

15 33.- Método según la reivindicación 32, donde la precipitación se efectúa por adición a la solución de un segundo disolvente que sea inmiscible con el disolvente polar, y en el que el compuesto de fórmula I sea menos soluble que en el disolvente polar.

20 34.- Método según la reivindicación 33, caracterizado porque el segundo disolvente también es un disolvente polar.

25 35.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 33 y 24, caracterizado porque el disolvente polar es agua y el segundo disolvente es un alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

B

406458

26



36.- Método según la reivindicación 32, caracterizado porque la precipitación se efectúa por adición del catión a la solución, de manera que se produzca una concentración del mismo en exceso respecto al equivalente molecular del catión en el compuesto de fórmula X o XXIX.

37.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 31, caracterizado porque el aislamiento se efectúa por eliminación del disolvente polar.

38.- Método según la reivindicación 37, caracterizado porque tal eliminación del disolvente se efectúa por evaporación del mismo.

39.- Método según la reivindicación 38, caracterizado porque tal eliminación del disolvente se efectúa por liofilización.

40.- Método según la reivindicación 37, caracterizado porque tal eliminación del disolvente se efectúa por destilación azeotrópica.

41.- Método según la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto tricíclico sólido es fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico.

42.- Método según la reivindicación 7 (a), caracterizado porque se prepara fluorenona-2,7-dicarboxilato disódico, caracterizado porque se oxi-

7.4.73

- 114 -

Re

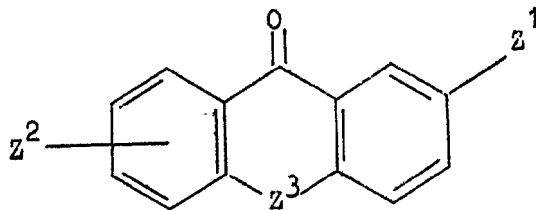
406458



da con un agente de oxidación apropiado 2,7-diacetil-
fluoreno, para proporcionar ácido fluorenona-2,7-dicar-
boxílico o una sal del mismo, y cuando sea necesario
se convierte el ácido o la sal así producidos a fluo-
5 renona-2,7-dicarboxilato disódico.

43.- Método para preparar una composición
farmacéutica que comprende un compuesto tricíclico de
fórmula I

10



15

donde Z^1 es un grupo carboxilo, un grupo sal carboxila
to farmacéuticamente aceptable, un grupo carboxilato
de alcoholo donde el resto de alcoholo tiene de 1 a 6
átomos de carbono, o un grupo carboxamido opcionalmen
20 te sustituido en N con alcoholo que tiene de 1 a 6
átomos de carbono; Z^3 representa un enlace o es un gru
po carbonilo, un átomo de oxígeno, o un grupo NR^1 ,
donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo
que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Z^2 es un sus-
25 tituyente y tiene el mismo significado que Z^1 o es un

9.10.72

- 115 -

14 003

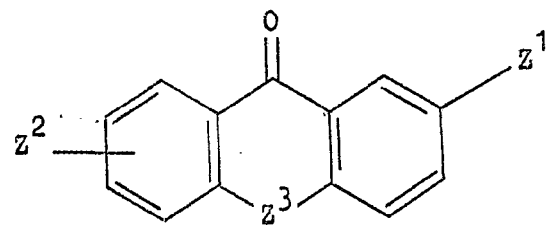


406458

átomo de hidrógeno, o bien, cuando Z^3 es un enlace o es un grupo NR^1 según se ha definido antes, Z^2 es un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo acilo, un grupo alcohilo o un grupo alcoxi, don
5 de el resto "alcohilo" de cada uno de los grupos acilo, alcohilo y alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, caracterizado porque se pone el compuesto tricíclico de fórmula I en mezcla íntima con el vehículo farmacéu
10 ticamente aceptable.

44.- Método para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 43, caracterizado porque el compuesto tricíclico es un compuesto tri
cíclico de fórmula I

15



20

donde Z^1 es un grupo sal carboxilato, Z^3 es un enlace, un grupo carbonilo, un átomo de oxígeno o un grupo NR^1 , donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo
25 que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y Z^2 es un sus-

9.10.72

Rey



406458

tituyente en posición 6 ó 7, y se elige de entre un grupo carboxilo, un grupo sal carboxilato, un grupo carboxilato de alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el resto alcoholo, y un grupo carboxamido
5 opcionalmente sustituido en N con alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

45.- Método para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 43 y 44, caracterizado porque Z^1 y Z^2 son, ambos, gru
10 pos sal carboxilato.

46.- Método para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 43 y 45, caracterizado porque la sal carboxilato es una sal potásica, sódica o amónica.

47.- Método para preparar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 46, caracterizado porque Z^1 y Z^2 , son, ambos, gru
15 pos sal carboxilato sódico, y Z^3 es un enlace.

48.- Método para preparar una composición según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 47, ca-
20 racterizado porque el compuesto tricíclico está en forma de polvo micronizado adecuado para administración pulmonar.

49.- Método según cualquiera de las reivin-
25 dicaciones 43 a 48, caracterizado porque la composi-

Re

406458

140



ción está en forma de polvo de inhalación sustancialmente exento de vehículo líquido.

50.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 48 y 49, caracterizado porque el polvo comprende partículas de las que el 95% en número tiene un diámetro menor que 7μ .

51.- Método según la reivindicación 48, caracterizado porque el polvo está en suspensión en un medio líquido.

10 52.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 47, caracterizado porque el compuesto tricíclico está en solución en un medio líquido.

15 53.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 51 y 52, caracterizado porque la composición es una composición aerosol autoimpulsada, en un recipiente herméticamente cerrado.

54.- Método según la reivindicación 53, caracterizado porque el compuesto tricíclico constituye de 0,1 a 20% en peso/peso de la composición.

20 55.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 53 y 54, caracterizado porque el impulsor líquido tiene un punto de ebullición menor que 19°C a presión atmosférica, y comprende de 50 a 99,9% en peso/peso de la composición.

25 *Re* 56.- Método según cualquiera de las reivin-

9.10.72

406458

14 OCT



dicaciones 51 y 53 a 55, caracterizado porque la composición comprende de 0,01 a 20% en peso/peso de un tensoactivo.

5 57.- Método según cualquiera de las reivindicaciones 53 a 56, caracterizado porque se enfría el compuesto tricíclico, se mezcla con él el impulsor líquido enfriado, en un recipiente enfriado, y se cierra herméticamente el recipiente; o bien se mezcla el compuesto tricíclico con el impulsor líquido bajo presión
10 superatmosférica, en un recipiente herméticamente cerrado.

58.- "METODO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION FARMACEUTICA ADECUADA PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE ESTADOS ALERGICOS DE MAMIFEROS".

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ciento diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 OCT. 1972

P.A.


María de Elizaburo

Rey

MAL/9.10.72



406458 74

406458

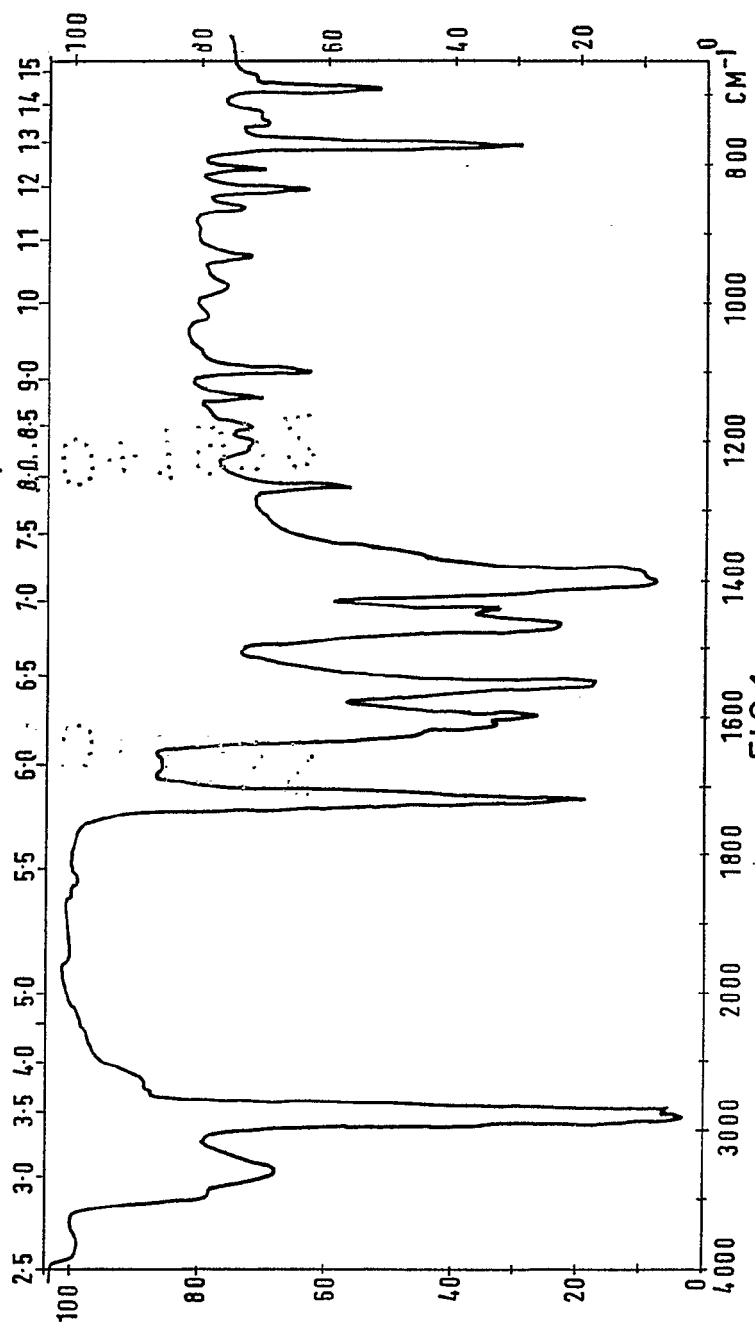


FIG. 1

Handwritten signature or initials.

406458

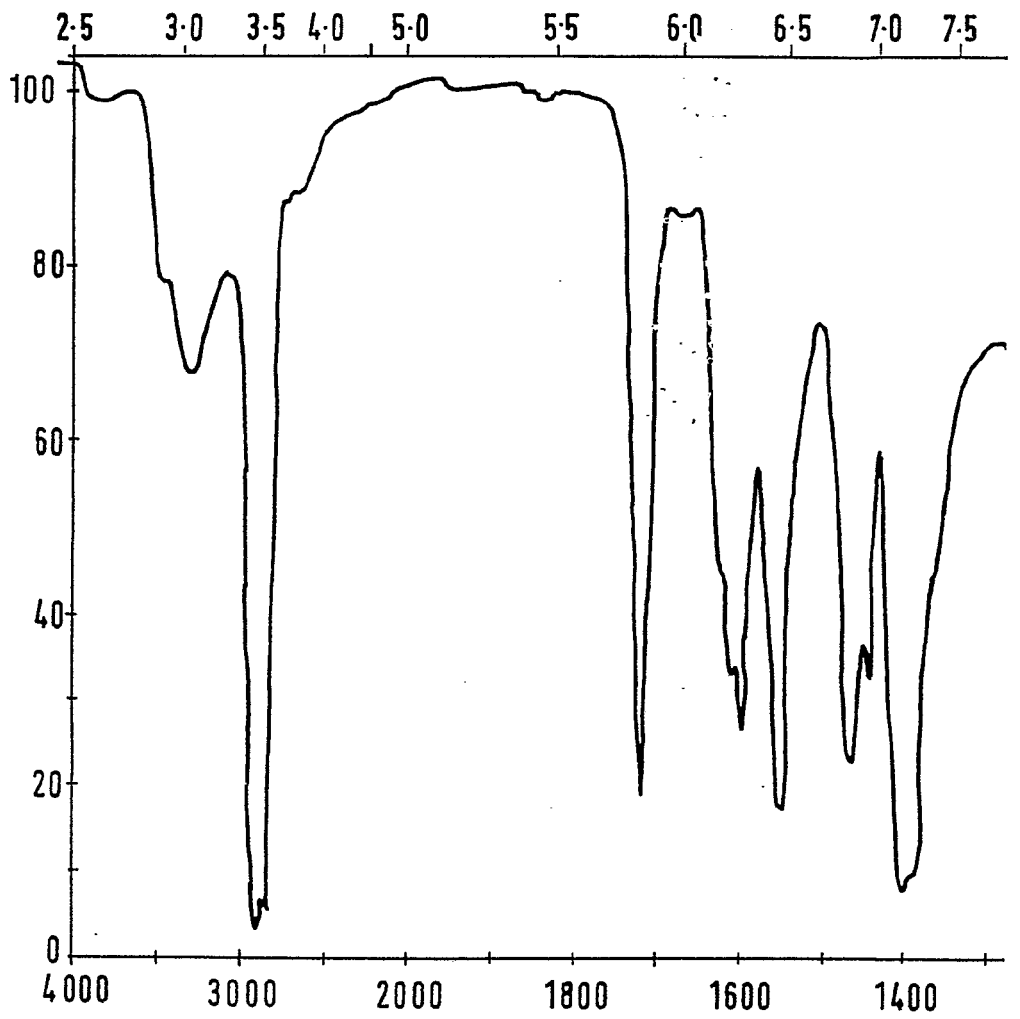
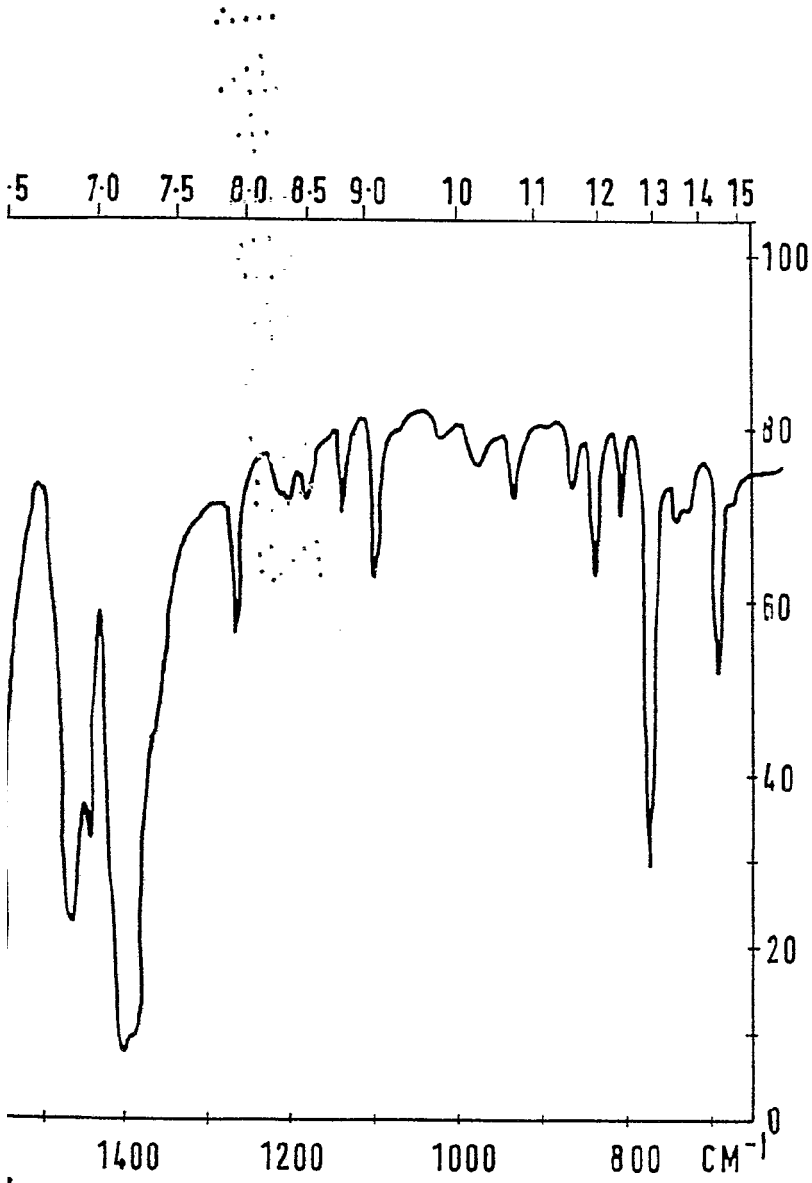


FIG.1

406458

194



all

10000



124

406458

406458

1972

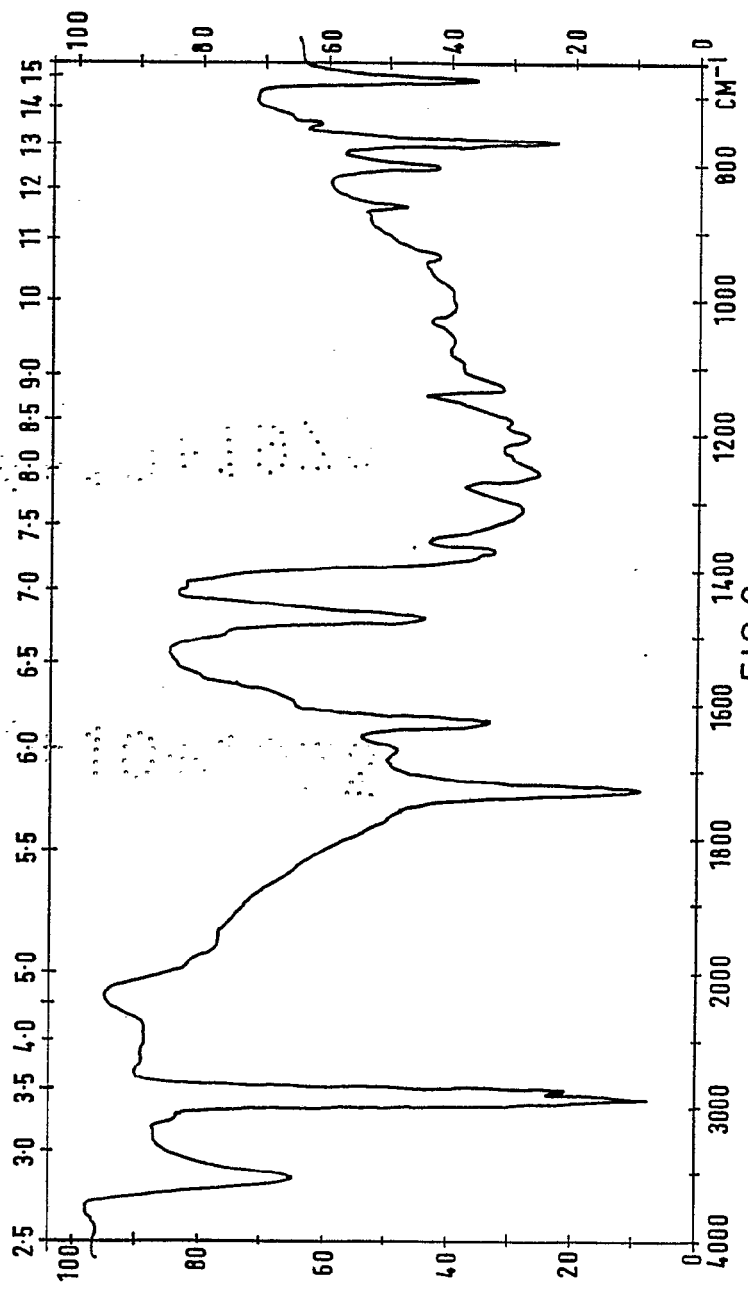


FIG.2

Old

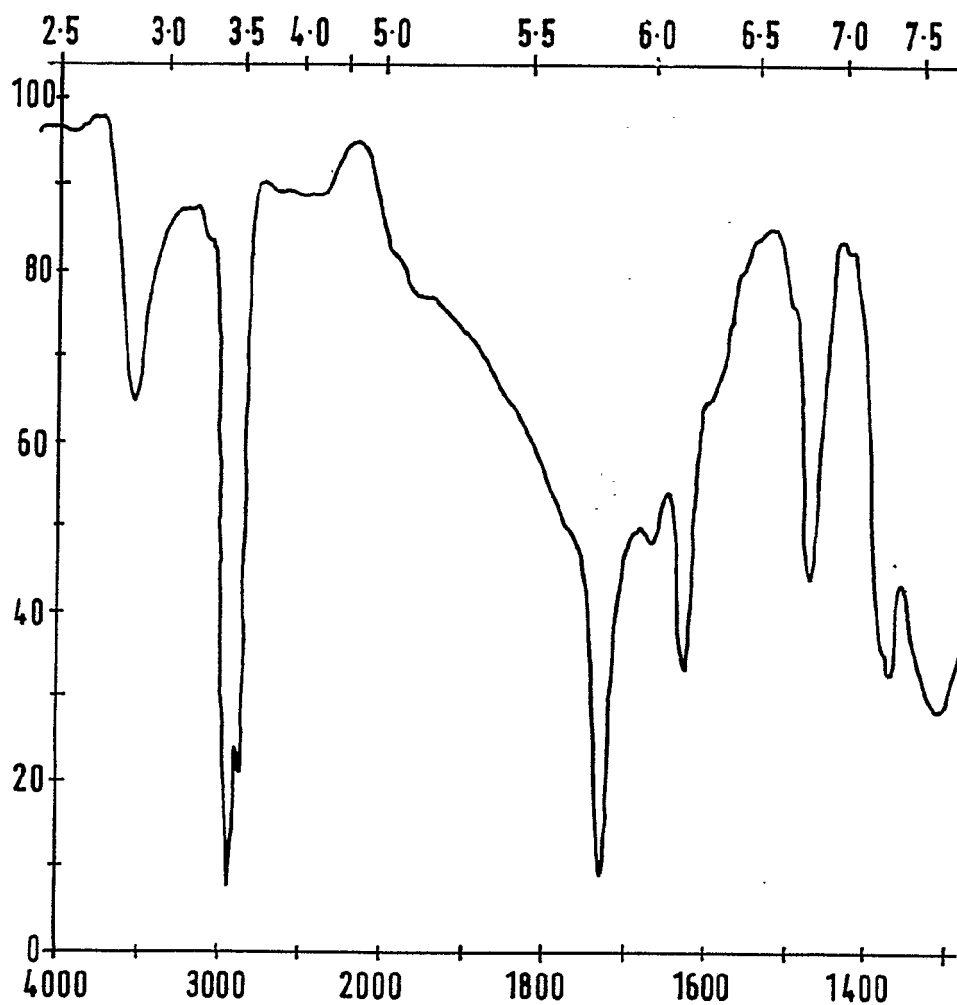


FIG.2

406458

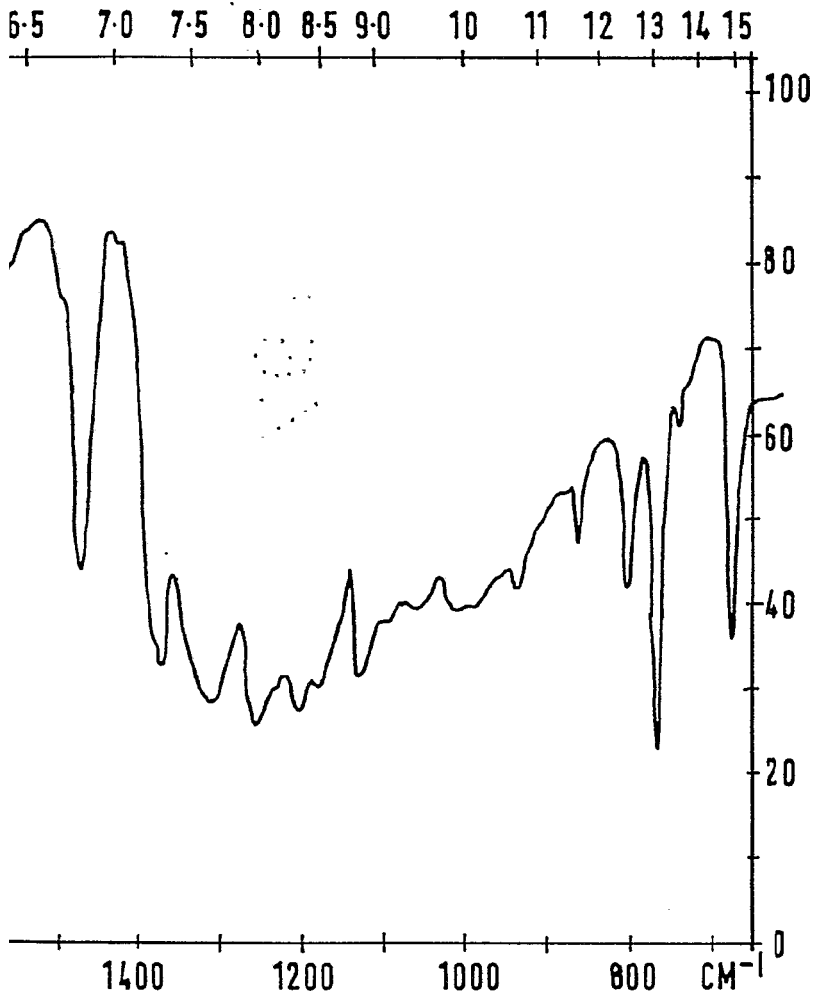


FIG.2

Old

406458

14

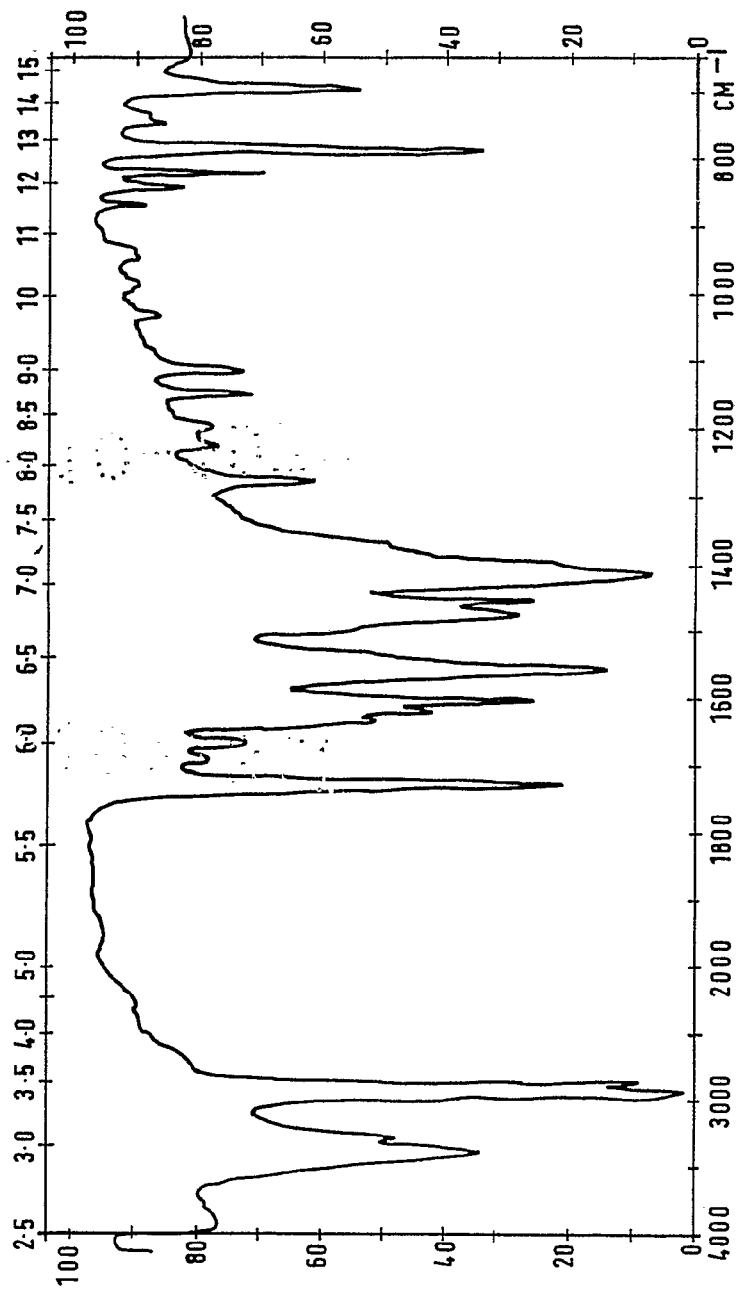


FIG. 3

Handwritten signature or initials.

Handwritten mark or signature.

406458

406458

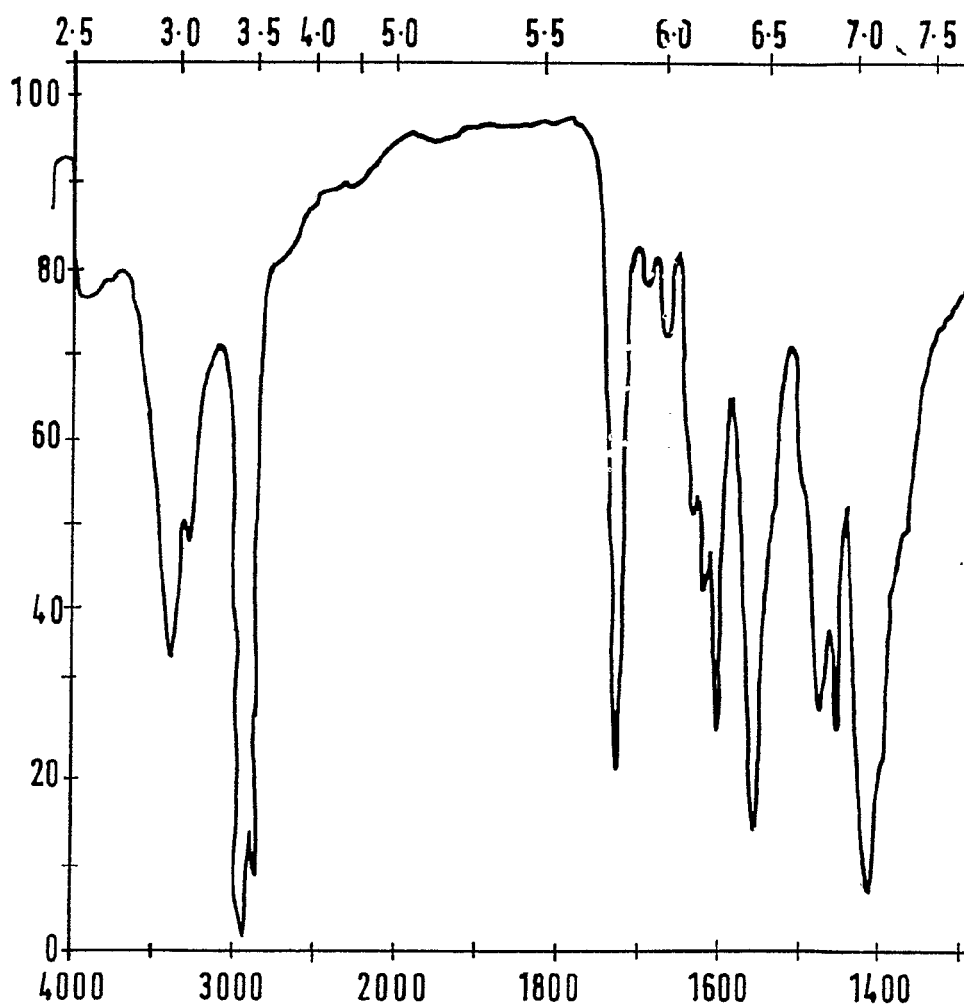


FIG. 3

406458

14

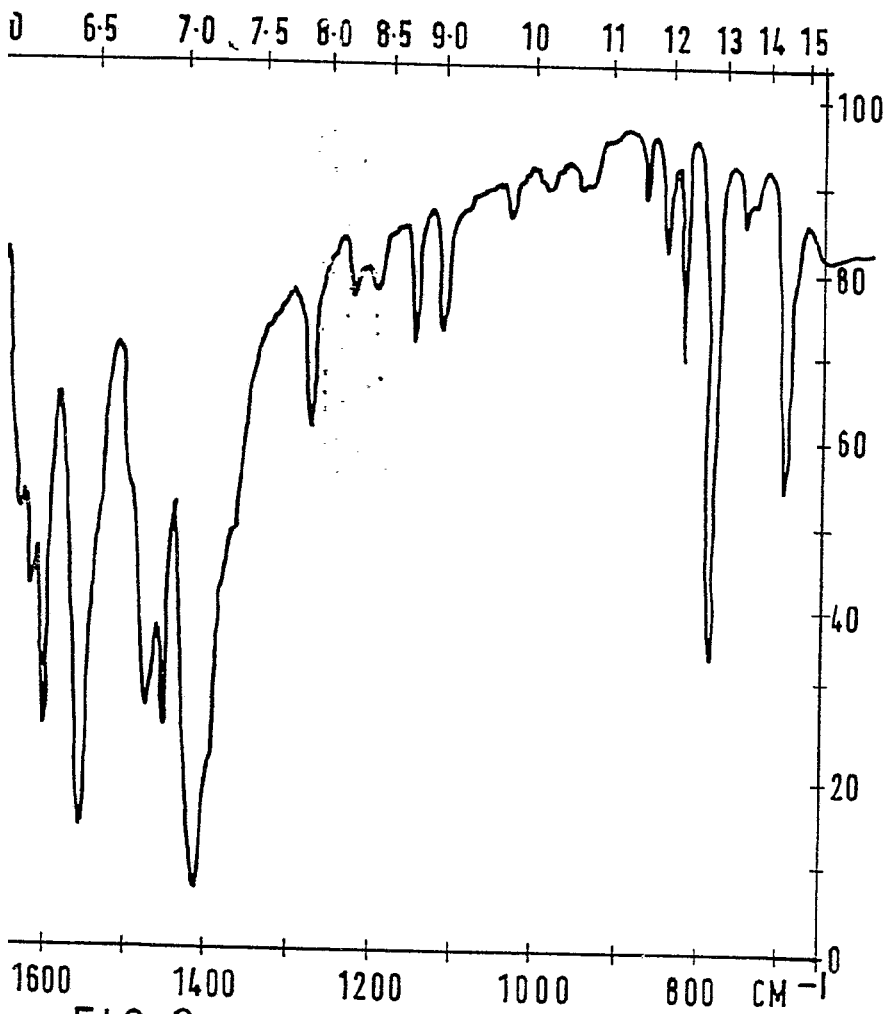


FIG. 3

h

W



406458¹⁴ 07

406458

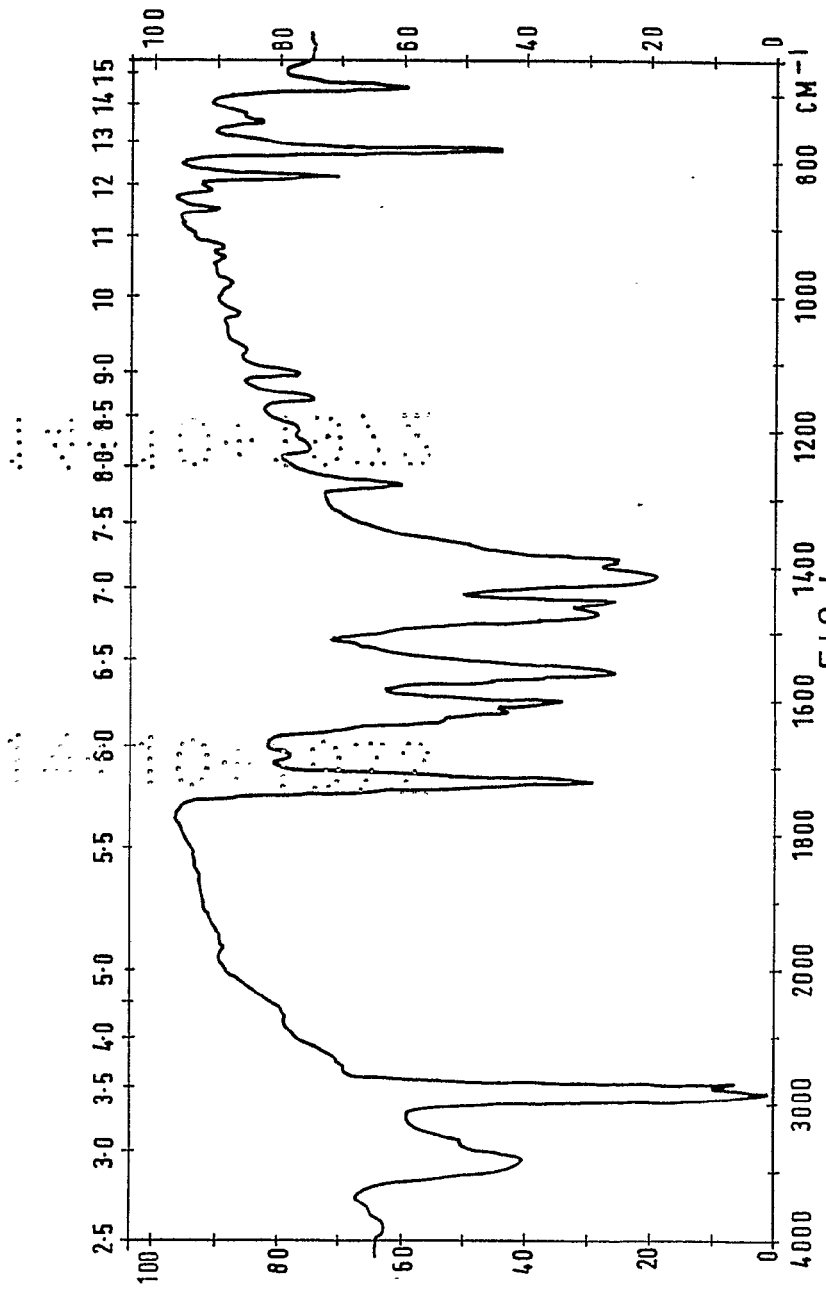


FIG. 4

[Handwritten signature]
H. C. ...

406458

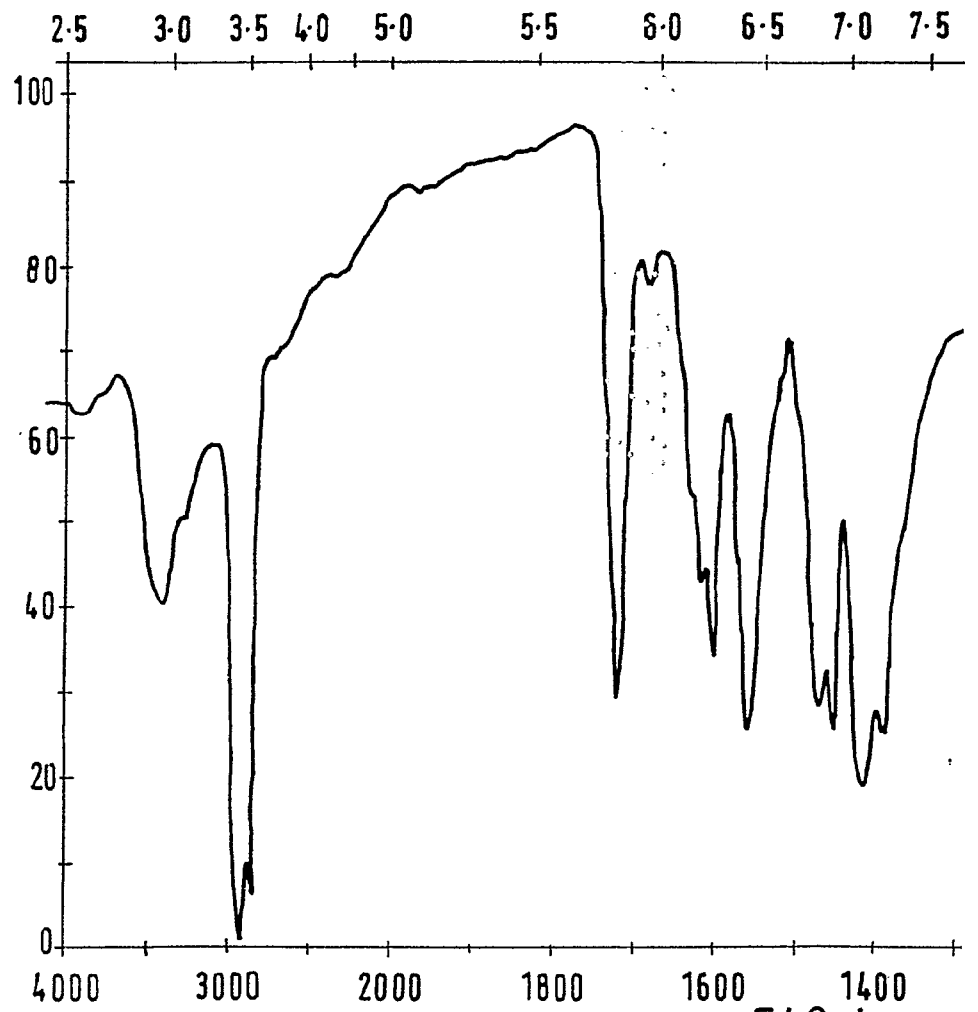


FIG.4

406458

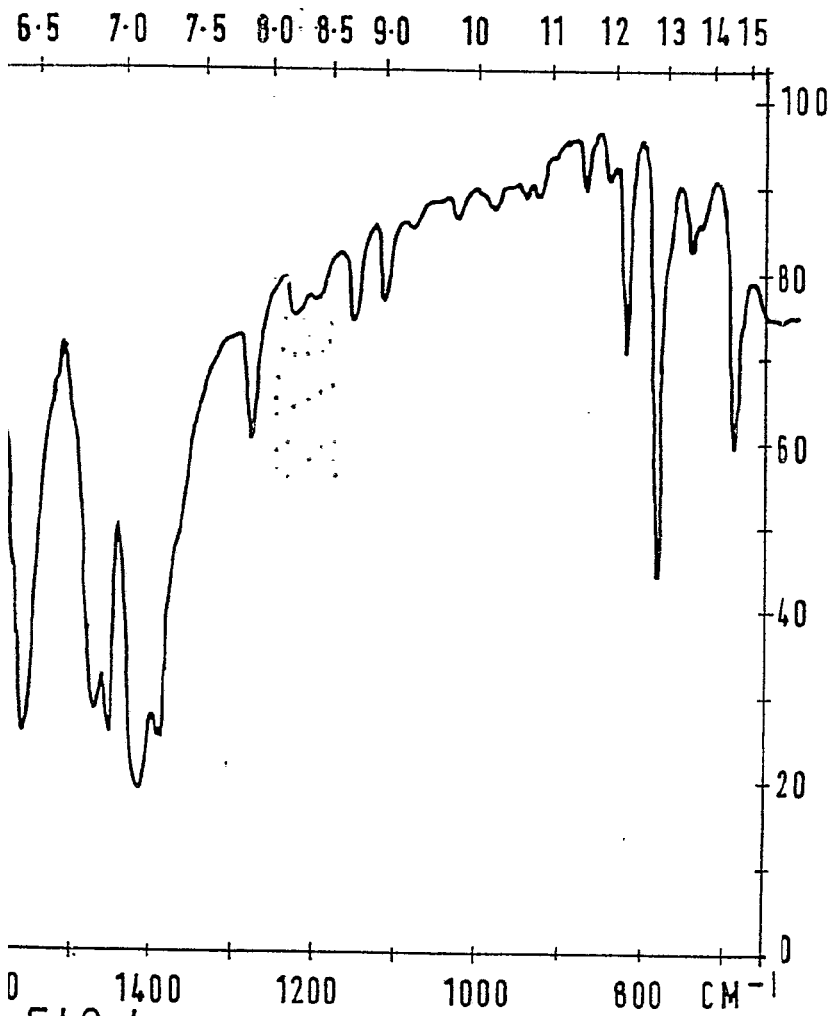


FIG.4

[Handwritten signature]

406458

14

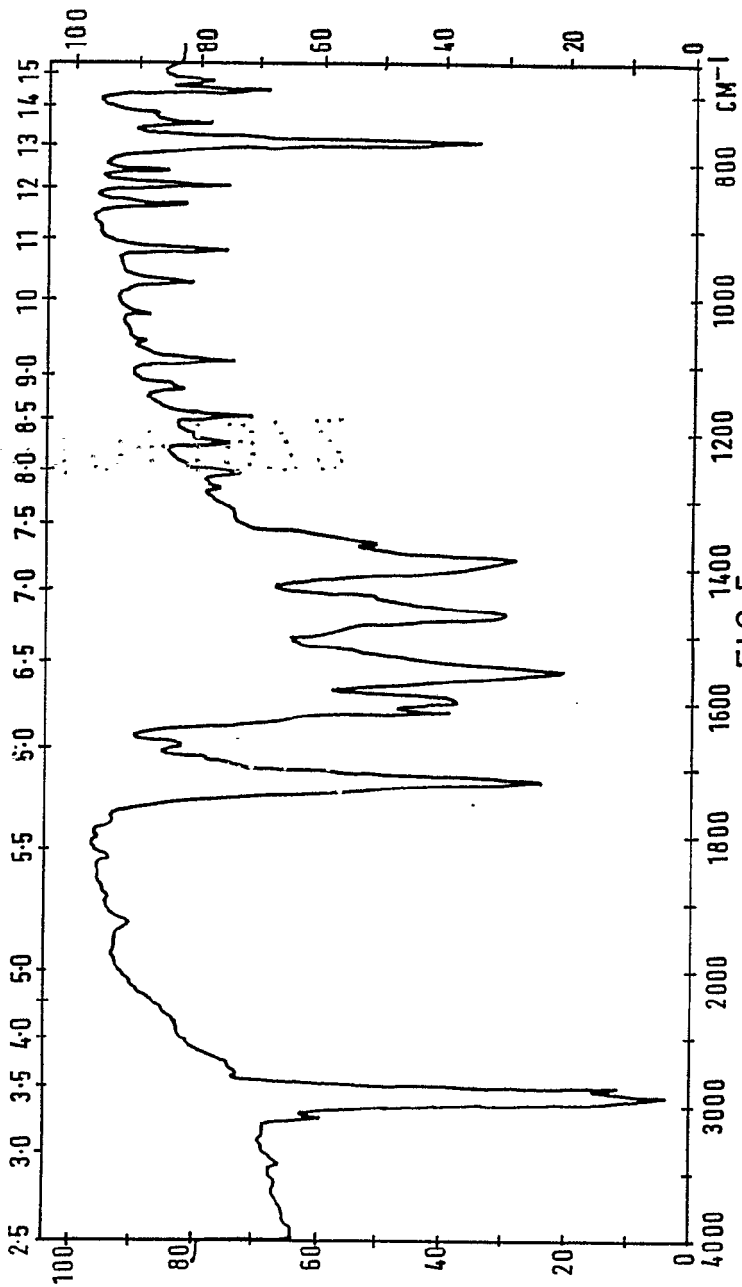


FIG. 5

[Handwritten signature]

406458

406458

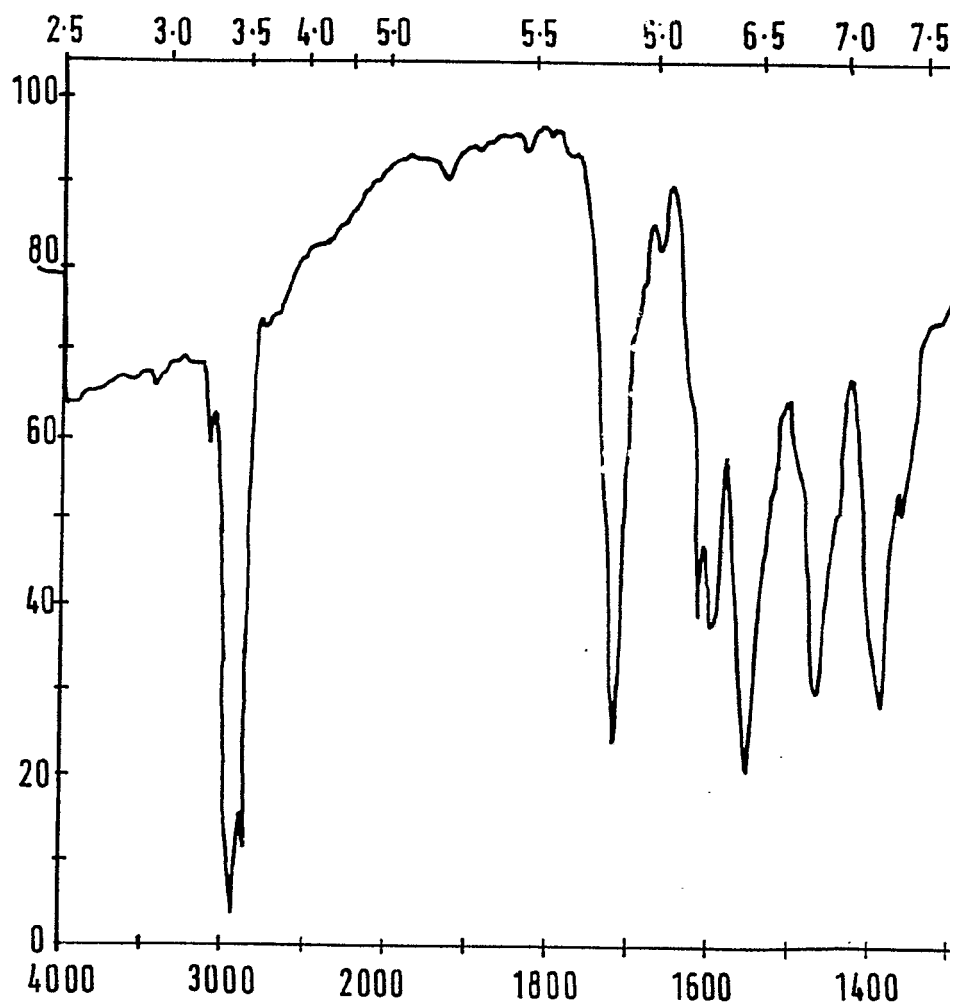


FIG. 5

406458

11

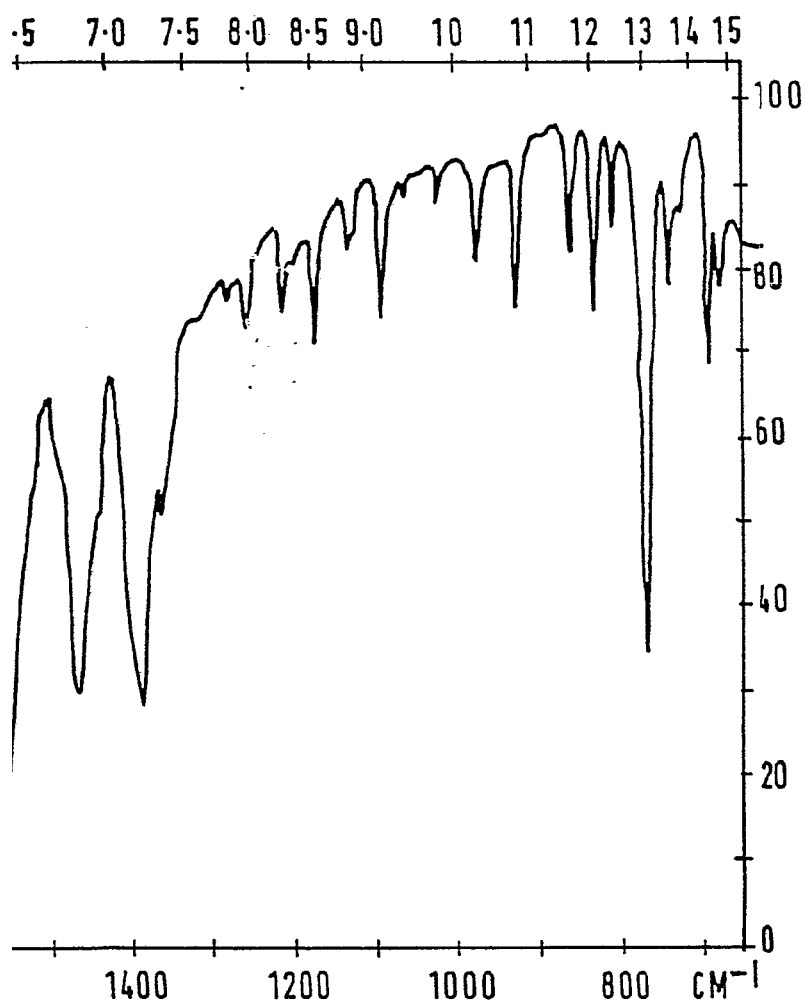
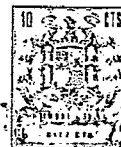


FIG. 5

406458

406458

14 OCT 1952

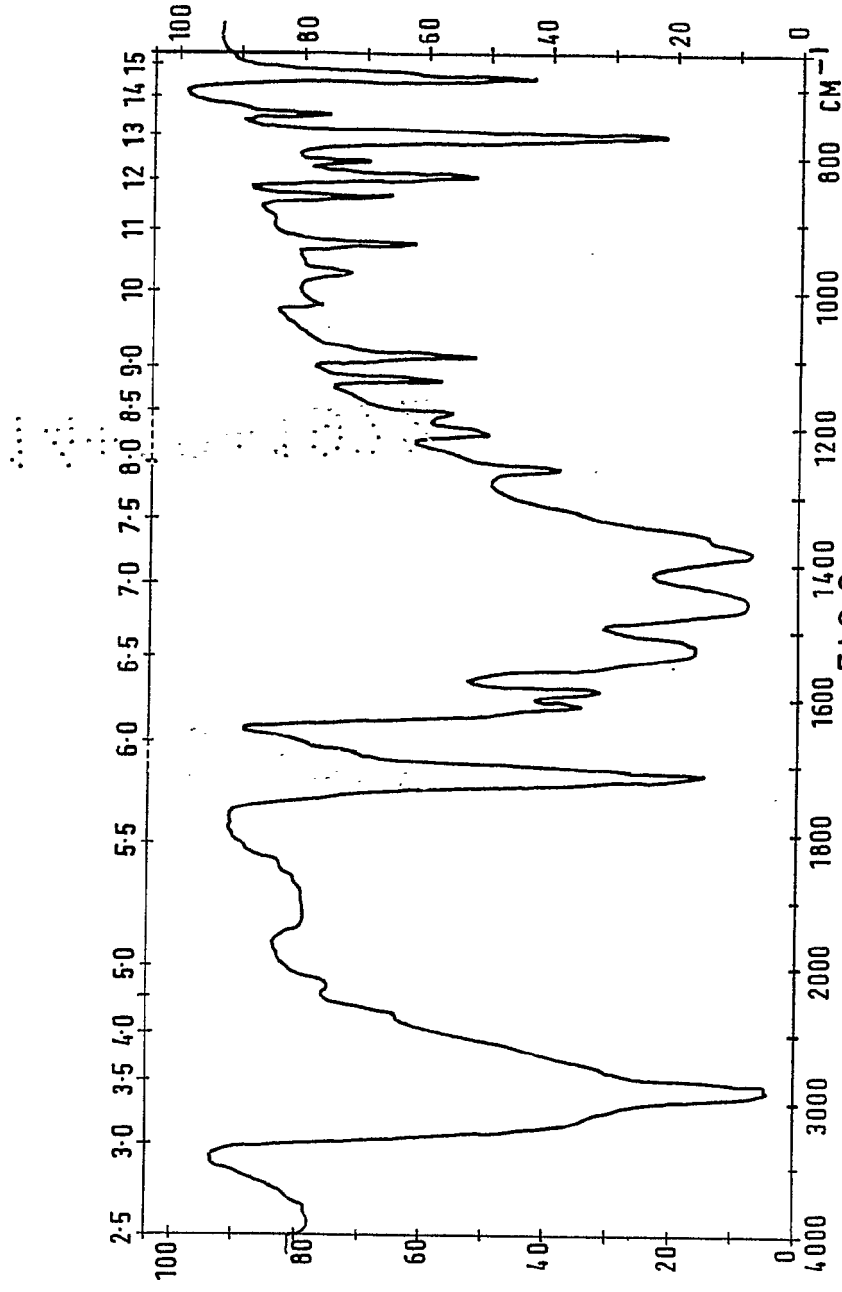


FIG. 6

[Handwritten signature]

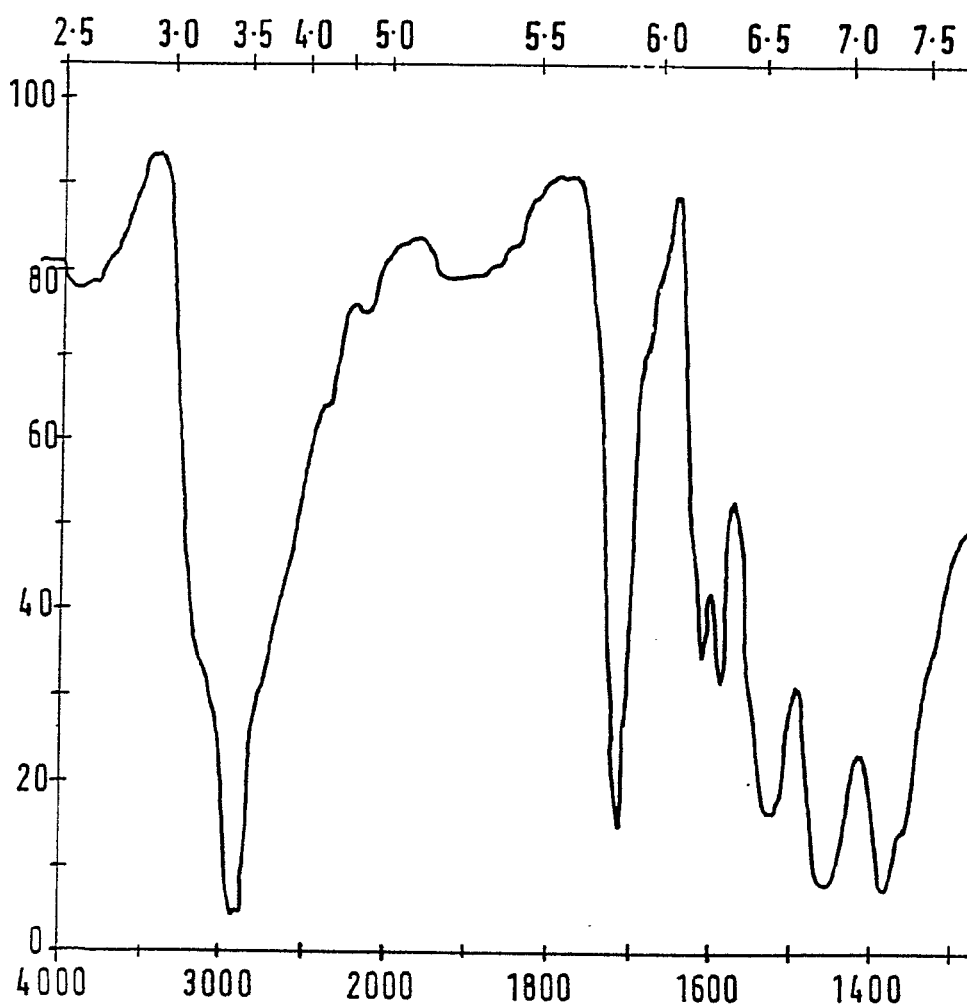
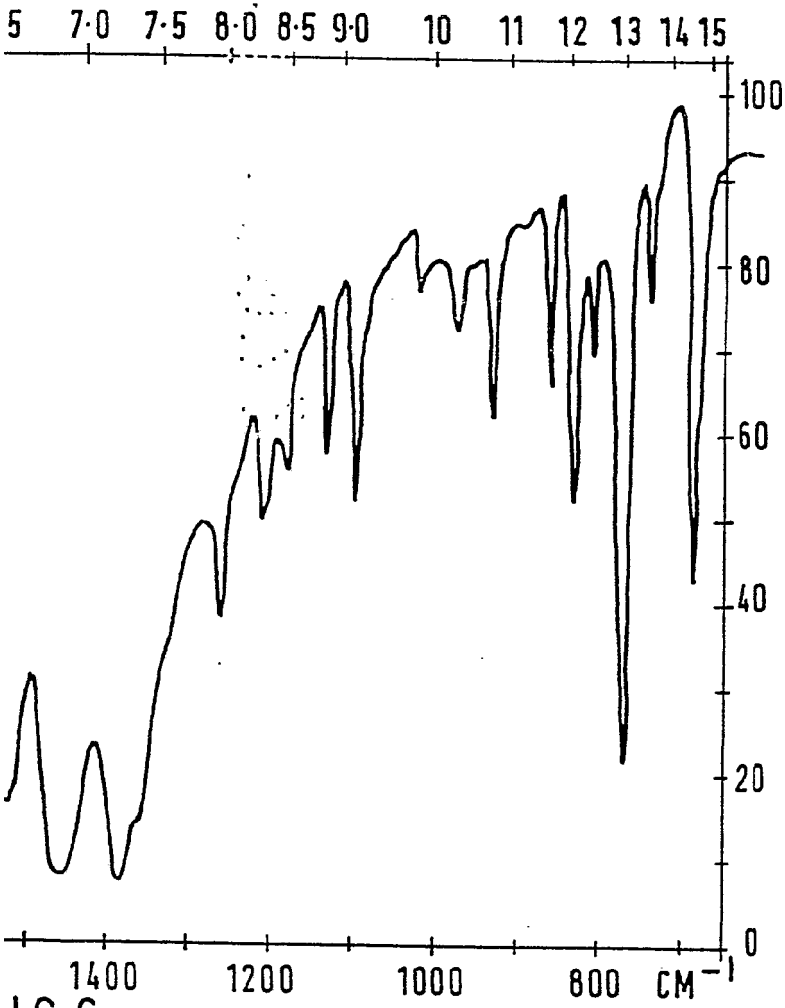


FIG. 6

406458

140



IG.6

Old