



SG - 23 04 763
=====

22796

Int. Cl.²: c07c//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
XANTENICOS

Solicitante: MERCK PATENT-GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,
entidad alemana, residente en Darmstadt, República
Federal Alemana

La invención se refiere a nuevos derivados xan-
ténicos de fórmula general I



donde Z significa un resto 2-xantenílico insustituido o sus-



tituido en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 por el resto R^3 , R^1 significa CH_2OH ó CH_2OAc , R^2 significa H ó alquilo con 1 - 4 átomos de carbono, R^3 significa F, Cl ó Br y Ac significa alcanilo con 2 - 4 átomos de carbono.

5 Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I, con buena compatibilidad, tienen un destacado efecto antiflogístico y que influyen favorablemente en especial los procesos de enfermedad crónicamente progresivos en las articulaciones. Además presentan efectos analgéticos y antipiréticos.

10 Los compuestos de fórmula I se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos, especialmente para lograr efectos antiflogísticos en los seres vivientes, y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.

15 El objeto de la invención son los compuestos de fórmula I, donde Z, R^1 , R^2 , R^3 y Ac tienen el significado arriba indicado.

20 Z significa preferentemente un resto 2-xantenílico insustituido. R^1 significa preferentemente CH_2OH . El resto R^2 está especialmente por H, CH_3 ó C_2H_5 , preferentemente por CH_3 . R^3 es, preferentemente, Cl. Ac significa preferentemente acetilo, además, propionilo, butirilo o isobutirilo.

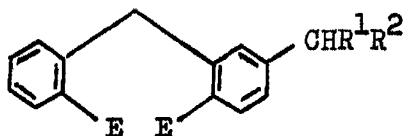
25 De entre los compuestos de fórmula I tienen preferencia aquellos en los cuales, como mínimo, uno de los restos indicados tiene el significado preferente mencionado.

Objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula general I, caracterizado porque en un compuesto de fórmula general II



en la que X significa un resto transformable en el grupo $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ y Z, R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados en la fórmula I, el resto X se transforma en el grupo $-\text{CHR}^1\text{R}^2$, o porque un compuesto de fórmula general III

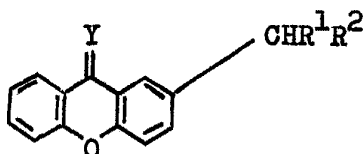
5



III

en la que uno de los dos grupos E significa el resto E^1 , el otro el resto $\text{O}-\text{E}^2$, E^1 significa un resto dissociable con E^2 como E^1E^2 y E^2 significa H o un equivalente de un metal alcalino o alcalino-térreo y uno de los dos anillos bencénicos puede estar sustituido por el resto R^3 y R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados en la fórmula I, se tratan con medios disociadores de E^1-E^2 , o porque un compuesto de fórmula general IV

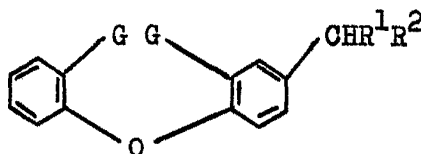
10



IV

15 que en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 ú 8 puede estar sustituido por el resto R^3 y donde Y significa (H, OH) ú =O y R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados en la fórmula I, se trata con un medio reductor, o porque un compuesto de fórmula general V

20



V

donde uno de los anillos bencénicos puede estar sustituido por el resto R^3 , uno de los dos grupos G significa un grupo CH_2X^1



el otro significa H, X^1 significa Hal o un grupo hidroxilo o amino, en caso dado reaccionablemente funcionalizado y Hal significa Cl, Br ó I y R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la fórmula I, se cicliza y, porque, en caso dado, en un producto de fórmula I obtenido un grupo CH_2OAc se solvoliza y/o un grupo CH_2OH se esterifica.

Convenientemente se preparan los derivados xanténicos de fórmula I

- a) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II_{aa} (II, X = H ó M), donde M significa $MgHal$ o un equivalente de un átomo de metal o de un resto organometálico, con un compuesto de fórmula $X^1-CHR^1R^2$ (VIa), ó con un derivado $Des-HX^1$ de un compuesto de estos o un compuesto de fórmula II_{ab} (II, X = X^1) con un compuesto de fórmula $M-CHR^1R^2$ (VIb), ó un compuesto de fórmula II_{ac} (II, X = $-CHR^1M$) con un compuesto de fórmula X^1R^2 (VIc) o un derivado $Des-HX^1$ de un compuesto de estos, ó un compuesto de fórmula II_{ad} (II, X = $-CHR^1X^1$) ó un derivado $Des-HX^1$ de un compuesto de estos con un compuesto de fórmula $M-R^2$ (VI_d), bajo condiciones disociadoras de HX^1 ó bien MX^1 , ó
- b) un compuesto de fórmula II_b (II, X = X^2), donde X^2 significa un grupo oxidable al grupo $-CHR^1R^2$, especialmente el grupo $-CHR^1R^2$, pero en lugar de R^1 contiene un sustituyente oxidable a R^1 , se trata con un agente deshidrogenante o bien oxidante, ó
- c) un compuesto de fórmula II_c (II, X = X^3), donde X^3 es un grupo reducible al grupo $-CHR^1R^2$, especialmente el grupo $-CHR^1R^2$, pero que en lugar de R^1 contiene un sustituyente reducible a R^1 , se trata con un agente reductor, ó
- d) un compuesto de fórmula II_d (II, X = $-CHR^2-CH_2X^4$), donde X^4 significa Hal ó un grupo diazónico, se hace reaccionar con



un compuesto de fórmula R^4OH (donde R^4 significa H ó Ac) o un derivado metálico de un compuesto de estos, ó

5 e) un compuesto de fórmula IIe (II, $X = -CHR^2-X^5$), donde X^5 significa un grupo transformable por solvólisis en el resto R^1 , se trata con un agente solvolizante.

Las fórmulas IIaa a IIad, así como IIb a IIe antes mencionadas corresponden, todas ellas a la fórmula II, teniendo X los significados indicados en cada caso en las distintas fórmulas.

10 En los compuestos anteriormente mencionados significa M, además de MgCl, MgBr ó MgI, ante todo, un equivalente de un átomo de metal alcalino (por ejemplo, Li, Na, K), metal alcalino-térreo (por ejemplo, Mg, Ca), Cu, Cd ó Zn o de un resto organometálico tal como Mg-Z, Cd-Z ó Zn-Z. La expresión "resto organometálico" comprende también restos boro-orgánicos, por ejemplo, 9-borabicyclo[3,3,1]-nonil-(9). En el resto X^1 se entienden bajo grupos hidroxilo o amino, en caso dado reacionablemente funcionalizados, especialmente aquellos restos que bajo las condiciones de reacción se pueden disociar análogo al Cl, Br ó I como HX^1 , por ejemplo, NH_2 , NHA (donde A significa alquilo con 1 - 8, preferentemente 1 - 4 átomos de carbono), NHA_r (donde Ar significa arilo con 6 - 10 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo, 1- ó 2-naftilo), OH, ASO_2O- , (por ejemplo, metanosulfoniloxi), $ArSO_2O-$ (por ejemplo, benzenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, 1- ó 2-naftálinosulfoniloxi), AcO (por ejemplo, acetoxi) ó un grupo OH eterizado con, especialmente, 1 - 7 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, benciloxi).

30 Las distintas variantes de procedimiento se explican a continuación:



a) Los compuestos (I) se obtienen, por ejemplo, por reacción de xantenos (II, X = H) con los compuestos (VIa) en los cuales X¹ significa preferentemente Cl ó Br, bajo las condiciones de una alquilación según Friedel-Crafts. Como productos de partida son adecuados especialmente, por una parte, xanteno, halógenoxantenos, tales como 1-, 2-, 3- ó 4-fluoroxanteno, 1-, 2-, 3- ó 4-cloroxanteno, 1-, 2-, 3- ó 4-bromoxanteno, por otra parte, los 2-halógenoalcoholes de fórmula R²-CHHal-CH₂OH, por ejemplo, 2-cloro- ó 2-bromopropanol o bien sus ésteres. Además son adecuados los derivados Des-HX¹ de los compuestos (VIa), por ejemplo, los correspondientes compuestos insaturados, tales como alcohol alílico, o bien sus ésteres y éteres o epóxidos, tal como óxido propilénico. La reacción se realiza por lo general según los métodos que se indican en la literatura. Como catalizadores son adecuados, por ejemplo, los ácidos Lewis, tales como AlCl₃, AlBr₃, BF₃ y sueterato, BCl₃, BBr₃, ZnCl₂, ZnBr₂, FeCl₃, SbCl₅ ó los ácidos minerales tales como HF, H₂SO₄, H₃PO₄ ó sus anhídridos tales como P₂O₅. Preferentemente se emplea un disolvente inerte, tal como hexano, 1,2-dicloroetano, 1,1,2-tricloroetano, tricloretileno, CS₂ ó nitrobenzeno. Por regla general se trabaja primeramente bajo enfriamiento y la reacción se lleva a temperaturas entre unos 0 y 100°, terminándose convenientemente a temperatura ambiente, precisándose tiempos de reacción entre unas 1 y 100 horas.

Una variante de este método consiste en calentar el compuesto II (X = H) con un halógenoalcohol en presencia de un óxido de metal pesado, tal como Fe₂O₃ y de un haluro de metal, tal como KBr, a temperaturas de unos 100 a 250°.

Además, los compuestos (I) se obtienen por reacción de compuestos organometálicos de fórmula IIaa (X = M),



5 Vib, IIac, VIId o bien IIae con compuestos de halógeno o sus análogos de fórmulas VIa, IIab, VIc, IIad o bien VIe, o bien de los derivados Des-HX¹, especialmente de los derivados dehidrohalogénicos de estos compuestos bajo condiciones bajo las cuales se disocia MX¹ y que corresponden a las condiciones conocidas por la literatura para las síntesis organometálicas.

Productos de partida típicos para esta reacción son, por ejemplo, los siguientes:

- 10 Z-M (IIaa, X = M): 2-xantenil-litio, 2-xantenil-cloruro, -bromuro ó -ioduro de magnesio, bis-(2-xantenil)-cadmio;
- Z-X¹ (IIab): 2-cloro-, 2-bromo- ó 2-hidroxixanteno;
- 15 Z-CHR¹M (IIac): Los derivados metalizados en la posición α , por ejemplo, por Na ó un resto MgX¹ de los ésteres del 2-(2-xantenil)-etanol;
- Z-CHR¹X¹ (IIad): Los derivados halogenados en la posición α de los ésteres del 2-(2-xantenil)-etanol;
- 20 X¹-CHR¹R² (VIa): 2-halógenoalcoholes y sus ésteres, por ejemplo, 2-cloroetanol, 2-bromoetanol, 2-cloropropanol, además, los derivados Des-HX¹ de estos compuestos, tales como óxido etilénico, óxido propilénico, alcohol alílico;
- 25 M-CHR¹R² (VIb) Los compuestos de Grignard y compuestos organolíticos derivados de los derivados de 2-halógenoalcohol;
- 30 X¹R² (VIc): Haluros alquílicos, por ejemplo, cloruro, bromuro o ioduro de metilo, clo

5 ruro, bromuro o ioduro de etilo, cloruro, bromuro o ioduro de n-propilo, cloruro, bromuro o ioduro de n-butilo, además, también los correspondientes alcoholes y sus ésteres reactivos, por ejemplo, los ésteres del ácido sulfúrico y ácido sulfónico, tales como los p-toluenosulfonatos, por ejemplo, dimetilsulfato o p-toluenosulfonato de etilo.

10

MR² (VIa):

15

Los compuestos de Grignard y compuestos organolíticos derivados de los haluros VIc antes mencionados, por ejemplo, metillitio, cloruro, bromuro o ioduro de metilmagnesio, butillitio.

20

Estos productos de partida son en parte conocidos, o bien se pueden obtener en forma en si conocida. Así se obtienen los compuestos de halógeno, por ejemplo, por halogenización directa de los cuerpos básicos libres de halógeno o por reacción de los correspondientes compuestos hidroxil con SOCl₂, HBr ó PBr, los compuestos de iodo, por ejemplo, también de los compuestos de bromo con KI. Los compuestos organometálicos se obtienen, por ejemplo, por metalización de los correspondientes compuestos de hidrógeno o halógeno, por ejemplo, con Na, Li ó Mg metálicos, NaH, NaNH₂, compuestos de alquilo ó aril-Li, por ejemplo, butillitio o fenillitio.

25

30

Como disolventes para estas reacciones son adecuados, por ejemplo, los éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF), dioxano o sus mezclas entre si o con hidrocarburos tales como hexano,



benceno, tolueno o xileno, además, amidas, tal como dimetil-
formamida (DMF), hexametilfósforotriamida, sulfóxidos, tales
como sulfóxido dimetílico (DMSO). Las temperaturas de reacción
oscilan por regla general entre unos -20 y 180° , preferente-
mente entre 0 y 70° , los tiempos de reacción entre $0,5$ horas y
72 horas.

También es posible emplear un compuesto organometá-
lico, especialmente de fórmula IIa, pero también de fórmulas
VIb, IIac o bien VIc, donde M significa un resto boro-orgáni-
co, especialmente un resto 9-boro-biciclo-(3,3,1)-nonilo-(9).
Estos productos de partida se obtienen, por ejemplo, por reac-
ción de los correspondientes compuestos de organolitio con 9-
borabiciclo-(3,3,1)-nonano en un éter a temperaturas entre unos
 -10 y $+20^{\circ}$ y ulterior acidificación; por regla general no se
aislan. La reacción propiamente dicho de estos compuestos ór-
ganobóricos con los compuestos de fórmula VIa, pero también
IIab, VIc o bien IIad se efectúa convenientemente bajo adición
de un terc.alcohol inferior y de un exceso de un terc.alcóxido
de metal alcalino inferior, preferentemente terc.butilato o
pentilato de potasio, a temperaturas entre unos -10 y $+20^{\circ}$.

b) Para la obtención de los compuestos de fórmula I
se pueden tratar además los compuestos de fórmula $Z-X^2$ (IIb)
con un agente deshidrogenizante o bien oxidante.

Productos de partida adecuados de fórmula IIb son
por ejemplo, los compuestos de fórmula $Z-CHR^2-CH_2R^5$ (donde R^5
significa un grupo borohidrógeno, boroalquilo o aluminioalqui-
lo, un metal alcalino o un grupo de haluro de metal alcalino-
terreo.

Estos compuestos no se necesitan aislar en forma
pura, sino que se pueden oxidar directamente en la mezcla de



reacción en la que se han formado. Por ejemplo, primeramente se hace reaccionar un derivado de etileno de fórmula $Z-CR^2=CH_2$ con diborano. Después se agrega, por ejemplo, una solución de B_2H_6 ó un borohidruro complejo, tal como $NaBH_4$, y un ácido Lewis, tal como eterato de BF_3 a una solución de la olefina en, por ejemplo, THF ó di- o trietilenglicoldimetiléter a temperaturas entre unos -80° y el punto de ebullición del disolvente y se oxida, en caso dado, después de descomponer el hidruro complejo en exceso con agua, el borano trisustituido formado, por ejemplo, con H_2O_2 bajo adición de una base tal como NaOH, preferentemente a temperaturas entre 20 y 60° . En lugar del diborano se pueden emplear también alquilos de aluminio, que se pueden sumar y disociar oxidativamente en forma análoga.

Además, los compuestos de xantenil-etil-metal o bien haluro de xantenil-etil-metal obtenibles de los haluros de fórmula $Z-CHR^2-CH_2-Hal$ con metales alcalinos, preferentemente Li, o sales de metal alcalino-térreo, de fórmula $Z-CHR^2-CH_2-M$, se pueden tratar para su transformación en compuestos de fórmula I ($R^1 = CH_2OH$) con un agente de oxidación. En una forma de ejecución preferente de este método se conduce oxígeno a través de una solución del correspondiente compuesto de Grignard de fórmula $Z-CHR^2-CH_2MgHal$ en un disolvente inerte, tal como éter, THF ó dioxano a temperaturas entre unos 40 y 100° ; después de la elaboración usual se obtienen alcoholes de fórmula $Z-CHR^2CH_2OH$.

c) Los compuestos de fórmula I se obtienen además por reducción de los compuestos de fórmula IIc.

Compuestos típicos de fórmula IIc son, por ejemplo, aquellos de las fórmulas IIca, IIcb, IIcc ó IIcd:



Para la hidrogenación se pueden emplear los compuestos libres :
IIc ó también las sales correspondientes, por ejemplo, las sa-
les sódicas. Como catalizadores son adecuados, por ejemplo, los
catalizadores de metal noble, de níquel y de cobalto. Los ca-
5 talizadores de metal noble se pueden presentar sobre soportes
(por ejemplo, sobre carbón, carbonato de calcio o carbonato de
estroncio), como catalizadores de óxido o como catalizadores
metálicos de partícula fina. Con preferencia se emplean el
platino y el paladio, además el rutenio o el rodio. Los cata-
10 lizadores de níquel y de cobalto se emplean convenientemente
como metales Raney, el níquel también sobre tierra de infu-
sorios o piedra pomez como soporte. Como catalizador se puede
emplear además el óxido de cobre-cromo.

Además, como método de reducción para los compues-
15 tos IIc es adecuada la reacción con hidrógeno nascente. Este
se puede generar, por ejemplo, mediante tratamiento de metales
con ácidos o bases. Así se puede emplear, por ejemplo, el sis-
tema cinc/ácido, zinc/lejía alcalina, hierro/ácido, estaño/áci-
do. Como ácidos son adecuados, por ejemplo, el ácido clorhídri-
20 co o el ácido acético. También el sodio u otro metal alcali-
no en un alcohol inferior, tal como etanol, isopropanol, n-bu-
tanol, alcohol amílico, alcohol isoamílico o también fenol,
además, una aleación de aluminio-níquel en solución alcalino-
acuosa, en caso dado bajo adición de metanol, así como amalga-
25 ma de sodio o aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa
son adecuados para la obtención del hidrógeno nascente. Con es-
te método de reducción se trabaja a temperaturas entre unos
0 y unos 150°, preferentemente entre 20° y el punto de ebulli-
ción del disolvente empleado.

30 Además, como agentes de reducción, se pueden em-



plear hidruros de metal, especialmente los hidruros de metal complejos. Esto es especialmente ventajoso cuando se parte de ácidos de fórmula $Z-CHR^2-COOH$ o de sus ésteres. Como tales hidruros son adecuados, por ejemplo, el hidruro de litio-aluminio, además, el hidruro de sodio-bromo, por ejemplo, en presencia de cloruro de aluminio o de bromuro de litio, además, hidruro de calcio-boro, hidruro de magnesio-boro, hidruro de sodio-aluminio, hidruros de litio- y sodioalcoxialuminio, hidruros de sodio-trialcoxiboro, por ejemplo, hidruro de sodio-trimetoxiboro. Además, son adecuados los hidruros de dialquiloaluminio, por ejemplo, el hidruro de diisobutilaluminio, como agente de reducción. Estas reducciones se efectúan convenientemente en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo, de un éter tal como dietiléter, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano o diglimas. El hidruro de sodio-boro se puede emplear también en solución acuosa o acuoso-alcohólica. La reacción se efectúa convenientemente a temperaturas entre -80 y $+100^{\circ}$, especialmente entre 20° y el punto de ebullición del disolvente empleado, pudiéndose trabajar bajo un gas inerte (por ejemplo, N_2 ó argón).

Otro agente de reducción, que es especialmente adecuado para retirar un grupo OH terciario en un compuesto de partida de fórmula $Z-CR^1R^2-OH$, es el cloruro de estaño(II), que se emplea especialmente en forma de un dihidrato en solución acuosa, acuoso-alcohólica o acuoso-ácida, por ejemplo, en presencia de ácido acético y/o ácido clorhídrico, convenientemente a temperaturas entre unos 0 y 120° .

Otros agentes de reducción adecuados son, por ejemplo, ácido iodhídrico, ditionita sódica en solución alcalina o amoniacal; hidróxido de hierro(II); sulfuro de hidrógeno y sus



derivados, especialmente los hidrogenosulfuros de metal, sulfuros de metal y polisulfuros de metal; SO_2 y sus derivados, por ejemplo, bisulfitos y sulfitos.

5 También es posible, en los compuestos de fórmula IIc reducir uno o varios grupos carbonilo según los métodos conocidos por la literatura según Clemmensen (por ejemplo, con zinc y ácido clorhídrico a temperaturas entre 20 y 130°) o Wolff-Kishner (por ejemplo, con hidrazina a temperaturas de reacción entre 100 y 250° o con hidrato de hidrazina en un
10 disolvente de alto punto de ebullición, miscible con agua, tal como dietilenglicol o trietilenglicol, y/o en presencia de una base fuerte, por ejemplo, NaOH , KOH ó K-terc.butilato) a grupos CH_2 .

15 También es posible sustituir átomos de halógeno por hidrógeno transformando los correspondientes compuestos de halógeno en los correspondientes compuestos organometálicos, por ejemplo, de Grignard, e hidrolizando estos con agua o ácidos diluidos.

20 Con ayuda de los métodos mencionados es posible reducir varios grupos reducibles en un producto de partida dado pasando los compuestos de fórmula IIc como etapas intermedias de la reacción, pero sin necesidad de ser aislados. Además, un grupo R^1 existente en el producto de partida se puede reducir a otro grupo R^1 .

25 d) Además se obtienen los compuestos de fórmula I sometiendo un compuesto de halógeno de fórmula $\text{Z-CHR}^2\text{-CH}_2\text{Hal}$ (IIId, $\text{X}^4 = \text{Hal}$) a hidrólisis o acidólisis o haciendo reaccionar con sales metálicas de ácidos grasos de fórmula AcOH (por ejemplo, acetato de sodio).

30 Así se obtienen, por ejemplo, alcoholes de fórmula



I ($R^1 = CH_2OH$), saponificando el compuesto de halógeno en solución o suspensión acuosa o acuoso-alcohólica, en caso dado bajo adición de un facilitador de la disolución, tal como de un alcohol, glicol o poliglicoléter. Como agente de saponificación se emplean preferentemente alcalis, tales como NaOH ó KOH, pero también suspensiones de $Ca(OH)_2$, $Pb(OH)_2$ ó AgOH. La saponificación se efectua a temperatura normal o más elevada, por ejemplo, a la temperatura de ebullición del disolvente. Pero también se puede hacer reaccionar el haluro en un medio no acuoso agitando su solución en un disolvente inerte, por ejemplo, en acetona, éter, THF, acetonitrilo o benceno, con AgOH ó $Pb(OH)_2$ bajo el calor de ebullición.

Los ésteres de fórmula I ($R^1 = CH_2OAc$) se obtienen hirviendo las sustancias de fórmula IIId en solución acuosa, acuoso-alcohólica o alcohólica con las sales de metal alcalino de los ácidos carboxílicos a esterificar.

Si se quieren obtener acetatos de fórmula $Z-CHR^2-CH_2OCOCH_3$ entonces se puede hervir un haluro de fórmula $Z-CHR^2-CH_2Hal$ con acetato de sodio anhidro en ácido acético. También se puede hervir un compuesto de halógeno de fórmula $Z-CHR^2-CH_2Hal$ en un disolvente inerte, tal como éter, acetona, cloroformo, THF o benceno, con una suspensión de la sal de plomo o de plomo del ácido a esterificar.

Los compuestos diazónicos de fórmula IIId ($X^4 =$ un grupo diazónico) se forman al tratar las aminas de fórmula $Z-CHR^2-CH_2NH_2$ con ácido nitroso o sus derivados, por ejemplo, nitritos alquílicos o NOCl. Se disocian según métodos conocidos por la literatura en presencia de agua a alcoholes de fórmula I ($R^1 = CH_2OH$). En este caso se trabaja con especial ventaja reuniendo una solución acuosa de $NaNO_2$ con una solución



ácido mineral o ácido acética de la amina a temperaturas de 0
- 100° y terminando la reacción mediante calentamiento. Si la
reacción se efectúa en presencia de ácidos, tal como ácido
acético, entonces se obtienen como productos de reacción tam-
5 bién los ésteres de fórmula I ($R^1 = CH_2OAc$).

e) Los compuestos de fórmula se obtienen, además, por
solvólisis, preferentemente hidrólisis de los compuestos de
fórmula IIe según métodos descritos en la literatura. En los
compuestos IIe se trata preferentemente de ésteres donde X^5
10 significa un grupo CH_2OH esterificado, pero sin embargo es dis-
tinto a CH_2OAc .

La solvólisis, especialmente la hidrólisis, se pue
de efectuar en medio ácido, neutro o alcalino a temperaturas
entre unos -20 y unos 200°, preferentemente entre temperatura
15 ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente selec-
cionado. Como catalizadores ácidos son adecuados, por ejemplo,
el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico o bromhídrico, co-
mo básicos, por ejemplo, el carbonato sódico, potásico, el
hidróxido sódico, potásico o cálcico.

20 Como disolventes se seleccionan convenientemente
agua, alcoholes inferiores, éteres, tales como THF, dioxano;
amidas, tal como DMF; sulfonas, tales como tetrametilensulfo-
na; ácido acético; o sus mezclas, especialmente las mezclas
que contienen agua.

25 También es posible transformar los éteres de fór-
mula IIe ($X^5 =$ un grupo CH_2OH eterado) por disociación solvo-
lítica en compuestos de fórmula I, por ejemplo, por tratamien-
to con HBr ó HI en solución acuosa o ácido acética, por calen-
tamiento con ácidos Lewis, tales como $AlCl_3$ o trihaluros de bo
30 ro o por fusión con hidrohaluros de piridina o anilina a unos



200°.

Por solvólisis se pueden obtener los ésteres de fórmula I ($R^1 = CH_2OAc$) solvolizando los compuestos de fórmula IIe, donde X^5 significa una agrupación tioéster, iminoéter, oximinoéter, hidrazonéter, tioamida, amidina, amidoxima o amidohidrazona, con agua o bases o ácidos acuosos diluidos, por ejemplo, amoniaco, NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , HCl, H_2SO_4 , bajo adición del alcohol correspondiente y disociación del sulfuro de hidrógeno, amoniaco, aminas, derivados de hidrazina o hidroxilamina, convenientemente a temperaturas entre 20 y 100°.

Los compuestos (I) se obtienen, además, disociando de un compuesto de fórmula III una parte disociable de fórmula E^1-E^2 . Uno de los dos grupos E en III es un grupo hidroxifenólico; se puede presentar también en forma de una sal metálica derivada del mismo (fenolato), preferentemente en forma de una sal sódica. El otro de los dos grupos E puede tener el mismo significado; pero también puede ser un átomo de halógeno, preferentemente Cl ó Br, un grupo nitro o amino, o un grupo OH ó SH eterado o esterificado. El compuesto E^1-E^2 a disociar puede significar por lo tanto, por ejemplo, agua, HNO_2 , amoniaco, hidrógeno halogenado, tal como HCl ó HBr, sulfuro de hidrógeno. Según la constitución de los compuestos de partida se emplean como medios disociadores de E^1-E^2 agentes deshidratantes o bien ácidos, tales como $ZnCl_2$, P_2O_5 , ácido polifosfórico, o bases, tales como NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$ ó K_2CO_3 , en caso dado en presencia de un catalizador, por ejemplo, de un metal pesado, tal como cobre, preferentemente en forma pulverulenta. La disociación se puede realizar en presencia de un disolvente adicional inerte, preferentemente de alto punto de ebullición, por ejemplo, en presencia de xileno o tetralina. Sin embargo,



es preferible trabajar bajo ausencia de un disolvente. Las temperaturas de reacción oscilan entre unos 0 y unos 250°, preferentemente entre 80 y 220°.

5 También es posible trabajar sin aislar el producto de partida III, sino formándole in situ en la mezcla de reacción. Se puede así partir, por ejemplo, de un compuesto que por lo demás corresponde a la fórmula III, pero donde sin embargo ambos grupos E significan grupos amino que a continuación se diazotan y se hierven; como producto intermedio sin
10 aislar se forma aquí un difenol (III, ambos grupos E = OH), que se deshidrata por calentamiento en solución ácida. Además es por ejemplo posible calentar un alcohol salicílico, en caso dado sustituido por el grupo R³, junto con un alcohol p-hidroxifenílico con lo que como producto intermedio se forma posiblemente el difenol antes mencionado o sin embargo un compuesto
15 V (uno de los grupos G = CH₂OH; véase mas abajo).

Los xantenos I se obtienen además reduciendo los correspondientes derivados de 9-hidroxixanteno $\overline{\text{IV}}$, Y = (H, OH) ó xantonas (IV, Y = O). Esto se realiza según uno de los métodos
20 arriba descritos, preferentemente por hidrogenación catalítica o según el método de Clemmensen o de Wolff-Kishner.

Además, los compuestos (I) se obtienen ciclizando un compuesto (V), disociándose así HX¹. Por ejemplo, es posible deshidratar un o-hidroximetil-difeniléter de fórmula V
25 (un grupo G = CH₂OH) mediante calentamiento durante media hasta varias horas con un óxido metálico, por ejemplo, CuO, ZnO ó MgO, a 150 - 200° a un derivado xanténico de fórmula I. Un compuesto hidroxí (V, un grupo G = CH₂OH) se puede presentar también como producto intermedio en la reacción de un alcohol
30 salicílico, en caso dado sustituido por el grupo R³, con un p-



hidroxifenilalcanol.

En caso dado, en un producto obtenido de fórmula I un grupo CH_2OAc se puede solvolizar según métodos descritos en la literatura al grupo CH_2OH , especialmente hidrolizar. La solvólisis, especialmente la hidrólisis (saponificación) de estos ésteres se efectúa convenientemente bajo condiciones similares o iguales como la solvólisis de los compuestos IIe. Preferentemente se tratan los ésteres durante 1 - 48 horas con K_2CO_3 en metanol, etanol o isopropanol a temperaturas entre unos 20 y 80°.

Además, según los métodos descritos en la literatura, un alcohol de fórmula I ($\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OH}$) se puede hacer reaccionar con un ácido carboxílico de fórmula AcOH , preferentemente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico, tal como HCl , HBr , HI , H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido trifluoroacético, de un ácido sulfónico, tal como ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico, o de un intercambiador de iones ácido, así como en caso dado en presencia de un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, benceno, tolueno o xileno, a temperaturas entre unos 0° y, preferentemente, la temperatura de ebullición.

En la esterificación se puede retirar azeotrópicamente el agua de reacción, agregándose ventajosamente hidrocarburos (por ejemplo, benceno o tolueno) o hidrocarburos clorados (por ejemplo, cloroformo ó 1,2-dicloroetano). La esterificación se desarrolla bajo condiciones benignas si el agua de reacción se liga químicamente mediante adición de carbodiimidas (por ejemplo, N,N'-díciclohexilcarbodiimida), empleándose disolventes inertes, tales como éter, dioxano, 1,2-dimetoxietano, benceno, CH_2Cl_2 ó CHCl_3 y pudiéndose agregar bases, tal como piridina.



Los alcoholes de fórmula I ($R^1 = CH_2OH$) o sus al-
coholatos de metal alcalino se pueden hacer reaccionar, además,
con los haluros o anhídridos de los ácidos a esterificar sin
o bajo adición de aceptores de ácido tales como, por ejemplo,
5 hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico o pi-
ridina. Como disolventes entran en consideración los orgánicos
inertes, tales como éter, THF ó benceno. También se pueden em-
plear como disolventes los haluros o anhídridos en exceso. En
un modo de trabajo preferente se agrega el alcohol de fórmula
10 I ($R^1 = CH_2OH$), en solución en piridina, junto con el haluro o
bien anhídrido al ácido a esterificar.

Asimismo es además posible esterificar los alcoho-
les de fórmula I ($R^1 = CH_2OH$) con cetenos, preferentemente en
disolventes inertes tales como éter, benceno o tolueno y bajo
15 adición de catalizadores ácidos, tales como, por ejemplo, áci-
do sulfúrico ó ácido p-toluenosulfónico.

Además, los ésteres de fórmula I ($R^1 = CH_2OAc$) se
pueden reesterificar con alcoholes de fórmula I ($R^1 = CH_2OH$)
con un exceso de un éster de alquilo inferior (por ejemplo,
20 de fórmula $AcOA$). Se trabaja según métodos de re-esterifica-
ción descritos en la literatura, especialmente en presencia de
catalizadores básicos o ácidos, por ejemplo, etilato sódico ó
ácido sulfúrico, a temperaturas entre unos 0° y la temperatura
de ebullición. Preferentemente se trabaja, después de ajustar
25 el equilibrio, retirar del equilibrio uno de los participantes
en la reacción mediante destilación.

En caso de contener los compuestos de fórmula I un
centro asimétrico se presentarán generalmente en forma racémi-
ca.

30 Los racematos se pueden separar en sus antípodas



5 ópticos según métodos descritos en la literatura. Se da preferencia al método de la separación química. Según éste se forman los diastereómeros de la mezcla racémica mediante reacción con agente auxiliar ópticamente activo. Así se pueden obtener
10 éster-diestereómeros por esterificación de los compuestos de fórmula I ($R^1 = CH_2OH$) con ácido ópticamente activo. Las mezclas obtenidas de los ésteres diastereómeros se pueden separar mediante cristalización selectiva. Por descomposición hidrolítica del compuesto diastereómero aislado se obtienen los com-
15 puestos ópticamente activos deseados de fórmula I. Además, naturalmente, es posible obtener los compuestos ópticamente activos según los métodos descritos empleando productos de partida que ya sean ópticamente activos.

Los compuestos de fórmula I se pueden emplear en
15 mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como excipientes entran en consideración aquellas sustancias orgánicas o inorgánicas que sean adecuadas para aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los
20 nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colest^{er}terina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acu-
25 sas, así como las suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios, para la aplicación to-
30 pical los ungüentos, cremas o polvos. Los preparados indicados pueden estar en caso dado esterilizados y contener adyuvan-
tes, tales como lubricantes, agentes de conservación, estabili



zación o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes.

5 Las sustancias se administran preferentemente en dosificaciones entre 1 y 500 mg por unidad de dosificación.

En lo anterior y a continuación se indican las temperaturas en grados centígrados. "Elaboración usual" significa: Si es necesario se agrega agua, se extrae con acetato de etilo, éter o cloroformo, se separa, el extracto orgánico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra, el
10 disolvente se separa por destilación y el residuo se destila y/o cristaliza en el disolvente indicado entre paréntesis. DMF = dimetilformamida, DMSO = sulfóxido dimetílico, THF = tetrahidrofurano.

15 Ejemplo 1

Una mezcla de 11 g de xanteno, 1,3 g de 2-cloropropanol, 0,015 g de Fe_2O_3 y 0,07 g de KBr se calienta durante 15 horas a 200° . El producto de reacción se recoge en éter. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(2-xantenil)-
20 propanol, p.f. $86 - 89^\circ$ (diisopropiléter).

Ejemplo 2

A una solución de 18,2 g de xanteno en 200 cc de nitrobencono se le agregan 14 g de $AlCl_3$ anhidro finamente pulverizado y a $20 - 25^\circ$ se gotean 10 g de 2-cloro-propanol. Se
25 agita durante la noche a 20° , a continuación se calienta aún durante 3 horas en el baño de vapor, se descompone mediante adición de hielo y el nitrobencono se expulsa con vapor de agua. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(2-xan-



tenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

En lugar del AlCl_3 se pueden emplear también cantidades equivalentes de AlBr_3 , BF_3 ó su eterato, BCl_3 , BBr_3 , ZnCl_2 ó ZnBr_2 , en lugar del 2-cloropropanol también cantidades equivalentes de 2-bromo- ó 2-iodopropanol.

Ejemplo 3

A una solución de 18,2 g de xanteno en 150 cc de tricloroetileno se agregan 14 g de AlCl_3 anhidro pulverizado y a 0 - 5° se gotea una solución de 8 g de óxido etilénico en 50 cc de tricloroetileno. Se agita durante 12 horas a 5 - 10°, se descompone mediante adición de hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-etanol.

En forma análoga se obtiene con óxido propilénico el 2-(2-xantenil)-propanol.

Ejemplo 4

A una solución de 18,2 g de xanteno en 200 cc de tricloroetileno se le agregan 14 g de AlCl_3 anhidro pulverizado y bajo enfriamiento a menos de +5° se gotean 7 g de alcohol alílico en 20 cc de tricloroetileno. Se deja venir a temperatura ambiente, se agita aún durante 12 horas, se descompone mediante adición de hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Con 2-buten-1-ol se obtiene el 2-(2-xantenil)-1-butanol.

Ejemplo 5

Una solución de 13,9 g de 2-bromopropanol en 20 cc de THF se agrega a 20° a una solución de bis-(2-xantenil)-cad-



mio (obtenida por goteado de 26,1 g de 2-bromo-xanteno en 300 cc de THF a 2,5 g de virutas de Mg en 100 cc de THF bajo agitación y hervir, agregar 20 g de cloruro de cadmio y hervir durante 10 minutos) y se deja reposar durante 24 horas a 20°. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 6

Una solución de 2-xantenil-litio (obtenida de 26,1 g de 2-bromo-xanteno y 1,4 g de litio en 300 cc de éter) se agrega a una solución de 12,2 g de 9-borabicyclo-(3,3,1)-nonano en 100 cc de THF a 0°. Se agita durante 1 hora a 0°, se agregan 9,5 g de ácido metanosulfónico, se agita durante otra hora, se agrega entonces una solución de 13,9 g de 2-bromopropanol en 50 cc de éter y después una suspensión de 25 g de terc. butilato de potasio en 100 cc de terc. butanol. Se mantiene durante 24 horas a 10°, se acidifica con 500 cc de ácido clorhídrico 6-n, se hierve durante 6 horas, se enfría, se elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p. f. 86 - 89°.

Ejemplo 7

2,61 g de 2-bromo-xanteno se hacen reaccionar bajo calentamiento con 0,5 g de virutas de magnesio en 60 cc de THF absoluto bajo adición de una huella de iodo, se agregan en porciones 10 g de 2-iodopropanol y se hierve durante 20 horas bajo agitación. A continuación se evapora hasta sequedad, se elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.



Ejemplo 8

A una solución obtenida de 2,6 g de virutas de Mg y 26,1 g de 2-bromo-xanteno en 120 cc de éter absoluto se le agregan bajo agitación y enfriamiento a 0 - 5° una solución de 5,8 g de óxido propilénico en 10 cc de éter absoluto y se deja reposar durante la noche. Se agregan entonces 80 cc de benceno, el éter se separa por destilación y la solución ben-
cénica se hierve durante 1 hora. Después de descomponer con solución de $\text{NH}_4\text{-Cl}$ acuosa y elaborar en la forma usual se ob-
tiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 9

22,2 g de 2-(2-propenil)-xanteno se disuelven en 50cc de diglima y se mezcla con 30 cc de una solución 1-molar de NaBH_4 en diglima. A esta solución se gotea lentamente bajo agitación e introducción de N_2 una solución de 5,6 g de etera-
to de BF_3 recién destilado en 12 cc de diglima en el plazo de 30 minutos. La mezcla de reacción se mezcla con 7 cc de agua. Después se gotean 14 cc de una solución 3-n de NaOH así como 14 cc de H_2O_2 al 30 % a 80 - 100°. Se enfría, se mezcla con agua de hielo, se elabora en la forma usual y se obtiene el
2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 10

3,03 g de 2-(1-bromo-2-propil)-xanteno se hacen reaccionar con 0,26 g de virutas de Mg en 100 cc de éter. Se enfría a -5°, durante 4 horas se introduce oxígeno y se esterifica con solución acuosa de NH_4Cl . La elaboración usual da el
2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.



Ejemplo 11

1 g de 2-(2-xantenil)-2-propenol [obtenible por
reducción de 2-(2-xantenil)-acrilato de etilo con LiAlH_4] se
disuelve en 25 cc de dioxano, se mezcla con 0,1 g de PtO_2 y a
5 20° y presión normal se hidrogena hasta terminar la recepción
de hidrógeno. Se filtra, se evapora y se obtiene el 2-(2-xan-
tenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

En lugar de dioxano se puede emplear también aceta
to de etilo y en lugar del PtO_2 también Pd/C al 5 %.

10 Ejemplo 12

23,8 g de 2-(2-xantenil)-2-propenol se hierven
en 140 cc de lejía sódica 1-n y 300 cc de etanol durante 3
horas. Se agregan 400 cc de agua, a 25° se introducen bajo agi
tación en porciones y en el plazo de 5 horas 550 g de amalga-
15 ma de sodio al 2,5 %, se agita fuertemente durante otras 5 ho-
ras, se calienta el baño María, se decanta del mercurio, el
alcohol se separa por destilación, se elabora en la forma
usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 13

20 Una solución de 31 g de 2-(2-xantenil-propionato
de etilo (p.f. 54 - 57°; obtenible por reacción de xanteno con
cloruro etoxalílico en 1,2-dicloroetano en presencia de AlCl_3
a 5 - 10°, reacción del 2-xantenil-glioxilato de etilo obte-
nido (p.eb. 192 - 197°/0,1 mm) con CH_3MgI en éter y reducción
25 del 2-(2-xantenil)-2-hidroxiopropionato de etilo oleinoso re-
sultante con SnCl_2 en HCl/etanol) en 250 cc de THF absoluto
se gotea a una suspensión de 4,2 g de LiAlH_4 en 250 cc de THF
absoluto. Se hierve aún durante 30 minutos, se enfría, bajo en



friamiento con hielo se gotea una mezcla de 20 cc de THF, 5 cc de agua y 15 cc de lejía sódica al 32 %, se filtra a través de tierra de infusorios, se seca, se evapora y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

5 En forma análoga se obtiene, por reducción de los ésteres correspondientes con LiAlH_4 :

- 2-(2-xantenil)-etanol,
- 2-(1-fluor-2-xantenil)-propanol,
- 2-(3-fluor-2-xantenil)-propanol,
- 10 2-(4-fluor-2-xantenil)-propanol,
- 2-(5-fluor-2-xantenil)-propanol,
- 2-(6-fluor-2-xantenil)-propanol,
- 2-(7-fluor-2-xantenil)-propanol,
- 2-(8-fluor-2-xantenil)-propanol,
- 15 2-(1-cloro-2-xantenil)-propanol,
- 2-(3-cloro-2-xantenil)-propanol,
- 2-(4-cloro-2-xantenil)-propanol,
- 2-(5-cloro-2-xantenil)-propanol,
- 2-(6-cloro-2-xantenil)-propanol,
- 20 2-(7-cloro-2-xantenil)-propanol,
- 2-(8-cloro-2-xantenil)-propanol,
- 2-(1-bromo-2-xantenil)-propanol,
- 2-(3-bromo-2-xantenil)-propanol,
- 2-(4-bromo-2-xantenil)-propanol,
- 25 2-(5-bromo-2-xantenil)-propanol,
- 2-(6-bromo-2-xantenil)-propanol,
- 2-(7-bromo-2-xantenil)-propanol,
- 2-(8-bromo-2-xantenil)-propanol,
- 2-(2-xantenil)-1-butanol,
- 30 2-(2-xantenil)-1-pentanol,



2-(2-xantenil)-3-metil-1-butanól,
2-(2-xantenil)-1-hexanol,
2-(2-xantenil)-4-metil-1-pentanol.

Ejemplo 14

5 a) 13,9 g de 2-(2-xantenil)-acrilato de etilo se hier-
ven junto con 2 g de LiAlH_4 en 200 cc de THF absoluto durante
15 horas. Después se mezcla con 20 cc de solución al 25 % de
NaOH, la fase THF se decanta, el residuo se lava dos veces
10 con éter, las fases orgánicas se reúnen y se evapora. El resi-
duo se disuelve en 200 cc de THF absoluto, se agregan 2 g de
 LiAlH_4 y se hierve nuevamente durante 8 h oras. Se elabora co-
mo arriba y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 -
89°.

15 En forma análoga se obtienen por reducción de los
ésteres correspondientes los demás alcoholes de fórmula I ($\text{R}^1 =$
 CH_2OH).

20 b) 1 g de 2-(2-xantenil)-propanol se deja reposar
en 5 cc de piridina y 5 cc de anhídrido acético durante 24 ho-
ras. Se concentra por evaporación, se elabora en la forma u-
sual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propilacetato, p.f. 62 -
64°.

En forma análoga se obtiene de los correspondien-
tes alcoholes:

25 2-(2-xantenil)-etil-acetato,
2-(1-fluor-2-xantenil)-propil-acetato,
2-(3-fluor-2-xantenil)-propil-acetato,
2-(4-fluor-2-xantenil)-propil-acetato,
2-(5-fluor-2-xantenil)-propil-acetato,
2-(6-fluor-2-xantenil)-propil-acetato,



- 2-(7-fluor-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(8-fluor-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(1-cloro-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(3-cloro-2-xantenil)-propil-acetato,
- 5 2-(4-cloro-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(5-cloro-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(6-cloro-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(7-cloro-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(8-cloro-2-xantenil)-propil-acetato,
- 10 2-(1-bromo-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(3-bromo-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(4-bromo-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(5-bromo-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(6-bromo-2-xantenil)-propil-acetato,
- 15 2-(7-bromo-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(8-bromo-2-xantenil)-propil-acetato,
- 2-(2-xantenil-1-butil-acetato,
- 2-(2-xantenil)-1-pentil-acetato,
- 2-(2-xantenil)-3-metil-1-butil-acetato,
- 20 2-(2-xantenil)-1-hexil-acetato,
- 2-(2-xantenil)-4-metil-1-pentil-acetato.

Ejemplo 15

25 A una solución de 7,3 g de hidruro de diisobutil-aluminio en 150 cc de hexano absoluto se gotean a -70° en el transcurso de 1 hora 14,1 g de 2-(2-xantenil)-propionato de etilo. Se agita aún durante una hora a -70° , se descompone con NH_4Cl en solución acuosa, se separa la fase hexano y la fase acuosa se extrae con éter. La solución éter/hexano se seca y se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice con



benceno/hexano (9:1). Se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol.

Ejemplo 16

13,6 g de cloruro 2-(2-xantenil)-propionílico se disuelven en 150 cc de éter y lentamente se gotea a una suspensión de 2 g de LiAlH_4 en 100 cc de éter. Se agita durante 4 horas a 25° , se descompone con metanol, después con lejía sódica acuosa al 15 %, se elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. $86 - 89^\circ$.

Ejemplo 17

2,54 g de ácido 2-(2-xantenil)-propiónico se disuelven en 20 cc de THF absoluto y se mezcla con 1 cc de trietilamina. A -10° se gotea una solución de 0,6 cc de clorofor-
miato de etilo en 4 cc de THF en el transcurso de 15 minutos, se agita durante 30 minutos a -10° y se introducen en la solución que contiene el anhídrido mixto de monoetilcarbonato y del mencionado ácido, 2-(2-xantenil)-4,6-dioxa-octan-3,5-diona, 0,5 g de NaBH_4 . Se agita a continuación durante 90 minutos a 25° , se agregan 10 cc de agua, se extrae con éter, se evapora y el residuo obtenido se hierve durante 30 minutos con una solución de 0,25 g de KOH en 10 cc de etanol. Después se separar el etanol por destilación, elaborar en la forma usual y cromatografiar en Al_2O_3 se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. $86 - 89^\circ$.

Ejemplo 18

7,6 g de 2-cloro-2-(2-xantenil)-propionato de etilo se disuelven en 70 cc de éter absoluto y lentamente se gotea a una suspensión de 2,2 g de LiAlH_4 en 100 cc de éter. Se



hierve durante varias horas, se agrega metanol, se elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 19

5 18 cc de una solución etérica 1-molar de LiAlH_4 se agregan a una suspensión de 10,7 g de AlCl_3 anhidro en 50 cc de éter absoluto. A esto se gotea en el plazo de una hora una solución de 4,74 g de óxido 1-metil-1-(2-xantenil)-etilénico (obtenible por reacción de 2-isopropenil-xanteno con N-bromo-
10 ~~succinimida~~ en fase acuosa hasta la correspondiente bromohidrina y disociación de HBr con lejía sódica) en 70 cc de éter absoluto. Se hierve durante 2 horas, se hidroliza mediante adición de 10 cc de agua y 100 cc de ácido sulfúrico al 10 %, se elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-
15 propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 20

 27,05 g de cloruro de 2-(2-xantenil)-acrililoilo (obtenible del ácido con SOCl_2 en benceno) se gotean a 20° a una suspensión de 4 g de LiAlH_4 en 300 cc de éter bajo agita-
20 ción. Se agita durante 3 horas a 20°, se agrega metanol, se elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 21

25 25,6 g de 2-(2-xantenil)-propan-1,2-diol (obtenible por reducción de 2-hidroxi-2-(2-xantenil)-propionato de etilo con LiAlH_4) se hidrogenan en 500 cc de metanol en 2 g de catalizador de CuCr_2O_4 a 100 atmósferas y 140°. Se enfría, se



filtra, se evapora y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 22

Una solución de 2,54 g de ácido 2-(2-xantenil)-propiónico en 20 cc de THF absoluto se gotea en una mezcla de 0,57 g de LiAlH_4 en 20 cc de THF absoluto. Se hierve durante 8 horas, se agregan 2 cc de agua en 3 cc de THF así como 4 cc de lejía sódica al 25 %, se decanta y el residuo se lava con éter. Después de secar, filtrar y evaporar las bases orgánicas reunidas se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 23

2,38 g de 2-(2-xantenil)-propanal se disuelven en 10 cc de etanol y se gotea a una solución de 0,6 g de NaBH_4 en 15 cc de etanol. Se agita durante 2 horas a 20°, se elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 24

2,4 g de 2-(2-xantenil)-propilamina (obtenible de 2-(2-xantenil)-propionamida con LiAlH_4) se disuelven en 50 cc de ácido acético acuoso al 15 % y enfriando con hielo se mezcla con una solución de 1 g de NaNO_2 en 5 cc de agua. Se calienta durante 1 hora a 80°, se elabora en la forma usual y después de purificar cromatográficamente en gel de sílice se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 25

3 g de 1-bromo-(2-xantenil)-propano se disuelven



en 20 cc de DMF, se mezcla con 3 g de acetato potásico anhidro y se agita durante 3 horas a 60°. Se elabora en la forma usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propil-acetato, p.f. 62 - 64°. Al mismo tiempo se forma algo de 2-(2-xantenil)-propano.

5 Ejemplo 26

2 g de 2-(2-xantenil)-propil-benciléter (obtenible de 1-bromo-2-(2-xantenil)-propano y bencilato sódico) se disuelven en 25 cc de metanol y se hidrogena en 0,2 g de catalizador de Pd-C al 5 % a 20° hasta terminar la recepción de hidrógeno. Se filtra, se evapora y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 27

3 g de 2- $\bar{3}$ -(o-hidroxibencil)-4-hidroxi-fenil/-propilacetato se calientan con 0,7 g de ZnCl₂ durante 2 horas a 170°. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(2-xantenil)-propil-acetato, p.f. 62 - 64°.

Ejemplo 28

10 g de 2-(9-oxo-2-xantenil)-propanol se hidrogenan en 300 cc de etanol en presencia de 0,5 g de Pd/C al 5 % a una presión de 3 atmósferas a 20° hasta la recepción de la cantidad teórica de hidrógeno. Después de filtrar y concentrar por evaporación se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 29

25 Una mezcla de 10 g de 2-(9-oxo-2-xantenil)-propanol, 12 g de zinc amalgamado, 15 cc de agua, 40 cc de ácido



clorhídrico y 20 cc de tolueno se hierve durante 48 horas.
Cada 8 horas se agregan otros 10 cc de ácido clorhídrico con-
centrado. Después de filtrar a través de carbón activo y eva-
porar la mezcla de disolventes se obtiene el 2-(2-xantenil)-
5 propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 30

10 10 g de 2-(9-oxo-2-xantenil)-propanol, 20 g de zinc
amalgamado, 20 cc de etanol y 50 cc de ácido clorhídrico con-
centrado se hierven durante 30 horas. Después de 8 y 16 horas
se agregan en cada caso 5 cc de ácido clorhídrico concentrado.
Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(2-xantenil)-
propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 31

15 10 g de 2-(9-oxo-2-xantenil)-propanol se calientan
con 5,5 g de polvo de zinc durante 1 hora a 220°. Después se
destila bajo presión reducida. Se obtiene el 2-(2-xantenil)-
propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 32

20 10 g de 2-(9-oxo-2-xantenil)-propanol se calientan
con 35 g de hidrato de hidrazina en el autoclave durante 6
horas a 200°. Después de enfriar se gierte en agua, se elabo-
ra en la forma usual y se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol,
p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 33

25 25,2 g de 2-(9-oxo-2-xantenil)-propanol se disuel-
ven en 100 cc de n-butanol y se mezcla con 6,4 g de hidrazina



anhidro. La mezcla se calienta durante 30 minutos en el baño María, el n-butanol se separa por destilación, el residuo se mezcla con 300 cc de tolueno y 20 g de terc.butilato potásico y se hierve hasta terminar el desarrollo de gas. Después de la
5 elaboración usual se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 34

10 10 g de 2-(9-oxo-2-xantenil)-propanol se hierven con 1 g de fósforo rojo en 50 cc de ácido iodhídrico (p.eb. 127°) durante 4 horas. Después de separar por destilación el ácido iodhídrico en exceso se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 35

15 Una mezcla de 10 g de 2-(9-hidroxi-2-xantenil)-propanol, 45 cc de ácido acético y 20 g de ácido iodhídrico concentrado se hierve durante 3 minutos. Después de evaporar el disolvente se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Ejemplo 36

20 2,56 g de 2- $\bar{3}$ -(o-aminobencil)-4-amino-fenil $\bar{7}$ -propanol se diazotan en ácido clorhídrico diluido con 1,4 g de NaNO₂. Se deja reposar durante 15 minutos y entonces se calienta hasta terminar el desarrollo de nitrógeno en el baño María. Como producto intermedio se forma el 2- $\bar{3}$ -(o-hidroxibencil)-4-hidroxi-fenil $\bar{7}$ -propanol, que no se aísla. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 -
25 89°.



Ejemplo 37

Una mezcla de 2,8 g de 2- $\overline{3}$ -(o-hidroxibencil)-4-cloro-fenil]-propanol, 0,6 g de KOH y 0,1 g de polvo de Cu se calienta durante 5 horas a 190°. Después de enfriar y elaborar en la forma usual se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

En forma análoga reacciona el 2- $\overline{3}$ -(o-clorobencil)-4-hidroxi-fenil]-propanol.

Ejemplo 38

15,3 g de 2- $\overline{4}$ -(2-aminometil-fenoxi)-fenil]-propanol se disuelven en 120 cc de agua y 40 cc de ácido clorhídrico concentrado y a 0 - 5° se diazota con 4,2 g de NaNO₂ en 15 cc de agua. La solución de sal diazónica obtenida se vierte en 200-cc de H₂SO₄ al 50 % caliente y se sigue calentando hasta terminar el desarrollo de nitrógeno. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-(2-xantenil)-propanol, p.f. 86 - 89°.

Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen los derivados xanténicos de fórmula general I.

Ejemplo A: Tabletas

Una mezcla compuesta de 200 kg de 2-(2-xantenil)-propanol, 600 kg de lactosa, 160 kg de fécula de maíz, 20 kg de talco y 20 kg de estearato de magnesio se prensa a tabletas en la forma usual, de manera que cada tableta contenga 200 mg de la sustancia activa.



Ejemplo B: Grageas

Análogo al ejemplo A se presnan tabletas que a continuación, en la forma usual, se dotan de un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de maíz, talco y traganta.

5. En forma análoga se obtienen tabletas y grageas que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I.

NOTA

=====

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en
15. Alemania el 1 de febrero de 1.973 con el nº P 23 04 763 y 24 de diciembre de 1.973 con el nº P 23 64 447; acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Inven-
20. ción por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS XANTENICOS; caracterizándose por lo siguiente.

1.- Procedimiento para la obtención de derivados xanténicos de fórmula general I

25.
$$Z - CHR^1R^2 \quad I$$

donde Z significa un resto 2-xantenílico insustituído o sustituido en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 por el resto R³, R¹ significa CH₂OH ó CH₂OAc, R² significa H ó alquilo con 1 -
4 átomos de carbono, R³ significa F, Cl ó Br y Ac significa
30. alcancilo con 2 - 4 átomos de carbono, caracterizado porque

mCe

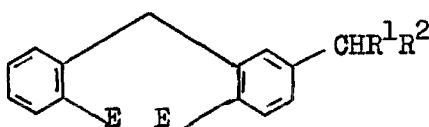


en un compuesto de fórmula general II



en la que X significa un resto transformable en el grupo $-\text{CHR}^1\text{R}^2$ y Z, R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados en

5. la fórmula I, el resto X se transforma en el grupo $-\text{CHR}^1\text{R}^2$, o porque un compuesto de fórmula general III

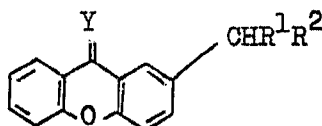


III

en la que uno de los dos grupos E significa el resto E^1 , el otro el resto $\text{O}-\text{E}^2$, E^1 significa un resto dissociable con E^2 como E^1E^2 y E^2 significa H o un equivalente de un metal alcalino o alcalino-térreo y uno de los dos anillos bencénicos

10. puede estar sustituido por el resto R^3 y R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados en la fórmula I, se tratan con medios dissociadores de E^1-E^2 , o porque un compuesto de fórmula

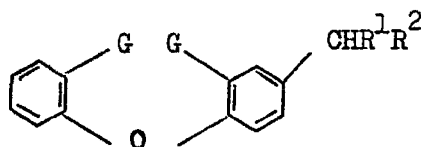
15. general IV



IV

que en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 puede estar sustituido por el resto R^3 y donde Y significa (H, OH) ú $=\text{O}$ y R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados en la fórmula I, se tra

20. ta con un medio reductor, o porque un compuesto de fórmula general V



V

m/c



5. donde uno de los anillos bencénicos puede estar sustituido por el resto R^3 , uno de los dos grupos G significa un grupo CH_2X^1 el otro significa H, X^1 significa Hal o un grupo hidroxil o amino, en caso dado reaccionablemente funcionalizado y Hal significa Cl, Br ó I y R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado indicado en la fórmula I, se cicliza y, porque, en caso dado, en un producto de fórmula I obtenido un grupo CH_2OAc se solvoliza y/o un grupo CH_2OH se esterifica.

10. 2.- Procedimiento para la obtención de derivados xanténicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta Memoria consta de treinta y nueve hojas, escritas a máquina por una sóla cara.

Madrid, 31 ENE. 1974

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

J. GONZÁLEZ
p. Firmado: L. García Fernández