

432 101

P.- 59.063 ¹³ ENE. 1975

54004/73
NW/DLR/10

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de FISONS LIMITED

entidad británica

establecida en Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres,

Inglaterra

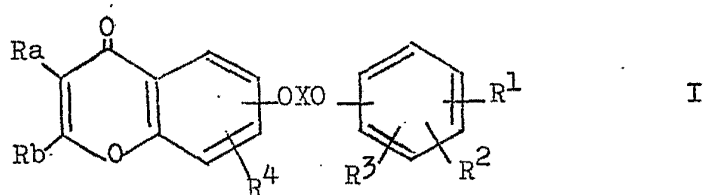
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
DE XANTENO" (Clase Internacional C07d)

- 1 -

3-1-75

Esta invención se refiere a compuestos nuevos, a procedimientos para su preparación y a composiciones que los contienen.

5 Los compuestos nuevos de la presente invención son los de fórmula I:

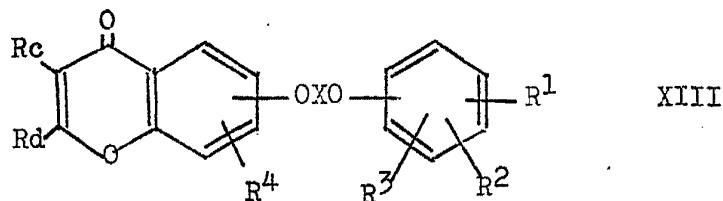


10

(en la que Ra representa hidrógeno y Rb representa un grupo 4-carboxifenilo o Ra y Rb conjuntamente representan, con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros, sustituido en una sola posición disponible por un grupo carboxi, R¹, R², R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcanoilo o alcoholilo, y X representa una cadena hidrocarbonada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituida facultativamente por un grupo hidroxilo),
15
20 y sus derivados farmacéuticamente aceptables.

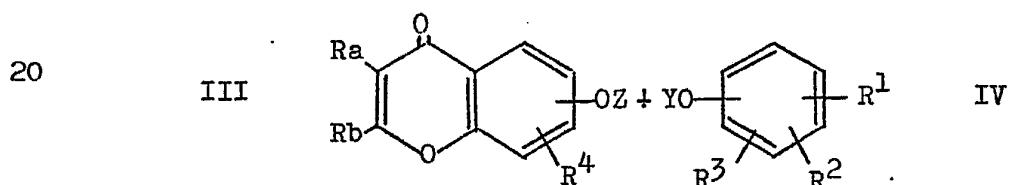
Esta invención proporciona también un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:
25

(a) hidrolizar un compuesto de fórmula XIII,



(en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y X son como se ha definido anteriormente, y o bien Rc representa hidrógeno y Rd representa un grupo fenilo sustituido en la posición 4 por un grupo D, donde D representa un grupo hidrolizable a un grupo carboxi, o Rc y Rd conjuntamente representan, con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros sustituido en una sola posición disponible por un grupo D como se ha definido anteriormente), o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III o uno de sus ésteres, con un compuesto de fórmula IV:



(en las que Ra, Rb, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se ha definido anteriormente, e Y y Z representan el par

25

de grupos (i) hidrógeno o un metal reactivo e (ii) una cadena hidrocarbonada que posee de 2 a 10 átomos de carbono y que lleva un grupo que forma un anión, o un grupo epóxido), y (c) si se desea o es necesario, convertir el compuesto de fórmula I que resulta en uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable o viceversa.

En el proceso (a) el grupo D puede ser, por ejemplo, un grupo éster carboxílico, amida o nitrilo, que puede ser hidrolizado a un grupo -COOH. La hidrólisis puede ser llevada a cabo usando técnicas convencionales, por ejemplo, bajo condiciones moderadamente básicas, por ejemplo usando bicarbonato de sodio.

En el proceso (b) cuando Y o Z es un metal reactivo el metal puede ser, por ejemplo, un metal alcalino, por ejemplo sodio, u otro metal reactivo, por ejemplo talio. Cuando Y o Z representa una cadena hidrocarbonada que lleva un grupo que forma anión, el grupo que forma anión puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno, por ejemplo bromo, o un grupo sulfonato, por ejemplo un grupo metilsulfonato o un grupo p-toluensulfonato. Cuando Y o Z representa una cadena hidrocarbonada que lleva un átomo de halógeno, la reacción puede ser llevada a cabo en

presencia de un disolvente que es inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo acetona, y en presencia de un aceptador de ácido, por ejemplo carbonato de potasio. La reacción se lleva a cabo asimismo, preferiblemente, bajo condiciones anhidras y en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo KI. Cuando Y o Z representan un grupo hidrocarbonado que lleva un grupo epóxido, la reacción puede ser llevada a cabo a temperatura elevada en un disolvente que es inerte bajo las condiciones de reacción, por ejemplo dioxano o dimetilformamida, y en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo hidróxido de trimetilbencilamonio. Alternativamente la reacción puede ser llevada a cabo en presencia de un alcohol terciario, por ejemplo t-butanol o 1,1-dimetilpropan-1-ol y en presencia de la sal de potasio del alcohol como catalizador.

Los compuestos de fórmulas III, IV y XIII o son conocidos o pueden ser preparados a partir de compuestos de partida conocidos, del modo que se conoce para la producción de compuestos conocidos semejantes. Los compuestos de fórmula XIII pueden ser preparados, por ejemplo, mediante un procedimiento análogo al proceso (b) anterior.

Los compuestos de fórmula I y, si se de-

sea o es necesario, los intermedios para ellos, pueden ser recuperados de las mezclas de reacción en que son obtenidos, mediante técnicas convencionales.

5 Los compuestos de fórmula I y sus derivados farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sus sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables, tales como sus sales de sodio, de alcoholami-
10 na inferior por ejemplo etilamina, y de alcoholamina inferior sustituida con hidroxilo, son también útiles debido a que poseen propiedades farmacológicas. En particular, los compuestos son antagonistas de la sustancia de anafilaxis de reacción lenta (SRS-A), o de sus efectos patológicos, según viene indicado por su actividad en el ensayo indicado en el Ejemplo A. Los
15 compuestos antagonizan también los efectos de la SRS-A obtenida durante el enfrentamiento con antígeno del pulmón humano picado, sensibilizado, sobre ileón de cobaya aislado, como se describe en el Ejemplo A. Los compuestos tienen también la misma utilidad a las mismas
20 dosis que los compuestos de la Memoria Descriptiva de la Patente Holandesa Nº 68.11740.

Así pues, los compuestos se usan en el tratamiento de trastornos en los que la SRS-A es un factor, por ejemplo afecciones cutáneas, fiebre del heno
25 y enfermedades obstructivas de las vías respiratorias,

por ejemplo asma.

Los compuestos de fórmula I y sus derivados farmacéuticamente aceptables son también útiles debido a que antagonizan los broncoespasmos inducidos por metacolina e histamina en el cobaya (véase el método de Konzett J y Rossler R Arch. Exp. Path. Pharmac. 1940, 195 71, modificado por Burden D T y Parkes M W Br. J. Pharmac 1971, 41 122). Los compuestos son útiles como broncodilatadores en el hombre.

Para los usos broncoespasmolíticos y broncodilatadores antes citados, la dosis administrada variará, como es lógico, con el compuesto empleado, el modo de administración y el tratamiento deseado. No obstante, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos se administran a una dosis comprendida entre 0,5 y 5,0 mg por kg de peso corporal animal, en el ensayo anteriormente indicado. Para el hombre la dosis diaria total indicada está comprendida entre 20 mg y 200 mg aproximadamente, que puede ser administrada en dosis individuales de 2 a 3 veces al día o en forma de liberación prolongada. Así pues, las formas de dosificación unitarias, adecuadas para la administración (por inhalación o por boca), comprenden entre 10 mg y 100

mg aproximadamente del compuesto, mezclado con un diluyente excipiente o coadyuvante, sólido o líquido, farmacéuticamente aceptable.

5 Para los usos anti SRS-A antes mencionados, la dosis administrada variará, como es lógico, según el compuesto empleado, el modo de administración y el tratamiento deseado. Sin embargo, se obtienen en general resultados satisfactorios cuando se administra a una dosis diaria comprendida entre 10 1 miligramo y 10 miligramos, aproximadamente, por kilo de peso, administrada de preferencia en dosis dividida 2 a 4 veces al día, o en forma de liberación prolongada. Para los mamíferos superiores, la dosis diaria total está comprendida entre 15 50 miligramos aproximadamente y 700 miligramos aproximadamente, y las formas de dosificación adecuadas para la administración comprenden de 12 miligramos aproximadamente a 20 350 miligramos aproximadamente del compuesto, mezclado con un excipiente o diluyente farmacéutico sólido o líquido. Los compuestos pueden ser administrados durante o antes del ataque del trastorno que haya de ser tratado.

25 Los compuestos pueden ser administrados en mezcla con un coadyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, dependiendo la

composición usada de muchos factores que incluyen el trastorno que ha de ser tratado. Los compuestos pueden ser administrados por vía parenteral, por vía oral, mediante inhalación o tópicamente.

5 La invención proporciona también un procedimiento para la preparación de una sal de un compuesto de fórmula I, farmacéuticamente aceptable, cuyo procedimiento comprende tratar un compuesto de fórmula I, un éster o amida del mismo, u otra de sus sales, con una base apropiada, por ejemplo una base de sodio, o con una sal apropiada mediante un proceso de metátesis.

10 Son preferidos aquellos compuestos de flavonilo en los que el grupo -OXO- está unido al núcleo de cromona en la posición 7, como lo son aquellos compuestos de xantonilo en que el grupo -OXO- está unido al núcleo de xantona en posición 6 ó 7. Las xantonas de fórmula I preferidas son aquellas en las que Ra y Rb conjuntamente forman un grupo -CH=C (COOH)-CH=CH-, es decir, el grupo -COOH está unido a la posición 2 ó 3 del núcleo de xantona.

15 Se prefiere que R⁴ sea hidrógeno o alquilo inferior. También se prefiere que R⁴ se encuentre en la posición 6 u 8 de los compuestos de flavonilo o en la posición 5 u 8 y adyacente a la cadena

de -OXO- en los compuestos de xantonilo.

Los significados preferidos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno, hidroxilo, alcanóilo inferior o alcoholo inferior.

5

Los compuestos de fórmula I preferidos son aquéllos en que R^4 es hidrógeno o propilo, R^1 es hidrógeno o propilo, R^2 es hidroxilo y R^3 es acetilo.

10

El grupo X es de preferencia un grupo alcoholeno de cadena normal que contiene, por ejemplo, de 2 a 7 átomos de carbono y sustituido facultativamente por un grupo hidroxilo. X representa preferiblemente un radical 2-hidroxitrimetileno.

15

Los compuestos de esta invención específicos, preferidos, son:
ácido 7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi]propoxi-7-9-oxo-xanteno-2-carboxílico, y su sal de sodio,

20

ácido 7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi]propoxi-7-9-oxo-8-propilxanteno-2-carboxílico, y su sal de sodio,

25

ácido 4-[7-(3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi]propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-

il 7benzoico, y su sal de sodio,

5 ácido 4-7-(3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)
propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il 7ben-
zoico, y su sal de sodio, y

10 ácido 4-7-(2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)
etoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il 7benzoi
co, y su sal de sodio.

15 En esta Memoria Descriptiva y en las
reivindicaciones la expresión 'inferior' se usa pa-
ra significar un grupo que contiene hasta 6 átomos
de carbono inclusive.

La invención se ilustra, aun cuando no
se limita en modo alguno, mediante los ejemplos si-
guientes, en los que las temperaturas están en °C.

Ejemplo A

20 Se usa el procedimiento que se indica
más adelante para valorar la eficacia de un compues-
to en la antagonización de SRS-A. El ensayo hace uso
del efecto antagonista (contráctil) de la SRS-A sobre
el íleon de cobaya aislado.

25 Puede obtenerse una preparación satis-

factoria de SRS-A partiendo de cobayas sensibiliza
dos con albúmina de huevo. Tres semanas después
de la sensibilización, se quitan los pulmones de
tales cobayas, se someten a perfusión para dejarlos
5 desprovistos de sangre y se cortan. Después se tra
tan muestras de pulmón lavadas y cortadas, con solu
ción de albúmina de huevo (antígeno). Las fraccio
nes que sobrenadan, son recogidas 15 minutos, des
pués de la adición de antígeno y contienen histami
10 na y SRS-A, y pueden ser usadas, en presencia de un
antihistamínico, para inducir efectos debidos a la
SRS-A.

Se suspende una sección aislada de la
porción terminal de un íleon de cobaya en solución
15 de Tyrode, que contiene sulfato de atropina 10^{-6} M
(700 g/litro) y maleato de mepiramina 10^{-6} M (400 g/
litro). Se incluye sulfato de atropina para dismi
nuir la actividad espontánea de la preparación de
íleon y excluir los efectos de agentes colinérgicos
20 posibles. Se incluye el maleato de mepiramina para
excluir los efectos de la histamina. La composición
de la solución de Tyrode en g/l de agua destilada
es NaCl 8,0; KCl 0,2; CaCl₂ 0,2; MgCl₂ 0,1; NaHCO₃
1,0; NaH₂PO₄·2H₂O 0,05 y dextrosa, 1,0. Se prefie
25 re un baño de órganos de 2 ml por economía de SRS-A,

debiendo ser la tensión sobre el tejido de unos 600 mg y la temperatura del baño de 37°C.

5 Se selecciona una dosis de SRS-A sin purificar que produzca contracciones submiximales que se repiten, similares, del íleon. Cada contrac-
ción es registrada durante 90 segundos, cuando el tejido se lava para permitir la relajación. Se de-
ja cinco minutos entre dosis de SRS-A.

10 Se añade el compuesto en ensayo al baño de órganos 30 segundos antes de la adición de una dosis de SRS-A. Se escoge una gama de concen-
traciones del compuesto para obtener una gráfica de log. concentración/respuesta inhibitoria. Ba-
sándose en esta gráfica se determina la concentra-
15 ción de compuesto que inhibiría el 50% de la con-
tracción del íleon por SRS-A (IC₅₀).

Ejemplo 1

20 7- $\sqrt{3}$ -(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidro-
xipropoxi 7-9-oxo-xanteno-2-carboxilato de sodio

(a) 7- $\sqrt{3}$ -(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hi-
droxipropoxi 7-9-oxo-xanteno-2-carboxilato de etilo

25 Se calentó a 100° durante 60 horas una so-

lución de 7-hidroxi-9-oxo-xanteno-2-carboxilato de etilo (13,6 g), 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-hidroxi-3-propilacetofenona (13,8 g) e hidróxido de benciltrimetilamonio (3 gotas) en dimetilformamida seca (200 ml).

5

La evaporación del disolvente proporcionó un residuo que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de hidróxido de sodio al 5%, y agua, se secó y se evaporó obteniéndose un sólido. El sólido se lavó con etanol caliente y después se cromatografió sobre gel de sílice usando cloroformo como eluyente, obteniéndose 7- $\sqrt{3}$ -(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxipropoxi-7-9-oxo-xanteno-2-carboxilato de etilo (2,5 g), punto de fusión 170-172°.

10

15

Calculado para $C_{30}H_{30}O_9$ C, 67,4%; H, 5,7%

Encontrado C, 67,0%; H, 5,9%

(b) ácido 7- $\sqrt{3}$ -(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxipropoxi-7-9-oxo-xanteno-2-carboxílico

20

El éster producido en (a) (2,1 g) se calentó a reflujo con solución de hidróxido de sodio al 10% (5 ml) en etanol (30 ml), durante 1 hora. La solución se trató después con agua y se acidificó obteniéndose un sólido que cristalizó de dioxano acuo

25

so obteniéndose el ácido 7- \square 3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-2-propoxi-7-9-oxo-xanteno-2-carboxílico (1,4 g), punto de fusión 245-246°C.

Calculado para $C_{28}H_{26}O_9 \cdot 1/2 H_2O$ C, 65,2% H, 5,2%

5

Encontrado: C, 65,0% H, 5,3%

(c) 7- \square 3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-2-propoxi-7-9-oxo-xanteno-2-carboxilato de sodio

10

El ácido preparado anteriormente (1,17 g) en etanol (150 ml) se trató con una solución de bicarbonato de sodio (0,194 g) en agua (5 ml). La solución se filtró y se evaporó obteniéndose un sólido vítreo que se disolvió en agua y se liofilizó proporcionando 7- \square 3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-2-propoxi-7-9-oxo-xanteno-2-carboxilato de sodio (1,1 g).

15

Calculado para $C_{28}H_{25}NaO_9 + 7,2\% H_2O$ C, 57,0% ; H, 5,3%

Encontrado: C, 59,0% ; H, 5,1%

20

Ejemplo 2

7- \square 3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-2-propoxi-7-9-oxo-8-propilxanteno-2-carboxilato de sodio

25

(a) 7-aliloxi-9-oxoxanteno-2-carboxilato de etilo

Se calentó a reflujo y se agitó durante 16 horas una mezcla de 16,0 g de 7-hidroxi-9-oxoxanteno-2-carboxilato de etilo, 8,0 g de carbonato de potasio y 7,0 g de bromuro de alilo en acetona (100 ml), y después se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con solución de hidróxido de sodio al 5%, y después con agua, se secó y se evaporó obteniéndose un sólido que cristalizó en agujas, en etanol. Se obtuvieron 17 g de 7-aliloxi-9-oxoxanteno-2-carboxilato de etilo, de punto de fusión 140-140,5°

Calculado para $C_{19}H_{16}O_5$: C, 70,4% ; H, 5,0%

Encontrado: C, 70,6% ; H, 5,2%

(b) 7-Acetoxi-8-alil-9-oxoxanteno-2-carboxilato de etilo

Se calentaron a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 15 días, 7-aliloxi-9-oxoxanteno-2-carboxilato de etilo (1,0 g) y anhídrido acético (15 ml), y después se vertió en un exceso de ácido clorhídrico diluido. El sólido obtenido se recristalizó en etanol obteniéndose 7-acetoxi-8-alil-9-oxoxanteno-2-carboxilato de etilo (0,2 g), punto de fusión 161-161,5°.

Calculado para $C_{21}H_{18}O_6$: C, 68,8% ; H, 4,95%
Encontrado: C, 68,5% ; H, 4,9 %.

5 (c) 7-Hidroxi-9-oxo-8-propilxanteno-2-carboxilato de etilo

Se hidrogenó 7-alcoxi-9-oxoxanteno-2-carboxilato de etilo (28,5 g) en una mezcla (1:1) de dioxano:etanol, a $3,2 \text{ kg/cm}^2$ sobre paladio/carbón vegetal al 5%, a 40° aproximadamente. La mezcla se diluyó con dioxano caliente y se filtró. El filtrado se evaporó después y el residuo se calentó a reflujo durante 10 minutos con etanol saturado con cloruro de hidrógeno. Por dilución con agua se obtuvo un sólido que se recristalizó en etanol obteniéndose 7-hidroxi-9-oxo-8-propilxanteno-2-carboxilato de etilo (22,2 g), en forma de agujas. Punto de fusión $179-180^\circ$.

15 Calculado para $C_{19}H_{18}O_5$: C, 69,9%; H, 5,6%.
Encontrado: C, 70,2%; H, 5,7%.

20 (d) 7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi]propoxi-9-oxo-8-propilxanteno-2-carboxilato de etilo

Se calentaron a reflujo 7-hidroxi-9-oxo-8-propilxanteno-2-carboxilato de etilo (6,5 g) y 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-hidroxi-3-propilacetofenona, en dimetilformamida (100 ml) conteniendo 4 gotas de hidróxido de

benciltrimetilamonio durante 3,5 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo, que se lavó repetidamente con solución de hidróxido de sodio al 10% enfriada con hielo. La
5 evaporación del acetato de etilo y cromatografía del residuo sobre gel de sílice usando cloruro de metileno conteniendo acetato de etilo (1%) proporcionó 7- \square 3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-
10 propoxi 7-9-oxo-8-propilxanteno-2-carboxilato de etilo (2,6 g), punto de fusión 169,5^o-170,5^o.

Calculado para C₃₃H₃₆O₉: C, 68,7% ; H, 6,3%

Encontrado: C, 68,4% ; H, 6,4%.

(e) ácido 7- \square 3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-
15 propoxi 7-9-oxo-8-propilxanteno-2-carboxílico

El éster de xanteno preparado anteriormente (2,2 g) se agitó y se calentó a reflujo con solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (4 ml) y
20 etanol (80 ml) durante 20 minutos. La mezcla se acidificó y se extrajo con acetato de etilo, que se extrajo con solución de bicarbonato de sodio. Por acidificación se obtuvo una goma de color amarillo que
25 cristalizó en etanol proporcionando el ácido 7- \square 3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-
propoxi 7-9-oxo-8-propilxanteno-2-carboxílico (1,2 g),

Punto de fusión 173-175°.

Calculado para $C_{31}H_{32}O_9$: C, 67,9%; H, 5,9%

Encontrado: C, 67,5%; H, 6,2%.

5 (f) 7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi-2-hidroxi)propoxi]-9-oxo-8-propilxanteno-2-carboxilato de sodio

El ácido xanténico anteriormente preparado (0,83 g) se disolvió en etanol caliente (20 ml).

10 Se añadió un equivalente de bicarbonato de sodio disuelto en un mínimo de agua obteniéndose una solución transparente, que se evaporó obteniéndose un gel. El gel se cristalizó en etanol conteniendo un indicio de agua proporcionando 7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi)propoxi]-9-oxo-8-propilxanteno-2-carboxilato de sodio (0,6 g).

15 Calculado para $C_{31}H_{31}NaO_9$
conteniendo 7,3% H_2O : C, 60,5%; H, 5,9%;
Na, 3,7%

20 Encontrado: C, 60,5%; H, 5,8%; Na, 3,7%.

Ejemplo 3

25 4-[7-(3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi)propoxi]-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopirano-2-il]benzoato de sodio

(a) ácido 4-(7-hidroxi-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopirran-2-il)benzoico

5 A una solución de cloruro de 4-metoxicar
bonilbenzoilo (19,85 g) en piridina seca (50 ml) se
añadió una solución de 3-propilresacetofenona (9,7
g) en piridina seca (50 ml) y la solución se agitó
a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla
se vertió en ácido clorhídrico diluido y se extrajo
con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con
10 ácido clorhídrico diluido, solución de hidrogenocar-
bonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato magné-
sico y se filtró. Por evaporación del disolvente se
obtuvo un aceite amarillo, este aceite se disolvió en
piridina seca, se añadió hidróxido potásico pulveri-
15 zado (2,3 g) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1
hora. La mezcla resultante se vertió en ácido acético
diluido y se recogió el sólido por filtración, se
secó y después se trató con ácido acético (100 ml) y
ácido sulfúrico concentrado (10 ml). La mezcla se
20 calentó a reflujo durante 1 hora y después se vertió
en agua. El sólido obtenido se recogió por filtra-
ción y se disolvió en hidróxido de sodio diluido. Por
acidificación con ácido clorhídrico diluido se obtuvo
un sólido de color pardo que se recogió por filtra-
25 ción y se recristalizó dos veces en etanol proporcio-

nando 5,0 g de ácido 4-(7-hidroxi-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il)benzoico, en forma de un sólido incoloro.

5 (b) 4-(7-hidroxi-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il)benzoato de etilo

El ácido sólido obtenido como producto de la etapa (aa) (5,0 g) se suspendió en etanol anhidro y la mezcla se saturó con cloruro de hidrógeno, a continuación de lo cual tuvo lugar la disolución del sólido. La solución se calentó a reflujo durante 1 hora y se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución de hidrogeno-carbonato de sodio y agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó obteniéndose un sólido de color rosa. El sólido se recrystalizó en etanol acuoso con lo que se obtuvieron 3,5 g de 4-(7-hidroxi-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il)benzoato de etilo. Punto de fusión 225-6°.

Análisis

Calculado para $C_{21}H_{20}O_5$: C, 71,6% ; H, 5,7%.

Encontrado : C, 71,6% ; H, 5,8%.

25 (c) Acido 4-(7-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeno-

xi)-2-hidroxiopropoxi 7-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il)benzoico

5 Se calentó a reflujo durante 4 horas una
mezcla de 4-(2,3-epoxipropoxi)-2-hidroxi-3-propilace-
tufenona (2,5 g) y el éster obtenido como producto
de la etapa (b) (3,15 g), con 3 gotas de Triton B co-
mo catalizador, y después se evaporó obteniéndose un
aceite de color oscuro. El aceite se disolvió en
acetato de etilo y se lavó con solución de hidróxido
10 de sodio al 1%, se secó sobre sulfato de magnesio, se
filtró y se evaporó quedando un sólido. El sólido se
cristalizó dos veces en etanol obteniéndose 3,5 g de
4-(7- \int 3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidro-
xipropoxi 7-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il)ben-
zoato de etilo.
15

Este éster se hidrolizó por calentamien-
to a reflujo con 30 ml de solución de carbonato de so-
dio al 10% y 30 ml de etanol durante una hora. La so-
lución se acidificó obteniéndose un sólido que se
20 cristalizó en etanol tres veces, proporcionando 1,4 g
de ácido 4-(7- \int 3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-
2-hidroxiopropoxi 7-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-
2-il)benzoico; punto de fusión 204-206°C.

Análisis

25 Calculado para $C_{33}H_{34}O_9 \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$: C, 65,8%; H, 6,0%.
Encontrado: C, 66,0%; H, 6,1%.

(d) 4-(7- \int 3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-2-propoxi \int -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)benzoato de sodio

5 Se calentó en un baño de vapor de agua para efectuar la disolución una mezcla del ácido obtenido como producto en la etapa (c) (2,5g) y bicarbonato de sodio (0,37 g) en etanol (200 ml) y agua (50 ml). La solución se evaporó hasta casi sequedad y el agua restante se eliminó en forma de su azeótropo con benceno. El sólido de color ante obtenido se secó obteniéndose 2,6 g de 4-(7- \int 3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)-2-hidroxi-2-propoxi \int -4-oxo-4H-1-benzopiran-2-il)benzoato de sodio.

10 Análisis

15 Calculado para $C_{33}H_{33}O_9Na \cdot 1H_2O$: C, 64,4%; H, 5,7%
Encontrado: C, 64,6; H, 5,8.

Ejemplo 4

20 4- \int 7-(2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)etoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il \int benzoato de sodio

(a) 4-(2-Bromoetoxi)-2-hidroxi-3-propilacetofenona

25 A una mezcla calentada a reflujo, agitada,

de 2,4-dihidroxi-3-propilacetofenona (19,4 g), 1,2-dibromoetano (75,0 g) y agua (300 ml), se añadió lentamente una solución de hidróxido de sodio (4,0 g) en agua (60 ml) durante 15 minutos. Después de 5 horas se enfrió la mezcla y se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con solución diluida de hidróxido de sodio (5%) y agua, se secó y se evaporó obteniéndose un aceite que se destiló a 205^o-210^o/11 mm proporcionando 4-(2-bromoe-
10 toxi)-2-hidroxi-3-propilacetofenona en forma de un aceite (8,8 g) que solidificó más tarde (punto de fusión 54-58^oC). El material tenía más del 96% de pureza mediante cgl y mostraba un espectro de RMN consistente, y m/e = 300/302.

15

(b) 4-[7-(2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)etoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il]benzoato de etilo.

20

Una mezcla del bromuro anteriormente preparado (6,85 g), 4-(7-hidroxi-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il)benzoato de etilo (7,3 g), carbonato de potasio seco (3,1 g), yoduro de potasio (0,5 g) y acetona anhidra (200 ml), se calentó a reflujo y se agitó durante 24 horas y luego se filtró mientras estaba
25 caliente. El filtrado se evaporó hasta obtener un

aceite, que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de hidróxido de sodio al 2%. Por evaporación se obtuvo un sólido que se cristalizó en una mezcla de etanol/dioxano proporcionando 5,0 g de 4-7-(2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)etoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il 7benzoato de etilo. Punto de fusión 167-168°.

Análisis

10 Calculado para $C_{34}H_{36}O_8$: C, 71,3%; H, 6,5%.
 Encontrado: C, 70,5%; H, 6,4%.

15 (c) ácido 4-7-(2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)etoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il 7benzoico

 El éster anteriormente preparado (4,5 g) se disolvió en etanol (600 ml) y se añadió hidróxido de sodio 0,1 N (120 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió, se diluyó con agua y se acidificó obteniéndose 4,0 g de ácido 4-7-(2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)etoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il 7benzoico, como un sólido. Punto de fusión 271-272° (se descompone).

25 Análisis

Calculado para $C_{32}H_{32}O_8$: C, 70,6%; H, 5,9%.

Encontrado: C, 70,55%; H, 6,3%.

5 (d) 4-[7-(2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)etoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il]benzoato de sodio

10 El ácido preparado anteriormente (4,0 g) y bicarbonato de sodio (0,608 g) fueron calentados a 60° en etanol de 90%, hasta que tuvo lugar la disolución. Se filtró la solución y se evaporó obteniéndose 3,8 g de 4-[7-(2-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)etoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il]benzoato de sodio.

15

Ejemplo 5

4-[7-(3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il]benzoato de sodio

20

(a) 4-(3-Bromopropoxi)-2-hidroxi-3-propilacetofenona

25

A una mezcla de 1,3-dibromopropano (80,8 g), carbonato de potasio (27,6 g) y yoduro de potasio (0,5 g) en acetona seca (500 ml), calentada a reflujo, se añadió 3-propilresacetofenona (38,8 g) y la

mezcla se mantuvo a reflujo durante 24 horas.

La mezcla se filtró y se evaporó la solución quedando un aceite oscuro, que se destiló obteniéndose dos fracciones. Se recogió la fracción de punto de ebullición 190-195° (0,2 mm) proporcionando 13,0 g de 4-(3-bromopropoxi)-2-hidroxi-3-propilacetofenona, que mostró un espectro de RMN consistente.

(b) 4-[7-(3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il]benzoato de etilo

Se condensaron una mezcla de 4-(7-hidroxi-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il)benzoato de etilo (10,6 g) y el bromuro anteriormente preparado (9,9 g), mediante el método del Ejemplo 4(b), obteniéndose 7,0 g de 4-[7-(3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il]benzoato de etilo, hemihidrato, en forma de un sólido después de cristalización en etanol. Punto de fusión 170-171°

Análisis

Calculado para $C_{35}H_{38}O_8 \cdot 1/2 H_2O$: C, 70,6; H, 6,55

Encontrado: C, 70,7% ; H, 6,6,

5 (c) ácido 4-[7-(3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il]benzoico

10 Se hidrolizó el éster anteriormente preparado (5,85 g) mediante el método del Ejemplo 4 (c) obteniéndose 3,4 g de ácido 4-[7-(3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il]benzoico, punto de fusión 226-228°C, después de cristalización en acetato de etilo.

15 Análisis

Calculado para $C_{33}H_{34}O_8$: C, 70,95% ; H, 6,14%.

Encontrado: C, 70,55% ; H, 6,35%.

20 (d) 4-[7-(3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il]benzoato de sodio

25 Se hicieron reaccionar el ácido anterior (3,54 g) y bicarbonato de sodio (0,533 g), mediante el método del Ejemplo 4(d), obteniéndose 3,5 g de

4-7-(3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propoxi)-4-oxo-8-propil-4H-1-benzopiran-2-il 7benzoato de sodio.

5

Análisis

Calculado para $C_{33}H_{33}NaO_8$: C, 67,6% ; H, 5,9%.

Encontrado: C, 67,2% ; H, 6,2%.

10

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 21 de Noviembre de 1973, bajo el nº 54004/73 y Nº 54007/73, 18 de Julio de 1974, Nº 31828/74 (Cognadas) y 11 de Noviembre de 1974, Nº 54004/73 (Completa), se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

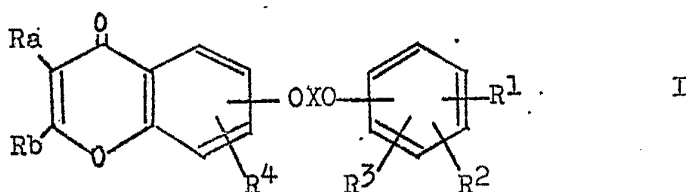
20

25

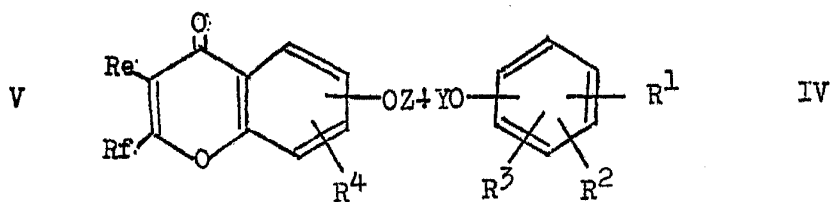
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, son los

que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1a.- Un procedimiento para la preparación de derivados de xanteno de fórmula I:



10 (en la que Ra representa hidrógeno y Rb representa un grupo 4-carboxifenilo o Ra y Rb conjuntamente re-
presentan, con los átomos de carbono a los que están
uniños, un anillo carbocíclico aromático de 6 miem-
bros sustituido en una sola posición disponible por
15 un grupo carboxi, R¹, R², R³ y R⁴, que pueden ser
iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno,
hidroxi, alquenilo, alcanóilo o alcoholo, y X repre-
senta una cadena hidrocarbonada que contiene de 2 a
10 átomos de carbono, sustituida facultativamente por
20 un grupo hidroxilo), con exclusión de los compuestos en
los que cuando el núcleo es un núcleo de 2-carboxixan-
tona, R¹, R² y R³ representan todos hidrógeno, o uno
de sus derivados farmacéuticamente aceptable, que com-
prende hacer reaccionar un compuesto de fórmula V o
25 uno de sus ésteres con un compuesto de fórmula IV:



5

(en las que Re y Rf representan grupos Ra y Rb como se han definido anteriormente o bien Re representa hidrógeno y Rf representa un grupo fenilo sustituido en la posición 4 por un grupo D, donde D representa un grupo hidrolizable a un grupo carboxi, o bien Re y Rf juntos representan, con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico aromático de 6 miembros sustituido en una sola posición disponible por un grupo D como se ha definido anteriormente; R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido antes; e Y y Z representan el par de grupos (i) hidrógeno o un metal reactivo y (ii) una cadena hidrocarbonada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y lleva un grupo formador de anión o un grupo epóxido), hidrolizar luego, si se desea o es necesario, el compuesto resultante, seguido, si se desea o es necesario, por la conversión del compuesto resultante de fórmula I en un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo o viceversa.

2^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que D representa un grupo de éster carboxíli-

co, amida o nitrilo.

3^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que uno de Y y Z representa un metal alcalino o talio.

5 4^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a o la reivindicación 3^a, en el que uno de Y y Z representa una cadena hidrocarbonada que lleva un átomo de halógeno, un grupo sulfonato o un grupo epóxido.

10 5^a.- Un procedimiento según la reivindicación 4^a, en el que uno de Y y Z representa una cadena hidrocarbonada que lleva un átomo de halógeno, y la reacción se efectúa en presencia de un disolvente que es inerte bajo las condiciones de reacción, y en presencia de un aceptador de ácido.

15 6^a.- Un procedimiento según la reivindicación 4^a, en el que uno de Y y Z representa una cadena hidrocarbonada que lleva un grupo epóxido, y la reacción se efectúa a temperatura elevada en un disolvente que es inerte bajo las condiciones de reacción, y en presencia
20 de un catalizador.

7^a.- Un procedimiento según la reivindicación 4^a, en el que uno de Y y Z representa una cadena hidrocarbonada que lleva un grupo epóxido, y la reacción se efectúa en presencia de un alcohol terciario y en presencia
25 de la sal de potasio del alcohol.

10 1075
10 1075

5 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1ª, o un éster, sal o amida del mismo, con una base apropiada, o con una sal apropiada mediante un proceso de metátesis, para obtener una sal farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de fórmula I.

10 9ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, en el que se prepara un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1ª, que es un compuesto de flavonilo.

15 10ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, en el que se prepara un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1ª, que es un compuesto de xantonilo.

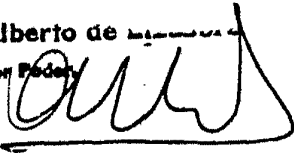
11ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de xanteno.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16. AGO. 1976

P.A.

Alberto de
Por Poderes 

25