

433.554

Divisional de la solicitud de
la patente española nº 404.790

C07D 311/86 // A61N 51/35

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX (U.S.A.) INC.

RESIDENCIA: 3401 Hillview Eevenue, PALO ALTO,

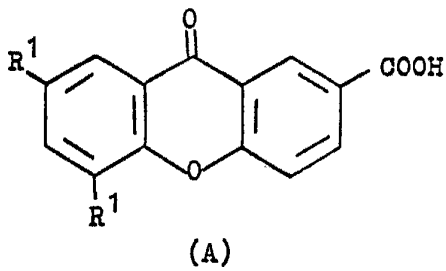
California 94304 ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE
NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDO XANTONA-2-
CARBOXILICOS 5,7-DISUSTITUIDOS.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 217.287 del 12.1.72
" " " " " 259.852 del 5.6.72

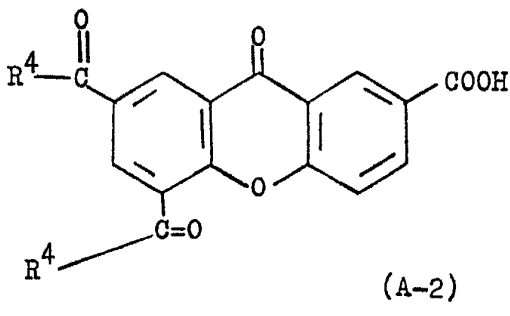
1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos disus-
tituidos de ácido xantona-carboxílico y a las composiciones
que los contienen y métodos que utilizan estos compuestos co-
mo ingrediente esencial en el tratamiento de síntomas asocia-
5 dos con manifestaciones alérgicas, por ejemplo estados asmá-
ticos.

 En un primer aspecto, esta invención se refiere a nue-
vos compuestos de ácido xantona-carboxílico C-5,7-disustitui-
dos, seleccionados entre los representados por la siguiente
10 fórmula:



15 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables; donde los grupos R¹ son iguales y están seleccio-
nados entre alcanóilo inferior.

20 Así, dentro de los límites de esta invención se en-
cuentran ~~incluidos~~ los ácidos 5,7-dialcanoil(inferior)-xantona-2-
carboxílicos, representados respectivamente por la siguiente
fórmula:



25 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables donde cada uno de los radicales R⁴ es alquilo in-
30 ferior.

1 En un segundo aspecto, esta invención se refiere a
un método útil para aliviar los síntomas asociados con las
manifestaciones alérgicas, como los . producidos por las reac-
ciones alérgicas antígeno-anticuerpo. En el alivio de estos
5 síntomas, el método de la invención sirve para inhibir los
efectos de la reacción alérgica cuando se administran los com-
puestos en una cantidad efectiva. Aunque no pretendemos que-
dar ligados por ningún mecanismo teórico de acción, se cree
que el método de la invención actúa inhibiendo la liberación
10 y/o la acción de los productos tóxicos, v.g. histamina, 5-hi-
droxipiptamina, sustancia de liberación lenta (SRS-A) y otras,
que son producidas como resultado de una combinación de anti-
cuerpo y antígeno específicos (reacción alérgica). Estas pro-
piedades hacen que los compuestos de la invención sean espe-
15 cialmente útiles en el tratamiento de varios estados alérgicos.

Los compuestos de esta invención también son relajantes
de los músculos lisos, v.g. broncodilatadores y, por lo
tanto, son útiles en el tratamiento de los estados en los que
pueden estar indicados estos agentes como, por ejemplo, en el
20 tratamiento de la constricción bronquial. Los compuestos de
esta invención también son vasodilatadores y, por lo tanto,
son útiles en el tratamiento de los estados en los que pueden
estar indicados estos agentes como, por ejemplo, en los tras-
tornos renales y cardíacos.

25 Este aspecto de esta invención se refiere, por lo tan-
to, a un método útil para inhibir los efectos de la reacción
alérgica que consiste en administrar una cantidad efectiva de
un compuesto seleccionado entre los representados por las fór-
mulas anteriores; y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y
30 farmacéuticamente aceptables o una composición no tóxica y far

1 macéuticamente aceptable que incorpore dichos ácidos, ésteres,
amidas o sales como ingrediente esencial.

5 En un tercer aspecto, esta invención se refiere a com-
posiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efectos de
la reacción alérgica, que comprenden una cantidad efectiva
de un compuesto seleccionado entre los representados por las
fórmulas anteriores y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos
y farmacéuticamente aceptables en mezcla con un vehículo no
tóxico y farmacéuticamente aceptable.

10 En la práctica del método de esta invención, se admi-
nistra una cantidad efectiva de un compuesto de la invención
o de las composiciones farmacéuticas de la misma, definidas
anteriormente, por cualquiera de los métodos habituales y acep-
tables conocidos en la técnica, ya sean solos o en combinación
15 con otro compuesto o compuestos de esta invención o con otros
agentes farmacéuticos, como antibióticos, agentes hormonales,
etc. Estos compuestos o composiciones pueden ser administra-
dos, por lo tanto, por vía oral, tópica, parenteral o por
inhalación y en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas,
20 incluídas las tabletas, suspensiones y aerosoles, como se dis-
cutirá con más detalle más adelante. La administración puede
ser realizada en una sola forma de dosis unidad con terapia
continua o en dosis únicas con terapia libre. En las realiza-
ciones preferidas, el método de esta invención se pone en
25 práctica cuando se requiere específicamente el alivio de los
síntomas o quizá son inminentes; sin embargo, este método tam-
bién es practicado utilmente como tratamiento continuo o pro-
filáctico.

30 A la vista de lo que antecede, así como teniendo en
consideración el grado o gravedad del estado en tratamiento,

1 la edad del paciente, etc, todos los cuales son factores de-
terminables por experimentación rutinaria por un experto en
la técnica, la dosis efectiva de acuerdo con esto puede va-
5 riar dentro de un amplio intervalo. En general, una cantidad
efectiva oscila entre 0,005 y 100 mg aproximadamente por kg
de peso corporal por día y preferiblemente entre alrededor
de 0,01 y 100 mg por kg de peso corporal por día. En otras
palabras, una cantidad efectiva de acuerdo con la invención
oscila generalmente entre alrededor de 0,5 y 7000 mg por día
10 y por individuo.

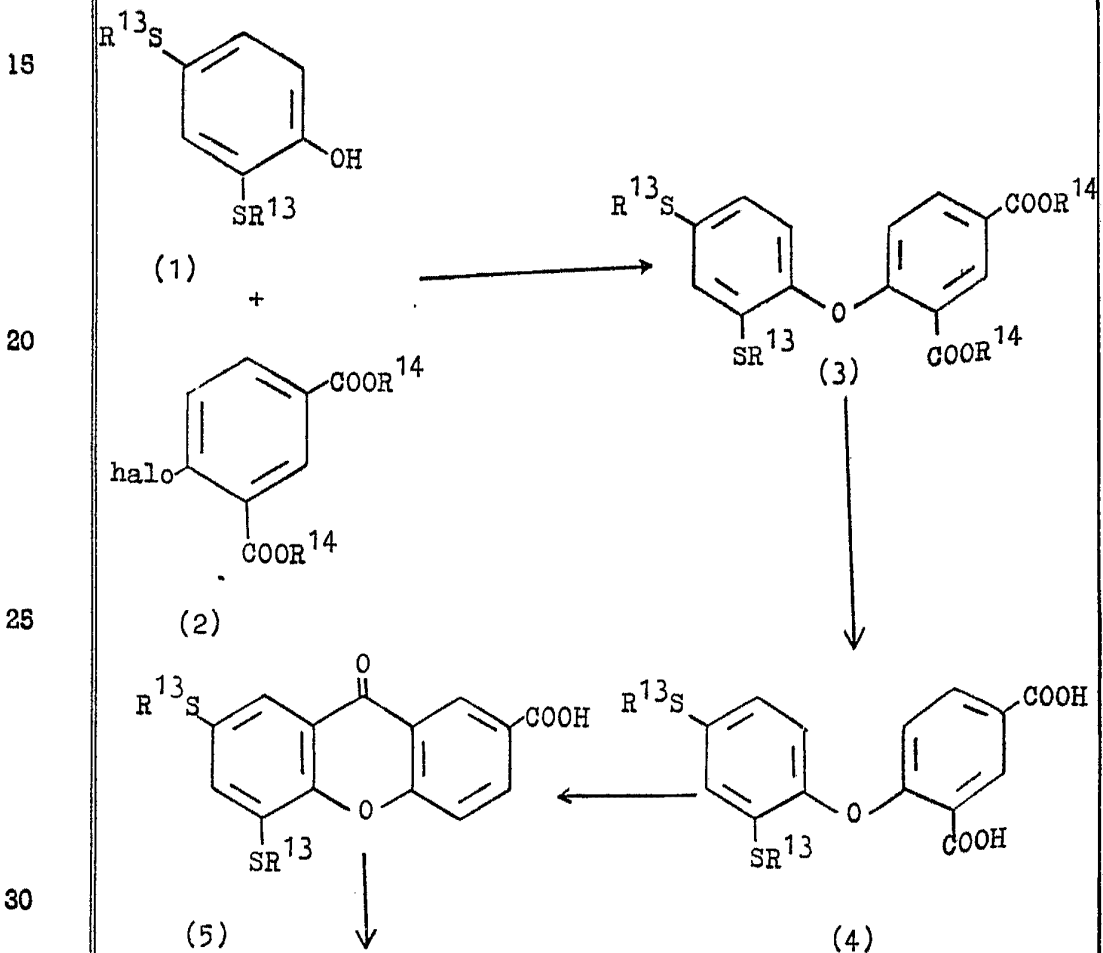
Los vehículos farmacéuticos útiles para la prepara-
ción de las composiciones de la invención pueden ser sólidos,
líquidos o gases. Por lo tanto, las composiciones pueden adop-
tar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, prepa-
15 rados de liberación prolongada, soluciones, suspensiones,
elixires, aerosoles y similares. Los vehículos pueden ser se-
leccionados entre los diversos aceites incluidos los de petró-
leo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite
de cacahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo,
20 y similares. Los vehículos líquidos preferidos, especialmente
para soluciones inyectables, son agua, solución salina, dex-
trosa acuosa y glicoles. Los excipientes farmacéuticos adecua-
dos son almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa,
gelatiná, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de sí-
lice, estearato magnésico, estearato sódico, monoestearato de
25 glicerilo, cloruro sódico, leche descremada desecada, glice-
rol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Los vehículos
farmacéuticamente adecuados y su formulación están descritos
en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Es-
30 tas composiciones contendrán, en cualquier caso, una cantidad

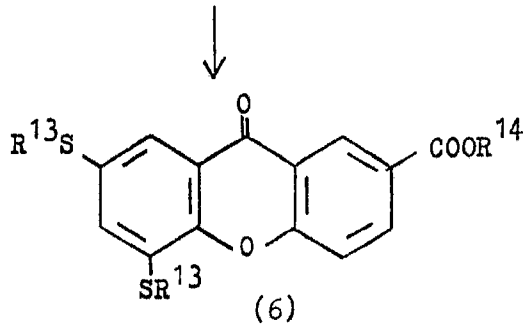
1 efectiva del compuesto activo junto con una cantidad adecuada
de vehículo con objeto de preparar la forma de dosificación
5 apropiada para la administración correcta al paciente.

Los compuestos de esta invención presentan actividad
6 como inhibidores de los efectos de la reacción alérgica, medi-
da por ensayos indicativos de esta actividad que implican una
anafilaxis cutánea pasiva como la descrita sustancialmente,
por ejemplo, por J. Goose y colaboradores, *Immunology*, 16,
749 (1969).

10 Algunos de los compuestos intermedios de esta inven-
ción pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esque-
ma de reacción:

Esquema de reacción A





donde halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo y cada uno de los radicales R^{13} y R^{14} es alquilo inferior, siendo R^{14} preferiblemente metilo.

10 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, un fenol orto, para-disustituído (SR^{13}) (1) es condensado con el compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobenceno (2) en presencia de óxido cuproso, opcionalmente en un medio de reacción líquido orgánico, preferiblemente una amida orgánica como dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metil-pirrolidona, tetrametilurea, etc, para preparar el correspondiente compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-(feniloxi-o,p-disustituído)benceno (3).

15

20 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio de reacción orgánico inerte, como los citados anteriormente, o en mezclas adecuadas de uno o más de estos medios. La reacción se efectúa además a temperaturas comprendidas entre 80° y $220^{\circ}C$ aproximadamente, de preferencia alrededor de 120 a $200^{\circ}C$ y durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción, que oscila entre 2 y 24 horas aproximadamente.

25

30 La reacción consume las sustancias reaccionantes sobre la base de un mol del fenol sustituido por mol del dicarboalcoxi(inferior)halobenceno por medio mol de óxido cuproso. Sin embargo, las cantidades de sustancias reaccionantes a emplear no son críticas, obteniéndose cierta cantidad del compuesto

1 deseado (3) cuando se emplea cualquier proporción de las
mismas. En las realizaciones preferidas, la reacción se lle-
va a cabo haciendo reaccionar alrededor de 1 a 3 moles del
5 fenol sustituido con alrededor de 1 a 1,2 moles del dicarbo-
alcoxi(inferior)halobenceno en presencia de 0,5 a 0,6 moles
aproximadamente de óxido cuproso. El medio de reacción orgáni-
co inerte, si se emplea, se utiliza en cantidades de disol-
vente.

10 A continuación el compuesto preparado (3) es hidroliz-
ado en medio básico para dar el correspondiente 1,3-dicarbo-
xi-4-(feniloxi o,p-disustituido)benceno (4). Las condiciones
de hidrólisis básica pueden ser cualquiera de las empleadas
convencionalmente en la técnica. En general, la reacción de
15 hidrólisis se lleva a cabo utilizando un hidróxido de metal
alcalino a unos 50-90°C y durante un periodo de tiempo sufi-
ciente para completar la reacción, que oscila entre unos 15
y 60 minutos, preferiblemente en presencia de medios de reac-
ción orgánicos inertes como los normalmente empleados en las
reacciones químicas orgánicas de este tipo, v.g. soluciones
20 alcanólicas acuosas. Aunque se requieren dos moles de la base
por mol de compuesto (3), las cantidades empleadas no son crí-
ticas para producir la hidrólisis deseada. Preferiblemente se
emplean alrededor de 3 a 5 moles de base por mol de compuesto
(3) y el medio de reacción, si se emplea, se utiliza en can-
25 tidades de disolvente.

30 El compuesto diácido así preparado (4) es después ci-
clado con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido sul-
fúrico, fluoruro de hidrógeno o, preferiblemente, ácido poli-
fosfórico (APP), para dar el correspondiente ácido xantona-2-
carboxílico 5,7-disustituido (5). Preferible pero opcionalmen

1 te, la reacción se lleva a cabo en un medio de reacción orgá-
nico inerte comprendidos los habitualmente empleados en las
reacciones de química orgánica, como dimetilsulfóxido, sulfo-
lano, benceno, tolueno, etc. La reacción se lleva a cabo ade-
5 más a temperaturas comprendidas entre 60 y 180°C durante un
periodo de tiempo suficiente para completar la reacción que
oscila entre unos 15 minutos y 90 minutos.

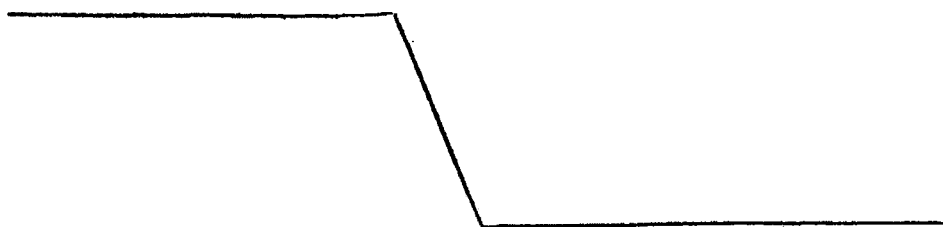
Aunque la reacción consume las sustancias reaccionan-
tes sobre la base de un mol de compuesto (4) por mol de reac-
10 tivo de ciclación, la reacción puede ser efectuada utilizan-
do cualquier proporción de sustancias reaccionantes. Sin em-
bargo, en las realizaciones preferidas, la reacción se lleva
a cabo utilizando alrededor de 20 a 50 moles del reactivo de
ciclación por mol de compuesto de partida (4).

15 Los ácidos 5,7-dialquil(inferior)tio-xantona-2-carbo-
xílicos (5) así preparados son después esterificados (R^{14})
para dar los compuestos (6).

La esterificación (5 → 6) se lleva a cabo con diazo-
alcano etéreo o con un alcohol inferior en presencia de tra-
20 zas de ácido sulfúrico a reflujo. La hidrólisis de los éste-
res, si es necesaria, se realiza en la forma antes descrita
para la conversión de los compuestos 3 → 4.

Los compuestos de esta invención pueden ser prepara-
dos de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

25



30

Esquema de reacción B

1

5

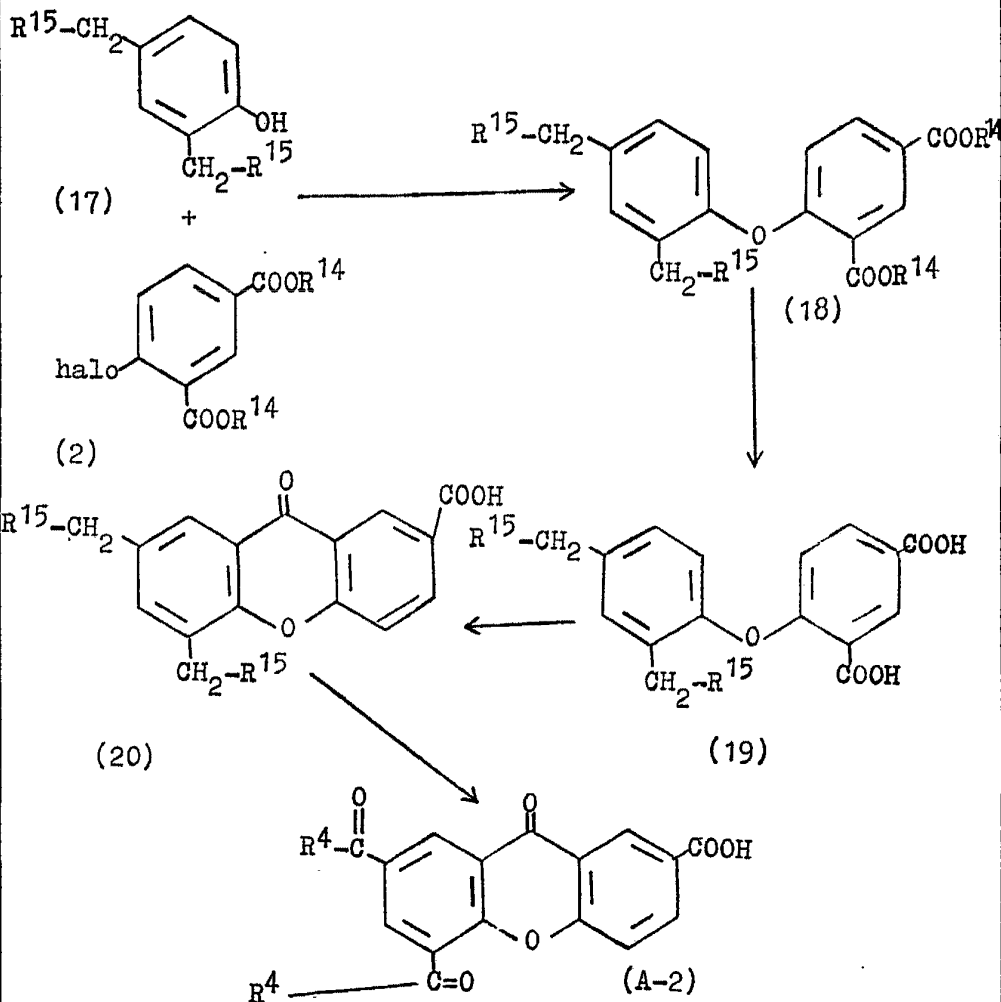
10

15

20

25

30



donde halo, R¹⁴, R³ y R⁴ son los definidos anteriormente y R¹⁵ es alquilo inferior.

Refiriéndonos a la secuencia de reacción anterior, los ácidos 5,7-dialquilxantona-2-carboxílicos (20) se preparan en la forma descrita en el esquema de reacción A para los compuestos 1→6. Después, los compuestos (20) son oxidados con óxido crómico en ácido acético y anhídrido acético para dar los derivados 5,7-dialconóilicos inferiores (A-2).

Esquema de reacción C

1

5

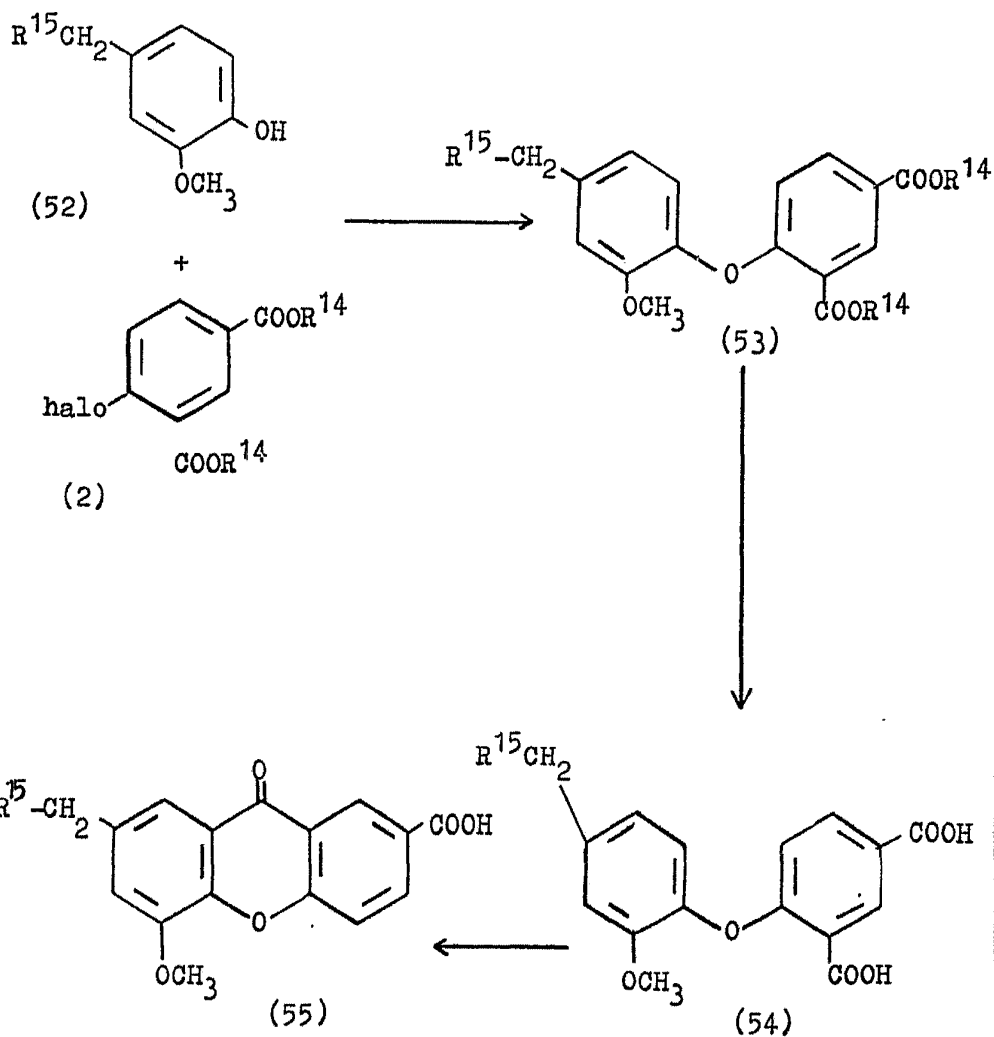
10

15

20

25

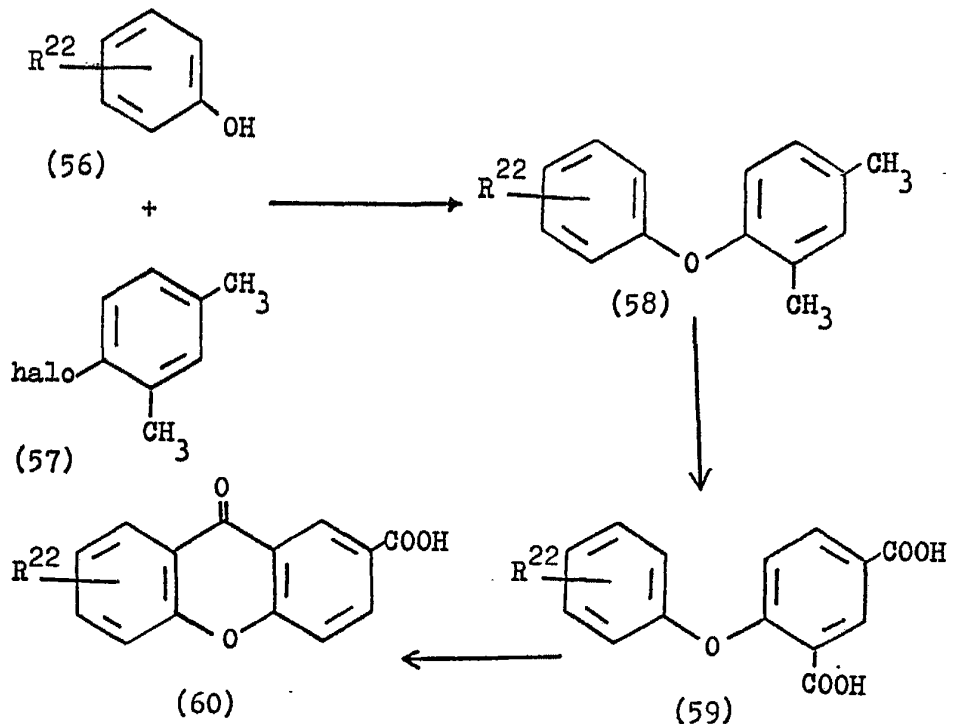
30



donde R¹⁴, R¹⁵ y halo son los definidos anteriormente. El esquema de reacción C, describe la preparación de los compuestos 5-metoxi-7-alcúlicos (55) y también es útil para la preparación de los compuestos 5-alcúil-7-metoxi, cada uno de los cuales es útil en la forma descrita en el esquema de reacción B.

Otro método básico alternativo mediante el cual pueden prepararse algunos de los compuestos de la invención, antes descritos, es el indicado en el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción D



donde halo es el definido anteriormente y R^{22} en las posiciones orto o para o en ambas es alcoxi inferior.

Refiriéndonos al esquema de reacción D, se trata un fenol apropiado (56) con 1,3-dimetil-4-halo(preferiblemente yodo)benceno (57), como ya se ha descrito, para preparar el correspondiente 1,3-dimetil-4-feniloxibenceno (58). Este compuesto es después oxidado, por ejemplo con permanganato potásico en terc-butanol acuoso, para dar (59). Este compuesto es ciclado a continuación, como ya se ha descrito, para dar el correspondiente ácido xantona-2-carboxílico (60) que

1 puede ser tratado de diversas formas como ya se ha descrito para preparar alguno de los compuestos de esta invención.

Los compuestos de partida para uso en esta invención son conocidos y pueden ser preparados por procedimientos también conocidos. Así; los 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobencenos de partida (2) se preparan convenientemente oxidando el 1,3-dimetil-4-halobenceno (4-halo-m-xileno) con permanganato potásico, como se ha descrito, (58→59), seguido de esterificación convencional. Los compuestos o,p-dialquil(inferior)tiofenol (1) son preparados convenientemente tratando el ácido o-hidroxibenzoico con un exceso de ácido clorosulfónico para dar el correspondiente ácido o-hidroxi-m,m-(clorosulfonyl)benzoico. Este es reducido al compuesto dimercapto correspondiente con cinc y cloruro de hidrógeno en ácido acético. El compuesto resultante es dialquilado con un haluro de alquilo inferior y carbonato potásico en dimetilformamida o con sulfato de dialquilo en hidróxido sódico acuoso para dar ácido o-alcoxi-m,m-di(alquiltio)benzoico. Este último es descarboxilado calentándolo en presencia de cobre y quinoleína y el compuesto resultante es hidrolizado selectivamente con hidrocloreuro de piridina o con bromuro de hidrógeno en ácido acético para dar el o,p-di(alquil(inferior)tio)fenol.

Los o,p-dialquil(inferior)fenoles de partida, es decir (17), se preparan por tratamiento de 1,3-dialquilbenceno con cloruro de acetilo y cloruro de aluminio para dar el correspondiente compuesto acetílico, seguido de reacción de Baeyer-Villiger e hidrólisis o por tratamiento de 1,3-dialquilbenceno con ácido nítrico y ácido sulfúrico para dar el 1-nitro-2,4-dialquilbenceno, reducción de este último con cloruro estannoso a la amina, tratamiento de esta última con nitrito

1 sódico en HCl seguido de tratamiento con ácido sulfúrico y calentamiento para dar los o,p-dialquilfenoles.

5 Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos de esta invención se preparan en la forma antes descrita (v.g. 5→6) por tratamiento del ácido con diazoalcano etéreo, como diazometano y diazoetano o con el yoduro de alquilo inferior deseado, en presencia de carbonato de litio a la temperatura ambiente o con el alcohol inferior deseado, en presencia de trazas de ácido sulfúrico a reflujo. Los ésteres glicerólicos se preparan por tratamiento del ácido con cloruro de tionilo
10 seguido de tratamiento con un etilenglicol o propilenglicol adecuadamente protegido (v.g. solcetal) en piridina e hidrólisis del grupo protector del éster así formado con ácido diluido. En la serie sulfo, los ésteres carboxílicos se preparan
15 preferiblemente con el alcohol inferior deseado en ausencia de un catalizador ácido.

Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan por tratamiento de los ácidos con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con amoniaco anhidro, alquilamina, dialquilamina, dialquilaminoalquilamina, alcoxialquilamina o fenetilamina. En la serie alquil(inferior)sulfinilo, las amidas de ácidos carboxílicos se preparan preferiblemente en la correspondiente fase de alquil(inferior)tio, seguido de oxidación de las mismas, como ya se ha descrito.

25 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan por tratamiento de los ácidos correspondientes con una base farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas derivadas de estas bases farmacéuticamente aceptables son las de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales ferrosas, férricas, sales de cinc, manganosas, de aluminio, man-
30

1 gánicas, sales de trimetilamina, trietilamina, tripropilami-
na, β -(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β -(diethylamino)-
etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina, hidra-
bamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglu-
5 camina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, resinas
poliamínicas, cafeína y procaína. La reacción se lleva a cabo
en una solución acuosa, sola o en combinación con un disol-
vente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura
de alrededor de 0°C a 100°C, preferiblemente a la temperatura
10 ambiente. Los disolventes orgánicos inertes típicos, miscibles
con agua, son etanol, metanol, isopropanol, butanol, acetona,
dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se preparan sales de me-
tales divalentes, como las sales de calcio o magnesio de los
ácidos, el ácido libre inicial se trata con alrededor de me-
15 dio equivalente molar de base farmacéuticamente aceptable.
Cuando se preparan las sales de aluminio de los ácidos, se
emplea alrededor de 1/3 equivalentes molares de la base farma-
céuticamente aceptable.

20 En la realización preferida de esta invención, las
sales de calcio y de magnesio de los ácidos se preparan tra-
tando las sales sódicas o potásicas correspondientes de los
ácidos por lo menos con un equivalente molar de cloruro cálc-
ico o de cloruro magnésico, respectivamente, en solución
acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico
25 inerte, miscible con agua, a una temperatura comprendida en-
tre 20°C y 100°C aproximadamente.

30 En la realización preferida de esta invención, las
sales de aluminio de los ácidos se preparan tratando los áci-
dos con 1/3 equivalentes molares como mínimo de un alcóxido
de aluminio, como trióxido de aluminio, tripropóxido de alu

1 minio y similares, en un disolvente hidrocarbonado, como ben-
ceno, xileno, ciclohexano y similares, a una temperatura com-
prendida entre unos 20°C y 115°C.

5 En esta memoria y en las reivindicaciones, por el tér-
mino "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo inferior
que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, incluidos los grupos
de cadena lineal y ramificada y los grupos alquilo cíclicos,
por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,
isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo,
10 sec-pentilo, terc-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclo-
pentilo. Por el término "alcoxi inferior" se entiende el gru-
po "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el defi-
nido anteriormente.

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

20 El término "acilo carboxílico", en el sentido utili-
zado aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente
aceptables, convencionalmente empleados en la técnica farma-
céutica, preferiblemente acilo carboxílico hidrocarbonado.
Entre estos se encuentran los grupos acetato, propionato, buti-
25 rato, trimetilacetato, valerato, metiletacetato, caproato,
terc-butylacetato, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato,
trietilacetato, pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoa-
to, fenilacetato, difenilacetato, ciclopentilpropionato, me-
toxiacetato, aminoacetato, dietilaminoacetato, tricloroaceta-
30 to, β -cloropropionato, biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato,

1 adamantato, fosfato dihidrógeno, dibencilfosfato, sodioetil-
fosfato, sodiosulfato, sulfato y similares.

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

5 Los siguientes ejemplos ilustran el método mediante
el cual puede ponerse en práctica esta invención.

EJEMPLO 1

10 A) Se calienta a 160°C una mezcla de 4,188 g de 1,3-
dicarbometoxi-4-bromobenceno, 3,2-g de o,p-di(metiltio)fenol
y 1,32 g de óxido cuproso en 20 ml de dimetilacetamida y se
mantiene a esta temperatura agitando bajo atmósfera de nitró-
geno. Cuando la cromatografía en capa delgada indica que la
reacción es prácticamente completa, la mezcla de reacción se
diluye con agua y se extrae con éter dietílico/cloruro de me-
15 tileno (3:1). Los extractos se cromatografían sobre 150 g de
alúmina y las fracciones uniformes se combinan para dar 1,3-
dicarbometoxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno.

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

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

1 di-(metiltio)-xantona-2-carboxílico.

El procedimiento anterior puede ser puesto en práctica utilizando otro compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halogenado de partida, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro (o yodo)benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-flúorbenceno, 1,3-di-carboetoxi-4-bromobenceno y similares, con resultados análogos. Análogamente, el procedimiento anterior puede ser practicado utilizando otro 2,4-dialquil(inferior)tiofenol de partida para preparar los correspondientes ácidos 5,7-di(alquil(inferior)tio)-xantona-2-carboxílicos, v.g. ácido 5,7-di(etiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(isobutiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico y ácido 5,7-di(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 2

Se agita a la temperatura ambiente, durante un periodo de 16 horas, una mezcla de 4 g de ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carbonato de litio en 50 ml de dimetilformamida. Transcurrido este periodo de tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de ácido clorhídrico diluído y hielo y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se filtran a través de alúmina para dar 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo, que puede ser recristalizado en metanol.

Análogamente, el método anterior se utiliza para preparar los ésteres metílicos de los otros productos del Ejemplo 1. Empleando otros yoduros de alquilo inferior en el procedi-

1 miento anterior, se preparan los correspondientes ésteres al-
quílicos inferiores de estos compuestos.

EJEMPLO 3

5 A partir de las o,p-dialquil(inferior)fenoles, si-
guiendo los procedimientos A), B) y C) del Ejemplo 1, se pre-
paran los compuestos ácidos 5,7-di(alquilinferior)-xantona-
2-carboxílicos, v.g.:

ácido 5,7-dietilxantona-2-carboxílico

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

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

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

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

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

15 Se agita a la temperatura ambiente durante un perio-
do de 6 horas una suspensión de 2,5 g de ácido 5,7-dietilxan-
tona-2-carboxílico y 5 g de óxido crómico en 190 ml de ácido
acético. Después de que la cromatografía en capa delgada in-
dica la ausencia de material de partida, se añaden 10 ml de
20 isopropanol y la mezcla resultante se calienta en un baño de
vapor. Después se añaden poco a poco 200 ml de agua y la mez-
cla resultante se enfría a la temperatura ambiente. El preci-
pitado se separa por filtración, se lava y se seca para obte-
ner ácido 5,7-diacetilxantona-2-carboxílico.

25 Análogamente se preparan los otros compuestos ácidos
5,7-dialcanoilxantona-2-carboxílicos, v.g.:

ácido 5,7-dipropionilxantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(n-butiril)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(sec-butiril)-xantona-2-carboxílico

30 ácido 5,7-dipentanoilxantona-2-carboxílico

1 ácido 5,7-di(isopentanoil)-xantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 4

5 Se calienta a la temperatura de ebullición y se man-
tiene a reflujo (190°C) durante 144 horas, agitando y bajo
atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 51,5 g de 1,3-dimetil-
4-yodobenceno (4-yodo-m-xileno), 40 g de o,p-dimetoxifenol y
16 g de óxido cuproso en 300 ml de dimetilacetamida. La mez-
cla de reacción se vierte después en agua de hielo y se ex-
trae con éter y los extractos se filtran a través de 500 g de
10 alúmina en hexano para dar 1,3-dimetil-4-(o,p-dimetoxifenil-
oxi)benceno.

15 Se calienta a la temperatura de ebullición y se man-
tiene a esta temperatura durante un periodo de 3 horas una
mezcla de 41 g de 1,3-dimetil-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno,
300 g de permanganato potásico, 500 ml de terc-butanol y 750 ml
de agua. Después de separar el terc-butanol por destilación,
la mezcla de reacción se filtra, se acidula el filtrado trans-
parente y el precipitado de 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetoxifenil-
oxi)benceno se aísla filtrando con succión y se lava con agua.

20 El 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno así
preparado es después ciclado en la forma descrita en el Ejem-
plo 1 o 10 para dar ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxílico,
que puede ser convertido en el ácido 5,7-dihidroxixantona-2-
carboxílico y/o desde este en otros compuestos como los des-
critos anteriormente.

25 De forma análoga, el procedimiento anterior puede ser
puesto en práctica utilizando otros o,p- u o,p-alcoxi(infe-
rior)fenoles de partida para preparar los productos correspon-
dientes, por ejemplo:

30 ácido 5,7-di(etoxi)-xantona-2-carboxílico

1 ácido 5,7-di(n-propoxi)-xantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di(isopropoxi)-xantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di(n-butoxi)-xantona-2-carboxílico, etc
5 todos los cuales pueden ser convertidos en otros compuestos
de la invención en la forma antes descrita.

EJEMPLO 5

Se agita a 165° durante 96 horas una mezcla de 1,3-di-
metil-4-bromobenceno, 10,5 g de o,p-dimetoxifenol, 4,65 g de
óxido cuproso, 40 ml de tetrametilurea y 75 ml de N-metilpi-
10 rrolidona. La mezcla resultante se diluye con agua y se ex-
trae con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de me-
tileno se cromatografían sobre 300 g de alúmina eluyendo con
gradiente, utilizando hexano/éter, para dar 1,3-dimetil-4-(o,p-
dimetoxifeniloxi)benceno.

15 Se calienta a reflujo durante 4,5 horas una mezcla de
12 g de 1,3-dimetil-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno, 72 g de
permanganato potásico, 200 ml de terc-butanol y 350 ml de agua.
Transcurrido este tiempo, el terc-butanol se separa por desti-
lación y la mezcla de reacción se filtra. El filtrado se aci-
20 dula para dar 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno
que puede ser recristalizado en benceno/heptano.

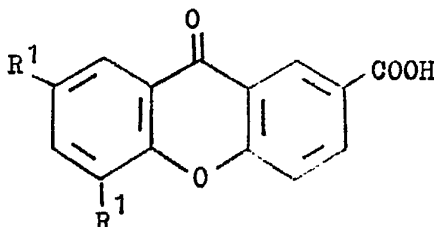
Se agita a 125°C durante un periodo de dos horas una
mezcla de 3 g de 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)bence-
no, 75 ml de ácido polifosfórico y 75 ml de sulfolano. Trans-
25 currido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en agua,
se filtra y el precipitado se lava. El precipitado se recr-
staliza en ácido acético (carbón) para dar ácido 5,7-dimetoxi-
xantona-2-carboxílico que puede ser convertido en el ácido 5,7-
30 dihidroxixantona-2-carboxílico y/o desde aquí en otros com-
puestos como los descritos anteriormente.

1 En los Ejemplos 7 a 10 de la Patente Principal número
404.790 se describe la preparación de los ésteres alquílicos
inferiores, amidas y sales metálicas y orgánicas de los áci-
dos xantona-2-carboxílicos sustituidos y pueden emplearse pro-
5 cedimientos similares para la obtención de derivados análogos
de los productos de esta invención. Asimismo, los Ejemplos 11
y 12 de la citada Patente Principal ilustran, respectivamente,
un método de preparación de composición farmacéutica y un mé-
todo de ensayo de los productos de esta invención.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de nuevos com-
puestos de ácido xantona-2-carboxílicos 5,7-disustituidos de
15 fórmula:



20 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables; donde ambos grupos R¹ son iguales y están selec-
cionados entre alcanofilo inferior, cuyo procedimiento consis-
te en:

25 1) oxidar un ácido 5,7-dialquilxantona-2-carboxílico
con óxido crómico en ácido acético-anhídrido acético para dar
los correspondientes ácidos 5,7-dialcanoil-xantona-2-carboxí-
licos;

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

1 aceptables.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:

5 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDO XANTONA-2-CARBOXILICOS 5,7-DISUSTITUIDOS.

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

10

Madrid, 3 enero 1.975
BERNARDO UNGRIA
p.p.

15

20

25

30