

Ref.: Case PA-529A - Spain

Incl. Cl. 07 D // A61K

Nº 433.555

ESTA SOLICITUD ES UNA DIVISIONAL DE LA SOLICITUD
DE PATENTE ESPAÑOLA Nº 404.790 DEL 12 JULIO 1.972

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

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

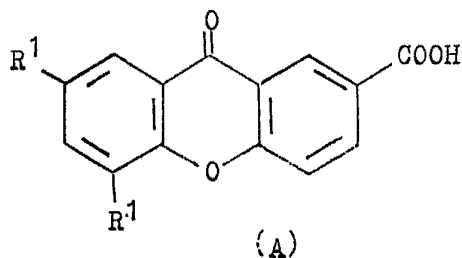
RESIDENCIA: 3401 Hillview Avenue, PALO ALTO, Cali-
fornia 94304 Estados Unidos

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

Prioridad: Patentes estadounidenses Nº 217.287 del 12-1-72
" " Nº 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.

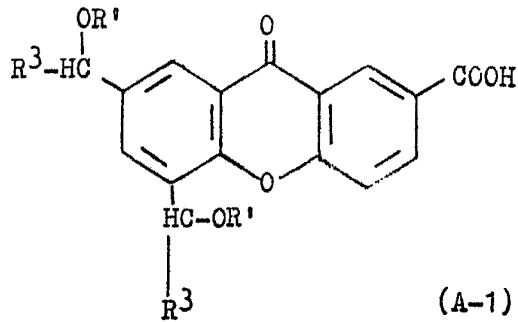
En un primer aspecto, esta invención se refiere a nue-
vos compuestos de ácido xantona-carboxílico C-5,7-disustitui-
dos, seleccionados entre los representados por la siguiente
10 fórmula:



15 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables; donde los grupos R¹ son iguales y están seleccio-
nados entre 1-hidroxialquilo inferior y sus ésteres alquílico
inferior, cicloalquílico, tetrahydrofuran-2-ílico, tetrahydro-
20 piran-2-ílico, tetrahydropiran-4-ílico y 4-alcoxitetrahydro-
piran-4-ílico y sus ésteres acílicos carboxílicos.

Así, dentro de los límites de esta invención se en-
cuentran incluidos los ácidos 5,7-di(1-hidroxialquil(infe-
rior))-xantona-2-carboxílicos y sus ésteres alquílico inferior,
25 cicloalquílico, tetrahydrofuran-2-ílico, tetrahydropiran-2-íli-
co, tetrahydropiran-4-ílico y 4-alcoxitetrahydropiran-4-íli-
co (preferiblemente metoxi) y sus ésteres (preferiblemente
acetoxi) representados por la siguiente fórmula:

30



5 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, donde R' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 4-alcoxitetrahidropiran-4-ilo o acilo carboxílico conteniendo hasta 12 átomos de carbono y cada uno de los radicales R^3 es alquilo inferior.

10

15 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 reacciones alérgicas antígeno-anticuerpo. En el alivio de estos síntomas, el método de la invención sirve para inhibir los efectos de la reacción alérgica cuando se administran los compuestos en una cantidad efectiva. Aunque no pretendemos quedar ligados por ningún mecanismo teórico de acción, se cree que el método de la invención actúa inhibiendo la liberación y/o la acción de los productos tóxicos, v.g. histamina, 5-hidroxitriptamina, sustancia de liberación lenta (SRS-A) y otras, que son producidas como resultado de una combinación de anticuerpo y antígeno específicos (reacción alérgica). Estas propiedades hacen que los compuestos de la invención sean especialmente útiles en el tratamiento de varios estados alérgicos.

20

25

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

1 tratamiento de la constricción bronquial. Los compuestos de
esta invención son también 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-
5 tornos renales y cardiacos.

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 la fór-
10 mula anterior; y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y far-
macéuticamente aceptables, o una composición no tóxica y far-
macéuticamente aceptable que incorpore dichos ácidos, ésteres,
amidas o sales como ingrediente esencial.

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

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
25 aceptables conocidos en la técnica, ya sean solos o en combi-
nación con otro compuesto o compuestos de esta invención o
con otros agentes farmacéuticos, como antibióticos, agentes
hormonales, etc. Estos compuestos o composiciones pueden ser
administrados, por lo tanto, por vía oral, tópica, parenteral
30 o por inhalación y en forma de dosis sólidas, líquidas o ga-

1 seosas, incluidas las tabletas, suspensiones y aerosoles,
como se discutirá con más detalle más adelante. La administra
ción puede ser realizada en una sola forma de dosis unidad
con terapia continua o en dosis únicas con terapia libre. En
5 las realizaciones preferidas, el método de esta invención se
pone en práctica cuando se requiere específicamente el alivio
de los síntomas o quizá son inminentes; sin embargo, este mé-
todo también es practicado utilmente como tratamiento conti-
nuo o profiláctico.

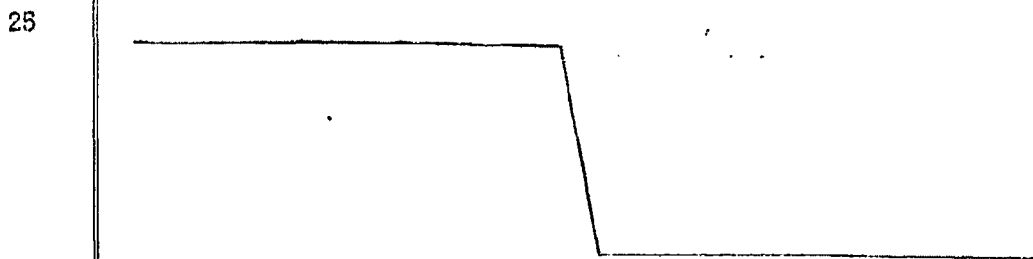
10 A la vista de lo que antecede, así como teniendo en
consideración el grado o gravedad del estado en tratamiento,
la edad del paciente, etc, todos los cuales son factores de-
terminables por experimentación rutinaria por un experto en
la técnica, la dosis efectiva de acuerdo con esto puede va-
15 riar 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 pala-
bras, una cantidad efectiva de acuerdo con la invención osci-
20 la generalmente entre alrededor de 0,5 y 7000 mg por día y
por individuo.

25 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
adoptar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos,
preparados de liberación prolongada, soluciones, suspensio-
nes, elixires, aerosoles y similares. Los vehículos pueden
ser seleccionados entre los diversos aceites incluidos los de
30 petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo
aceite de cacahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de

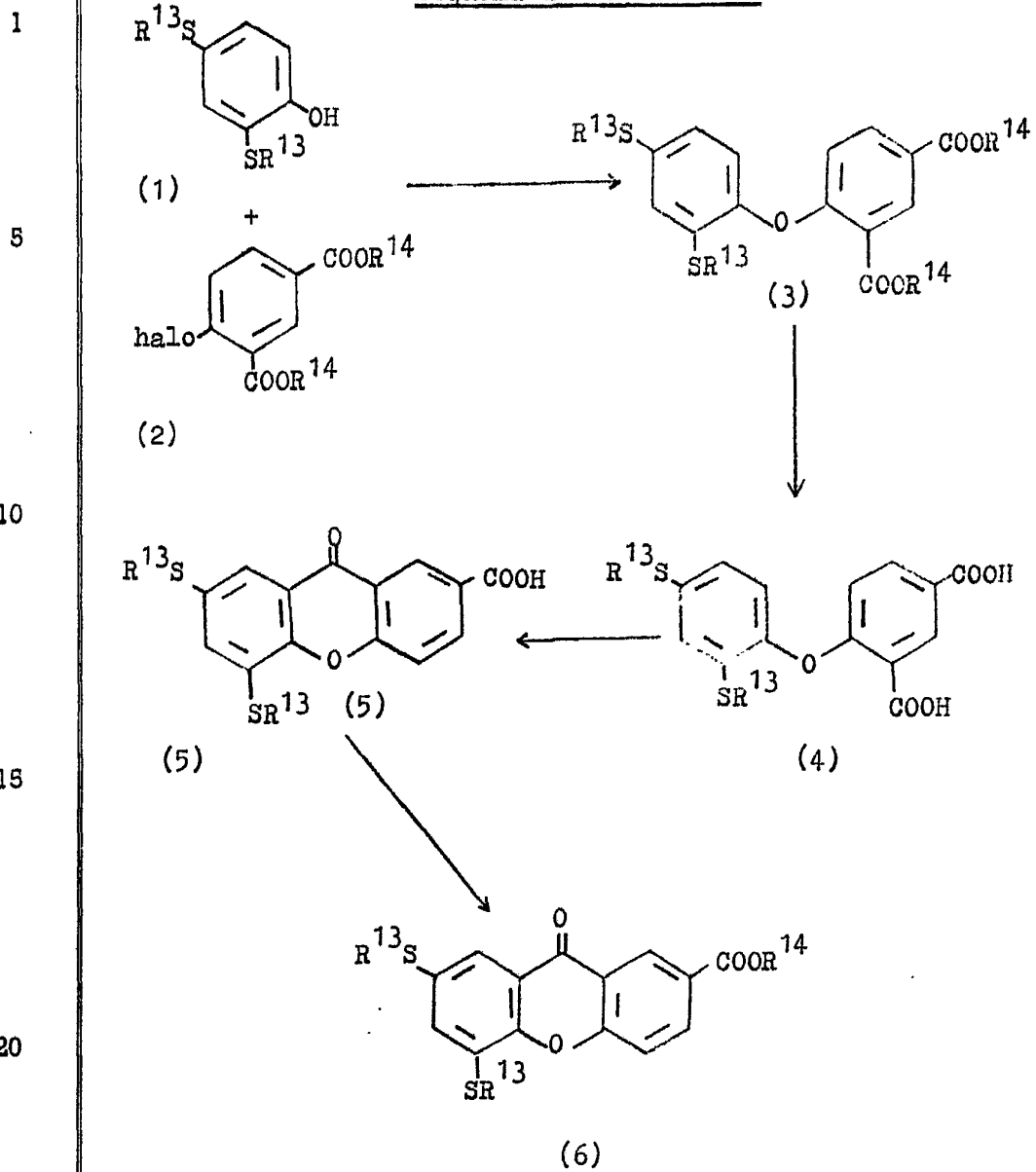
1 sésamo y similares. Los vehículos líquidos preferidos, espe-
cialmente para soluciones inyectables, son agua, solución sa-
lina, dextrosa acuosa y glicoles. Los excipientes farmacéuti-
cos adecuados son almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa,
5 sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico,
gel de sílice, estearato magnésico, estearato sódico, monoes-
tearato de glicerilo, cloruro sódico, leche descremada deseca-
da, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Los
vehículos farmacéuticos adecuados y su formulación están des-
critos en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" por E.W. Mar-
10 tin. Estas composiciones contendrán, en cualquier caso, una
cantidad efectiva del compuesto activo junto con una cantidad
adecuada de vehículo con objeto de preparar la forma de dosi-
ficación apropiada para la administración correcta al pa-
15 ciente.

Los compuestos de esta invención presentan actividad
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,
20 por ejemplo, por J. Goose y colaboradores, *Immunology*, 16,
749 (1969).

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



25 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.

30 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 co-

1 mo dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, te-
trametilurea, etc, para preparar el correspondiente compuesto
1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-(feniloxi o,p-disustituído)ben-
ceno (3).

5 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un me-
dio de reacción orgánico inerte, como los citados anterior-
mente, o en mezclas adecuadas de uno o más de estos medios.
La reacción se efectúa además a temperaturas comprendidas en-
10 tre 80° y 220°C aproximadamente, de preferencia alrededor de
120 a 200°C y durante un periodo de tiempo suficiente para
completar la reacción, que oscila entre 2 y 24 horas aproxi-
madamente.

15 La reacción consume las sustancias reaccionantes so-
bre la base de un mol del fenol sustituido por mol del dicar-
bocarboxi(inferior)halobenceno por medio mol de óxido cupro-
so. Sin embargo, las cantidades de sustancias reaccionantes
a emplear no son críticas, obteniéndose cierta cantidad del
compuesto deseado (3) cuando se emplea cualquier proporción
20 de las mismas. En las realizaciones preferidas, la reacción
se lleva a cabo haciendo reaccionar alrededor de 1 a 3 moles
del fenol sustituido con alrededor de 1 a 1,2 moles del di-
carbocarboxi(inferior)halobenceno en presencia de 0,5 a 0,6
moles aproximadamente de óxido cuproso. El medio de reacción
orgánico inerte, si se emplea, se utiliza en cantidades de
25 disolvente.

30 A continuación, el compuesto preparado (3) es hidrolí-
zado en medio básico para dar el correspondiente 1,3-dicarbo-
xi-4-(feniloxi o,p-disustituído)benceno (4). Las condiciones
de hidrólisis básica pueden ser cualquiera de las empleadas
convencionalmente en la técnica. En general, la reacción de

1 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
5 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
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
10 se emplean alrededor de 3 a 5 moles de base por mol de com-
puesto (3) y el medio de reacción, si se emplea, se utiliza
en cantidades de disolvente.

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-
15 fosfórico (APP), para dar el correspondiente ácido xantona-2-
carboxílico 5,7-disustituído (5). Preferible pero opcionalmen-
te, la reacción se lleva a cabo en un medio de reacción orgá-
nico inerte comprendidos los habitualmente empleados en las
20 reacciones de química orgánica, como dimetilsulfóxido, sulfo-
lano, benceno, tolueno, etc. La reacción se lleva a cabo ade-
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.

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

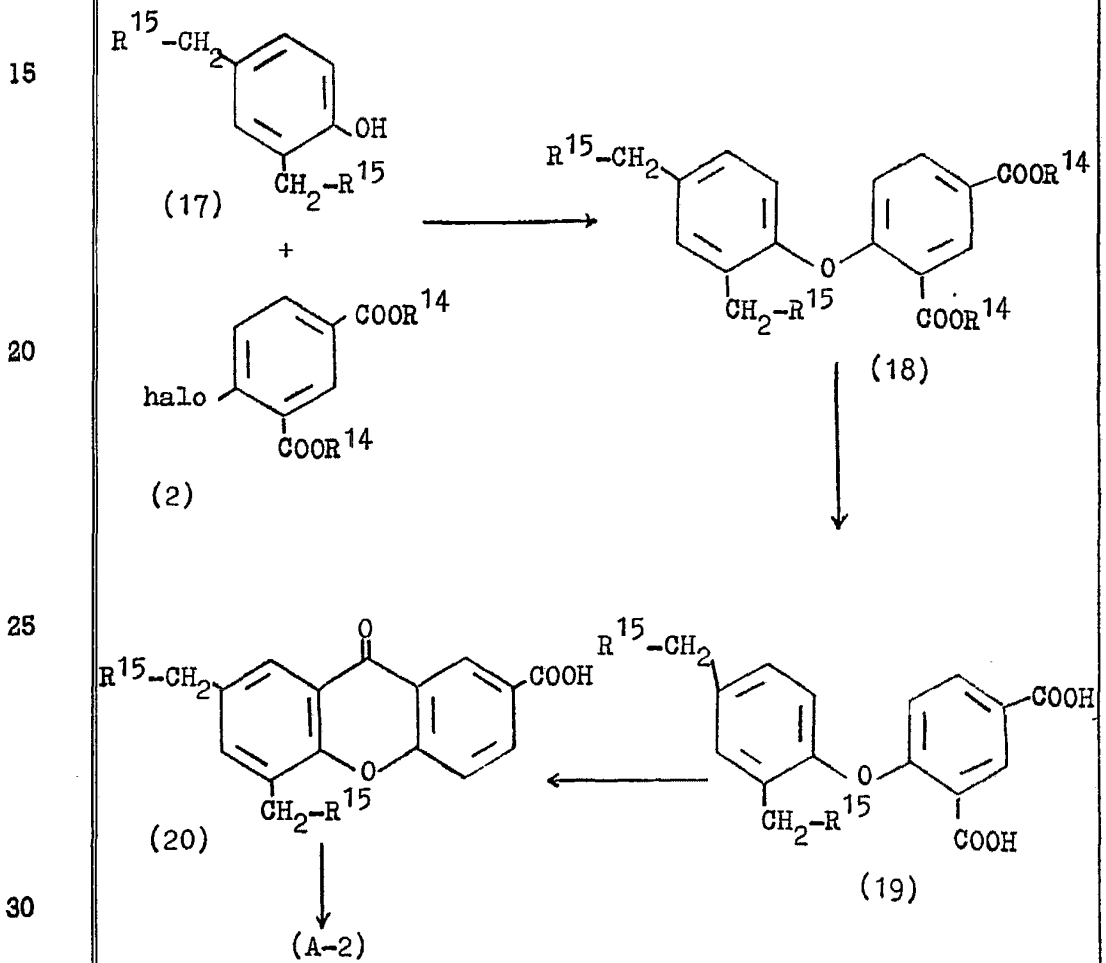
1 ciclación por mol de compuesto de partida (4).

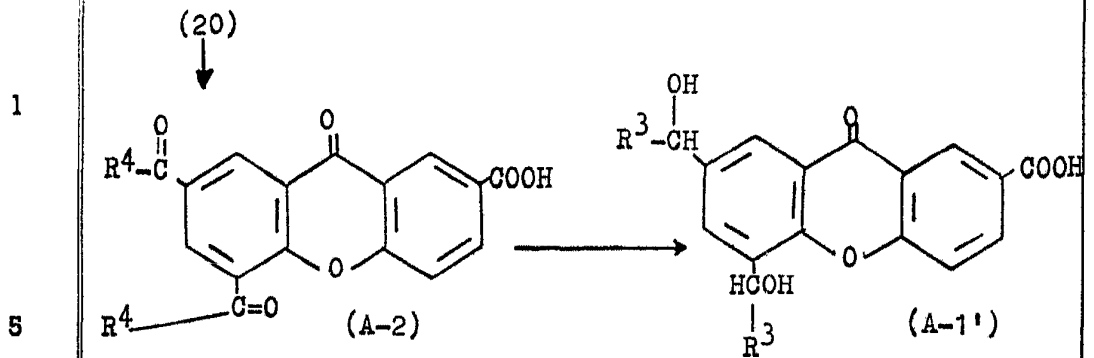
Los ácidos 5,7-dialquil(inferior)tio-xantona-2-carboxílicos (5) así preparados son después esterificados (R^{14}) para dar los compuestos (6).

5 La esterificación (5→6) se lleva a cabo con diazoalcano etéreo o con un alcohol inferior en presencia de trazas de ácido sulfúrico a reflujo. La hidrólisis de los ésteres, si es necesaria, se realiza en la forma antes descrita para la conversión de los compuestos 3→4.

10 Los compuestos de esta invención pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción B





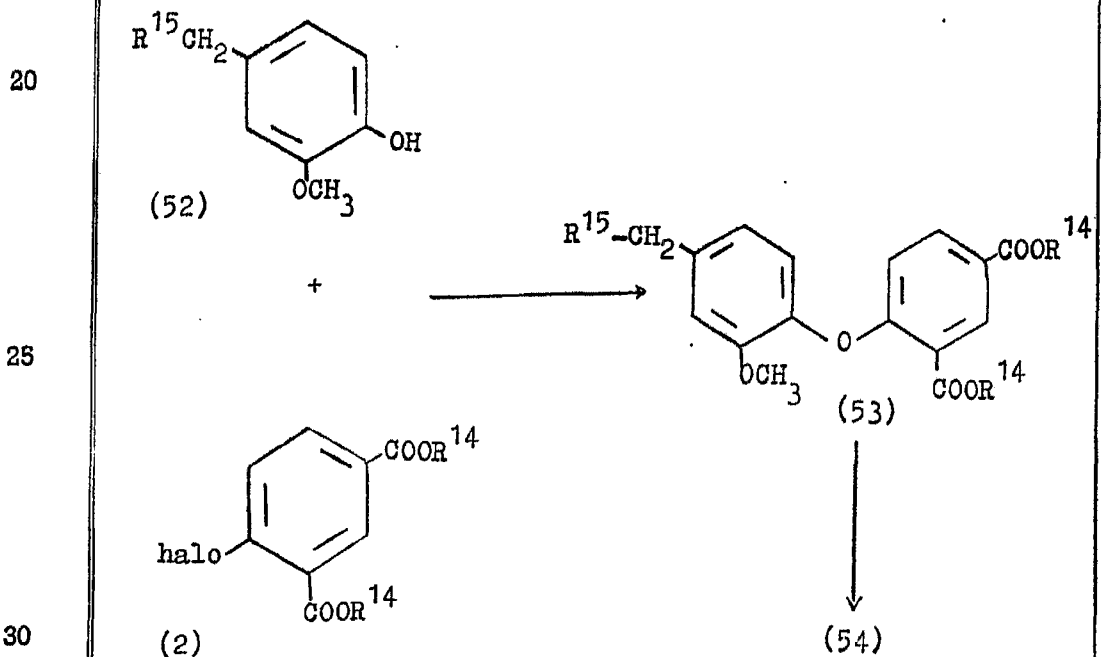
donde halo, R^{14} , R^3 y R^4 son los definidos anteriormente y R^{15} es alquilo inferior.

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-dialcanoílicos inferiores (A-2) que pueden ser reducidos a los compuestos 5,7-di(1-hidroxiálquílicos inferiores) (A-1) con borohidruro sódico.

10

15

Esquema de reacción C



1

5

10

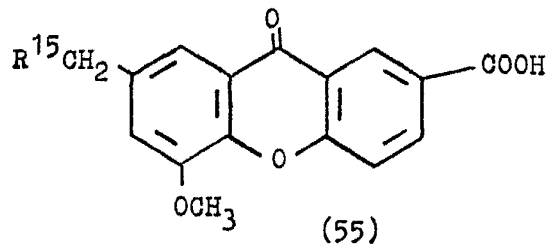
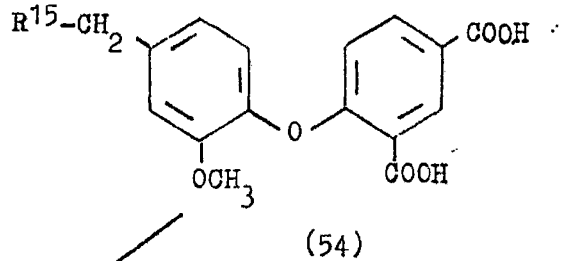
15

20

25

30

(53)

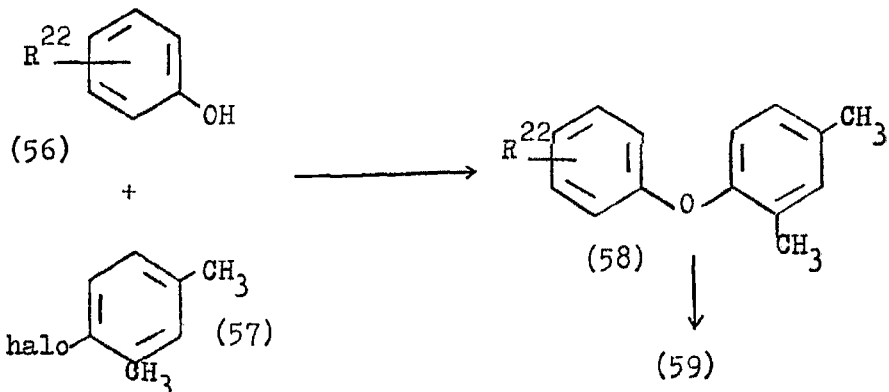


donde R^{14} , R^{15} y halo son los definidos anteriormente.

El esquema de reacción C, describe la preparación de los compuestos 5-metoxi-7-alquílicos (55) y también es útil para la preparación de los compuestos 5-alkuil-7-metoxi, cada uno de los cuales es útil en la forma descrita en el esquema de reacción B.

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

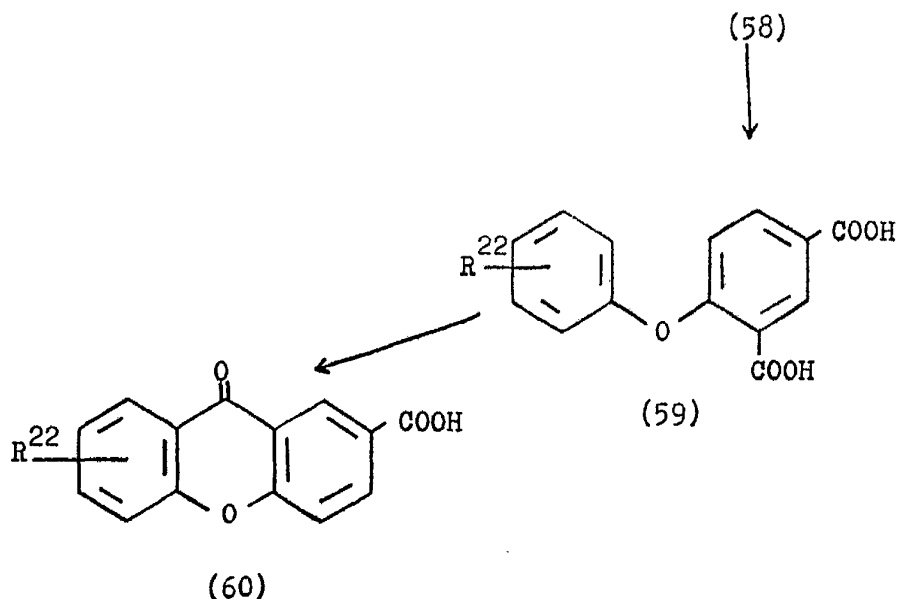
Esquema de reacción D



1

5

10



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

15

20

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

25

30

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

1 o-hidroxibenzoico con un exceso de ácido clorosulfónico para
dar el correspondiente ácido o-hidroxi-m,m-(clorosulfonil)ben-
zoico. Este es reducido al compuesto dimercapto correspondien-
te con cinc y cloruro de hidrógeno en ácido acético. El com-
5 puesto resultante es dialquilado con un haluro de alquilo in-
ferior y carbonato potásico en dimetilformamida o con sulfato
de dialquilo en hidróxido sódico acuoso para dar ácido o-alco-
xi-m,m-di(alquiltio)benzoico. Este último es descarboxilado
calentándolo en presencia de cobre y quinoleína y el compues-
to resultante es hidrolizado selectivamente con hidrocioruro
10 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 de-
cir (17), se preparan por tratamiento de 1,3-dialquilbenceno
15 con cloruro de acetilo y cloruro de aluminio para dar el co-
rrespondiente compuesto acetílico, seguido de reacción de
Baeyer-Villiger e hidrólisis o por tratamiento de 1,3-dial-
quilbenceno con ácido nítrico y ácido sulfúrico para dar el
1-nitro-2,4-dialquilbenceno, reducción de este último con
20 cloruro estannoso a la amina, tratamiento de esta última con
nitrito sódico en HCl seguido de tratamiento con ácido sulfú-
rico y calentamiento para dar los o,p-dialquiltfenoles.

Los ésteres acílicos carboxílicos de los compuestos
sustituídos con un grupo hidroxialquilo secundario (es decir,
25 $R^1 =$ acilo carboxílico y $R^2 =$ acilo carboxílico de 1-hidroxial-
quilo) se preparan en la forma antes descrita o por métodos
de esterificación de alcoholes secundarios ya conocidos. Uno
de estos métodos implica el tratamiento de los productos 1-hi-
droxialquílicos representados por la fórmula A-1' del esquema
30 de reacción B con un cloruro de ácido carboxílico o con un

1 anhídrido carboxílico, en presencia de una base, preferiblemen-
te piridina, a temperaturas comprendidas entre 60° y 90°C
aproximadamente y durante un periodo de tiempo que oscila en-
tre una y dos horas aproximadamente, para dar el correspon-
5 diente compuesto ácido xantona-2-carboxílico sustituido con
un aciloxialquilo carboxílico secundario.

Los éteres alquílicos y cicloalquílicos de la serie
de hidroxialquilos secundarios (R' = alquilo, cicloalquilo
y R⁸ = éteres alquílicos y cicloalquílicos de 1-hidroxialqui-
10 lo) se preparan por tratamiento del éster del xantona-ácido
con el haluro de alquilo o de cicloalquilo apropiado e hidru-
ro sódico, por ejemplo en dimetilformamida, seguido de hidró-
lisis, como ya se ha descrito. La reacción de eterificación
se lleva a cabo entre unos 50° y 80°C y durante una a cinco
15 horas aproximadamente.

Los éteres terc-butoxi se preparan por tratamiento del
alcohol con isobuteno, en presencia de trifluoruro de boro y
ácido sulfúrico, por ejemplo en cloruro de metileno, a tempe-
raturas comprendidas entre 10° y 30°C aproximadamente y duran-
20 te unas 10 a 24 horas o más, seguido de hidrólisis del grupo
éster ácido, como ya se ha descrito.

Los éteres tetrahidrofuran-2-iloxi y tetrahidropiran-
2-iloxi de los compuestos 1-hidroxialquílicos se preparan por
tratamiento con dihidrofurano o dihidropirano en presencia de
25 ácido p-toluensulfónico y un medio de reacción orgánico, por
ejemplo benceno, a una temperatura comprendida aproximadamen-
te entre la ambiente y la de reflujo, durante dos a cinco días
aproximadamente, seguido de hidrólisis del éster, como ya se
ha descrito.

30 Los éteres 4-alcoxitetrahidropiran-4-iloxi se preparan

1 por tratamiento del alcohol con 4-alcoxi-5,6-dihidro-2H-pira-
no, como se ha descrito antes para la preparación de los éte-
res furanílicos y piranílicos, seguido de hidrólisis del és-
ter. Por tratamiento del éter-4-alcoxitetrahidrofuran-4-il-
5 oxi con cloruro de aluminio e hidruro de litio y aluminio en
un medio de reacción orgánico, se obtienen los correspondien-
tes éteres tetrahidrofuran-4-iloxi que son oxidados para dar
los éteres correspondientes en la serie de los xantona-ácidos.
Estos últimos pueden ser preparados directamente por trata-
10 miento del alcohol con 4-bromotetrahidropirano y una base.
Véase Harrison y Harrison, Compendium of Organic Synthetic
Methods, Wiley Interscience, New York (1971), 129 y las re-
ferencias allí citadas.

15 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 temperatu-
ra ambiente o con el alcohol inferior deseado, en presencia
20 de trazas de ácido sulfúrico a reflujo. Los ésteres gliceróli-
cos se preparan por tratamiento del ácido con cloruro de tío-
nilo, seguido de tratamiento con un etilenglicol o propilen-
glicol adecuadamente protegido (v.g. solcetal) en piridina e
hidrólisis del grupo protector del éster así formado con áci-
25 do diluido. En la serie sulfo, los ésteres carboxílicos se
preparan preferiblemente con el alcohol inferior deseado en
ausencia de un catalizador ácido.

30 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, di-

1 alquilamina, dialquilaminoalquilamina, alcoxialquilamina o fenetilamina.

5 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, mangánicas, sales de trimetilamina, trietilamina, tripro-
10 pilamina, β -(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β -(diethylamino)etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, 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 disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de alrededor de 0°C a 100°C, preferiblemente a la temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos inertes típicos, miscibles con agua, son etanol, metanol, isopropanol,
15 butanol, acetona, dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se preparan sales de metales divalentes, como las sales de calcio o magnesio de los ácidos, el ácido libre inicial se trata con alrededor de medio equivalente molar de base farmacéuticamente aceptable. Cuando se preparan las sales de aluminio de los
20 ácidos, se emplea alrededor de 1/3 equivalentes molares de la base farmacéuticamente aceptable.

25 En la realización preferida de esta invención, las sales de calcio y de magnesio de los ácidos se preparan tratando las sales sódicas o potásicas correspondientes de los
30 ácidos por lo menos con un equivalente molar de cloruro cálc-

1 cico o de cloruro magnésico, respectivamente, en solución
acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura comprendida entre
20°C y 100°C aproximadamente.

5 En la realización preferida de esta invención, las sales de aluminio de los ácidos se preparan tratando los ácidos con 1/3 equivalentes molares como mínimo de un alcóxido de aluminio, como trietóxido de aluminio, tripropóxido de aluminio y similares, en un disolvente hidrocarbonado, como
10 benceno, xileno, ciclohexano y similares, a una temperatura comprendida entre unos 20°C y 115°C.

En esta memoria y en las reivindicaciones, por el término "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, sec-pentilo, terc-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclo-
15 pentilo. Por el término "alcoxi inferior" se entiende el grupo "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el definido anteriormente.

20 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.

25 El término "acilo carboxílico", en el sentido utilizado aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente aceptables, convencionalmente empleados en la técnica farma-
30

1 céutica, preferiblemente acilo carboxílico hidrocarbonado.
Entre estos se encuentran los grupos acetato, propionato, bu-
tirato, trimetilacetato, valerato, metiletilacetato, caproa-
to, tero-butylacetato, 3-metilpentanoato, enantato, caprila-
5 to, trietilacetato, pelargonato, decanoato, undecanoato, ben-
zoato, fenilacetato, difenilacetato, ciclopentilpropionato,
metoxiacetato, aminoacetato, dietilaminoacetato, tricloroace-
tato, β -cloropropionato, biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato,
adamantoato, fosfato dihidrógeno, dibencilfosfato, sodioetil-
10 fosfato, sodiosulfato, sulfato y similares.

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

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

EJEMPLO 1

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
20 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-
tileno (3:1). Los extractos se cromatografían sobre 150 g de
25 alúmina y las fracciones uniformes se combinan para dar 1,3-
dicarbometoxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno.

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
30 durante una hora, después de lo cual se acidula, enfría y fil-

1 tra, para dar 1,3-dicarboxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)ben-
ceno.

5 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 áci-
do sulfúrico concentrado. Transcurrido este tiempo, la mezcla
de reacción se vierte sobre 200 ml de agua de hielo y la mez-
cla resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 mi-
nutos. La mezcla se enfría y filtra, lavando el precipitado
con agua y después recristalizando en ácido acético para dar
10 ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico.

El procedimiento anterior puede ser puesto en práctica
utilizando otro compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior) 4-halo-
genado de partida, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro (o yo-
do)-benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-flúorbenceno, 1,3-dicarboeto-
15 xi-4-bromobenceno y similares, con resultados análogos. Análo-
gamente, el procedimiento anterior puede ser practicado uti-
lizando 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)-xan-
20 tona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-propiltio)-xantona-2-car-
boxílico, 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)-xan-
25 tona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(terc-butiltio)-xan-
tona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-pentiltio)-xantona-2-car-
boxílico y ácido 5,7-di(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxí-
lico.

EJEMPLO 2

30 Se agita a la temperatura ambiente, durante un perio-
do de 16 horas, una mezcla de 4 g de ácido 5,7-di(metiltio)-

1 xantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de car-
bonato de litio en 50 ml de dimetilformamida. Transcurrido
este periodo de tiempo, la mezcla de reacción se vierte so-
5 bre una mezcla de ácido clorhídrico diluido y hielo y la mez-
cla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos
se filtran a través de alúmina para dar 5,7-di(metiltio)-xan-
tona-2-carboxilato de metilo, que puede ser recristalizado en
metanol.

10 Análogamente, el método anterior se utiliza para prepara-
rar los ésteres metílicos de los otros productos del Ejemplo
1. Empleando otros yoduros de alquilo inferior en el procedi-
miento anterior, se preparan los correspondientes ésteres
alquílicos inferiores de estos compuestos.

EJEMPLO 3

15 A partir de los o,p-dialquil(inferior)fenoles, siguiendo
do los procedimientos A), B) y C) del Ejemplo 1, se preparan
los compuestos ácidos 5,7-di(alquilinferior)-xantona-2-carbo-
xílicos, v.g.:

20 ácido 5,7-dietilxantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di-n-propilxantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di-n-butilxantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di-sec-butilxantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di-n-pentilxantona-2-carboxílico
25 ácido 5,7-di-isopentilxantona-2-carboxílico, etc.

30 Se agita a la temperatura ambiente durante un periodo
de 6 horas una suspensión de 2,5 g de ácido 5,7-dietilxanto-
na-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
isopropanol y la mezcla resultante se calienta en un baño de

1 vapor. Después se añaden poco a poco 200 ml de agua y la
mezcla resultante se enfría a la temperatura ambiente. El
precipitado se separa por filtración, se lava y se seca para
obtener ácido 5,7-diacetilxantona-2-carboxílico.

5 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

10 ácido 5,7-dipentanoilxantona-2-carboxílico, etc.

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

EJEMPLO 4

A una solución de 3 g de ácido 5,7-diacetilxantona-2-
carboxílico en 90 ml de metanol se añaden 3 g de borohidruro
sódico en 30 ml de agua, a una temperatura comprendida entre
15 25 y 30°C, agitando durante un periodo de unos 30 minutos.

Al cabo de 15 minutos bajo estas condiciones, se añaden 50 ml
de agua y 5 ml de ácido acético y se destila el disolvente de
la mezcla resultante. La mezcla resultante se extrae con clo-
ruro de metileno y se lava con bicarbonato y agua. Los extrac-
20 tos lavados se concentran para dar ácido 5,7-di(1-hidroxietil)
xantona-2-carboxílico.

Análogamente se preparan los otros ácidos 5,7-(1-hidro-
xialquil)-xantona-2-carboxílicos, v.g.:

25 ácido 5,7-(1-hidroxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-(1-hidroxi-n-butil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-(1-hidroxi-sec-butil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-(1-hidroxi-n-pentil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-(1-hidroxi-isopentil)-xantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 5

30 Se calienta a la temperatura de ebullición y se mantie

1 ne a reflujo (190°C) durante 144 horas, agitando y bajo atmós-
fera de nitrógeno, una mezcla de 51,5 g de 1,3-dimetil-4-yo-
dobenceno (4-yodo-m-xileno), 40 g de o,p-dimetoxifenol y 16 g
5 de óxido cuproso en 300 ml de dimetilacetamida. La mezcla de
reacción se vierte después en agua de hielo y se extrae con
éter y los extractos se filtran a través de 500 g de alúmina
en hexano para dar 1,3-dimetil-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno.

Se calienta a la temperatura de ebullición y se man-
tiene a esta temperatura durante un periodo de 3 horas una
10 mezcla de 41 g de 1,3-dimetil-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)bence-
no, 300 g de permanganato potásico, 500 ml de terc-butanol y
750 ml de agua. Después de separar el terc-butanol por desti-
lación, la mezcla de reacción se filtra, se acidula el filtra-
do transparente y el precipitado de 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dime-
15 toxifeniloxi)benceno se aísla filtrando con succión y se lava
con agua.

El 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno así
preparado es después ciclado en la forma descrita en el Ejem-
plo 1 o 6 para dar ácido 5,7-dimetoxixantona-2-carboxílico,
20 que puede ser convertido en el ácido 5,7-dihidroxixantona-2-
carboxílico y/o desde este en otros compuestos como los des-
critos anteriormente.

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:

ácido 5,7-di(etoxi)-xantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di(n-propoxi)-xantona-2-carboxílico
ácido 5,7-di(isopropoxi)-xantona-2-carboxílico
30 ácido 5,7-di(n-butoxi)-xantona-2-carboxílico, etc,

1 todos los cuales pueden ser convertidos en otros compuestos
de la invención en la forma antes descrita.

EJEMPLO 6

5 Se agita a 165°C durante 96 horas una mezcla de 1,3-
dimetil-4-bromobenceno, 10,5 g de o,p-dimetoxifenol, 4,65 g
de óxido cuproso, 40 ml de tetrametilurea y 75 ml de N-metil-
pirrolidona. 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
10 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
destilación y la mezcla de reacción se filtra. El filtrado
se acidula para dar 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)ben-
ceno que puede ser recristalizado en benceno/heptano.

20 Se agita a 125°C durante un periodo de 2 horas una mez-
cla de 3 g de 1,3-dicarboxi-4-(o,p-dimetoxifeniloxi)benceno,
75 ml de ácido polifosfórico y 75 ml de sulfolano. Transcurri-
do este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en agua, se
filtra y el precipitado se lava. El precipitado se recrista-
liza en ácido acético (carbón) para dar ácido 5,7-dimetoxi-
xantona-2-carboxílico que puede ser convertido en el ácido
25 5,7-dihidroxixantona-2-carboxílico y/o desde aquí en otros
compuestos como los descritos anteriormente.

EJEMPLO 7

30 Se calienta en un baño de vapor durante una hora una
mezcla de 2 g de ácido 5,7-di(1-hidroxietyl)-xantona-2-carbo-

1 xílico en 20 ml de piridina y 10 ml de cloruro de acetilo. Después la mezcla se vierte en HCl/agua de hielo y el sólido que se forma se recoge por filtración, se lava con agua y se seca para dar ácido 5,7-di(1-acetoxietil)-xantona-2-carboxílico.

5 Empleando cantidades estequiométricas del cloruro de acilo adecuado en el procedimiento anterior y empleando además como compuesto de partida los productos citados en el Ejemplo 4, se preparan los siguientes compuestos:

ácido 5,7-di(1-propioniloxietil)-xantona-2-carboxílico

10 ácido 5,7-di(1-butililoxietil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(1-acetoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(1-acetoxi-n-butil)-xantona-2-carboxílico

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

ácido 5,7-di((ciclopropil)acetoximetil)-xantona-2-carboxílico

15 ácido 5,7-di(1-propioniloxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico

EJEMPLO 8

A partir del ácido se prepara 5,7-di(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo por el método del Ejemplo 2. A una mezcla de 2,5 g de 5,7-di(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo y 1 g de hidruro sódico en 100 ml de dimetilformamida se añaden 5 ml de yoduro de metilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después la mezcla se vierte en HCl diluido/agua de hielo, se filtra y seca para dar 5,7-di(1-metoxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

25 El producto resultante se hidroliza por el procedimiento del párrafo B) del Ejemplo 1 para dar ácido 5,7-di(1-metoxietil)-xantona-2-carboxílico.

30 Empleando cantidades estequiométricas del yoduro o bromuro de alquilo o de cicloalquilo apropiados y empleando además como materiales de partida los productos indicados en el

1 Ejemplo 10, se preparan los siguientes compuestos a través de sus respectivos ésteres:

ácido 5,7-di(1-etoxietil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(1-metoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico

5 ácido 5,7-di(1-etoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(1-metoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(1-isopropoxietil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(1-isopropoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(1-isopropoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico

10 ácido 5,7-di(1-ciclopentiloxietil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(1-ciclopentiloxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di((ciclopropil)metoximetil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di((fenil)metoximetil)-xantona-2-carboxílico y

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

15

EJEMPLO 9

En una botella a presión se sacude durante 4 días a la temperatura ambiente una mezcla de 1,6 g de 5,7-di(1-hidroxi-etil)-xantona-2-carboxilato de metilo, 100 ml de cloruro de metileno, 100 ml de isobuteno y 2 ml de catalizador $\text{BF}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$.

20

La mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno, se lava con solución de bicarbonato y después con agua, se seca, evapora y cristaliza en metanol para dar 5,7-di(1-terc-butoxi-etil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

25

Por hidrólisis se obtiene el ácido 5,7-di(1-terc-butoxi-etil)-xantona-2-carboxílico.

Análogamente, se preparan los siguientes productos a partir de los respectivos compuestos de partida:

ácido 5,7-di(1-terc-butoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(1-terc-butoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico

30

ácido 5,7-di(1-terc-butoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico

1 ácido 5,7-((ciclopropil)-terc-butoximetil)-xantona-2-carboxílico y
ácido 5,7-di((fenil)-terc-butoximetil)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 10

5 Se añaden 20 ml de dihidropirano a una solución de 1 g de 5,7-di(1-hidroxietyl)-xantona-2-carboxilato de metilo en 100 ml de benceno. Se separan alrededor de 1 ml por destilación para eliminar la humedad y se añaden 0,8 g de ácido p-toluensulfónico a la solución enfriada. Esta mezcla se deja en reposo a la
10 temperatura ambiente durante 4 días y después se lava con solución acuosa de carbonato sódico y agua, se seca y evapora. El residuo se cristaliza en cloroformo/metanol/piridina para dar 5,7-di(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

15 Por hidrólisis se obtiene el ácido 5,7-di-(1-tetrahidropiran-2'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico.

Empleando dihidrofurano en el procedimiento anterior, se prepara ácido 5,7-di(1-tetrahidrofuran-2'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico.

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:
20 ácido 5,7-di(1-tetrahidropiran-2'-iloxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico.
ácido 5,7-di(1-tetrahidropiran-2'-iloxi-iso butil)-xantona-2-carboxílico y
ácido 5,7-di(1-tetrahidrofuran-2'-iloxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico.

25 Se mezclan 3,5 g de 5,7-di(1-hidroxietyl)-xantona-2-carboxilato de metilo en 150 ml de benceno y 1 g de ácido p-toluensulfónico (secado por destilación azeotrópica de benceno) y la mezcla de reacción se trata con 1 ml cada vez de 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano, hasta que la reacción es completa (seguida por cromatografía en capa delgada). La reacción se apaga por adición de 0,5 ml de trietilamina, se lava con agua y se cristaliza con
30 cuidado en metanol conteniendo piridina para dar 5,7-di(1-4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

1 Por hidrólisis se obtiene ácido 5,7-di(1-4'-metoxitetra-
hidropiran-4'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico.

Una solución de 3,0 g de cloruro de aluminio y 50 ml de
tetrahidrofurano se trata con una solución de 0,8 g de hidruro
5 de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano. En la so-
lución se extraen 500 mg de 5,7-di(1-4'-metoxitetrahidropiran-
4'-iloxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo. Una vez comple-
tada la reducción (seguida por cromatografía en capa delgada),
se añade solución saturada de cloruro sódico hasta que se for-
10 ma un precipitado. Este se filtra y el producto crudo se oxida
en ácido acético empleando un exceso de dicromato sódico para
dar ácido 5,7-(1-tetrahidropiran-4'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico.

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:

15 ácido 5,7-di(1-4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(1-tetrahidropiran-4'-iloxi-n-propil)-xantona-2-
carboxílico

ácido 5,7-di(1-4'-etoxitetrahidropiran-4'-iloxietil)-xantona 2-carboxílico

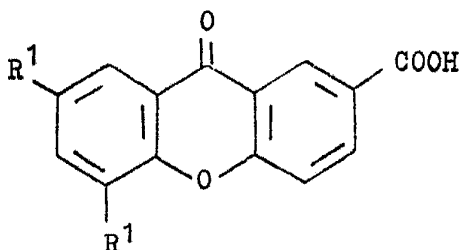
ácido 5,7-di(1-4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi-isobutil)-xan-
tona-2-carboxílico.

20 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-
cedimientos similares para la obtención de derivados análogos
25 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.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de nuevos compuestos de ácido xantona-2-carboxílicos 5,7-disustituídos de fórmula:



y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde ambos grupos R¹ son iguales y están seleccionados entre 1-hidroxiálquilo inferior y sus ésteres alquílicos inferior, cicloalquílicos, tetrahidrofuran-2-ílico, tetrahidropirán-2-ílico, tetrahidropirán-4-ílico y 4-alcoxitetrahidropirán-4-ílico y sus ésteres acílicos carboxílicos; cuyo procedimiento consiste en:

1) reducir un ácido 5,7-dialcanoil-xantona-2-carboxílico para dar el correspondiente ácido 5,7-di(1-hidroxiálquil)-xantona-2-carboxílico;

2) opcionalmente esterificar un producto hidroxiálquílico de la etapa 1) para dar el correspondiente ácido aciloalquil-xantona-2-carboxílico;

3) opcionalmente esterificar un producto hidroxiálquílico de la etapa 1) para dar el correspondiente ácido hidroalquil-xantona-2-carboxílico esterificado y

4) opcionalmente convertir un producto de las etapas 1), 2) y 3) en sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

Madrid, 3 de enero del 1.975

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30