

Int. Cl. C07D/A61K

ESTA SOLICITUD ES UNA DIVISIONAL DE LA SOLICITUD
DE PATENTE ESPAÑOLA Nº 404.788 DEL 12 JULIO 1972

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION:

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386 PANAMA, Panama

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS XANTONA-
CARBOXILICOS SUSTITUIDOS.

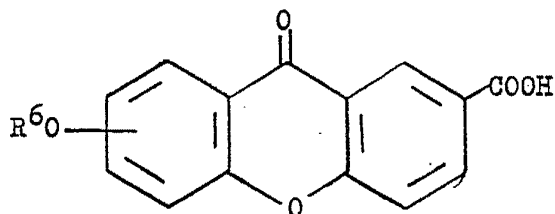
Prioridad: Patente estadounidense n.º 174.261 del 23-8-71
l.a.

Y35.558
12 JUL. 1976

CONCEDIDA

1 La presente invención está dirigida a un método pa-
ra preparar nuevos derivados de ácidos xantona-carboxílicos
sustituídos, a composiciones que los contienen y a los méto-
dos que utilizan estos compuestos como ingrediente esencial
5 en el tratamiento de síntomas asociados con manifestaciones
alérgicas, por ejemplo, padecimientos asmáticos.

 En un primer aspecto, la presente invención se refiere
a los nuevos derivados de ácidos xantona-2-carboxílicos sus-
tituídos en C-5 y C-7 seleccionados entre los representados
10 por la siguiente fórmula:



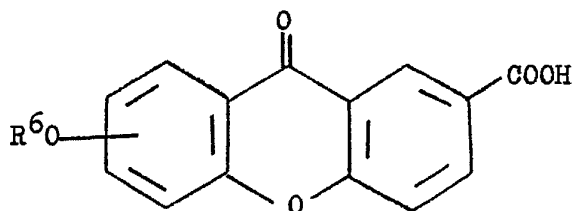
15 y sus ésteres no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; don-
de R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior.

20 En un segundo aspecto, la presente invención está di-
rigida hacia un método útil para aliviar los síntomas asocia-
dos con manifestaciones alérgicas tales como las producidas
por reacciones alérgicas antígeno-anticuerpo. Por lo tanto,
el método sirve, en el alivio de estos síntomas, para inhibir
los efectos de la reacción alérgica cuando los compuestos se
25 administran en una cantidad efectiva. Aunque no deseamos que-
dar limitados por ningún mecanismo de acción teórico, se su-
pone que el método citado opera por inhibición de la libera-
ción y/o acción de los productos tóxicos, v.g. histamina, 5-hi-
droxitriptamina, sustancia de liberación lenta (SRS-A) y
30 otras, las cuales son producidas como resultado de una combi-

1 nación del anticuerpo y antígeno específicos (reacción alérgica). Estas propiedades hacen a los compuestos objeto de la invención, particularmente útiles en el tratamiento de varios padecimientos alérgicos.

5 Así, este aspecto de la presente invención, se refiere a un método útil para inhibir los efectos de la reacción alérgica que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los representados por la siguiente fórmula :

10



15

y sus ésteres no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; don-
de R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior o una composición no -
tóxica, farmacéuticamente aceptable que incorpore dichos áci-
dos o ésteres como un ingrediente esencial.

20

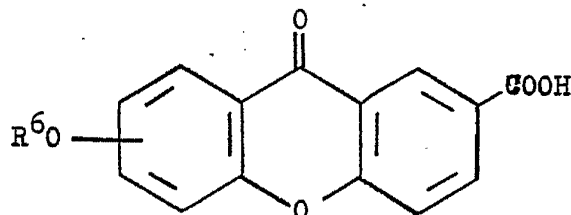
Los compuestos de la presente invención son también
relajantes de músculos lisos, v.g. dilatadores bronquiales y
son, por lo tanto, útiles en el tratamiento de padecimientos
en los que pueden estar indicados tales agentes como por ejem-
plo, en el tratamiento de la broncoconstricción. Los compues-
tos de la presente invención son también vasodilatadores y
por lo tanto útiles en el tratamiento de padecimientos en los
que pueden estar indicados dichos agentes, como por ejemplo
en trastornos renales cardiacos.

25

La presente invención, en un tercer aspecto, está di-

30

1 rigida a composiciones farmacéuticas útiles para inhibir los
efectos de la reacción alérgica, que comprenden una cantidad
efectiva de un compuesto seleccionado entre los representa-
dos por las siguientes fórmulas:



10 y sus ésteres farmacéuticamente aceptables; donde R⁶ es hi-
drógeno o alquilo inferior, en mezcla con un vehículo no tó-
xico farmacéuticamente aceptable.

15 Al practicar el método de la presente invención, una
cantidad efectiva de un compuesto de los aquí descritos o
sus composiciones farmacéuticas, como se definieron anterior-
mente, se administra vía cualquiera de los métodos usuales
y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solo o en combi-
nación con otro compuesto o compuestos de esta invención u
otros agentes farmacéuticos, tales como antibióticos, agen-
tes hormonales, etc. Estos compuestos o composiciones se
20 pueden de este modo administrar por vía oral, tópica, paren-
teral o por inhalación y en forma de dosis sólidas, líquidas
o gaseosas, incluyendo tabletas, suspensiones y aerosoles co-
mo se expondrá después con más detalle. La administración se
25 puede efectuar en una sola dosis con terapia continua o en
una sola dosis con terapia libre. En las realizaciones prefe-
ridas, el método de la presente invención se practica cuando
el alivio de síntomas es específicamente requerido o tal vez
inminente, sin embargo, el método presente se practica tam-
30 bién con gran utilidad como tratamiento continuo o profi-

1 láctico.

En vista de lo anterior, así como en consideración al grado o gravedad del padecimiento que está siendo tratado, edad del individuo, etc, todos ellos factores determinables por experimentación rutinaria por un experto en la técnica, la dosis efectiva de acuerdo con esto puede variar dentro de un amplio intervalo. Generalmente, una cantidad efectiva puede variar entre aproximadamente 0,005 y 100 mg por kg de peso corporal y día y de preferencia alrededor de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal y día. En otros términos, una cantidad efectiva de acuerdo con esto varía generalmente entre 0,5 y 7000 mg por día y por individuo, aproximadamente.

Los vehículos farmacéuticos útiles para las preparaciones aquí descritas pueden ser sólidos, líquidos o gaseosos. Así, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, preparados de efecto prolongado, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. Los vehículos pueden seleccionarse entre los diversos aceites incluyendo los de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los vehículos líquidos preferidos son: agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles, especialmente para soluciones inyectables. Excipientes farmacéuticos adecuados son el almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, harina, arroz, carbonato cálcico, gel de sílice, estearato magnésico, estearato sódico, monoestearato de glicerilo, cloruro sódico, leche descremada desecada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Los vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones están descritos en "Remingtons Pharmaceutical

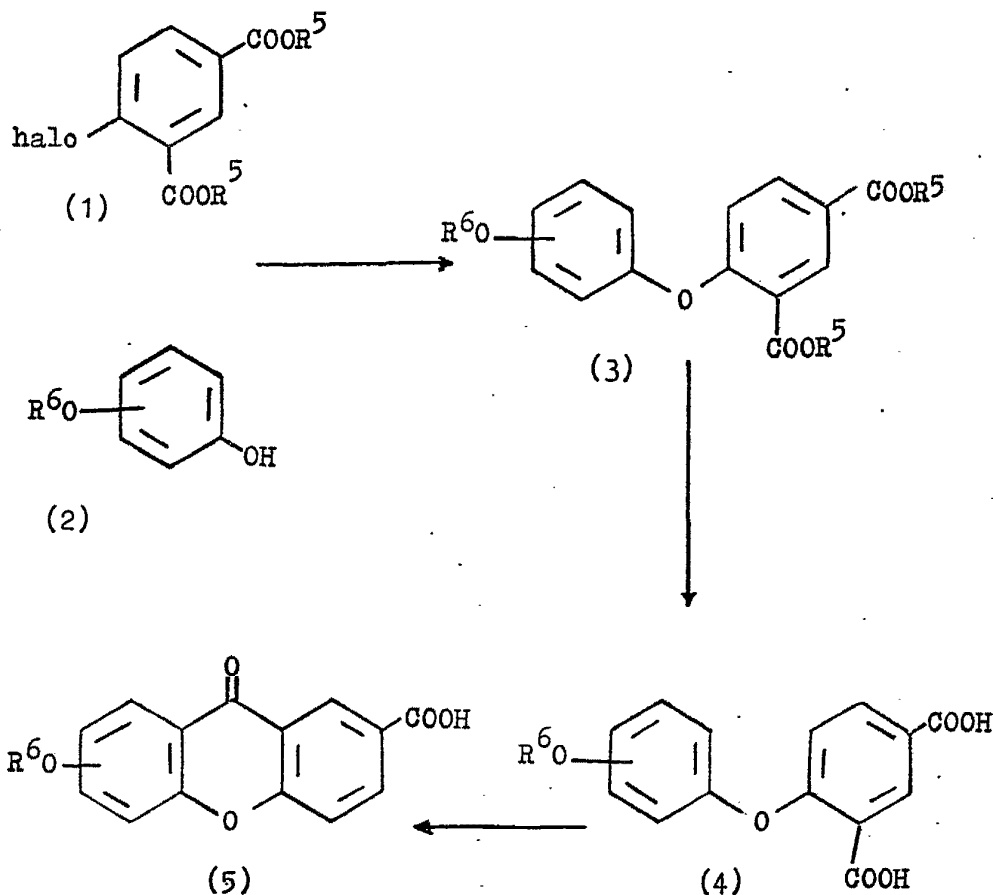
1 Sciences" por E.W. Martin. Estas composiciones contendrán, en
cualquier caso, una cantidad efectiva del compuesto activo
junto con una cantidad adecuada del vehículo a fin de prepa-
rar la forma de dosificación apropiada para la administración
5 correcta al paciente.

Los compuestos de la presente invención presentan acti-
vidad como inhibidores de los efectos de la reacción alérgi-
ca como se determinó por pruebas indicativas de dicha activi-
dad que implican anafilaxia cutánea pasiva, que es descrita
10 sustancialmente, por ejemplo, por J. Goose y colaboradores,
Immunology, 16, 749 (1969).

Los compuestos de la presente invención pueden prepa-
rarse de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

Esquema de reacción A

15



1. donde R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior y halo es bromo, cloro, fluor o yodo, de preferencia yodo.

5 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, un fenol (OR⁶) orto- o para-sustituído (2) se condensa con el compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobenceno (1) en presencia de óxido cuproso opcionalmente en un medio de reacción líquido orgánico, preferentemente una amida orgánica tal como dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tetra-
10 metilurea, etc, para preparar el correspondiente compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-(feniloxi o- o p-sustituído)ben-
ceno (3).

15 La reacción se efectúa de preferencia en un medio de reacción orgánico inerte, tal como los enumerados anteriormente, o mezclas apropiadas de uno o más de dichos medios. La reacción se efectúa además a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 80° y 220°C, de preferencia alrededor de 120° a 200°C y durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción, comprendido entre 2 y 24 horas aproximadamente.

20 La reacción consume los reactivos sobre la base de un mol del fenol sustituído por mol del dicarbocarboxi(inferior) halobenceno por medio mol de óxido cuproso. Sin embargo, las cantidades de los reactivos que se emplean no son críticas, obteniéndose algo del producto, compuesto (3) deseado, cuando se emplea cualquiera de sus proporciones. En las realiza-
25 ciones preferidas, la reacción se efectúa por reacción de alrededor de 1 a 3 moles del compuesto fenólico sustituído con 1 a 1,2 moles aproximadamente del dicarbocarboxi(inferior)halobenceno en presencia de aproximadamente 0,5 a 0,6 moles del óxido cuproso. El medio de reacción orgánico inerte, si se emplea, se utiliza en cantidades disolventes.
30

1 Después, el compuesto (3) preparado se hidroliza con
una base para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(fenil-
oxi o- o p-sustituído) benceno (4). Las condiciones para la
5 hidrólisis básica pueden ser cualquiera de las empleadas con-
vencionalmente en la técnica. Generalmente, la reacción de
hidrólisis se efectúa empleando un hidróxido de metal alcali-
no a una temperatura de 50° a 90°C aproximadamente y durante
un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción,
que oscila entre alrededor de 15 a 60 minutos, preferentemen-
10 te en presencia de un medio de reacción orgánico inerte como
los empleados normalmente en reacciones químicas orgánicas
de este tipo, v.g. soluciones alcanólicas acuosas. Aunque se
requieren dos moles de base por mol del compuesto (3), las
cantidades empleadas no son críticas para producir la hidrólisi-
15 sis deseada. Preferentemente se emplean de 3 a 5 moles apro-
ximadamente de base por mol de compuesto (3) y el medio de
reacción, si se emplea, se utiliza en cantidades de disol-
vente.

20 El compuesto diácido (4) así preparado es ciclado des-
pués con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido sul-
fúrico, fluoruro de hidrógeno o, preferentemente, ácido po-
lifosfórico (PPA) para dar el correspondiente compuesto (5)
ácido xantona-2-carboxílico 5- o 7-sustituído. La reacción
se efectúa de preferencia, pero opcionalmente, en un medio
25 de reacción orgánico inerte incluyendo los empleados habitual-
mente en reacciones químicas-orgánicas, tales como dimetilsul-
fóxido, sulfolano, benceno, tolueno, etc. La reacción se lle-
va a cabo además a temperaturas que oscilan entre 60° y 180°C
aproximadamente y durante un periodo de tiempo suficiente pa-
30 ra completar la reacción comprendido entre alrededor de 15 y

1 90 minutos.

Aunque la reacción consume los reactivos sobre la base de un mol de compuesto (4) por mol de reactivo de ciclación, la reacción se puede lograr empleando cualquier proporción de reactivos. En las realizaciones preferidas, sin embargo, la reacción se efectúa utilizando de 20 a 50 moles aproximadamente del reactivo de ciclación por mol de compuesto de partida, (4).

Los compuestos del ácido 5- y 7-alcoxi(inferior)-xantona-2-carboxílico (5; R⁶ = alquilo inferior) así preparados se convierten en los respectivos 5- y 7-hidroxi compuestos (5; R⁶ = hidrógeno) por tratamiento con ácido bromhídrico o yodhídrico y ácido acético. La reacción se efectúa a una temperatura de 100° a 160° aproximadamente.

En la presente memoria y reivindicaciones, por el término "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, incluidos los grupos de cadena lineal y ramificada y 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 ciclopentilo. Por el término "alcoxi inferior" se entiende que es un grupo "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el definido anteriormente.

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

Los siguientes ejemplos ilustran el método por el que puede practicarse la presente invención.

EJEMPLO 1

Una mezcla de 4,188 g de 1,3-dicarbometoxi-4-bromoben-

1 ceno, 2,85 g de p-metoxifenol y 1,32 g de óxido cuproso en
20 ml de dimetilacetamida se calienta a 160°C y se mantiene
a esta temperatura con agitación y bajo una atmósfera de ni-
trógeno. Cuando la cromatografía en capa delgada indica que
5 la reacción es sustancialmente completa, la mezcla de reac-
ción se diluye con agua y extrae con éter dietílico-cloruro
de metileno (3:1). Los extractos se cromatografían en 150 g
de alúmina y las fracciones uniformes se combinan para dar
1,3-dicarbometoxi-4-(p-metoxifeniloxi)benceno.

10 Se combinan 3 g de 1,3-dicarbometoxi-4-(p-metoxifenil-
oxi)benceno con 150 ml de hidróxido potásico al 5 % en meta-
nol. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante una
hora; después de este tiempo se acidula, enfría y filtra para
15 dar 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxifeniloxi)benceno. Dos gramos de
1,3-dicarboxi-4-(p-metoxifeniloxi)benceno en 20 ml de ácido
sulfúrico concentrado se agita a 80°C durante una hora. Des-
pués de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en 200ml
de agua de hielo y la mezcla resultante se calienta en un ba-
ño de vapor durante 15 minutos. La mezcla se enfría y filtra,
20 lavándose el precipitado con agua y después se recristaliza
en ácido acético para dar el ácido 7-metoxixantona-2-carboxí-
lico.

25 El procedimiento anterior puede practicarse utilizando
alternativamente como compuesto de partida un 1,3-dicarboalco-
xi-(inferior)-4-halo derivado, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-
cloro- (o yodo)benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-fluorbenceno, 1,3-
dicarboetoxi-4-bromobenceno, etc, con resultados similares.
Asimismo, el procedimiento anterior se puede practicar em-
pleando alternativamente un 4-alcoxifenol inferior como com-
30 puesto de partida para preparar los correspondientes ácidos

1 7-alcoxi(inferior)xantona-2-carboxílicos, v.g, ácido 7-eto-
xixantona-2-carboxílico, ácido 7-n-propoxixantona-2-carboxí-
lico, ácido 7-isopropoxixantona-2-carboxílico, ácido 7-n-bu-
toxixantona-2-carboxílico, ácido 7-isobutoxixantona-2-carbo-
5 xílico, ácido 7-sec-butoxixantona-2-carboxílico, ácido 7-terc-
butoxixantona-2-carboxílico, ácido 7-n-pentiloxixantona-2-car-
boxílico y ácido 7-ciclopentiloxixantona-2-carboxílico.

Análogos se preparan los correspondientes compues-
tos C-5 sustituido, es decir, ácido 5-metoxixantona-2-carbo-
10 xílico, ácido 5-etoxixantona-2-carboxílico, ácido 5-n-propo-
xixantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 2

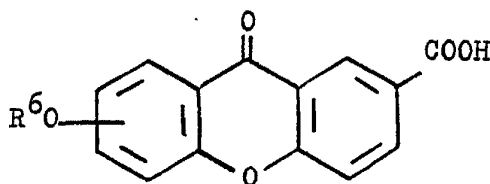
Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 empleando
como sustancias de partida o-hidroxifenol y p-hidroxifenol
15 para preparar respectivamente el ácido 5-hidroxixantona-2-
carboxílico y el ácido 7-hidroxixantona-2-carboxílico.

Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos de
esta invención se preparan por el procedimiento descrito
en la solicitud de patente prin-
20 cipal nº 404.788.

En resumen, la Patente de invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos de-
rivados de ácidos xantona-carboxílicos sustituidos selecciona-
dos entre los representados por la siguiente fórmula:



1 y sus ésteres, donde R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior, cuyo
procedimiento consiste en condensar un fenol o- o p-sustitui
do, donde el sustituyente es hidroxí o alcoxi inferior, con
5 un 1,3-dicarboalcoxi-4-halobenceno en presencia de óxido cu-
proso para dar el correspondiente 1,3-dicarboalcoxi-4-(fenil-
oxi o- o p-sustituído)benceno, hidrolizar con una base este
último para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(feniloxi
o- o p-sustituído)benceno y ciclar este último para dar el
10 correspondiente ácido xantona-2-carboxílico 5- o 7-susti-
tuído.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el compuesto preparado es el ácido 7-isopropoxi-xantona-2-
carboxílico.

15 3. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
ACIDOS XANTONA-CARBOXILICOS SUSTITUIDOS.

20 Todo tal y como queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de doce páginas me-
canografiadas.

Madrid, 12 de marzo de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P. P. 

25

30