

135.559

12 JUL. 1976

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

ACUSADA

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

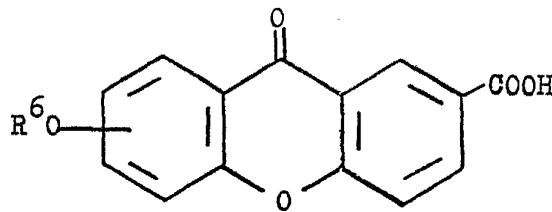
RESIDENCIA: Apartado Postal 7386 PANAMA, Panama

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

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

1 La presente invención está dirigida a un método para
preparar nuevos derivados de ácidos xantona-carboxílicos sus-
tituidos, a composiciones que los contienen y a los métodos
que utilizan estos compuestos como ingrediente esencial en
5 el tratamiento de síntomas asociados con manifestaciones alér-
gicas, por ejemplo, padecimientos asmáticos.

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



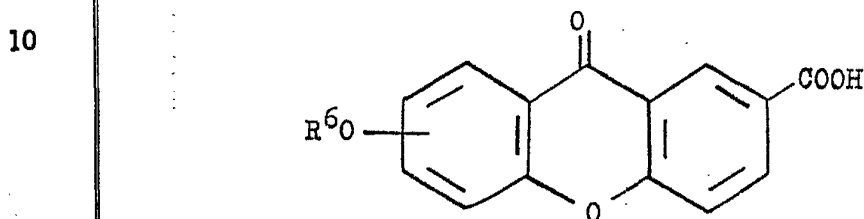
15

y sus ésteres, donde R^6 es hidrógeno o alquilo inferior.

 En un segundo aspecto, la presente invención está diri-
gida hacia un método útil para aliviar los síntomas asociados
20 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 admi-
nistran en una cantidad efectiva. Aunque no deseamos quedar
25 limitados por ningún mecanismo de acción teórico, se supone
que el método citado opera por inhibición de la liberación
y/o acción de los productos tóxicos, v.g. histamina, 5-hidro-
xitriptamina, sustancia de liberación lenta (SRS-A) y otras,
las cuales son producidas como resultado de una combinación
30 del anticuerpo y antígeno específicos (reacción alérgica). Es-

1 tas propiedades hacen a los compuestos objeto de esta inven-
ción, particularmente útiles en el tratamiento de varios pa-
decimientos 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 efec-
tiva de un compuesto seleccionado entre los representados por
la siguiente fórmula:

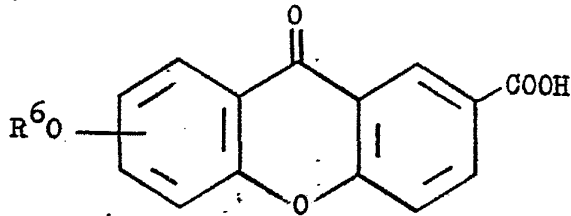


15 y sus ésteres, donde R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior o
una composición no tóxica, farmacéuticamente aceptable que
incorpore dichos ácidos o ésteres, como un ingrediente esen-
cial.

20 Los compuestos de la presente invención son también re-
lajantes 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 ejemplo, en
el tratamiento de la broncoconstricción. Los compuestos de la
25 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 trastor-
nos renales y cardíacos.

30 La presente invención, en un tercer aspecto, está diri-
gida a composiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efec-
tos de la reacción alérgica, que comprenden una cantidad efecti-

1 va de un compuesto seleccionado entre los representados por
la siguiente fórmula:



y sus ésteres, amidas y sales farmacéuticamente aceptables;
donde R⁶ es hidrógeno o alquilo inferior, en mezcla con un
vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable.

10 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
aceptables conocidos en la técnica, ya sea solo o en combi-
15 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
pueden de este modo administrar por vía oral, tópica, parente-
ral o por inhalación o en forma de dosis sólidas, líquidas o
20 gaseosas, incluyendo tabletas, suspensiones y aerosoles como
se expondrá después con más detalle. La administración se pue-
de efectuar en una sola dosis con terapia continua o en una
sola dosis con terapia libre. En las realizaciones preferidas,
25 el método de la presente invención se practica cuando el ali-
vio de síntomas es específicamente requerido o tal vez inni-
mente, sin embargo, el método presente se practica también
con gran utilidad como tratamiento continuo o profiláctico.

30 En vista de lo anterior, así como en consideración al
grado de gravedad del padecimiento que está siendo tratado,
edad del individuo, etc, todos ellos factores determinables

1 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 pue-
de oscilar entre aproximadamente 0,005 y 100 mg por kg de pe-
5 so 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 e individuo, aproximadamente.

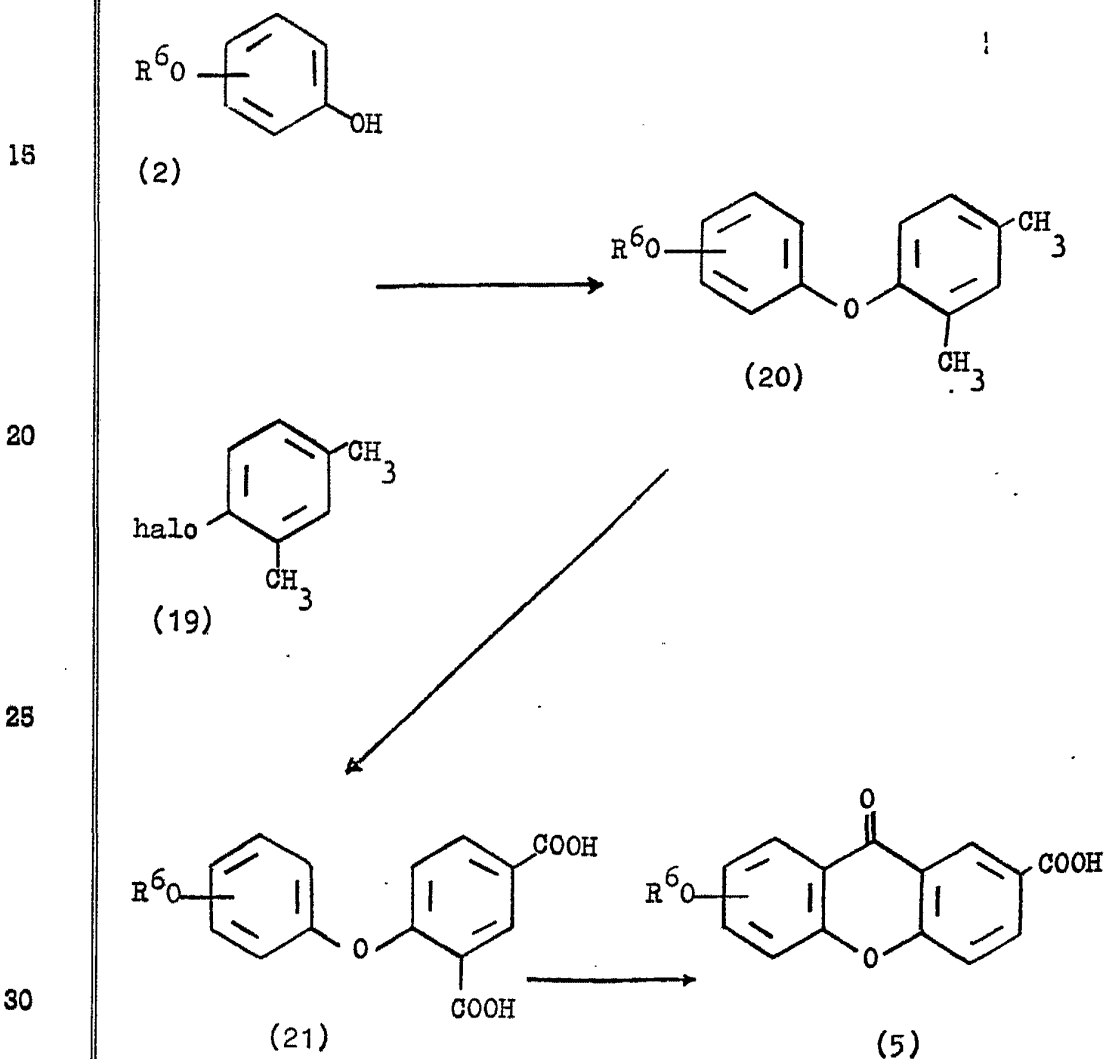
10 Los vehículos farmacéuticos útiles para las prepara-
ciones aquí descritas, pueden ser sólidos, líquidos o gaseo-
sos. Así, las composiciones pueden adoptar la forma de table-
tas, píldoras, cápsulas, polvos, preparados de efecto prolon-
gado, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y simila-
res. Los vehículos pueden seleccionarse entre los diversos
15 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 gli-
coles, especialmente para soluciones inyectables. Excipientes
20 farmacéuticos adecuados son el almidón, celulosa, talco, glu-
cosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, harina de arroz, car-
bonato cálcico, gel de sílice, estearato magnésico, esteara-
to sódico, monoestearato de glicerilo, cloruro sódico, leche
descremada, desecada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y
25 similares. Los vehículos farmacéuticos adecuados y sus formu-
laciones, están descritos en "Remingtons Pharmaceutical Scien-
ces" por E.W. Martin. Estas composiciones contendrán, en cual-
quier caso, una cantidad efectiva del compuesto activo junto
con una cantidad adecuada del vehículo a fin de preparar la
30 forma de dosificación apropiada para la administración correc-

1 ta al paciente.

Los compuestos de la presente invención presentan actividad como inhibidores de los efectos de la reacción alérgica como se determinó por pruebas indicativas de dicha actividad que implican anafilaxia cutánea pasiva, que es descrita sustancialmente, por ejemplo, por J. Goose y colaboradores, Immunology, 16, 749 (1969).

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

10 Esquema de reacción A



1 donde R⁶ es el definido anteriormente y halo es bromo, cloro,
flúor o yodo.

5 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, un fe-
nol (OR⁶) orto- o para-sustituído (2) se condensa con el com-
puesto 1,3-dimetil-4-halo(preferiblemente yodo)benceno (19)
en presencia de óxido cuproso, opcionalmente en un medio de
reacción líquido orgánico, preferentemente una amida orgáni-
ca tal como dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirro-
lidona, tetrametilurea, etc, para preparar el correspondien-
te compuesto 1,3-dimetil-4-feniloxi-benceno (20).

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

20 La reacción consume los reactivos sobre la base de un
mol del fenol sustituído por mol del (dimetil)halobenceno por
medio mol de óxido cuproso. Sin embargo, las cantidades de
los reactivos que se emplean no son críticas, obteniéndose al-
go del producto, compuesto (20) deseado, cuando se emplea cual-
quiera de sus proporciones. En las realizaciones preferidas,
25 la reacción se efectúa por reacción de alrededor de 1 a 3 mo-
les del compuesto fenólico sustituído con 1 a 1,2 moles apro-
ximadamente del (dimetil)halobenceno en presencia de aproxima-
damente 0,5 a 0,6 moles del óxido cuproso. El medio de reac-
ción orgánico inerte, si se emplea, se utiliza en cantidades
30 disolventes.

1 El compuesto (20) se oxida después con permanganato potásico en terc-butanol acuoso para dar el compuesto (21).

5 El compuesto diácido (21) así preparado es ciclado después con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido sulfúrico, fluoruro de hidrógeno o, preferentemente, ácido polifosfórico (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 de reacción orgánico inerte incluyendo los empleados habitualmente en reacciones químicas-orgánicas, tales como dimetilsulfóxido, sulfolano, benceno, tolueno, etc. La reacción se lleva a cabo además a temperaturas que oscilan entre 60° y 180°C aproximadamente y durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción comprendido entre alrededor de 15 a 15 90 minutos.

20 Aunque la reacción consume los reactivos sobre la base de un mol de compuesto (21) 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 (21).

25 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"

30

1 donde "alquilo inferior" es el definido anteriormente.

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

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

EJEMPLO 1

Una mezcla de 51,5 g de 1,3-dimetil-4-yodobenceno(4-yodo-m-xileno), 40 g de p-metoxifenol y 16 g de óxido cuproso en 300 ml de dimetilacetamida se calienta hasta el punto de ebullición y se mantiene a reflujo (190°C) durante 144 horas, con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla reaccionante se vierte entonces en agua de hielo, se extrae con éter y los extractos se filtran a través de 500 g de alúmina en hexano para dar 1,3-dimetil-4-(p-metoxifeniloxi)benceno.

Una mezcla de 41 g de 1,3-dimetil-4-(p-metoxifeniloxi)benceno, 300 g de permanganato potásico, 500 ml de terc-butanol y 750 ml de agua, se calienta a ebullición y mantiene a esta temperatura durante un periodo de 3 horas. Después de destilar el terc-butanol, la mezcla de reacción se filtra, el filtrado claro se acidula y el precipitado de 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxifeniloxi)benceno se aísla filtrando con succión y se lava con agua.

25 El 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxifeniloxi)benceno así preparado se cicla después en la forma descrita en el Ejemplo 1 de la patente principal nº 404.788 para dar el ácido 7-metoxixantona-2-carboxílico que puede convertirse en el ácido 7-hidroxixantona-2-carboxílico.

30

EJEMPLO 2

Una mezcla de 15,5 g de 1,3-dimetil-4-bromobenceno, 10,5 g de o-metoxifenol, 4,65 g de óxido cuproso, 40 ml de tetrametilurea y 75 ml de N-metilpirrolidona se agita a 165°C durante 96 horas. La mezcla resultante se diluye con agua y extrae con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se cromatografían sobre 300 g de alúmina empleando como disolvente hexano/éter para dar 1,3-dimetil-4-(o-metoxifeniloxi)benceno.

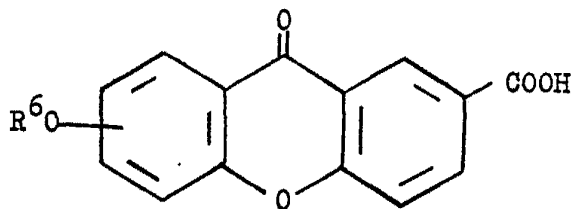
Una mezcla de 12 g de 1,3-dimetil-4-(o-metoxifeniloxi)benceno, 72 g de permanganato potásico, 200 ml de terc-butanol y 350 ml de agua se calienta a reflujo durante 4½ horas. Después de este tiempo, se destila el terc-butanol y la mezcla reaccionante se filtra. El filtrado se acidula para dar 1,3-dicarboxi-4-(o-metoxifeniloxi)benceno que puede recristalizarse en benceno/heptano.

Una mezcla de 3 g de 1,3-dicarboxi-4-(o-metoxifeniloxi)benceno, 75 ml de ácido polifosfórico y 75 ml de sulfolano, se agita a 125°C durante un periodo de 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en agua, se filtra y el precipitado se lava. El precipitado se recristaliza en ácido acético (carbón) para dar el ácido 5-metoxixantona-2-carboxílico que se puede convertir en el ácido 5-hidroxixantona-2-carboxílico.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de ácidos xantona-carboxílicos sustituidos seleccionados entre los representados por la siguiente fórmula:



1
5
10
15
y sus ésteres, donde R^6 es hidrógeno o alquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en condensar un fenol o- o p-sustituído donde el sustituyente es hidroxilo o alcoxi inferior, con un 1,3-dimetil-4-halobenceno para dar el correspondiente 1,3-dimetil-4-(feniloxi o- o p-sustituído)benceno, oxidar este último para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(feniloxi o- o p-sustituído)benceno y ciclar este último para dar el correspondiente ácido xantona-2-carboxílico 5- o 7-sustituído.

2. 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
25
Todo tal y como queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

Madrid, 12 de marzo de 1.975
BERNARDO UNGRIA

P.P. 