

REF: Case PA-528A - Spain.

Esta solicitud es una divisional
de patente española nº 404.786
del 12 julio 1.972

435.669

Int. Cl.: CO7D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de concesión de una
PATENTE DE INVENCION
Divisional (I)

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

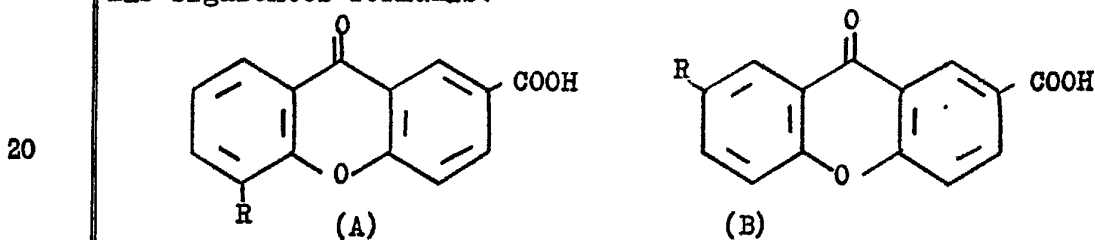
RESIDENCIA: Apartado Postal 386; PANAMA, Panama,

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
COMPUESTOS DE ACIDO XANTONA-CARBOXILICO
SUSTITUIDOS.

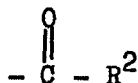
Prioridad: Patentes estadounidenses nº 162.696 del 14.7.71
" " " " 217.383 del 12.1.72
" " " " 259.853 del 259.853

1 ciones antígeno-anticuerpo (alérgicas). En el alivio de estos
sintomas, el método de esta invención sirve para inhibir los
efectos de la reacción alérgica cuando se administran en una
proporción efectiva. Aunque no pretendemos quedar ligados por
5 ningún mecanismo teórico de acción, creemos que los compuestos
actúan inhibiendo la liberación y/o la acción de los productos
tóxicos, por ejemplo histamina, 5-hidroxitriptamina, sustan-
cia de liberación lenta (SRS-A) y otros, que son producidos
como resultado de una combinación de anticuerpo específico y
10 antígeno (reacción alérgica). Estas propiedades hacen que los
compuestos de la invención sean especialmente útiles en el
tratamiento de varios estados alérgicos.

Por lo tanto, este aspecto de la presente invención se
refiere a un método útil para inhibir los efectos de la reac-
15 ción alérgica, que consiste en administrar una cantidad efec-
tiva de un compuesto seleccionado entre los representados por
las siguientes fórmulas:



25 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables, donde cada radical R es un grupo seleccionado en-
tre los de fórmula:

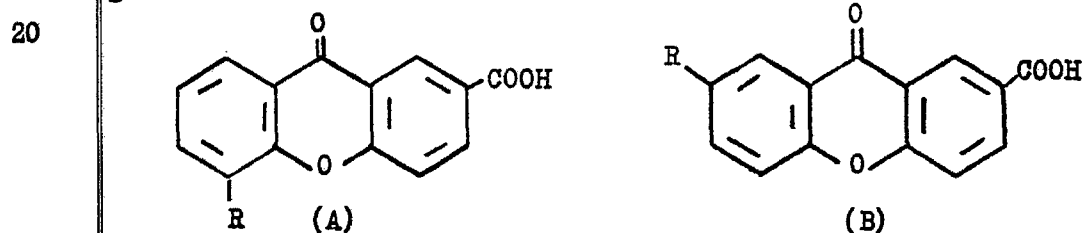


30 donde R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, feni-
lo, fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno,
alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, tri-
fluormetilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático mono-

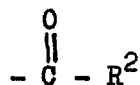
1 cíclico de 5 o 6 miembros en total, uno o dos de los cuales-
están seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o una
composición no tóxica y farmacéuticamente aceptable que incor-
pore dichos compuestos, ésteres, amidas o sales como ingre-
5 diente esencial.

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
10 tratamiento de la broncoconstricción. 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 trastor-
nos renales y cardiacos.

15 En un tercer aspecto, esta invención se dirige a composiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efectos de la reacción alérgica, que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los representados por las siguientes fórmulas:



25 y sus ésteres, amidas y sales farmacéuticamente aceptables, donde cada radical R es un grupo seleccionado entre los de fórmula:



30 donde R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno,

1 alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, tri-
fluormetilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático mono-
cíclico de 5 o 6 miembros en total, uno o dos de los cuales
está seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en mez-
5 cla con un vehículo no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

En la puesta en práctica del método de esta invención,
se administra por cualquiera de los métodos usuales y acepta-
bles conocidos en la técnica una cantidad efectiva de un com-
puesto de la invención o de composiciones farmacéuticas de
10 los mismos, como las definidas anteriormente, ya sean solos
o en combinación con otro compuesto o compuestos de esta in-
vención o con otros agentes farmacéuticos, como antibióticos,
agentes hormonales, etc. Estos compuestos o composiciones
pueden ser administrados, por lo tanto, oralmente, tópicamen-
15 te, parenteralmente o por inhalación y en forma de dosis sólí-
das, líquidas o gaseosas tales como tabletas, suspensiones y
aerosoles, como se discute con más detalle más adelante. La
administración puede ser realizada en una forma de dosifica-
ción unitaria única con terapia continua o mediante terapia
20 de una sola dosis ad libitum. En las realizaciones preferidas,
el método de esta invención se practica cuando se requiere
específicamente el alivio de los síntomas o quizá estos son
inminentes; sin embargo, este método también es practicado
útilmente como tratamiento continuo o profiláctico.

25 A la vista de lo que antecede y considerando el gra-
do o gravedad del estado en tratamiento, la edad del sujeto,
etc, todos ellos factores susceptibles de ser determinados
por experimentación rutinaria de un experto en la técnica,
la dosis eficaz de acuerdo con esta invención puede variar
30 entre amplios límites. En general, una cantidad eficaz oscila

1 entre aproximadamente 0,005 y 100 mg/kg de peso corporal y
día y preferiblemente entre alrededor de 0,01 y 100 mg/kg de
peso corporal y día. En otras palabras, una cantidad efecti-
va de acuerdo con esta invención oscila generalmente entre'
5 alrededor de 0,5 y 7000 mg por día y por persona.

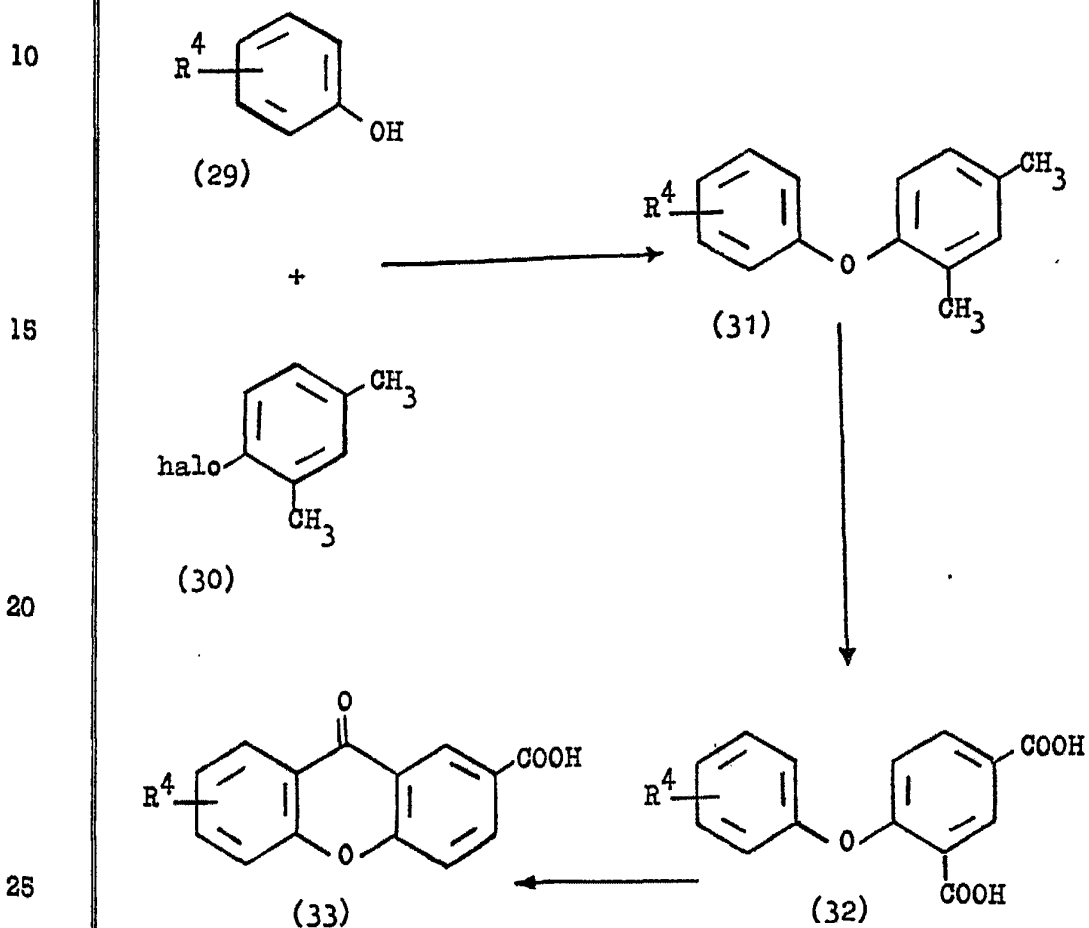
Los vehículos farmacéuticos útiles para la prepara-
ción de las composiciones pueden ser sólidos, líquidos o ga-
ses. Así, las composiciones pueden adoptar la forma de table-
tas, píldoras, cápsulas, polvos, preparados de liberación pro-
longada, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y simi-
10 lares. Los vehículos pueden ser seleccionados entre los diver-
sos aceites tales como los de petróleo, de origen animal,
vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuet, aceite
de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los
15 vehículos líquidos preferidos, especialmente para soluciones
inyectables, son el agua, solución salina, dextrosa acuosa y
glicoles. Los excipientes farmacéuticos adecuados son almidón,
celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta,
20 harina de arroz, carbonato cálcico, gel de sílice, carbonato
magnésico, estearato magnésico, estearato sódico, monoesteara-
to de glicerilo, cloruro sódico, leche descremada desecada,
glicérol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Los vehí-
culos farmacéuticos adecuados y su preparación están descri-
tos en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin.
25 En cualquier caso, estas composiciones deben contener una can-
tidad efectiva del compuesto activo junto con una cantidad
adecuada de vehículo con objeto de preparar la dosis apropia-
da para la administración adecuada al paciente.

30 Los compuestos de esta invención presentan actividad
como inhibidores de los efectos de la reacción alérgica, medi-

1 da mediante ensayos que indican esta actividad e implican una
anafilaxis cutánea pasiva como la descrita sustancialmente,
por ejemplo, por J. Goose y colaboradores, Immunology, 16,
749 (1969).

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

Esquema de reacción A



donde R⁴ es acilo y halo es bromo, cloro, flúor o yodo, prefe-
riblemente bromo.

30 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, se tra-
ta un fenol apropiado (29) con 1,3-dimetil-4-halo(preferible-
mente yodo)benceno (30), en presencia de óxido cuproso, op-

1 cionalmente en un medio de reacción líquido orgánico, prefe-
riblemente una amida orgánica como dimetilacetamida, dimetil-
formamida, N-metilpirrolidona, tétrametilurea, etc, para pre-
5 parar el correspondiente compuesto 1,3-dimetil-4-feniloxiben-
ceno (31).

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

15 La reacción consume las sustancias reaccionantes en
la proporción de un mol de fenol sustituido por mol de dime-
tilhalobenceno y por medio mol de óxido cuproso. Sin embargo,
las cantidades de sustancias reaccionantes a emplear no son
críticas, obteniéndose algo del compuesto deseado (31) cuando
se emplea cualquier proporción. En las realizaciones preferi-
20 das, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar desde
alrededor de 1 mol a 3 moles de fenol sustituido con alrede-
dor de 1 mol a 1,2 moles del compuesto dimetilhalobenceno, en
presencia de alrededor de 0,5 a 0,6 moles de óxido cuproso.
El medio de reacción orgánico inerte, caso de ser empleado,
25 se utiliza en las cantidades disolventes.

El compuesto (31) es después oxidado, por ejemplo con
permanganato potásico en terc-butanol acuoso, para dar el co-
rrespondiente 1,3-dicarboxi-4-feniloxibenceno (32).

30 A continuación, el compuesto (32) es ciclado con clo-
ruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido sulfúrico, fluo-

1 ruro de hidrógeno o, preferiblemente, ácido polifosfórico
(APP), para dar el correspondiente compuesto de ácido xanto-
na-2-carboxílico 5-sustituído o 7-sustituído (31). Preferi-
5 blemente, aunque es optativo, la reacción se lleva a cabo en
un medio de reacción orgánico inerte como los empleados habi-
tualmente en las reacciones de química orgánica, tales como
10 dimetilsulfóxido, sulfolano, benceno, tolueno, etc. La reac-
ción se lleva a cabo además a temperaturas comprendidas entre
unos 60° y unos 180°C y durante un periodo de tiempo suficien-
15 te para completar la reacción que oscila entre 15 minutos y
90 minutos aproximadamente.

Aunque la reacción consume las sustancias reaccionan-
tes en la proporción de un mol de compuesto (32) por mol de
20 reactivo de ciclación, la reacción puede ser llevada a cabo
utilizando cualquier proporción de sustancias reaccionantes.
Sin embargo, en las realizaciones preferidas, la reacción
25 se efectúa utilizando alrededor de 20 a 50 moles del reac-
tivo de ciclación por mol de compuesto de partida (32).

El compuesto (32) puede ser modificado co-

1 no se ha descrito en la Patente Principal nº 404.786 para preparar
los compuestos sustituidos en las posiciones C-5 o C-7 del
mismo.

5 Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos de
esta invención se preparan por tratamiento del ácido con un
diazocalcano etéreo tal 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.
10 Los ésteres glicerólicos se preparan por tratamiento del áci-
do con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con un eti-
lenglicol o un propilenglicol adecuadamente protegido (v.g.
solcetal) en piridina e hidrólisis del grupo protector del
éster así formado con ácido diluido.

15 Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos de
esta invención se preparan por tratamiento de estos últimos
con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con amoniaco
anhidro, alquilamina, dialquilamina, dialquilaminoalquilami-
na, alcoxialquilamina o fenetilamina.

20 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos de es-
ta invención se preparan por tratamiento de los ácidos co-
rrespondientes con una base farmacéuticamente aceptable. Son
sales representativas derivadas de estas bases farmacéutica-
mente aceptables las de sodio, potasio, litio, amoniaco, cal-
25 cio, magnesio, ferrosa, férrica, cinc, manganosa, aluminio,
mangánica, las sales de trimetilamina, trietilamina, tripro-
pilamina, β -(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β -(diethyl-
amino)etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina,
hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, me-
30 tilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina,

1 resinas poliamínicas, cafeína, procaína o similares. La reac-
ción se efectúa en una solución acuosa, sola o en combinación
con un disolvente orgánico inerte miscible con agua, a una
5 temperatura de unos 0°C a unos 100°C y preferiblemente a la
temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos inertes mis-
cibles con agua típicos son metanol, etanol, isopropanol, bu-
tanol, acetona, dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se prepa-
ran sales metálicas divalentes, como las sales cálcicas o las
10 sales magnésicas de los ácidos, el material de partida ácido
libre se trata con alrededor de medio equivalente molar de
una base farmacéuticamente aceptable. Cuando se preparan las
sales de aluminio de los ácidos, se emplea alrededor de un
tercio de equivalente molar de la base farmacéuticamente acep-
table.

15 En la realización preferida de esta invención, las
sales cálcicas y las sales magnésicas de los ácidos se prepa-
ran tratando las correspondientes sales sódicas o potásicas
de los ácidos con por lo menos medio equivalente molar de clo-
20 ruro cálcico o de cloruro magnésico, respectivamente, en so-
lución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgá-
nico inerte, miscible con agua, a una temperatura de 20° a
100°C aproximadamente.

25 En la realización preferida de esta invención, las
sales de aluminio de los ácidos se preparan tratando estos úl-
timos por lo menos con un tercio de un equivalente molar de
un alcóxido de aluminio, como trietóxido de aluminio, tripro-
póxido de aluminio y similares, en un disolvente hidrocarbona-
do como benceno, xileno, ciclohexano y similares, a tempera-
30 turas de 20° a 115°C aproximadamente.

Los compuestos de partida para uso en esta invención

1 son conocidos y pueden ser preparados por procedimientos co-
nocidos. Así, los compuestos de partida 1,3-dicarboalcoxi(in-
ferior)-4-halobenceno (2) son preparados convenientemente por
oxidación de 1,3-dimetil-4-halobenceno (4-halo-m-xileno) con
5 permanganato potásico, seguido de esterificación convencional.

Los o- ó p-acilfenoles (1) son preparados conveniente-
mente efectuando una reacción de Friedel-Crafts con fenol pa-
ra dar los compuestos acilfenólicos deseados que pueden ser
separados por ejemplo por destilación con arrastre de vapor.
10 El grupo acilo de los mismos es reducido con óxido de plati-
no o con catalizador de paladio en presencia de ácido percló-
rico en etanol. Los agentes acilantes formados por cloruro de
ácido alcoxi(inferior)fenilcarboxílico, utilizados en la pre-
paración de los compuestos de partida alcóxifenilcarbonilfenó-
15 licos, se obtienen por ejemplo esterificando selectivamente
el ácido hidroxibenzoico con metanol y trazas de ácido sulfú-
rico o con carbonato de litio y haluro de metilo en dimetilfor-
mamida. El éster hidroxibenzoico resultante es después alqui-
lado convencionalmente con un haluro de alquilo inferior y
20 carbonato potásico, seguido de hidrólisis selectiva del éster
del grupo ácido carboxílico y conversión en el cloruro de áci-
do, por ejemplo con cloruro de tionilo.

En esta memoria y en las reivindicaciones, por el tér-
mino "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo inferior
25 que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, comprendidos los gru-
pos de cadena lineal y ramificada, por ejemplo metilo, etilo,
n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-
butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, n-
hexilo, n-pentilo, n-octilo e isooctilo. El término "cicloal-
30 quilo" comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ci-

1 clohexilo. Por el término "alcoxi inferior" entendemos el
grupo "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el
definido anteriormente. Por el término "alquil(inferior)tio"
5 entendemos el grupo "S-alquilo inferior" donde "alquilo infe-
rior" es el definido anteriormente. El término "fenilo susti-
tuído" comprende los grupos fenilo sustituidos en la posición
para. El término "grupo heterocíclico aromático monocíclico"
comprende los radicales piridilo, piridazinilo, pirimidinilo,
10 pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo,
pirrolilo, isoxazolilo y oxazolilo.

Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos y
farmacéuticamente aceptables" entendemos respectivamente un
éster alquílico o glicérico; una amida no sustituida o mo-
15 noalquil- dialquil-, dialquilaminoalquil-, alcoxialquil- o fe-
netil-sustituida y una sal como las definidas anteriormente.

El término "acilo carboxílico", en el sentido utiliza-
do aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente acep-
tables, convencionalmente empleados en farmacia, preferible-
20 mente acilo carboxílico hidrocarbonado. Entre estos se encuen-
tran los radicales acetato, propionato, butirato, trimetilace-
tato, valerato, metiletacetato, caproato, terc-butylaceta-
to, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato, trietilacetato,
pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoato, fenilacetato,
25 difenilacetato, ciclopentilpropionato, metoxiacetato, amino-
acetato, dietilaminoacetato, tricloroacetato, β -cloropropio-
nato, biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato, adamantato, fosfa-
to dihidrógeno, dibencilfosfato, sodioetilfosfato, sodiosul-
fato, sulfato y similares.

30 La nomenclatura empleada aquí está de acuerdo con la
del Chemical Abstracts 56, Índice de Materias (1962, Enero-

1 Junio).

Los siguientes ejemplos ilustran el método mediante el cual puede ser puesta en práctica esta invención:

EJEMPLO 1

5 Se calienta a ebullición y se mantiene a reflujo (190°C) durante 144 horas, agitando bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 51,5 g de 1,3-dimetil-4-yodobenceno (4-yodo-m-xileno), 40 g de o-formilfenol y 16 g 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-formilfeniloxi)benceno.

10

15

Se calienta a la temperatura de ebullición y se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de 3 horas una mezcla de 41 g de 1,3-dimetil-4-(o-formilfeniloxi)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, el filtrado transparente se acidula y el precipitado de 1,3-dicarboxi-4-(o-formilfeniloxi)benceno se aísla filtrando con succión y se lava con agua.

20

El 1,3-dicarboxi-4-(o-formilfeniloxi)benceno así preparado es después ciclado en la forma descrita en el Ejemplo 1 de la Patente Principal nº 404.786 para dar el ácido 5-formilxantona-2-carboxílico.

25

De forma similar se preparan los otros compuestos de ácido xantona-2-carboxílico C-5 y C-7-sustituídos.

EJEMPLO 2

30

Se agita a la temperatura ambiente, durante un periodo de 18 horas, una mezcla de 4,5 g de ácido 7-acetil-xantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carbonato de

1 litio en 75 ml de dimetilformamida. Transcurrido este perio-
do de tiempo, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla
de ácido clorhídrico diluido y hielo y el precipitado resul-
tante se separa por filtración y se lava para dar 7-acetilxan-
5 tona-2-carboxilato de metilo.

Se repite el procedimiento anterior utilizando los
otros yoduros de alquilo inferior con objeto de preparar los
correspondientes ésteres alquílicos inferiores, por ejemplo
7-acetilxantona-2-carboxilato de etilo, 7-acetil-xantona-2-
10 carboxilato de n-propilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de
isopropilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de n-propilo, 7-ace-
tilxantona-2-carboxilato de isobutilo, 7-acetilxantona-2-car-
boxilato de sec-butilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de
terc-butilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de n-pentilo, etc.

15 De forma similar los otros ácidos xantona-2-carboxíli-
cos que contienen sustituyentes en las posiciones C-5 o C-7,
preparados en la forma antes descrita, pueden ser convertidos
en los correspondientes ésteres.

EJEMPLO 3

20 A una solución de 10 g de ácido 7-acetilxantona-2-car-
boxílico en 200 ml de etanol se añade la cantidad teórica de
hidróxido sódico disuelta en 200 ml de etanol al 90 %. La mez-
cla de reacción se concentra después a vacío para dar 7-ace-
tilxantona-2-carboxilato sódico. El 5-acetilxantona-2-carbo-
25 xilato sódico se prepara también de esta forma.

De forma similar se preparan las sales de potasio y
litio. Análogamente, sustituyendo la sal sódica por un reacti-
vo salino metálico apropiado, por ejemplo cloruro cálcico, clo-
ruro de manganeso, etc, se preparan las otras sales de ácido
30 xantona-2-carboxílico, v.g. 7-acetilxantona-2-carboxilato mag-

1 nésico, 7-acetilxantona-2-carboxilato cálcico, 7-acetilxanto-
na-2-carboxilato de aluminio, 7-acetilxantona-2-carboxilato
ferroso, 7-acetilxantona-2-carboxilato de cinc, 7-acetilxan-
tona-2-carboxilato de manganeso, 7-acetilxantona-2-carboxila-
5 to férrico, etc.

De forma similar, se preparan las sales de ácido xan-
tona-2-carboxílico de los otros ácidos xantona-2-carboxílicos
sustituídos en las posiciones C-5 o C-7.

EJEMPLO 4

10 A una mezcla de 50 ml de amoniaco acuoso concentrado
en 500 ml de metanol se añaden 20 g de ácido 5-acetilxantona-
2-carboxílico. La mezcla resultante se agita durante 2 horas
y después se evapora a sequedad para dar la sal amónica de
ácido 5-acetilxantona-2-carboxílico.

15 Se calienta a reflujo durante una hora una solución
de 10 g de ácido xantona-2-carboxílico en 50 ml de cloruro
de tionilo. Después la solución se evapora a sequedad para
dar el cloruro de ácido correspondiente al que se añade una
solución etérea concentrada de amoniaco. La solución resultan-
20 te se evapora dando la sal amónica de ácido xantona-2-carbo-
xílico.

De forma similar se pueden preparar las alquilamidas
inferiores utilizando monoalquilamina o dialquilamina en lu-
gar de amoniaco en los procedimientos anteriores. Así, se pre-
paran, por ejemplo:

amida de ácido 7-propionilxantona-2-carboxílico

N-metilamida de ácido 7-isobutirilxantona-2-carboxílico

N-etilamida de ácido 7-benzoilxantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 5

30 A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de metanol

1 acuoso se añaden 20 g de ácido 7-isobutirilxantona-2-carboxí-
lico. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente
durante 16 horas. Después se evapora a presión reducida para
5 dar la sal de procaína de ácido 7-isobutirilxantona-2-carbo-
xílico.

Análogamente se obtienen las sales de lisina, cafeína
y arginina. De forma similar se obtienen, por ejemplo, las sa-
les de procaína, lisina, cafeína y arginina de los otros áci-
dos xantona-2-carboxílicos 5- y 7-sustituídos, por ejemplo la
10 sal de procaína de ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico y la
sal de arginina de ácido 5-acetilxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 6

Los siguientes procedimientos ilustran el método de
preparación de las composiciones farmacéuticas de los compues-
tos de esta invención.
15

Se disuelven 0,44 g de cloruro sódico en 80 ml de una
solución de fosfato sódico hidrógeno (9,47 g/litro de agua).
Después se añaden 20 ml de una solución de fosfato sódico di-
hidrógeno (8,00 g/litro de agua). La solución resultante, con
20 un pH de 7,38, se esteriliza en autoclave. Este vehículo se
agrega después al ácido xantona-2-carboxílico sólido seco pa-
ra dar una preparación adecuada para inyección intravenosa
que contiene 2,5 mg de ácido xantona-2-carboxílico por ml de
composición total.

25

EJEMPLO 7

El siguiente proceso ilustra un procedimiento de ensa-
yo de los compuestos de esta invención.

Unas ratas hembra normales (Sprague-Dawley), de 150 a
200 g cada una, son sensibilizadas pasivamente por inyección
30 intradérmica de suero de rata reagínico antialbúmina de huevo.

1 Al cabo de 24 horas, cada una de las ratas es tratada intra-
venosamente con 1,75 ml de azul de Evans al 0,4 %, 1 mg de
albúmina de huevo más 10,0 mg de ácido xantona-2-carboxílico.
Las ratas de control no reciben ácido xantona-2-carboxílico.
5 El azulamiento dérmico se registra de 15 a 25 minutos más tar-
de. Las ratas que reciben el ácido xantona-2-carboxílico pre-
sentan un 100 % de inhibición de la reacción alérgica mien-
tras que las ratas de control no presentan inhibición.

10 El procedimiento anterior se repite utilizando ácido
7-acetilxantona-2-carboxílico con resultados similares. Se
repite el procedimiento anterior utilizando la administración
oral, con resultados similares.

15 Los compuestos de ácido xantona-2-carboxílico son ad-
ministrados en forma de purga a una dosis de 20 mg por animal
15 minutos antes del ataque. De 20 a 30 minutos después del
ataque se lee el grado de azulamiento dérmico, con resultados
similares.

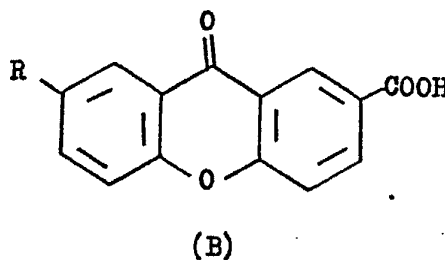
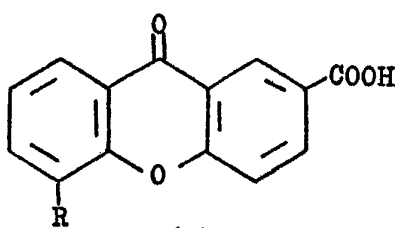
20 La inhibición de las reacciones reagénicas antígeno-
anticuerpo en las ratas es considerada como representativa de
la inhibición de las reacciones reagénicas antígeno-anticuer-
po en los seres humanos, que se producen durante los episodios
alérgicos.

25 En los sujetos atacados por inhalación de antígeno
se mide el grado de asma provocado por cambios en la resisten-
cia al paso del aire durante la expiración. Los compuestos son
administrados en forma de aerosol por inhalación antes del atq-
que con el antígeno. La evitación del estado asmático por ad-
ministración de los compuestos se pone en evidencia por una
30 disminución en la resistencia al paso del aire y otros progre-
sos subjetivos, por ejemplo reducción de la tos.

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

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de compues
tos de ácido xantona - carboxílico sustituidos seleccionados
entre los representados por las fórmulas:



y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables, donde cada radical R es un grupo seleccionado en-
tre los de fórmula:



donde R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fe-
nilo, fenilo sustituido en el que el sustituyente es halóge-
no, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio,
20 trifluormetilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático
monocíclico de cinco o seis miembros en total, uno o dos de
los cuales están seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azu-
fre, cuyo procedimiento consiste en:

25 1) condensar un o- o p-acilfenol con un 1,3-dimetil-
4-halobenceno en presencia de óxido cuproso para dar el corres-
pondiente 1,3-dimetil-4-(o- o p-acilfeniloxi)benceno, oxidar
este último para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(o- o
p-acilfeniloxi)benceno y ciclar este último para dar el corres-
pondiente ácido 5- o 7-acilxantona-2-carboxílico y

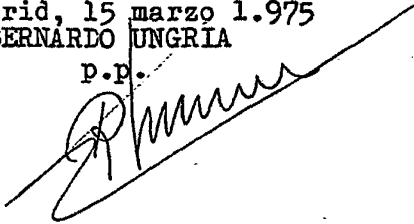
30 2) opcionalmente convertir un producto de las fórmulas anteriores

1 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: ,
5 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACIDO
XANTONA-CARBOXILICO S USTITUIDOS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de veinte páginas meca-
nografiadas.

10 Madrid, 15 marzo 1.975
BERNARDO UNGRIA
p.p.



15

20

25

30