

REF: Casé PA-528A - Spain.

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

435.670



ANULADA
Y PROHIBIDA
COMEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

(Divisional II)

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION.-

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

..COMPUESTOS DE ACIDO XANTONA-CARBOXILICO

SUSTITUIDOS.

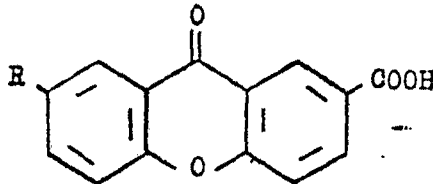
Prioridad: Patente estadounidenses n.º 162.696 del 14.7.71
" " " " 217.383 del 12.1.72
" " " " 259.853 del 5.6.72

IN.-

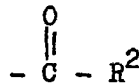


1 Esta invención se refiere a compuestos de ácido xan-
tona-carboxílico, a las composiciones que los contienen y a
5 los métodos de utilización de estos compuestos como ingre-
diente esencial en el tratamiento de los síntomas asociados
con las manifestaciones alérgicas, por ejemplo estados asmá-
ticos.

 En un primer aspecto, esta invención se refiere a
nuevos compuestos de ácido xantona-carboxílico seleccionados
entre los representados por la siguiente fórmula :



 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente-
15 aceptables; en cuyas fórmulas cada radical R es un grupo se-
leccionado entre los de fórmula:



20 donde R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo
fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno, al-
quilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, trifluo-
metilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático monocíclico
de 5 o 6 miembros en total, uno o dos de los cuales están
seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

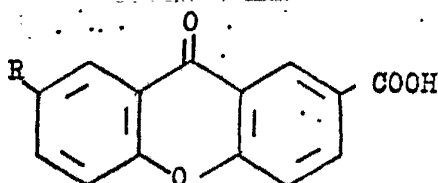
25 Por lo tanto, dentro de los límites de esta invención
están incluidos los compuestos de ácido xantona-2-carboxílico
sustituídos en la posición C-7 con un grupo acilo.

30 En un segundo aspecto, esta invención se dirige a un
método útil para aliviar los síntomas asociados con las mani-
festaciones alérgicas, tales como los producidos por las reac-



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
la siguiente fórmula :



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



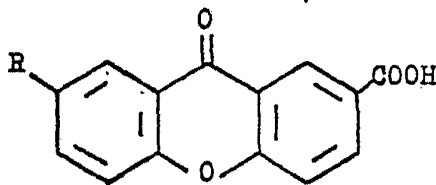
30 donde R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, feni-
lo, fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno,
alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, tri-
fluormetilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático mono-



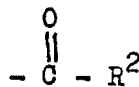
1 cíclico de 5 o 6 miembros en total, uno o dos de los cuales-
están seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o una
composición no tóxica y farmacéuticamente aceptable que incor-
pore dichos compuestos, ésteres, amidas o sales como ingre-
5 diente esencial.

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 trastornos renales y cardíacos.

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 la siguiente fórmula :



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 sólidas,
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 efectiva
5 de acuerdo con esta invención oscila generalmente entre
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-
10 longada, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y simi-
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,
glicerol, 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.

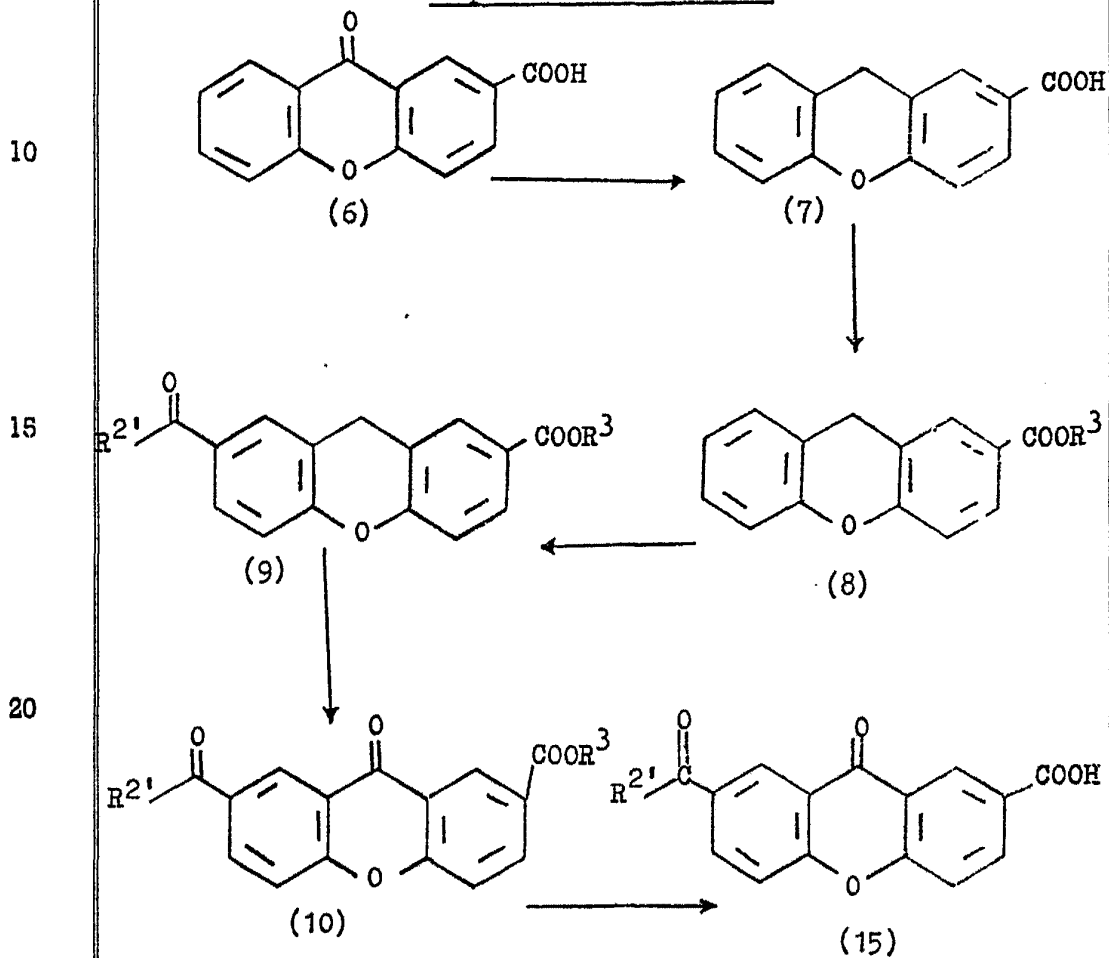
30 Los compuestos de esta invención presentan actividad
como inhibidores de los efectos de la reacción alérgica, medi-



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 prepara-
dos de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción A



donde $R^{2'}$ es R^2 con la excepción de hidrógeno y R^3 es alqui-
lo inferior, preferiblemente metilo.

30 Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, el
ácido xantona-2-carboxílico (6) se reduce por ejemplo con hi-



1 dróxido potásico en hidrazina, cinc e hidróxido potásico en
etanol, hidruro de litio y aluminio o métodos de reducción
similares para preparar el correspondiente ácido xanten-2-
carboxílico (7). Este compuesto es esterificado convencional-
5 mente (R³) por métodos conocidos por los expertos, por ejem-
plo por tratamiento del ácido con diazoalcano o con un alca-
nol y ácido sulfúrico. El éster resultante (8) es después aci-
lado en condiciones de Friedel-Crafts con un cloruro de ácido
en presencia de cloruro de aluminio para dar el correspondien-
10 te compuesto 7-acílico (9).

El compuesto resultante (9) es oxidado, por ejemplo
en las conocidas condiciones de Jones, para dar los correspon-
dientes ésteres 7-acilxantona-2-carboxílicos (10), que pueden
ser hidrolizados, como se describe en la patente principal
15 nº 404.786 para dar los compuestos de ácido 7-acilxantona-2-
carboxílico (15).

Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos de
esta invención se preparan en la forma antes descrita (v.g.
7→8) por tratamiento del ácido con un diazoalcano etéreo tal
20 como diazometano y diazoetano o con el yoduro de alquilo infe-
rior deseado, en presencia de carbonato de litio a la tempe-
ratura ambiente o con el alcohol inferior deseado, en presen-
cia de trazas de ácido sulfúrico a reflujo. Los ésteres glice-
rólicos se preparan por tratamiento del ácido con cloruro de
25 tionilo, seguido de tratamiento con un etilenglicol o un pro-
pilenglicol adecuadamente protegido (v.g. solcetal) en piridi-
na e hidrólisis del grupo protector del éster así formado con
ácido diluído.

30 Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos de es-
ta invención se preparan por tratamiento de estos últimos con



1 cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con amoniaco anhi-
dro, alquilamina, dialquilamina, dialquilaminoalquilamina,
alcoxialquilamina o fenetilamina.

5 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos de es-
ta invención se preparan por tratamiento de los ácidos corres-
pondientes con una base farmacéuticamente aceptable. Son sa-
les representativas derivadas de estas bases farmacéuticamen-
te aceptables las de sodio, potasio, litio, amoniaco, calcio,
10 magnesio, ferrosa, férrica, cinc, manganosa, aluminio, mangá-
nica, las sales de trimetilamina, trietilamina, tripropilami-
na, β -(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β -(dietilamino)
etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina, hidra-
bamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglu-
camina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, resinas
15 poliamínicas, cafeína, procaína o similares. La reacción se
efectúa en una solución acuosa, sola o en combinación con un
disolvente orgánico inerte miscible con agua, a una tempera-
tura de unos 0°C a unos 100°C y preferiblemente a la tempera-
tura ambiente. Los disolventes orgánicos inertes miscibles con
20 agua típicos son metano, etanol, isopropanol, butanol, aceto-
na, dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se preparan sales metá-
licas divalentes, como las sales cálcicas o las sales magnési-
cas de los ácidos, el material de partida ácido libre se tra-
ta con alrededor de medio equivalente molar de una base far-
macéuticamente aceptable. Cuando se preparan las sales de alu-
minio de los ácidos, se emplea alrededor de un tercio de equi-
valente molar de la base farmacéuticamente aceptable.

25
30 En la realización preferida de esta invención, las sa-
les cálcicas y las sales magnésicas de los ácidos se preparan
tratando las correspondientes sales sódicas o potásicas de



1 los ácidos con por lo menos medio equivalente molar de cloru-
ro cálcico o de cloruro magnésico, respectivamente, en solu-
ción acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico
5 inerte, miscible con agua, a una temperatura de 20° a 100°C
aproximadamente.

En la realización preferida de esta invención, las sa-
les de aluminio de los ácidos se preparan tratando estos últi-
mos por lo menos con un tercio de un equivalente molar de un
alcóxido de aluminio, como trietóxido de aluminio, tripropó-
10 xido de aluminio y similares, en un disolvente hidrocarbonado
como benceno, xileno, ciclohexano y similares, a temperaturas
de 20° a 115°C aproximadamente.

En esta memoria y en las reivindicaciones, por el tér-
mino "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo inferior
15 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-
20 quilo" comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ci-
clohexilo. Por el término "alcoxi inferior" entendemos el gru-
po "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el defini-
do anteriormente. Por el término "alquil(inferior)tio" entende-
mos el grupo "S-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es
25 el definido anteriormente. El término "fenilo sustituido" com-
prende los grupos fenilo sustituidos en la posición para. El
término "grupo heterocíclico aromático monocíclico" comprende
los radicales piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo,
pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, iso-
30 xazolilo y oxazolilo.



1 Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos
y farmacéuticamente aceptables" entendemos respectivamente un
éster alquílico o glicerólico; una amida no sustituida o mo-
5 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-
mente acilo carboxílico hidrocarbonado. Entre estos se encuen-
10 tran los radicales acetato, propionato, butirato, trimetilace-
tato, valerato, metiletilacetato, caproato, terc-butilaceta-
to, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato, trietilacetato,
pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoato, fenilacetato,
15 difenilacetato, ciclopentilpropionato, metoxiacetato, amino-
acetato, dietilaminoacetato, tricloroacetato, β -cloropropiona-
to, biciclo [2.2.2] octano-1-carboxilato, adamantoato, fosfato
dihidrógeno, dibencilfosfato, sodioetilfosfato, sodio-sulfa-
to, sulfato y similares.

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

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

EJEMPLO 1

25 A una solución de 25 g de ácido xantona-2-carboxílico
(preparado en la forma descrita en el Ejemplo 1 de la Patente
Principal n° 404.786 a partir de 1,3-dicarbometoxi-4-bro-
mobenceno y fenol) en 200 ml de trietilenglicol se añaden
18 g de hidróxido potásico y 12,1 g de hidrazina al 95 %. La
30 mezcla resultante se calienta a reflujo (155°C) y se mantiene



1 a esta temperatura durante una hora. Se separa el destilado
y la temperatura se mantiene a unos 200°C durante 2 horas.
Después la mezcla se enfría a 68°C, se añaden 200 ml de agua
5 y la solución resultante se vierte sobre 110 ml de agua con-
teniendo 60 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla
resultante se calienta a 90°C, se enfría a la temperatura
ambiente y se filtra para dar ácido xanten-2-carboxílico.

Se añaden 26 g de ácido xanten-2-carboxílico a 400 ml
de metanol absoluto. A la solución resultante se añaden 18 ml
10 de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se calienta des-
pués a reflujo durante unas 2 horas. Después la mezcla se en-
fría a 40°C y se añade agua suficiente para llevar el volumen
total a 1400 ml. La mezcla resultante se filtra después para
dar xanten-2-carboxilato de metilo.

15 Se enfría a -5°C una mezcla de 13,0 g de xanten-2-car-
boxilato de metilo en 200 ml de dicloroetano y a la solución
enfriada se añaden 4,95 ml de cloruro de acetilo y después
17,0 g de tricloruro de aluminio. La solución resultante se
agita a la temperatura ambiente durante 1,75 horas. Transcu-
20 rrido este tiempo, la solución se vierte sobre una mezcla de
300 g de hielo, 700 ml de agua y 20 ml de ácido clorhídrico
concentrado. Después la mezcla se extrae con tres porciones
de 500 ml de cloruro de metileno. Los extractos combinados se
lavan con solución acuosa al 10 % de hidróxido potásico y la
25 solución lavada se evapora para dar 7-acetilxanten-2-carboxi-
lato de metilo.

A una solución de 1,42 g de 7-acetilxanten-2-carboxi-
lato de metilo en 120 ml de acetona y 15 ml de dimetilformami-
da se añaden 3,0 g de sulfato magnésico y 2,5 ml de ácido cró-
30 mico 8N en ácido sulfúrico 8N. La mezcla resultante se agita



1 a la temperatura ambiente durante 50 minutos, después de lo
cual se añade una solución de 4 g de bisulfito sódico en 20
ml de agua. Transcurrido este tiempo, se añaden 250 ml de agua
y 25 ml de una mezcla 1:1 de ácido sulfúrico y agua. Se eva-
5 pora el disolvente de la mezcla y se filtra. El precipitado
se lava con 50 ml de agua para dar 7-acetilxantona-2-carboxi-
lato de metilo que se recristaliza en metanol (desplazamiento
de una solución de cloruro de metileno).

Se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno, du-
10 rante 45 minutos, una solución de 2 g de 7-acetilxantona-2-
carboxilato de metilo en 200 ml de solución de agua al 10 %
y de hidróxido potásico al 10 % en metanol. Transcurrido es-
te tiempo, se añaden 20 ml de agua y la mezcla resultante se
calienta a reflujo durante 35 minutos. Después se añaden 300
15 ml de agua y la mezcla resultante se acidula y filtra para
dar ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 2

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 empleando,
en el proceso del tercer párrafo del mismo, los cloruros de
20 acilo dados en la columna A a continuación (preparados a par-
tir de los ácidos correspondientes por tratamiento con cloru-
ro de tionilo o cloruro de oxalilo) para obtener los corres-
pondientes ácidos de la Columna B, a través de sus respecti-
vos ésteres metílicos.

	Columna A	Columna B
25	cloruro de propionilo	ácido 7-propionilxantona-2-carboxílico
	cloruro de n-butililo	ácido 7-n-butililxantona-2-carboxílico
30	cloruro de isobutililo	ácido 7-isobutililxantona-2-carboxílico



	Column A	Column B
1	cloruro de n-pentanoílo	ácido 7-n-pentanoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de isopentanoílo	ácido 7-n-pentanoilxantona-2-carboxílico
5	cloruro de sec-pentanoílo	ácido 7-sec-pentanoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de terc-pentanoílo	ácido 7-terc-pentanoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de n-hexanoílo	ácido 7-n-hexanoilxantona-2-carboxílico
10	cloruro de n-heptanoílo	ácido 7-n-heptanoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de n-octanoílo	ácido 7-n-octanoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de n-nonanoílo	ácido 7-n-nonanoilxantona-2-carboxílico
15	cloruro de ciclopropilcarbonilo	ácido 7-ciclopropilcarbonilxantona-2-carboxílico
	cloruro de ciclobutilcarbonilo	ácido 7-ciclobutilcarbonilxantona-2-carboxílico
	cloruro de ciclopentilcarbonilo	ácido 7-ciclopentilcarbonilxantona-2-carboxílico
	cloruro de ciclohexilcarbonilo	ácido 7-ciclohexilcarbonilxantona-2-carboxílico
20	cloruro de trifluoracetilo	ácido 7-trifluoracetilxantona-2-carboxílico
	cloruro de difluoracetilo	ácido 7-difluoracetilxantona-2-carboxílico
	cloruro de tricloroacetilo	ácido 7-tricloroacetilxantona-2-carboxílico
25	cloruro de dicloroacetilo	ácido 7-dicloroacetilxantona-2-carboxílico
	cloruro de benzoílo	ácido 7-benzoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de p-clorobenzoílo	ácido 7-(p-clorobenzoil)xantona-2-carboxílico
	cloruro de p-metilbenzoílo	ácido 7-(p-metilbenzoil)xantona-2-carboxílico
30	cloruro de p-metoxibenzoílo	ácido 7-(p-metoxibenzoil)xantona-2-carboxílico



	Columna A	Columna B
1	cloruro de p-tiometoxibenzoilo	ácido 7-(p-tiometoxibenzoil)-xantona-2-carboxílico
	cloruro de furoilo	ácido 7-furoilxantona-2-carboxílico
5	cloruro de pirroilo	ácido 7-pirroilxantona-2-carboxílico
	cloruro de tenoilo	ácido 7-tenoilxantona-2-carboxílico
	cloruro de piridilcarbonilo	ácido 7-piridilcarbonilxantona-2-carboxílico
10	cloruro de imidazolilcarbonilo	ácido 7-imidazolilcarbonilxantona-2-carboxílico
	cloruro de oxazolilcarbonilo	ácido 7-oxazolilcarbonilxantona-2-carboxílico.

El método anterior se pone en práctica utilizando los correspondientes bromuros de acilo de partida, con resultados similares.

EJEMPLO 3

Se agita a la temperatura ambiente, durante un periodo de 18 horas, una mezcla de 4,5 g de ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carbonato de litio en 75 ml de dimetilformamida. Transcurrido este periodo de tiempo, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de ácido clorhídrico diluido y hielo y el precipitado resultante se separa por filtración y se lava para dar 7-acetilxantona-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-acetilxantona-2-carboxilato de n-propilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de isopropilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de n-propilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de isobutilo, 7-acetilxantona-2-carboxi-



1

lato de sec-butilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de terc-butilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de n-pentilo, etc.

5

De forma similar los otros ácidos xantona-2-carboxílicos que contienen sustituyentes en la posición C-7, preparados en la forma antes descrita, pueden ser convertidos en los correspondientes ésteres.

EJEMPLO 4

10

A una solución de 10 g de ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico en 200 ml de etanol se añade la cantidad teórica de hidróxido sódico disuelta en 200 ml de etanol al 90 %. La mezcla de reacción se concentra después a vacío para dar 7-acetilxantona-2-carboxilato sódico.

15

De forma similar se preparan las sales de potasio y litio. Análogamente, sustituyendo la sal sódica por un reactivo salino metálico apropiado, por ejemplo cloruro cálcico, cloruro de manganeso, etc, se preparan las otras sales de ácido xantona-2-carboxílico, v.g. 7-acetilxantona-2-carboxilato magnésico, 7-acetilxantona-2-carboxilato cálcico, 7-acetilxantona-2-carboxilato de aluminio, 7-acetilxantona-2-carboxilato ferroso, 7-acetilxantona-2-carboxilato de cinc, 7-acetilxantona-2-carboxilato de manganeso, 7-acetilxantona-2-carboxilato férrico, etc.

20

25

De forma similar, se preparan las sales de ácido xantona-2-carboxílico de los otros ácidos xantona-2-carboxílicos sustituidos en la posición C-7.

EJEMPLO 5

30

A una mezcla de 50 ml de amoníaco acuoso concentrado en 500 ml de metanol se añaden 20 g de ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita durante 2 horas



1 y después se evapora a sequedad para dar la sal amónica de ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico.

5 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 resultante se evapora dando la sal amónica de ácido xantona-2-carboxílico.

10 De forma similar se pueden preparar las alquilamidas inferiores utilizando monoalquilamina o dialquilamina en lugar de amoniaco en los procedimientos anteriores. Así se preparan, por ejemplo:

- 15 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 6

20 A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de metanol acuoso se añaden 20 g de ácido 7-isobutirilxantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después se evapora a presión reducida para dar la sal de procaína de ácido 7-isobutirilxantona-2-carboxílico.

25 Análogamente, se obtienen las sales de lisina, cafeína y arginina. De forma similar se obtienen, por ejemplo, las sales de procaína, lisina, cafeína y arginina de los otros ácidos xantona-2-carboxílicos 7-sustituídos, por ejemplo la sal de procaína de ácido 7-acetilxantona-2-carboxílico.



1

EJEMPLO 7

Los siguientes procedimientos ilustran el método de preparación de las composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención.

5

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 dihidrógeno (8,00 g/litro de agua). La solución resultante, con un pH de 7,38, se esteriliza en autoclave. Este vehículo se agrega después al ácido xantona-2-carboxílico sólido seco para dar una preparación adecuada para inyección intravenosa que contiene 2,5 mg de ácido xantona-2-carboxílico por ml de composición total.

10

EJEMPLO 8

15

El siguiente proceso ilustra un procedimiento de ensayo de los compuestos de esta invención.

20

Unas ratas hembra normales (Sprague-Dawley) de 150 a 200 g cada una, son sensibilizadas pasivamente por inyección intradérmica de suero de rata reagínico antialbúmina de huevo. Al cabo de 24 horas, cada una de las ratas es tratada intravenosamente 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. El azulamiento dérmico se registra de 15 a 25 minutos más tarde. Las ratas que reciben el ácido xantona-2-carboxílico presentan un 100 % de inhibición de la reacción alérgica mientras que las ratas de control no presentan inhibición.

25

30

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



1 oral, con resultados similares.

5 Los compuestos de ácido xantona-2-carboxílico son administrados 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.

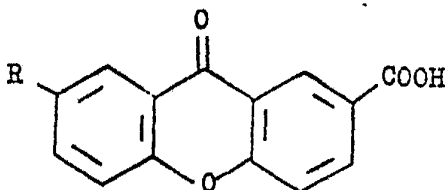
10 La inhibición de las reacciones reagínicas antígeno-anticuerpo en las ratas es considerada como representativa de la inhibición de las reacciones reagínicas antígeno-anticuerpo en los seres humanos, que se producen durante los episodios alérgicos.

15 En los sujetos atacados por inhalación de antígeno se mide el grado de asma provocado por cambios en la resistencia al paso del aire durante la expiración. Los compuestos son administrados en forma de aerosol por inhalación antes del ataque con el antígeno. La evitación del estado asmático por administración de los compuestos se pone en evidencia por una disminución en la resistencia al paso del aire y otros progresos subjetivos, por ejemplo reducción de la tos.

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

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de compuestos de ácido xantona-carboxílico sustituidos seleccionados entre los representados por las fórmula:



30

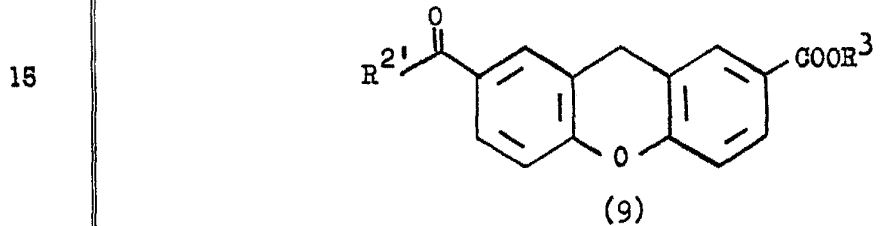


1 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables, donde cada radical R es un grupo seleccionado
entre los de fórmula:



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

1) oxidar un compuesto representado por la fórmula(9):



donde R^{2'} es R² con excepción de hidrógeno y R³ es alquilo in-
20 ferior, opcionalmente seguido de hidrólisis, para dar los co-
rrespondientes ácidos 7-acilxantona-2-carboxílicos o sus és-
teres alquílicos y

2) opcionalmente convertir un producto de las fórmulas anterio-
res en sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéutica-
mente aceptables.

25 2. Se reivindica por último, como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACIDO XANTONA-
CARBOXILICO SUSTITUIDOS.

30 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre



1 sente memoria descriptiva que consta de veintiuna páginas
mecanografiadas.

Madrid, 15 marzo 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.

5

10

15

20

25

30