

X35.672

REF: Case PA-528A - Spain.

Int. Cl. COFD//AG1K

Esta solicitud es una divisio  
nal de patente española n.º  
404.786 del 12 julio 1.972

- 9 DIC 1976  
CONCEDIDA

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

( Divisional IV )

SOLICITANTE: INDEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama.

**ANULADO**  
**PROHIBIDA LA CONSULTA  
Y LA EXPEDICION DE  
COPIAS Y CERTIFICACIONES.**

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

COMPUESTOS DE ACIDO XANTONA-CARBOXILICO

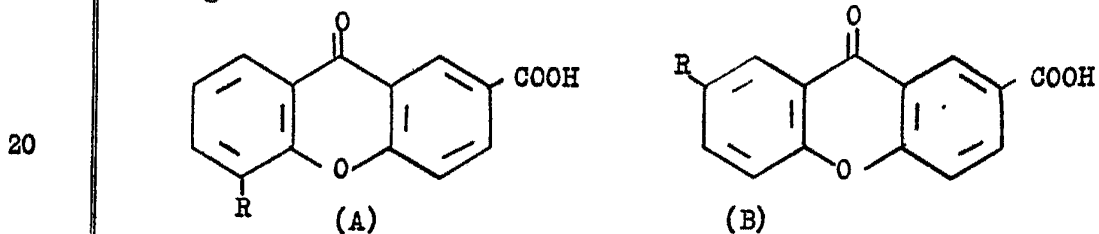
DISUSTITUIDOS.

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



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:

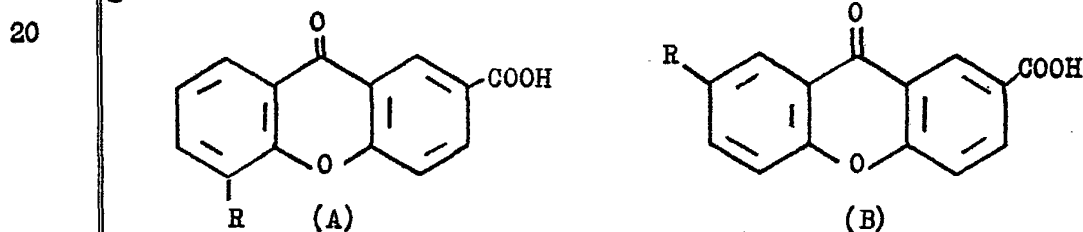


30 donde R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, feni-  
lo, fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno,  
alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, tri-  
fluormetilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático mono-

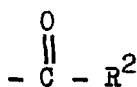
1 cíclico de 5 o 6 miembros en total, uno o dos de los cuales-  
están seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o una  
composición no tóxica y farmacéuticamente aceptable que incor-  
pore dichos compuestos, ésteres, amidas o sales como ingre-  
5 diente esencial.

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 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 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  $\text{R}^2$  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  
5 está seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en mez-  
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  
15 pueden ser administrados, por lo tanto, oralmente, tópicamen-  
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 efecti-  
va de acuerdo con esta invención oscila generalmente entre  
5 alrededor de 0,5 y 7000 mg por día y por persona.

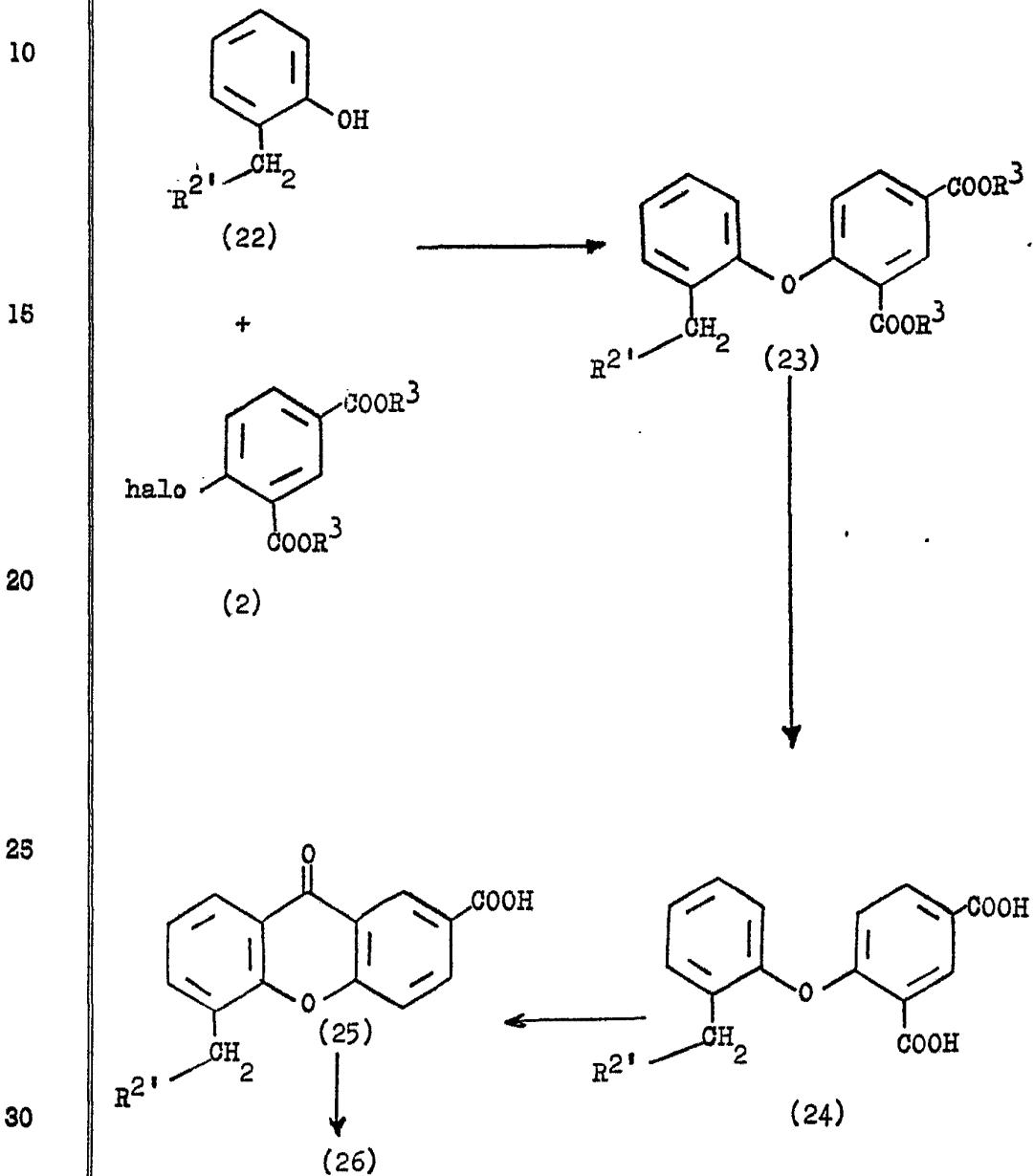
Los vehículos farmacéuticos útiles para la prepara-  
ción de las composiciones pueden ser sólidos, líquidos o ga-  
ses. Así, las composiciones pueden adoptar la forma de table-  
tas, píldoras, cápsulas, polvos, preparados de liberación pro-  
10 longada, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles 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.

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

1 da mediante ensayos que indican esta actividad e implican una  
2 anafilaxis cutánea pasiva como la descrita sustancialmente,  
3 por ejemplo, por J. Goose y colaboradores, Immunology, 16,  
4 749 (1969).

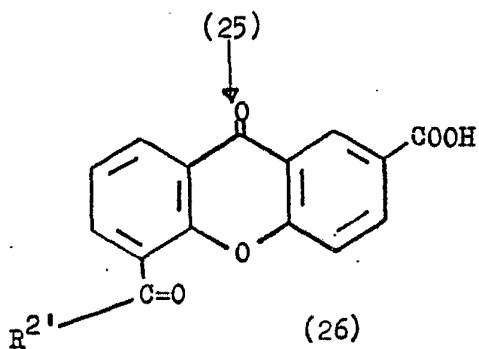
5 Los compuestos de esta invención pueden ser prepara-  
6 dos de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción A



1

5



donde el grupo  $R^{2'}$  es  $R^2$  con excepción de hidrógeno y halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo.

10

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, los compuestos xantona-2-carboxílicos 5-sustituídos (25) se preparan siguiendo el esquema de reacción A de la patente principal n<sup>o</sup> 404.786, (1+2 → 3 → 4 → 5) con los compuestos de partida respectivos (22). Los compuestos resultantes (25) o sus ésteres son oxidados con trióxido de cromo en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético para dar los compuestos 5-acílicos (26).

15

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

25

30

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, dialquilaminoalquilamina, alcoxilaminamina o fenetilamina.

1 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos de esta invención se preparan por tratamiento de los ácidos correspondientes con una base farmacéuticamente aceptable. Son sales representativas derivadas de estas bases farmacéuticamente aceptables las de sodio, potasio, litio, amoniaco, calcio, magnesio, ferrosa, férrica, cinc, manganosa, aluminio, mangánica, las sales de trimetilamina, trietilamina, tripropilamina,  $\beta$ -(dimetilamino)etanol, trietanolamina,  $\beta$ -(dietilamino)etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, 5 metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, resinas 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 10 temperatura de unos 0°C a unos 100°C y preferiblemente a la temperatura ambiente. Los disolventes orgánicos inertes miscibles con agua típicos son metanol, etanol, isopropanol, butanol, acetona, dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se preparan sales metálicas divalentes, como las sales cálcicas o las 15 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 20 tercio de equivalente molar de la base farmacéuticamente aceptable.

25 En la realización preferida de esta invención, las sales cálcicas y las sales magnésicas de los ácidos se preparan tratando las correspondientes sales sódicas o potásicas de los ácidos con por lo menos medio equivalente molar de cloruro cálcico o de cloruro magnésico, respectivamente, en so- 30

1 lución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgá-  
nico inerte, miscible con agua, a una temperatura de 20° a  
100°C aproximadamente.

5 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, tripropóxi-  
do de aluminio y similares, en un disolvente hidrocarbonado  
como benceno, xileno, ciclohexano y similares, a temperatu-  
10 ras 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  
que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, comprendidos los gru-  
pos de cadena lineal y ramificada, por ejemplo metilo, etilo,  
15 n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-  
butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo,  
n-hexilo, n-heptilo, n-octilo e isooctilo. El término "ciclo-  
alquilo" comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y  
ciclohexilo. Por el término "alcoxi inferior" entendemos el  
20 grupo "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el defi-  
nido anteriormente. Por el término "alquil(inferior)tio" en-  
tendemos el grupo "S-alquilo inferior" donde "alquilo infe-  
rior" es el definido anteriormente. El término "fenilo susti-  
tuido" comprende los grupos fenilo sustituidos en la posición  
25 para. El término "grupo heterocíclico aromático monocíclico"  
comprende los radicales piridilo, piridazinilo, pirimidinilo,  
pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, pi-  
rrolilo, isoxazolilo y oxazolilo.

30 Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos y  
farmacéuticamente aceptables" entendemos respectivamente un

1 éster alquílico o glicerólico; una amida no sustituida o mo  
noalquil- dialquil-, dialquilaminoalquil-, alcoxialquil- o  
fenetil-sustituida y una sal como las definidas anterior-  
mente.

5 El término "acilo carboxílico", en el sentido utili-  
zado aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente  
aceptables, convencionalmente empleados en farmacia, preferi-  
blemente acilo carboxílico hidrocarbonado. Entre estos se  
10 encuentran los radicales acetato, propionato, butirato, tri-  
metilacetato, valerato, metiletilacetato, caproato, tere-bu-  
tilacetato, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato, trietil-  
acetato, pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoato, fe-  
nilacetato, difenilacetato, ciclopentilpropionato, metoxiace-  
tato, aminoacetato, dietilaminoacetato, tricloroacetato, β-  
15 cloropropionato, biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato, adaman-  
toato, fosfato dihidrógeno, dibencilfosfato, sodioetilfosfa-  
to, sodio-sulfato, 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 Se prepara ácido 5-etilxantona-2-carboxílico a par-  
tir de 1,3-dicarbometoxi-4-bromobenceno y o-etilfenol de  
acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 de la  
Patente Principal nº 404.786.

30 Se agita a la temperatura ambiente, durante un perio-  
do de 16 horas, una mezcla de 4 g del ácido 5-etil-xantona-2-  
carboxílico obtenido, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carb

1 nato potásico en 50 ml de dimetilformamida. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de ácido clorhídrico diluido y hielo y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se filtran a  
5 través de alúmina para dar 5-etilxantona-2-carboxilato de metilo que puede ser recristalizado de metanol.

Se agita a la temperatura ambiente durante un periodo de 6 horas una suspensión de 2,5 g de 5-etilxantona-2-carboxilato de metilo y 2,5 g de óxido crómico en 190 ml de  
10 ácido acético y 10 ml de anhídrido acético. Después de que la cromatografía en capa delgada de la reacción indica la ausencia de material de partida, se añaden 10 ml de isopropanol y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor. Después se añaden poco a poco 200 ml de agua y la mezcla  
15 resultante se enfría a la temperatura ambiente. El precipitado se separa por filtración, se lava y se seca para obtener 5-acetilxantona-2-carboxilato de metilo.

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de  
20 1,09 g de 5-acetilxantona-2-carboxilato de metilo, 70 ml de isopropanol, 5 ml de solución saturada de carbonato sódico y 25 ml de agua. La mezcla resultante se acidula después, se enfría y los cristales se filtran, se lavan y se secan para dar ácido 5-acetilxantona-2-carboxílico.

Los procedimientos anteriores pueden ser seguidos  
25 con otros compuestos metílicos 5-sustituídos (preparados por el procedimiento del Ejemplo 1 de la Patente Principal nº 404.786) para dar los correspondientes compuestos 5-acílicos tales como:

30 ácido 5-propionilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-n-butirilxantona-2-carboxílico

- 1 ácido 5-isobutirilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-n-pentanoilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-isopentanoilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-sec-pentanoilxantona-2-carboxílico  
5 ácido 5-terc-pentanoilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-n-hexanoilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-n-heptanoilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-n-octanoilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-n-nonanoilxantona-2-carboxílico  
10 ácido 5-ciclopropilcarbonilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-ciclobutilcarbonilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-ciclopentilcarbonilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-ciclohexilcarbonilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-trifluoracetilxantona-2-carboxílico  
15 ácido 5-difluoracetilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-tricloroacetilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-dicloroacetilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-benzoilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-(p-clorobenzoil)-xantona-2-carboxílico  
20 ácido 5-(p-metilbenzoil)-xantona-2-carboxílico  
ácido 5-(p-metoxibenzoil)-xantona-2-carboxílico  
ácido 5-(p-tiometoxibenzoil)-xantona-2-carboxílico  
ácido 5-furoilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-pirroilxantona-2-carboxílico  
25 ácido 5-tenoilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-piridilcarbonilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-imidazolilcarbonilxantona-2-carboxílico  
ácido 5-oxazolilcarbonilxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 2

30

Se agita a reflujo durante la noche una mezcla de

1 2,84 ml de o-etilfenol, 5,0 g de 1,3-dicarbometoxi-4-bromoben-  
ceno y 1,31 g de óxido cuproso en 100 ml de dimetilacetamida.  
La mezcla resultante se vierte después sobre hielo y se ex-  
trae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua y so-  
5 lución acuosa 2N de hidróxido sódico. Los extractos lavados  
se secan y evaporan para dar 1,3-dicarbometoxi-4-(o-etilfenil-  
oxi)benceno, que puede ser purificado por cromatografía en  
alúmina con elución de gradiente empleando benceno/hexano  
(50:50 - 60:40).

10 Se calienta en un baño de vapor durante media hora  
aproximadamente, una mezcla de 24 g de 1,2-dicarbometoxi-4-  
(o-etilfeniloxi)benceno, 20 g de hidróxido potásico, 300 ml  
de etanol y 20 ml de agua. Transcurrido este tiempo, la mez-  
cla de reacción se acidula con ácido clorhídrico diluido y  
15 el etanol se evapora. La mezcla resultante se extrae después  
con acetato de etilo y los extractos se secan y evaporan pa-  
ra dar 1,3-dicarboxi-4-(o-etilfeniloxi)benceno, que puede ser  
cristalizado en metanol/acetato de etilo.

20 Se agita a 160°C, durante 30 minutos, una mezcla de  
1,94 g de 1,3-dicarboxi-4-(o-etilfeniloxi)benceno, 40 ml de  
sulfolano y 30 ml de ácido polifosfórico. La mezcla resultante  
se diluye después con agua y la mezcla diluida se filtra. El  
precipitado se lava hasta neutralidad y después se disuelve  
y calienta en etanol conteniendo carbón activo. La mezcla re-  
25 sultante se filtra después y el etanol se evapora parcialmen-  
te. Se añade agua hasta que comienza la cristalización. Por  
filtración se obtiene el producto sólido ácido 5-etilxantona-  
2-carboxílico, que puede ser recristalizado en etanol.

30 El producto anterior es útil en la forma descrita  
en el Ejemplo 1.

1 De forma similar, las reacciones anteriores pueden  
ser efectuadas utilizando otros 1,3-dicarboalcoxi-4-haloben-  
cenos de partida, tales como 1,3-dicarboxi-4-bromobenceno,  
5 1,3-dicarboetoxi-4-yodobenceno y similares, con resultados  
análogos.

Empleando otros fenoles de partida en el procedimien-  
to del ejemplo anterior, se obtienen los correspondientes  
ácidos xantona-2-carboxílicos C-5 y C-7 sustituidos.

### EJEMPLO 3

10 Se agita a la temperatura ambiente, durante un perio-  
do 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 pe-  
riodo de tiempo, la mezcla de reacción se vierte en una mez-  
15 cla de ácido clorhídrico diluido y hielo y el precipitado re-  
sultante se separa por filtración y se lava para dar 7-acetil-  
xantona-2-carboxilato de metilo.

Se repite el procedimiento anterior utilizando los  
20 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-car-  
boxilato de n-propilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de iso-  
propilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de n-propilo, 7-acetil-  
xantona-2-carboxilato de isobutilo, 7-acetilxantona-2-carboxi-  
25 lato de sec-butilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de terc-bu-  
tilo, 7-acetilxantona-2-carboxilato de n-pentilo, etc.

De forma similar los otros ácidos xantona-2-carboxí-  
licos que contienen sustituyentes en las posiciones C-5 y  
30 C-7, preparados en la forma antes descrita, pueden ser conver-  
tidos en los correspondientes ésteres.

1

EJEMPLO 4

5

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. El 5-acetilxantona-2-carboxilato sódico se prepara también de esta forma.

10

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.

15

20

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

EJEMPLO 5

25

A una mezcla de 50 ml de amoníaco 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.

30

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

1 solución etérea concentrada de amoniaco. La solución resul-  
tante se evapora dando la sal amónica de ácido xantona-2-car-  
boxílico.

5 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 de ácido 7-propionilxantona-2-carboxílico  
N-metilamida de ácido 7-isobutirilxantona-2-carboxílico  
10 N-etilamida de ácido 7-benzoilxantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 6

15 A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de metanol  
acuoso se añaden 20 g de ácido 7-isobutirilxantona-2-carbo-  
xílico. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambien-  
te durante 16 horas. Después se evapora a presión reducida pa-  
ra dar la sal de procaína de ácido 7-isobutirilxantona-2-car-  
boxílico.

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

EJEMPLO 7

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

30 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 dihi

1 drógeno (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 pa-  
ra dar una preparación adecuada para inyección intravenosa  
5 que contiene 2,5 mg de ácido xantona-2-carboxílico por ml de  
composición total.

#### EJEMPLO 8

El siguiente proceso ilustra un procedimiento de en-  
sayo de los compuestos de esta invención.

10 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 hue-  
vo. Al cabo de 24 horas, cada una de las ratas es tratada in-  
travenosamente con 1,75 ml de azul de Evans al 0,4 %, 1 mg de  
15 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 tar-  
de. Las ratas que reciben el ácido xantona-2-carboxílico pre-  
sentan un 100 % de inhibición de la reacción alérgica mien-  
20 tras que las ratas de control no presentan inhibición.

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

25 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.

30 La inhibición de las reacciones reagínicas antígeno-

1 anticuerpo en las ratas es considerada como representativa  
de la inhibición de las reacciones reagénicas antígeno-anti-  
cuerpo en los seres humanos, que se producen durante los epi-  
sodios alérgicos.

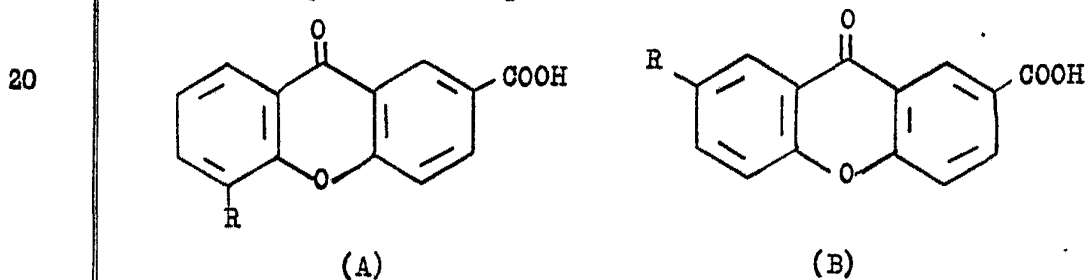
5 En los sujetos atacados por inhalación de antígeno  
se mide el grado de asma provocado por cambios en la resisten-  
cia al paso del aire durante la expiración. Los compuestos  
son administrados en forma de aerosol por inhalación antes  
del ataque con el antígeno. La evitación del estado asmático  
10 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.

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

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de compues-  
tos de ácido xantona-carboxílico disustituídos seleccionados  
entre los representados por las 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 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo,  
fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno, alqui-

1 lo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, trifluor-  
metilo 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 azufre cuyo  
5 procedimiento consiste en:

1) oxidar un ácido 5- o 7-alquixantona-2-carboxílico  
o sus ésteres alquílicos con trióxido de cromo en ácido acético-  
anhídrido acético, opcionalmente seguido de hidrólisis para  
dar el correspondiente ácido 5- o 7-acilxantona-2-carboxílico  
10 lico o sus ésteres alquílicos y

2) opcionalmente convertir un producto de la etapa 1)  
en sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente  
aceptables.

2. Se reivindica por último, como objeto sobre el  
15 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACIDO  
XANTONA-CARBOXILICO DISUSTITUIDOS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-  
sente memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecano-  
20 grafiadas.

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

25

30