

REF: Case PA-528A - Spain.

Int. Cl. C07D/AG1K Esta solicitud es una divisional
de patente española nº 404.786
del 12 julio 1.972

535.674

- 9 DIC. 1976
CONCEDIDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

(Divisional VI)

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION.-

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

...COMPUESTOS DE ACIDO XANTONA-CARBOXILICO

...DISUSTITUIDO.

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

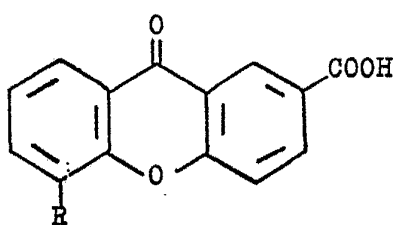
1

Esta invención se refiere a compuestos de ácido xantona-carboxílico, a las composiciones que los contienen y a los métodos de utilización de estos compuestos como ingrediente esencial en el tratamiento de los síntomas asociados con las manifestaciones alérgicas, por ejemplo estados asmáticos.

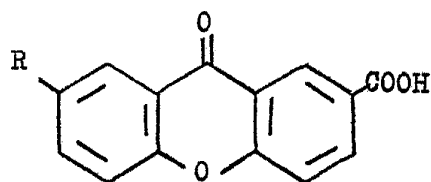
5

En un primer aspecto, esta invención se refiere a nuevos compuestos de ácido xantona-carboxílico seleccionados entre los representados por las siguientes fórmulas:

10



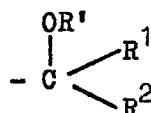
(A)



(B)

15

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



20

donde R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 4-alcoxitetrahidropiran-4-ilo o acilo carboxílico conteniendo hasta 12 átomos de carbono y R¹ es alquilo inferior o cicloalquilo y R² es alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, trifluormetilo 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 y azufre.

25

30

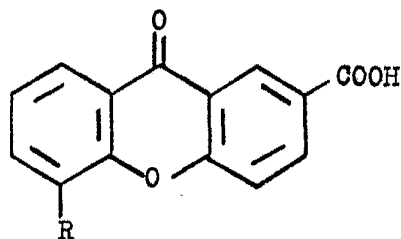
Por lo tanto, dentro de los límites de esta invención están incluidos los compuestos de ácidos xantona-2-carboxíli-

1 cos sustituidos en las posiciones C-5 y C-7 con grupos 1-hi-
droxialquilo terciarios y los hidroxiesteres (preferiblemen-
te acetoxi) e hidroxieteres (preferiblemente metoxi) de los
mismos.

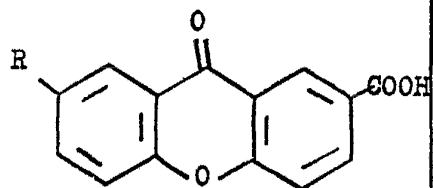
5 En un segundo aspecto, esta invención se dirige a un
método útil para aliviar los síntomas asociados con las mani-
festaciones alérgicas, tales como los producidos por las reac-
ciones antígeno-anticuerpo (alérgicas). En el alivio de estos
10 síntomas, el método de esta invención sirve para inhibir los
efectos de la reacción alérgica cuando se administran en una
proporción efectiva. Aunque no pretendemos quedar ligados
por ningún mecanismo teórico de acción, creemos que los com-
puestos actúan inhibiendo la liberación y/o la acción de los
15 productos tóxicos, por ejemplo histamina, 5-hidroxitriptamina,
sustancia de liberación lenta (SRS-A) y otros, que son produ-
cidos como resultado de una combinación de anticuerpo especí-
fico y antígeno (reacción alérgica). Estas propiedades hacen
que los compuestos de la invención sean especialmente útiles
en el tratamiento de varios estados alérgicos.

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

25



(A)



(B)

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:

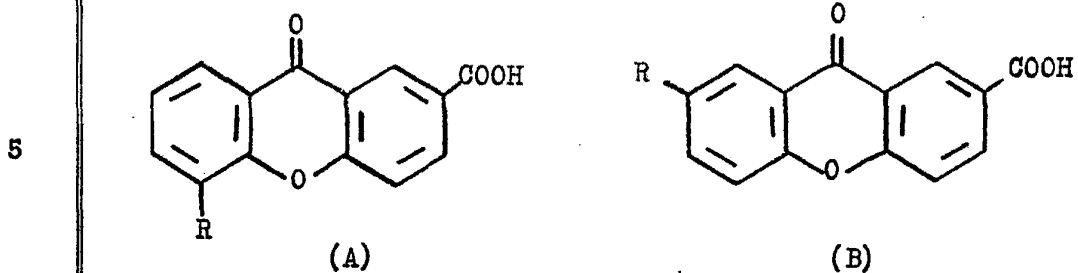


donde R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, tetra-
hidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-
ilo, 4-alcoxitetrahidropiran-4-ilo o acilo carboxílico conte-
niendo hasta 12 átomos de carbono; R¹ es alquilo inferior o
10 cicloalquilo y R² es alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo,
fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno, al-
quilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, trifluor-
metilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático monocícli-
co de 5 o 6 miembros en total, uno o dos de los cuales están
15 seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o una compo-
sición no tóxica y farmacéuticamente aceptable que incorpore
dichos compuestos, ésteres, amidas o sales como ingrediente
esencial.

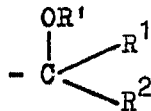
20 Los compuestos de esta invención también son relajantes
de los músculos lisos, v.g. broncodilatadores y, por lo tan-
to, son útiles en el tratamiento de los estados en los que
pueden estar indicados estos agentes como, por ejemplo, en el
tratamiento de la broncoconstricción. Los compuestos de esta
25 invención también son vasodilatadores y, por lo tanto, son
útiles en el tratamiento de los estados en los que pueden es-
tar indicados estos agentes como, por ejemplo, en los trastor-
nos renales y cardíacos.

30 En un tercer aspecto, esta invención se dirige a compo-
siciones farmacéuticas útiles para inhibir los efectos de la
reacción alérgica, que comprenden una cantidad efectiva de un

1 compuesto seleccionado entre los representados por las si-
guintes fórmulas:



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



15 donde R' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, tetra-
hidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-
ilo, 4-alcoxitetrahidropiran-4-ilo o acilo carboxílico conte-
niendo hasta 12 átomos de carbono; R¹ es alquilo inferior o
cicloalquilo y R² es alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo,
20 fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno, alqui-
lo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, trifluor-
metilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático monocíclico
de 5 o 6 miembros en total, uno o dos de los cuales está
seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en mezcla con
un vehículo no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

25 En la puesta en práctica del método de esta invención,
se administra por cualquiera de los métodos usuales y acep-
tables conocidos en la técnica una cantidad efectiva de un
compuesto de la invención o de composiciones farmacéuticas de
los mismos, como las definidas anteriormente, ya sean solos
30 o en combinación con otro compuesto o compuestos de esta in-

1 vención o con otros agentes farmacéuticos, como antibióticos,
agentes hormonales, etc. Estos compuestos o composiciones pue-
den ser administrados, por lo tanto, oralmente, tópicamente,
parenteralmente o por inhalación y en forma de dosis sólidas,
5 líquidas o gaseosas tales como tabletas, suspensiones y aere-
soles, como se discute con más detalle más adelante. La admi-
nistración puede ser realizada en una forma de dosificación
unitaria única con terapia continua o mediante terapia de una
sola dosis ad libitum. En las realizaciones preferidas, el mé-
10 todo de esta invención se practica cuando se requiere especí-
ficamente el alivio de los síntomas o quizá estos son inminen-
tes; sin embargo, este método también es practicado útilmen-
te como tratamiento continuo o profiláctico.

15 A la vista de lo que antecede y considerando el grado
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
entre amplios límites. En general, una cantidad eficaz osci-
20 la 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 efec-
tiva de acuerdo con esta invención oscila generalmente entre
alrededor de 0,5 y 7000 mg por día y por persona.

25 Los vehículos farmacéuticos útiles para la preparación
de las composiciones pueden ser sólidos, líquidos o gases.
Así, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas,
píldoras, cápsulas, polvos, preparados de liberación prolon-
gada, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y simi-
30 lares. Los vehículos pueden ser seleccionados entre los diver-

1 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
vehículos líquidos preferidos, especialmente para soluciones
5 inyectables, son el agua, solución salina, dextrosa acuosa y
glicoles. Los excipientes farmacéuticos adecuados son almidón,
celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta,
harina de arroz carbonato cálcico, gel de sílice, carbonato
10 magnésico, estearato magnésico, estearato sódico, monoestearato
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.
En cualquier caso, estas composiciones deben contener una
15 cantidad 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.

20 Los compuestos de esta invención presentan actividad
como inhibidores de los efectos de la reacción alérgica, me-
dida mediante ensayos que indican esta actividad e implican
una anafilaxis cutánea pasiva como la descrita sustancialmen-
te, por ejemplo, por J. Goose y colaboradores, Immunology,
16, 749 (1969).

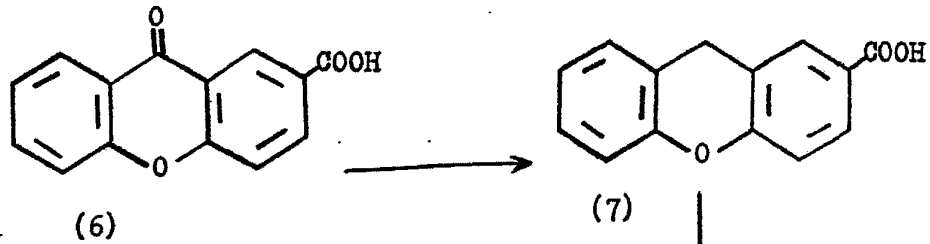
25 Los compuestos de esta invención pueden ser preparados
de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

30

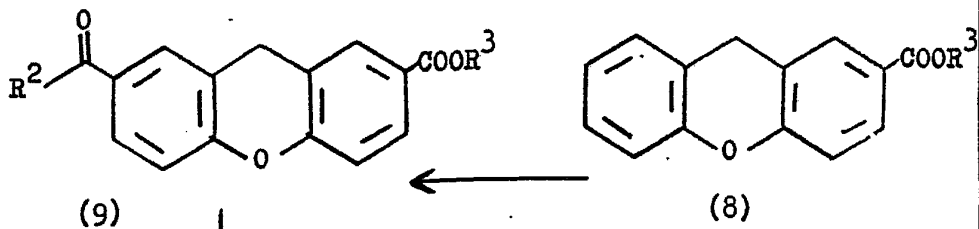
1

Esquema de reacción A

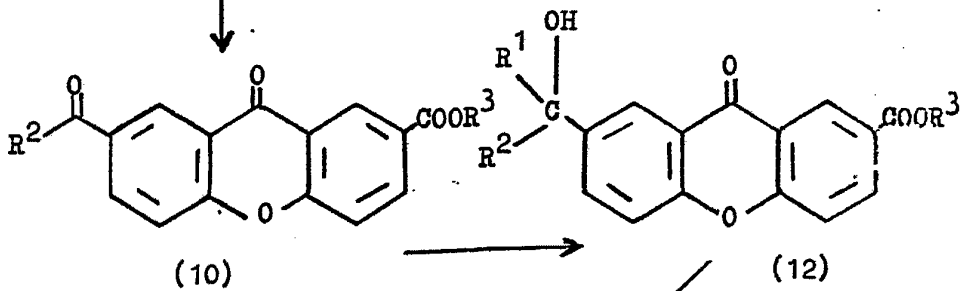
5



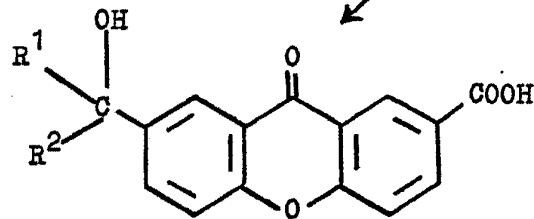
10



15



20



25

(14)

donde R¹ y R² son los definidos anteriormente y R³ es alquilo inferior, preferiblemente metilo.

30

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

1 xido potásico en hidrazina, cinc e hidróxido potásico en eta-
nol, hidruro de litio y aluminio o métodos de reducción si-
milares para preparar el correspondiente ácido xantén-2-car-
boxílico (7). Este compuesto es esterificado convencionalmente
5 (R^3) por métodos conocidos por los expertos, por ejemplo por
tratamiento del ácido con diazoalcano o con un alcanol y áci-
do sulfúrico. El éster resultante (8) es después acilado en
condiciones de Friedel-Crafts con un cloruro de ácido en pre-
sencia de cloruro de aluminio para dar el correspondiente com-
10 puesto 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).

15 Los compuestos (10) son tratados con un reactivo de
Grignard alquílico o cicloalquílico (es decir R^1) en las
conocidas condiciones de la reacción de Grignard, para dar
los correspondientes ésteres 7-(hidroxialquil terciario)-xan-
tona-2-carboxílicos (12) que pueden ser hidrolizados a los
productos ácidos (14).

20 Alternativamente, los compuestos de fórmula (9) pueden
ser reducidos o tratados con un reactivo de Grignard, en la
forma antes descrita, para preparar los correspondientes com-
puestos de 7-(hidroxialquil terciario)xanteno. Estos pueden
25 ser acilados por técnicas convencionales de acilación tercia-
ria para dar los ésteres correspondientes que son oxidados en
condiciones de Jones para preparar los correspondientes éste-
res de ácido 7-(aciloxialquil terciario)-xantona-2-carboxíli-
co que, cuando son hidrolizados en condiciones básicas, for-
30 man los correspondientes productos ácidos 7-(hidroxialquil
terciario)-xantona-2-carboxílicos (14).

1 El método de preparación de los compuestos sustituidos
en la posición C-5 es el ilustrado por el siguiente esquema
de reacción:

Esquema de reacción B

5

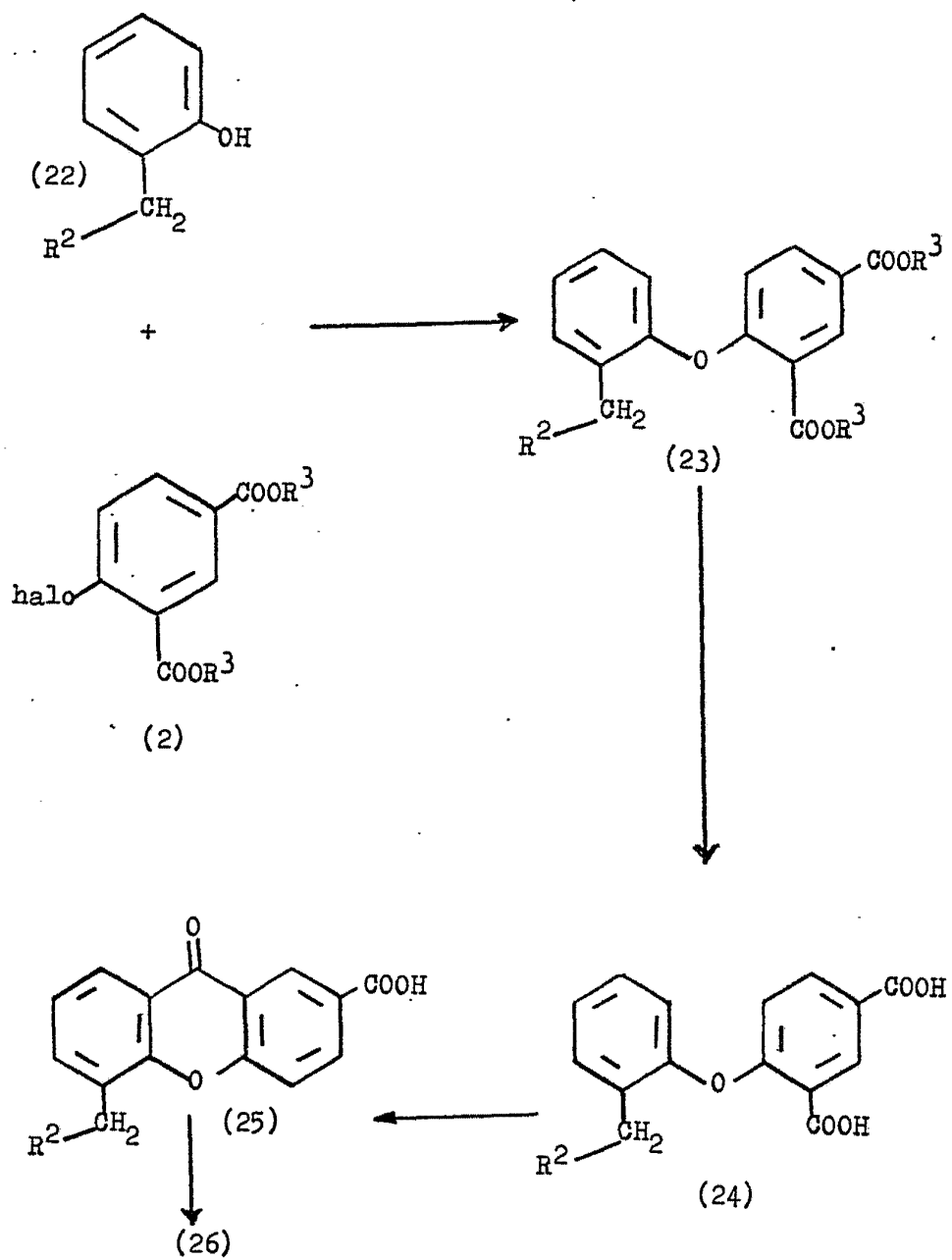
10

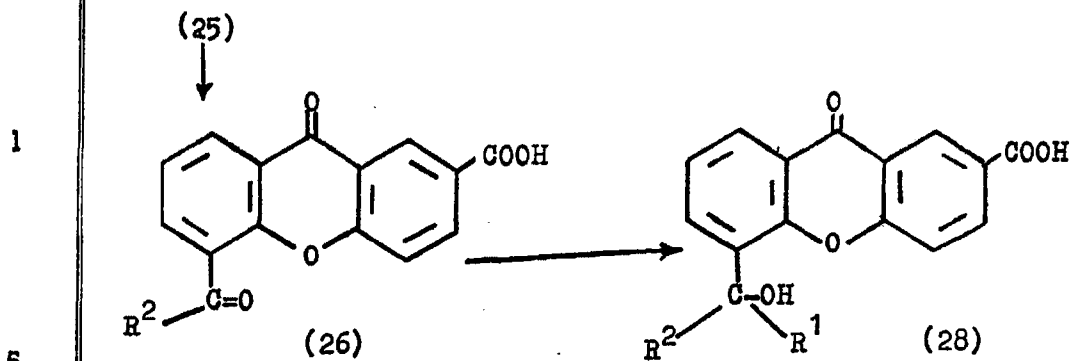
15

20

25

30





donde los grupos R^2 y R^3 son los definidos anteriormente y halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo.

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, los com-
puestos xantona-2-carboxílicos 5-sustituídos (25) se prepa-
ran siguiendo el esquema de reacción A (1 + 2 → 3 → 4 → 5) de la
patente principal 404.786 con los compuestos de partida res-
pectivos (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-acíli-
cos (26) que son tratados con el reactivo de Grignard en la
forma antes descrita para dar los respectivos productos áci-
dos 5-(hidroxialquil terciario)-xantona-2-carboxílicos (28).

Los ésteres acílicos carboxílicos de los compuestos sus-
tituídos con grupos hidroxialquilo terciarios (es decir, $R^1 =$
acilo carboxílico) se preparan en la forma descrita o por mé-
todos conocidos de esterificación con alcoholes y ter-
ciarios. Uno de estos métodos implica el tratamiento de
los productos representados por las fórmulas (14) y (28) con
un cloruro de ácido carboxílico y dimetilanilina en tetrahi-
drofurano o con una mezcla de ácido carboxílico y anhídrido
de ácido p-toluensulfónico, para preparar los correspondien-
tes compuestos de ácido xantona-2-carboxílico sustituidos con
un grupo aciloxialquilo carboxílico terciario. Véase Harrison
y Harrison, Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley-
Interscience, New York (1971), 281 y 2 y las referencias ci-

1 tadas allí.

5 En la serie de alcoholes terciarios, los éteres alquí-
licos y cicloalquílicos se preparan tratando el compuesto
acílico precursor, por ejemplo éster de ácido 7-acetilxanto-
na-2-carboxílico, en condiciones de Grignard. como ya se ha
descrito, pero en presencia de un yoduro o bromuro de alqui-
lo o de cicloalquilo apropiado y hexametilfosforamida para
dar simultáneamente el éter alquílico o cicloalquílico del
10 alcohol terciario, seguido de hidrólisis en la forma descri-
ta. Véase Harrison y Harrison, Compendium of Organic Synthet-
ic Methods, Wiley-Interscience, New York, (1971), 323 y las
referencias citadas allí.

15 Los éteres terc-butoxi se preparan por tratamiento del
alcohol con isobuteno en presencia de trifluoruro de boro
y ácido fosfórico, por ejemplo en cloruro de metileno, a
temperaturas de unos 10° a unos 30°C y durante 10 a 24 horas
aproximadamente o más, seguido de hidrólisis del grupo éster
ácido, como ya se ha descrito.

20 Los éteres tetrahidrofuran-2-iloxi y tetrahidropiran-2-
iloxi en la serie de los alcoholes terciarios se preparan
por tratamiento con dihidrofurano o con dihidropirano en pre-
sencia de ácido p-toluensulfónico y un medio de reacción
orgánico, por ejemplo benceno, a una temperatura comprendida
25 aproximadamente entre la ambiente y la de reflujo, durante
2 a 5 días aproximadamente, seguido de hidrólisis del éster
ácido, como ya se ha descrito.

30 Los éteres 4-alcoxitetrahidropiran-4-iloxi en la se-
rie de alcoholes terciarios se preparan por tratamiento del
alcohol 4-alcoxi-5,6-dihidro-2H-pirano, como se ha descrito
para la preparación de los éteres furanílicos y piranílicos,

1 seguido de hidrólisis del éster. Por tratamiento del éter 4-
alcoxitetrahidropiran-4-iloxi con cloruro de aluminio e hidru-
ro de litio y aluminio en un medio de reacción orgánico, se
obtienen los correspondientes éteres tetrahidropiran-4-iloxi
5 que son oxidados para dar los éteres correspondientes en la
serie de los xantona-ácidos. Estos últimos pueden ser prepa-
rados directamente tratando el alcohol con 4-bromotetrahidro-
pirano y una base. Véase Harrison y Harrison, Compendium of
Organic Synthetic Methods, Wiley-Interscience, New York,
10 (1971) 129 y las referencias allí citadas.

Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos de es-
ta invención se preparan por tratamiento del ácido con un dia-
zoalcano etéreo tal como diazometano y diazoetano o con el yo-
duro de alquilo inferior deseado, en presencia de carbonato
15 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 áci-
do con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con un eti-
lenglicol o propilenglicol adecuadamente protegido (v.g. sol-
20 cetal) en piridina e hidrólisis del grupo protector del és-
ter así formado con ácido diluido.

Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos de es-
ta invención se preparan por tratamiento de estos últimos con
cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con amoniaco anhi-
25 dro, alquilamina, dialquilamina, dialquilaminoalquilamina,
alcoxialquilamina o fenetilamina.

Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos de esta
invención se preparan por tratamiento de los ácidos correspon-
dientes con una base farmacéuticamente aceptable. Son sales
30 representativas derivadas de estas bases farmacéuticamente

1 aceptables las de sodio, potasio, litio, amoniaco, calcio,
magnesio, ferrosa, férrica, cinc, manganosa, aluminio, mangá-
nica, las sales de trimetilamina, trietilamina, tripropilami-
na, β -(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β -(dietilamino)-
5 etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina, hidra-
bamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metil-
glucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, re-
sinas poliamínicas, cafeína, procaina o similares. La reac-
ción se efectúa en una solución acuosa, sola o en combina-
10 ción con un disolvente orgánico inerte miscible con agua, a
una 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 pre-
15 paran sales metálicas divalentes, como las sales cálcicas o
las sales magnésicas de los ácidos, el material de partida
ácido libre se trata con alrededor de medio equivalente mo-
lar de una base farmacéuticamente aceptable. Cuando se prepa-
ran las sales de aluminio de los ácidos, se emplea alrededor
20 de un tercio de equivalente molar de la base farmacéuticamen-
te aceptable.

En la realización preferida de esta invención, las sa-
les cálcicas y las sales magnésicas de los ácidos se prepa-
ran tratando las correspondientes sales sódicas o potásicas
25 de los ácidos con por lo menos medio equivalente molar de
cloruro cálcico o 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
30 100°C aproximadamente.

En la realización preferida de esta invención, las sa-

1 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-
5 xido de aluminio y similares, en un disolvente hidrocarbona-
do como benceno, xileno, ciclohexano y similares, a tempera-
turas 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
10 grupos 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 tér-
mino "cicloalquilo" comprende ciclopropilo, ciclobutilo, ci-
15 clopentilo y ciclohexilo. Por el término "alcoxi inferior"
entendemos el grupo "O-alquilo inferior" donde "alquilo infe-
rior" es el definido anteriormente. Por el término "alquil-
(inferior)tio" entendemos el grupo "S-alquilo inferior" don-
de "alquilo inferior" es el definido anteriormente. El térmi-
20 no "fenilo sustituido" comprende los grupos fenilo sustitui-
dos en la posición para. El término "grupo heterocíclico aro-
mático monocíclico" comprende los radicales piridilo, piri-
dazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imidazolilo,
furanilo, tiofenilo, pirrolilo, isoxazolilo y oxazolilo.

25 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-
noalquil- dialquil-, dialquilaminoalquil-, alcoxialquil- o
fenetil-sustituida y una sal como las definidas anteriormente.

30 El término "acilo carboxílico", en el sentido utiliza-

1 do aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente acep-
tables, convencionalmente empleados en farmacia, preferible-
mente acilo carboxílico hidrocarbonado. Entre estos se en-
cuentran los radicales acetato, propionato, butirato, trime-
5 tilacetato, valerato, metiletilacetato, caproato, terc-butil-
acetato, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato, trietilace-
tato, pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoato, fenil-
acetato, difenilacetato, ciclopentilpropionato, metoxiaceta-
to, aminoacetato, dietilaminoacetato, tricloroacetato, β -clo-
10 ropropionato, biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato, adamantoa-
to, fosfato dihidrógeno, dibencilfosfato, sodioetilfosfato,
sodio-sulfato, sulfato y similares.

En esta serie hidroxialquílica terciaria, los compuestos
pueden presentar un centro ópticamente activo. Los métodos
15 de esta invención producen cada una de las formas d y l y dl
y todas ellas están incluidas dentro del alcance de la mis-
ma. Si se desea, los isómeros pueden ser separados por me-
dios convencionales, por ejemplo por formación de las sales
alcaloides de los productos y empleando cristalización frac-
20 cionada.

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

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

EJEMPLO 1

Una solución de 4,1 g de 7-acetilxantona-2-carboxilato
de metilo en 120 ml de tetrahidrofurano se agita a 0°C y se
añaden gota a gota 6,8 ml de una solución 3M de bromuro de
30 metilmagnesio en éter. Después de agitar a 0°C durante 30 mi-

1 nutos, la mezcla de reacción se deja calentar hasta la tempe-
ratura ambiente. A continuación se añaden 50 ml de una solu-
ción saturada de cloruro amónico y la mezcla se concentra a
5 vacío. Por extracción con acetato de etilo seguida de evapo-
ración se obtiene 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-xantona-2-carbo-
xilato de metilo. La hidrólisis produce ácido 7-(1-hidroxi-1-
metiletil)-xantona-2-carboxílico.

10 El procedimiento anterior se realiza sobre los otros
ésteres 7-acilmetílicos preparados en la forma descrita en
los Ejemplos 1 y 2 de la patente nº 435.670 , para dar los
siguientes productos, a través de sus respectivos ésteres me-
tílicos:

- 15 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-propil)xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-butil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-metilisobutil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-pentil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-isopentil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-sec-pentil)-xantona-2-carboxílico
20 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-terc-pentil)-xantona-2-carboxí-
 lico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-hexil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-heptil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-octil)-xantona-2-carboxílico
25 ácido 7-(1-hidroxi-1-metil-n-nonil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-ciclopropiletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-ciclobutiletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-ciclopentiletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-ciclohexiletil)-xantona-2-carboxílico
30 ácido 7-(1-hidroxi-1-trifluormetiletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-difluormetiletil)-xantona-2-carboxílico

- 1 ácido 7-(1-hidroxi-1-triclorometiletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-diclorometiletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-feniletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-p-clorofeniletil)-xantona-2-carboxílico
 5 ácido 7-(1-hidroxi-1-p-metilfeniletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-p-metoxifeniletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-p-tiometoxifeniletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-furiletil)-xantona-2-carboxílico
 10 ácido 7-(1-hidroxi-1-pirriletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-tieniletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-piridiletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-imidazoliletil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 7-(1-hidroxi-1-oxazoliletil)-xantona-2-carboxílico.

15

EJEMPLO 2

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, empleando, en lugar de bromuro de metilmagnesio, los reactivos indicados en la Columna C dada a continuación para preparar los productos de la Columna D.

20

	Columna C	Columna D
	Bromuro de etilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-etiletil)-xantona-2-carboxílico Acido 7-(1-hidroxi-1-etil-n-propil)xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de n-propilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-n-propiletil)-xantona-2-carboxílico Acido 7-(1-hidroxi-1-n-propil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
	Bromuro de isopropilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-isopropiletil)-xantona-2-carboxílico Acido 7-(1-hidroxi-1-isopropil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
30	Bromuro de n-butilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-n-butiletil)-xantona-2-carboxílico

25

30

	Columna C	Columna D
1	Bromuro de n-butilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-n-butyl-n-propil)-xantona-2-carboxilico, etc
	Bromuro de isobutilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-isobutyletil)-xantona-2-carboxilico
5		Acido 7-(1-hidroxi-1-isobutil-n-propil)-xantona-2-carboxilico, etc.
	Bromuro de sec-butilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-sec-butyletil)-xantona-2-carboxilico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-sec-butyl-n-propil)-xantona-2-carboxilico, etc.
10	Bromuro de terc-butilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-terc-butyletil)-xantona-2-carboxilico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-terc-butyl-n-propil)-xantona-2-carboxilico etc.
	Bromuro de n-pentilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-n-pentyletil)-xantona-2-carboxilico
15		Acido 7-(1-hidroxi-1-n-pentyl-n-propil)-xantona-2-carboxilico, etc
	Bromuro de hexilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-hexyletil)-xantona-2-carboxilico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-hexil-n-propil)-xantona-2-carboxilico, etc.
20	Bromuro de heptilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-heptyletil)-xantona-2-carboxilico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-heptil-n-propil)-xantona-2-carboxilico, etc.
	Bromuro de octilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-octyletil)-xantona-2-carboxilico
25		Acido 7-(1-hidroxi-1-octil-n-propil)-xantona-2-carboxilico, etc.
	Bromuro de ciclopropilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclopropyletil)-xantona-2-carboxilico
		Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclopropyl-n-propil)-xantona-2-carboxilico, etc.
	Bromuro de ciclobutilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclobutyletil)-xantona-2-carboxilico
30		Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclobutyl-n-propil)-xantona-2-carboxilico, etc

	Columna C	Columna D
1	Bromuro de ciclopentilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclopentiletel)-xantona-2-carboxílico
5	Bromuro de ciclohexilmagnesio	Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclopentil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc. Acido 7-(1-hidroxi-1-ciclohexiletel)-xantona-2-carboxílico Acido 7-(1-hidroxi-2-ciclohexil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 3

10 El 5-acetilxantona-2-carboxilato de metilo se trata de acuerdo con el procedimiento del primer párrafo del Ejemplo 1 para dar 5-(1-hidroxi-1-metiletel)-xantona-2-carboxilato de metilo, que es hidrolizado de acuerdo con el segundo párrafo de dicho ejemplo para dar ácido 5-(1-hidroxi-1-metiletel)-xantona-2-carboxílico.

15 El procedimiento anterior se pone en práctica sobre los otros ésteres 5-acilmetílicos para dar los siguientes productos, a través de sus respectivos ésteres metílicos.

20 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-propil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-butyl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-metilisobutyl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-pentil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-metilisopentil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-sec-pentil)-xantona-2-carboxílico
25 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-terc-pentil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-hexil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-heptil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-octil)-xantona-2-carboxílico
30 ácido 5-(1-hidroxi-1-metil-n-nonil)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-ciclopropiletel)-xantona-2-carboxílico

- 1 ácido 5-(1-hidroxi-1-ciclobutiletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-ciclopentiletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-ciclohexiletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-trifluormetiletíl)-xantona-2-carboxílico
5 ácido 5-(1-hidroxi-1-difluormetiletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-triclorometiletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-diclorometiletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-feniletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-p-clorofeniletíl)-xantona-2-carboxílico
10 ácido 5-(1-hidroxi-1-p-metilfeniletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-p-metoxifeniletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-p-tiometoxifeniletíl)-xantona-2-carboxí-
lico
ácido 5-(1-hidroxi-1-furiletíl)-xantona-2-carboxílico
15 ácido 5-(1-hidroxi-1-pirriiletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-tieniletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-piridiletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-imidazoliletíl)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-(1-hidroxi-1-oxazoliletíl)-xantona-2-carboxílico.

20

EJEMPLO 4

Se repite el procedimiento del Ejemplo 3 empleando, en lugar de bromuro de metilmagnesio, los reactivos dados en la Columna C para preparar los productos de la Columna D.

	<u>Columna C</u>	<u>Columna D</u>
25	Bromuro de etilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-etiletíl)-xantona-2-carboxílico Acido 5-(1-hidroxi-1-etil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc
	Bromuro de n-propilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-n-propiletíl)-xantona-2-carboxílico
30		Acido 5-(1-hidroxi-1-n-propil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.

	Columna C	Columna D
1	Bromuro de isopropilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-isopropil- etil)-xantona-2-carboxilico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-isopropil)- n-propil)-xantona-2-carboxili- co, etc.
5	Bromuro de n-butilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-n-butiletal) xantona-2-carboxilico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-n-butyl-n- propil)-xantona-2-carboxilico, etc.
10	Bromuro de isobutilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-isobutil- etil)-xantona-2-carboxilico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-isobutil- n-propil)-xantona-2-carboxili- co, etc.
15	Bromuro de sec-butilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-sec-butyl- etil)-xantona-2-carboxilico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-sec-butyl- n-propil)-xantona-2-carboxili- co; etc.
20	Bromuro de terc-butilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-terc-butyl- etil)-xantona-2-carboxilico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-terc-butyl- n-propil)-xantona-2-carboxili- co, etc
25	Bromuro de n-pentilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-n-pentil- etil)-xantona-2-carboxilico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-n-pentil- n-propil)-xantona-2-carboxili- co, etc.
30	Bromuro de hexilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-hexiletal) xantona-2-carboxilico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-hexil-n- propil)-xantona-2-carboxili- co; etc.
	Bromuro de heptilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-heptiletal) xantona-2-carboxilico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-heptil-n- propil)-xantona-2-carboxilico etc.

	Columna C	Columna D
1	Bromuro de octilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-octiletil)-xantona-2-carboxílico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-octil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc
5	Bromuro de ciclopropil-magnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclopropil-etil)-xantona-2-carboxílico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclopropil-n-propil)-xantona-2-carboxílico etc.
	Bromuro de ciclobutil-magnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclobutil-etil)-xantona-2-carboxílico
10		Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclobutil-n-propil)-xantona-2-carboxílico etc.
	Bromuro de ciclopentilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclopentil-etil)-xantona-2-carboxílico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclopentil-n-propil)-xantona-2-carboxílico etc.
15	Bromuro de ciclohexilmagnesio	Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclohexil-etil)-xantona-2-carboxílico
		Acido 5-(1-hidroxi-1-ciclohexil-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 5

20 Se agita a reflujo durante la noche una mezcla de 2,84 ml de o-etilfenol, 5,0 g de 1,3-dicarbometoxi-4-bromobenceno y 1,31 g de óxido cuproso en 100 ml de dimetilacetamida. La mezcla resultante se vierte después sobre hielo y se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua

25 y solución acuosa 2N de hidróxido sódico. Los extractos lavados se secan y evaporan para dar 1,3-dicarbometoxi-4-(o-etilfeniloxi)benceno, que puede ser purificado por cromatografía en alúmina con elución de gradiente empleando benceno/hexano (50:50 - 60:40).

30 Se calienta en un baño de vapor durante media hora

1 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
5 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.

10 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 resultan-
te se diluye después con agua y la mezcla diluida se filtra.
El precipitado se lava hasta neutralidad y después se disuel-
ve y calienta en etanol conteniendo carbón activo. La mezcla
15 resultante se filtra después y el etanol se evapora parcial-
mente. Se añade agua hasta que comienza la cristalización.
Por filtración se obtiene el producto sólido ácido 5-etilxan-
tona-2-carboxílico, que puede ser recristalizado en etanol.

20 El producto anterior es útil en la forma descrita en
los Ejemplos 3 y 4.

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

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

EJEMPLO 6

30 Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de
2 g de ácido 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico,

1 15 ml de tetrahidrofurano, 5 ml de dimetilanilina y 5 ml de
cloruro de acetilo. Después la mezcla se concentra a vacío
para separar una parte del tetrahidrofurano. Se añade ácido
5 clorhídrico diluido y la mezcla se filtra, se lava y seca pa-
ra dar ácido 7-(1-acetoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico.

De forma similar, se prepara el ácido 5-(1-acetoxi-1-
metiletil)-xantona-2-carboxílico.

10 Empleando el cloruro de acilo apropiado en el procedi-
miento anterior y empleando además como compuestos de parti-
da los productos dados en los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 se prepa-
ran los siguientes compuestos:

ácido 7-(1-acetoxi-1-metil-n-propil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-acetoxi-1-metilisobutil)-xantona-2-carboxílico

15 ácido 7-(1-propioniloxi-1-metil-n-propil)-xantona-2-carboxí-
lico

ácido 7-(1-propioniloxi-1-metilisobutil)-xantona-2-carboxí-
lico

ácido 7-(1-acetoxi-1-etiletil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-acetoxi-1-isopropiletil)-xantona-2-carboxílico

20 ácido 5-(1-acetoxi-1-metil-n-propil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-acetoxi-1-metilisobutil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-propioniloxi)-1-metil-n-propil)-xantona-2-carbo-
xílico

25 ácido 5-(1-propioniloxi-1-metilisobutil)-xantona-2-carboxí-
lico

ácido 5-(1-acetoxi-1-etiletil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-acetoxi-1-isopropiletil)-xantona-2-carboxílico

EJEMPLO 7

30 Se agita a 0°C una solución de 4,1 g de 7-acetil-xan-
tona-2-carboxilato de metilo en 120 ml de tetrahidrofurano

1 y se añaden gota a gota 6,8 ml de solución 3M de bromuro de
metilmagnesio en éter. Después de agitar a 0°C durante 30 mi-
nutos, se añaden 2 ml de yoduro de metilo y 30 ml de hexametil-
fosforamida y la mezcla se agita a la temperatura ambiente
5 durante 5 horas. Después se añaden 50 ml de una solución sa-
turada de cloruro amónico y la mezcla se concentra a vacío.
Por extracción con acetato de etilo seguido de evaporación se
obtiene 7-(1-metoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxilato de me-
tilo. La hidrólisis proporciona ácido 7-(1-metoxi-1-metiletil)-
10 xantona-2-carboxílico.

Análogamente se prepara el ácido 5-(1-metoxi-1-metil-
etil)-xantona-2-carboxílico.

15 Empleado el bromuro de alquilo o cicloalquilo apro-
piado y utilizando además otros materiales de partida, se pre-
paran los siguientes compuestos:

ácido 7-(1-etoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-etoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

ácido 7-(1-propoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-propoxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

20 ácido 7-(1-ciclopentiloxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5-(1-ciclopentiloxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

EJEMPLO 8

25 Siguiendo el procedimiento del párrafo 7 del Ejemplo 8
de la patente nº 435.673, pero efectuando la reacción a refluj-
o durante 2 horas, se obtiene 7-[1-(4'-metoxitetrahidropiran-
4'-iloxietil)-1-metiletil]-xantona-2-carboxilato de metilo que
por hidrólisis da el ácido 7-[1-(4'-metoxitetrahidropiran-4'-
iloxi)-1-metiletil]-xantona-2-carboxílico.

30 Siguiendo el procedimiento del párrafo 8 del mismo Ejem-
plo 8 de la patente nº 435.673, se preparan los compuestos

1 ácido 7-(1-tetrahidropiran-4'-iloxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

y

5 ácido 5-(1-tetrahidropiran-4'-iloxi-1-metiletil)xantona-2-carboxílico.

 Siguiendo el procedimiento del párrafo 5 del citado Ejemplo 8 de la patente antes mencionada, se preparan

ácido 7-(1-tetrahidrofuran-2'-iloxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico

10

y

ácido 5-(1-tetrahidrofuran-2'-iloxi-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico.

15

 Los ésteres, amidas y sales orgánicas e inorgánicas del grupo 2-carboxílico de los ácidos de esta invención, se preparan por los procedimientos descritos en los Ejemplos 2 a 4 de la patente principal nº 404.786. Así, por ejemplo, se prepara la N,N-dietilamida del ácido 7-(1-hidroxil-1-metiletil)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 9

20

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

25

 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 añden 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-carboxí-

30

1 lico por ml de composición total.

EJEMPLO 10

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

5 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. Se repite el tratamiento anterior por vía oral, con resultados similares

15 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.

20 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.

25 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 espiración. Los compuestos son administrados en forma de aerosol por inhalación antes

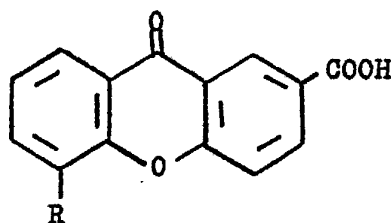
30

1 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.

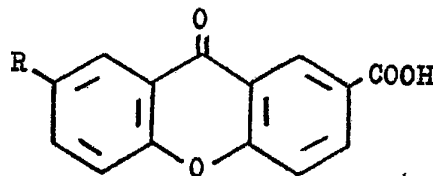
5 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

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

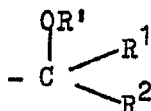


(A)



(B)

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



25 donde R' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, tetra-
hidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-
ilo, 4-alcoxitetrahidropiran-4-ilo o acilo carboxílico conte-
niendo hasta 12 átomos de carbono; R¹ es alquilo inferior
inferior o cicloalquilo y R² es alquilo inferior, cicloalquilo,
fenilo, fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno,
alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil-
30 (inferior)tio, trifluormetilo o ciano, o un grupo heterocí-
clico aromático monocíclico de cinco o seis miembros en total,
uno o dos de los cuales están seleccionados entre nitrógeno,

1 oxígeno y azufre, cuyo procedimiento consiste en:

5 1) tratar un éster de ácido 5- o 7-acilxantona-2-carboxílico apropiado con un reactivo de Grignard alquílico o cicloalquílico, opcionalmente seguido de hidrólisis para dar los correspondientes ácidos 7-(terc-hidroxiálquil)-xantona-2-carboxílicos o sus ésteres alquílicos;

2) opcionalmente esterificar el producto hidroxialquílico de la etapa 1) para dar el correspondiente ácido 5- o 7-aciloxialquíl-xantona-2-carboxílico;

10 3) opcionalmente eterificar un producto hidroxialquílico de la etapa 1) para dar el correspondiente ácido 5- o 7-hidroxialquíl(eterificado)xantona-2-carboxílico y

15 4) opcionalmente convertir un producto de las etapas 1), 2) y 3) 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:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACIDO XANTONA-CARBOXILICO DISUSTITUIDO".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 marzo 1.975
BERNARDO UNGRIA
P.P.

25



30