

1 FEB 1976



F. e. 10-3-75

Int. Cl.: C07D/A61K

404787

Nº 404.787

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal, 7386 PANAMA, PANAMA

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

Prioridad: Patente estadounidense nº 174.259 del 23-8-71

TR

12 JUN 1957

404787

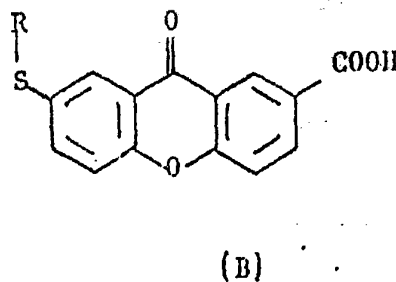
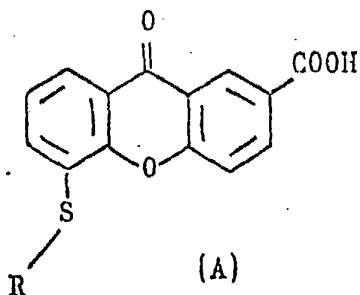
1

La presente invención está dirigida al método pa
ra preparar nuevos compuestos de ácidos xantona-carboxíli
cos sustituidos útiles como intermediarios para la prepara
ción de otros ácidos xantona-2-carboxílicos útiles, a com
5 posiciones que los contienen y a métodos que utilizan estos
compuestos como ingrediente esencial en el tratamiento de
síntomas asociados con manifestaciones alérgicas, por ejem
plo, padecimientos asmáticos.

10

La presente invención se refiere a los nuevos com
puestos de ácidos xantona-2-carboxílicos sustituidos en C-5
y C-7 por grupos mercapto y alquil(inferior)tio, seleccio
nados de aquéllos representados por las fórmulas siguientes:

15



20

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamen
te aceptables; donde R es hidrógeno o alquilo inferior.

25

Los compuestos de la presente invención, como se -
definen en las fórmulas anteriores (A) y (B), son útiles co
mo intermediarios para la preparación de otros ácidos xan
tona-2-carboxílicos, que a su vez son útiles en el trata-
miento de varios padecimientos alérgicos. El procedimiento
según el cual los compuestos de la presente invención se -
utilizan para preparar los otros compuestos de ácidos xan
tona-2-carboxílicos se describe en nuestra solicitud copen
diente No. presentada en esta misma fecha, que se

30



404787

1 titula "Método de preparación de nuevos compuestos de ácidos
xantona-carboxílicos sustituidos". Brevemente, este proce-
so consiste en tratar un ácido xantona-2-carboxílico susti-
tuido en C-5 o C-7 por un grupo alquil(inferior)tio, o un
5 éster alquílico inferior del mismo, preparado de acuerdo -
con la presente invención, a partir de los ácidos C-5 o C-7
mercaptoxantona-2-carboxílicos con:

1) un perácido tal como ácido peracético o ácido m-cloro-
perbenzoico, para dar el correspondiente compuesto de ácido
10 C-5 ó C-7-alquil(inferior)sulfinil xantona-2-carboxílico; o
2) un exceso de peróxido de hidrógeno para dar el correspon-
diente compuesto de ácido C-5 ó C-7 alquil(inferior)sulfo-
nil-xantona-2-carboxílico;

o tratar un ácido C-5 ó C-7 mercaptoxantona-2-carboxílico,
15 de la presente invención, con cloro, bajo condiciones áci-
das para dar el correspondiente compuesto de ácido C-5 ó -
C-7 clorosulfonyl-xantona-2-carboxílico, seguido de trata-
miento del último compuesto con:

a) una base tal como hidróxido de sodio, para dar el ácido
20 C-5 ó C-7-sulfoxantona-2-carboxílico correspondiente,

o

b) con amoníaco, una monoalquil(inferior)amina o una dial-
quil(inferior)amina, para dar los correspondientes com-
puestos de ácido C-5 ó C-7-sulfamoil-, mono alquil(in-
25 ferior)-sulfamoil- o dialquil(inferior)-sulfamoil-xantona-
2-carboxílico.

Los compuestos de la presente invención son también
útiles para aliviar síntomas asociados con manifestaciones
alérgicas tales como las producidas por reacciones alérgicas
30 antígeno-anticuerpo. En el alivio de estos síntomas, el mé



404787

1

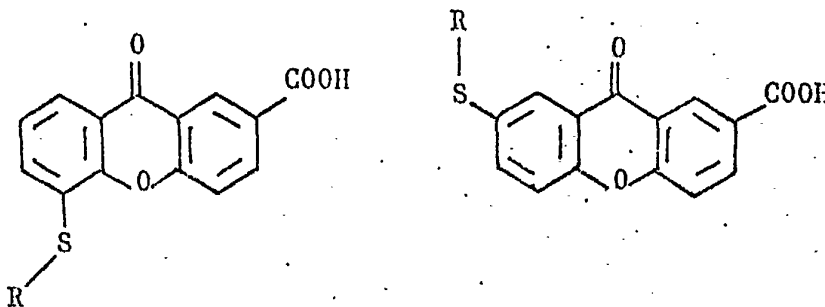
todo sirve para inhibir los efectos de la reacción alérgica cuando los compuestos se administran en una cantidad efectiva. Aunque no pretendemos quedar limitados a cualquier mecanismo de acción teórico, se supone que el método opera inhibiendo la liberación y/o acción de los productos tóxicos, v.g., histamina, 5-hidroxitriptamina, sustancia de liberación lenta (SRS-A), y otras, las cuales son producidas como resultado de una combinación del anticuerpo y antígeno específicos (reacción alérgica). Estas propiedades hacen a los compuestos objeto del invento particularmente útiles en el tratamiento de varios padecimientos alérgicos.

5

10

Así la presente invención se refiere en un segundo aspecto a un método útil para inhibir los efectos de la reacción alérgica, que consiste en administrar una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los representados por las fórmulas siguientes:

15



20

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, donde R es hidrógeno o alquilo inferior o una composición farmacéuticamente aceptable no-tóxica que incorpore dichos ácidos, ésteres, amidas o sales como ingrediente esencial.

25

Los compuestos de la presente invención son también relajantes de músculos lisos, v.g., dilatadores bronquiales, y son por lo tanto, útiles en el tratamiento de

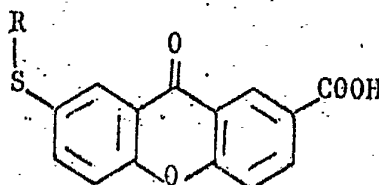
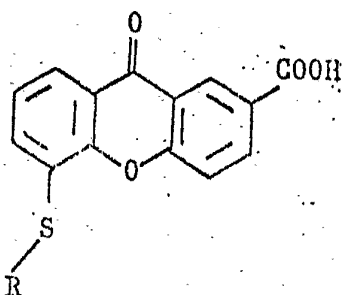
30

12 JUL 1972

404787

1 padecimientos en los que se pueden indicar tales agentes,
como por ejemplo, en el tratamiento de constricción bron-
quial. Los compuestos de la presente invención son también
5 vasodilatadores y por lo tanto son útiles en el tratamien-
to de padecimientos en los que se pueden indicar dichos -
agentes, como por ejemplo en trastornos renales y cardí-
cos.

La presente invención, en un tercer aspecto, está
dirigida a composiciones farmacéuticas útiles para inhibir
10 los efectos de la reacción alérgica, que contienen una can-
tidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los re-
presentados por las fórmulas:



20 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamen-
te aceptables, donde R es hidrógeno o alquilo inferior, en
mezcla con un vehículo no tóxico y farmacéuticamente acep-
table.

25 Al practicar el método de la presente invención,
una cantidad efectiva de un compuesto de los aquí descri-
tos, o sus composiciones farmacéuticas, como se definieron
anteriormente, se administra vía cualquiera de los métodos
usuales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solo
o en combinación con otro compuesto o compuestos de esta -
30 invención u otros agentes farmacéuticos, tales como antibió



404787

1

ticos, agentes hormonales, etc. Estos compuestos o composi-
ciones se pueden administrar por vía oral, tónica, parente-
ral o por inhalación y en forma de dosis sólidas, líquidas, o
gaseosas, incluyendo tabletas, suspensiones y aerosoles, co-
mo se expondrá después con más detalle. La administración
se puede efectuar en una sola dosis unitaria con terapia -
continua, o en una sola dosis con terapia libre. En las rea-
lizaciones preferidas, el método de la presente invención se
practica cuando el alivio de los síntomas es específicamente
requerido, o tal vez inminente; sin embargo, el método pre-
sente se practica también con gran utilidad como tratamien-
to continuo o profiláctico.

10

15

En vista de lo anterior, así como en consideración
al grado o gravedad del padecimiento que está siendo trata-
do, edad del individuo, etc., todos ellos factores determina-
bles por experimentación rutinaria por un experto en la téc-
nica, la dosis efectiva puede variar en una extensa gama. Ge-
neralmente, una cantidad efectiva puede fluctuar entre apro-
ximadamente 0.005 y aproximadamente 100 mg. por Kg. de peso
corporal por día y de preferencia alrededor de 0.01 a 100
mg. por Kg. de peso corporal por día. En otros términos una
cantidad efectiva de acuerdo con este varía generalmente de
aproximadamente 0.5 a aproximadamente 7000 mg. por día, por
individuo.

20

25

Los vehículos farmacéuticos útiles para la prepa-
ración de las composiciones aquí descritas pueden ser sólidos,
líquidos o gaseosos. Así, las composiciones pueden tomar
la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, prepara-
dos de efecto prolongado, soluciones, suspensiones, elixi-
res, aerosoles y similares. Los vehículos pueden seleccionar

30



404787

27 MAY

1

se entre los diversos aceites incluyendo los de petróleo, -
de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite
de cacahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésa

5

mo, etc. Los vehículos líquidos preferidos, particularmente
para soluciones inyectables son: agua, solución salina, dex-
trosa acuosa y glicoles. Excipientes farmacéuticos adecua-

10

dos son almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sucro-
sa, gelatina, malta, harina de arroz, carbonato cálcico, gel
de sílice, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, es-

15

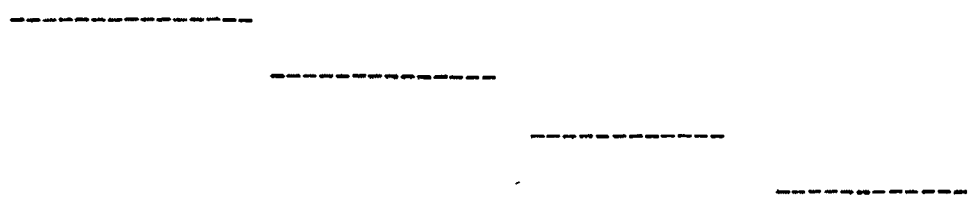
tearato sódico, monoestearato de glicerilo, cloruro sódico,
leche descremada desecada, glicerol, propilenglicol, agua,
etanol y similares. Los vehículos farmacéuticos adecuados y
sus preparados se describen en "Remingtons Pharmaceutical -
Sciences" por E. W. Martin. Tales composiciones contendrán
en cualquier caso, una cantidad efectiva del compuesto ac-
tivo junto con una cantidad adecuada del vehículo a fin de
preparar la dosis apropiada para la correcta administración
al paciente.

20

Los compuestos de la presente invención presentan
actividad como inhibidores de los efectos de la reacción -
alérgica, medido por pruebas indicativas de dicha actividad
que implican anafilaxia cutánea pasiva, lo cual se describe
substancialmente, por ejemplo por J. Goose y colaboradores,
Immunology, 16, 749 (1969).

25

Los compuestos de la presente invención pueden pre-
pararse de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



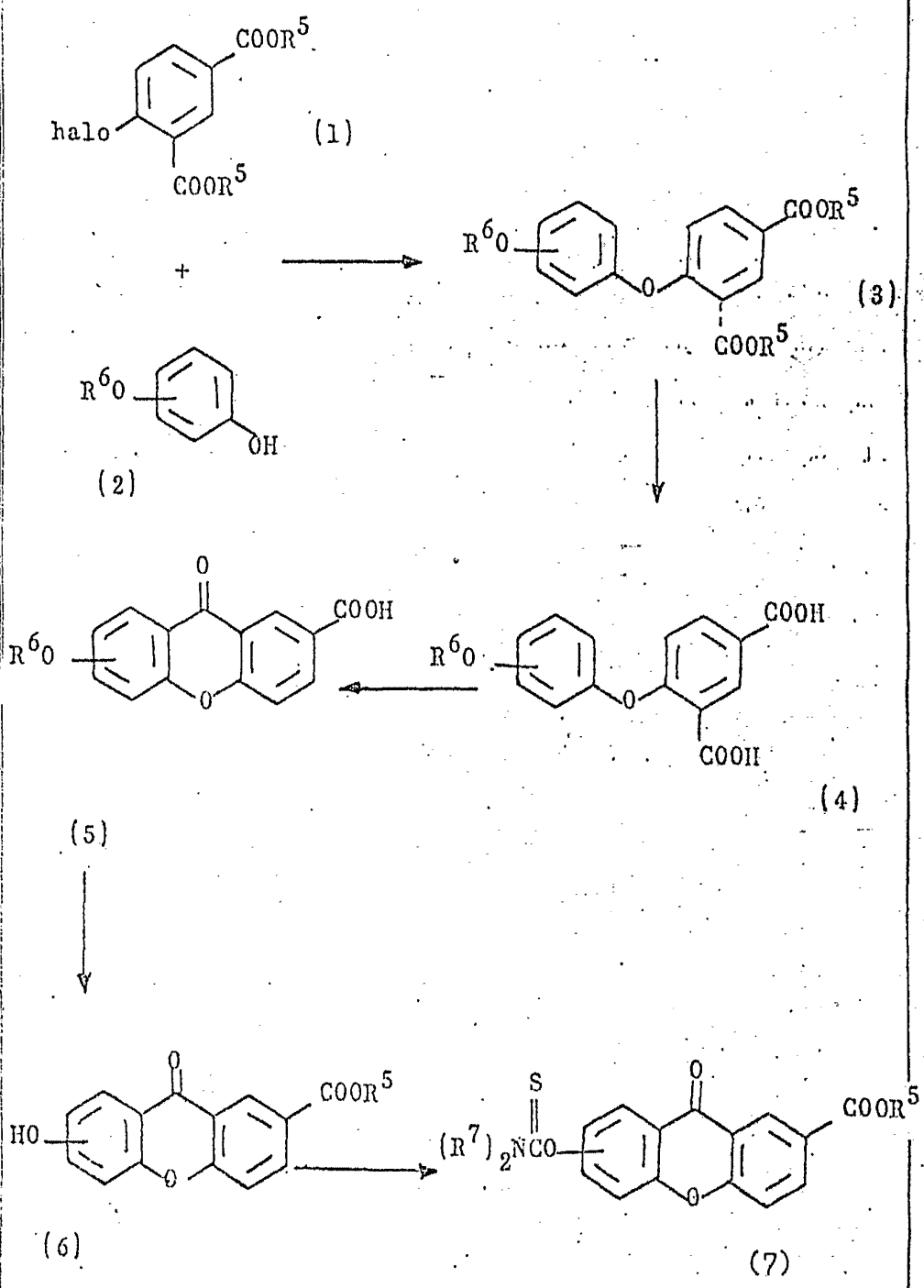
30

404787



ESQUEMA DE REACCION A

1
5
10
15
20
25
30

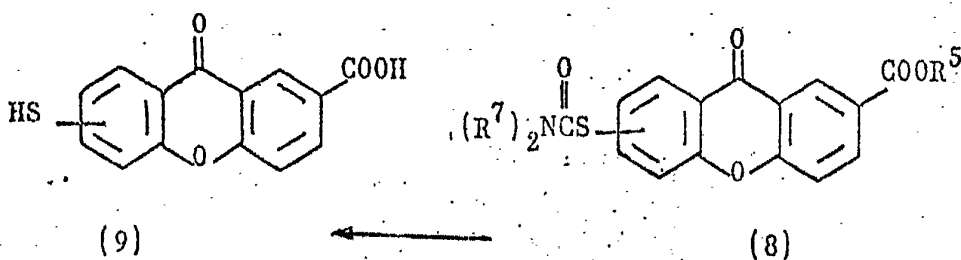




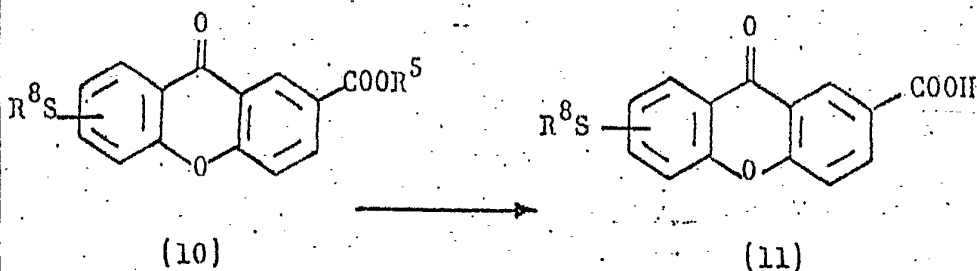
404787

1

5



10



15

donde cada uno de los radicales R^5 , R^7 y R^8 es alquilo inferior, siendo R^5 y R^7 preferentemente metilo; R^6 es hidrógeno o alquilo inferior y halo es bromo, cloro, fluor o yodo, preferentemente bromo.

20

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, un fenol orto- o para-sustituido (R^6) (2) se condensa con el compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halo-benceno (1), en presencia de óxido cuproso, opcionalmente en un medio de reacción líquido orgánico, preferentemente una amida orgánica tal como dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidina, tetrametilurea, etc., para preparar el correspondiente compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-(o,p-feniloxi sustituido)-benceno (3).

25

30



404787

1 La reacción se efectúa de preferencia en un medio
de reacción orgánico inerte como los mencionados anterior-
mente, o en mezclas adecuadas de uno o más de dichos medios.
La reacción se efectúa además a temperaturas comprendidas -
5 entre aproximadamente 80° y aproximadamente 220° C, preferi-
blemente entre aproximadamente 120° y 200° C, durante un -
período de tiempo suficiente para completar la reacción, com-
prendido entre 2 y 24 horas aproximadamente.

La reacción consume las sustancias reaccionantes
10 en la proporción de 1 mol del fenol sustituido por mol del
dicarbocarboxi(inferior) halobenceno por medio mol de óxido
cuproso. Sin embargo, las cantidades de las sustancias reac-
cionantes que se emplean no son críticas, obteniéndose siem-
pre algo del compuesto deseado (3) cuando se emplea cual-
15 quier proporción de los reactivos. En las realizaciones pre-
feridas la reacción se efectúa haciendo reaccionar entre -
1 y 3 moles aproximadamente del compuesto fenólico sustitui-
do con aproximadamente 1 a 1.2 moles del compuesto dicarbocar-
boxi(inferior) halobenceno, en presencia de aproximadamente
20 0.5 a 0.6 moles de óxido cuproso. El medio de reacción orgá-
nico inerte, cuando se emplea, se usa en cantidades disol-
ventes.

Después, el compuesto preparado (3) se hidroliza en
condiciones básicas para dar el correspondiente 1,3-dicar-
25 boxi-4-(o-, o p-feniloxi sustituido) benceno (4). Las con-
diciones para la hidrólisis básica pueden ser cualquiera -
de las empleadas convencionalmente en la técnica. General-
mente, la reacción de hidrólisis se efectúa usando un hi-
dróxido de metal alcalino, entre aproximadamente 50° y 90° C.
30 durante un periodo de tiempo suficiente para completar la -

12 JUL.



404787

1 reacción que varía entre aproximadamente 15 minutos y 60
minutos, de preferencia en presencia de un medio de reac-
ción orgánico inerte como los empleados normalmente en las
reacciones químicas orgánicas de este tipo, v.g., una so-
5 lución alcohólica acuosa. Aunque se requieren 2 moles de
la base por mol del compuesto (3), las cantidades empleadas
no son críticas para producir la hidrólisis deseada. Pre-
feriblemente se emplean entre aproximadamente 3 a aproxima-
damente 5 moles de la base por mol del compuesto (3), y el
10 medio de reacción, si se emplea, se usa en cantidades di-
solventes.

El compuesto diácido así preparado (4) es ciclado
después con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido
sulfúrico, fluoruro de hidrógeno, o preferiblemente con áci-
15 do polifosfórico (APP) para dar el ácido xantona-2-carboxí-
lico 5 o 7-sustituido (5). La reacción se efectúa preferen-
temente pero en forma opcional en un medio de reacción or-
gánico inerte que incluye los empleados usualmente en reac-
ciones químicas orgánicas, tal como dimetil sulfóxido, sul-
20 folano, benceno, tolueno, etc. La reacción se efectúa ade-
más a temperaturas comprendidas entre 60° y 180°C, aproxi-
madamente, y durante un período de tiempo suficiente para
que la reacción sea completa, que varía entre 15 minutos y
90 minutos aproximadamente.

25 Aunque la reacción consume las sustancias reaccio-
nantes en la proporción de 1 mol del compuesto (4) por mol
del reactivo de ciclación, la reacción puede efectuarse usan-
do cualquier proporción de sustancias reaccionantes. En las
realizaciones preferidas, sin embargo, la reacción se efec-
30 túa usando de 20 a 50 moles aproximadamente del reactivo de



404787

1

ciclación por mol de compuesto de partida (4).

5

Los ácidos 5- y 7- alcoxi(inferior) xantona-2-carboxílicos (5; R^6 = alquilo inferior) así preparados se convierten en los respectivos 5- y 7-hidroxi-compuestos (5; R^6 = hidrógeno) por tratamiento con ácido bromhídrico o ácido yodhídrico y ácido acético. Esta reacción se efectúa a temperatura comprendida entre 100° y 160°C aproximadamente.

10

Los 5- y 7-hidroxiácidos así preparados se esterifican entonces (R^5) para dar los compuestos (6). Esta reacción se efectúa con un diazoalcano etéreo como diazometano o 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.

15

Los ésteres de los hidroxiácidos (6) se tratan después con un cloruro de dialquiltiocarbamoilo tal como cloruro de dimetiltiocarbamoilo, en presencia de una base como un hidruro de metal alcalino, en un medio de reacción líquido orgánico, preferiblemente en una amida orgánica como las mencionadas más arriba con respecto a la reacción (1 + 2 \rightarrow 3) para dar los productos (7). La reacción se efectúa a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 20° y 100°C, de preferencia entre 60° y 80°C aproximadamente, durante un período de tiempo suficiente para completar la reacción que varía entre aproximadamente 1 hora y 6 horas. En las realizaciones preferidas, la reacción se efectúa haciendo reaccionar de 1.1 a 1.5 moles aproximadamente del cloruro de dialquiltiocarbamoilo por mol de compuesto (6).

20

25

30

Los compuestos producidos (7) se transponen después por reacción a una temperatura comprendida entre apro



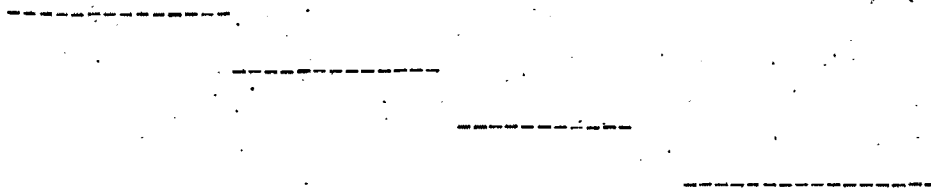
404787

1 ximadamente 200º y 250ºC, preferiblemente entre 220º y 230º
 C aproximadamente, durante un periodo de tiempo comprendido
 entre 1 hora y 8 horas aproximadamente y en presencia de un
 medio orgánico tal como sulfolano, nitrobenceno, trietilen
 5 glicol, etc., el cual se emplea preferiblemente en cantida
 des de disolvente, para dar el compuesto (8).

Los compuestos (8) se convierten entonces a los -
 correspondientes 5 y 7-mercaptoácidos (9) por hidrólisis bá
 sica tal como la que se describió anteriormente para la pre
 10 paración de los compuestos (4) a partir de los compuestos -
 (3). Los ésteres de los 5- y 7-alquil(inferior)tioéteres -
 (10) se preparan entonces como se describió anteriormente
 (v.g., 5 → 6) o por reacción de los compuestos (9) con
 un haluro de alquilo inferior en presencia de una base tal
 15 como carbonato potásico y un medio de reacción líquido or
 gánico como los descritos anteriormente. La reacción se -
 efectúa a una temperatura comprendida entre aproximadamente
 20º y 80º C, de preferencia entre 50º y aproximadamente 60º
 C durante un período suficiente para completar la reacción,
 20 que varía entre 2 y 16 horas aproximadamente.

La hidrólisis del éster (10) como se describió an
 teriormente (v.g. 3 → 4) produce los ácidos 5- y 7- al
 quilitio(inferiores) (11).

Algunos de los compuestos de la presente invención
 25 puede prepararse alternativamente de acuerdo con el siguien
 te esquema de reacción:



30

40478712 JUL 1972



ESQUEMA DE REACCION B

1

5

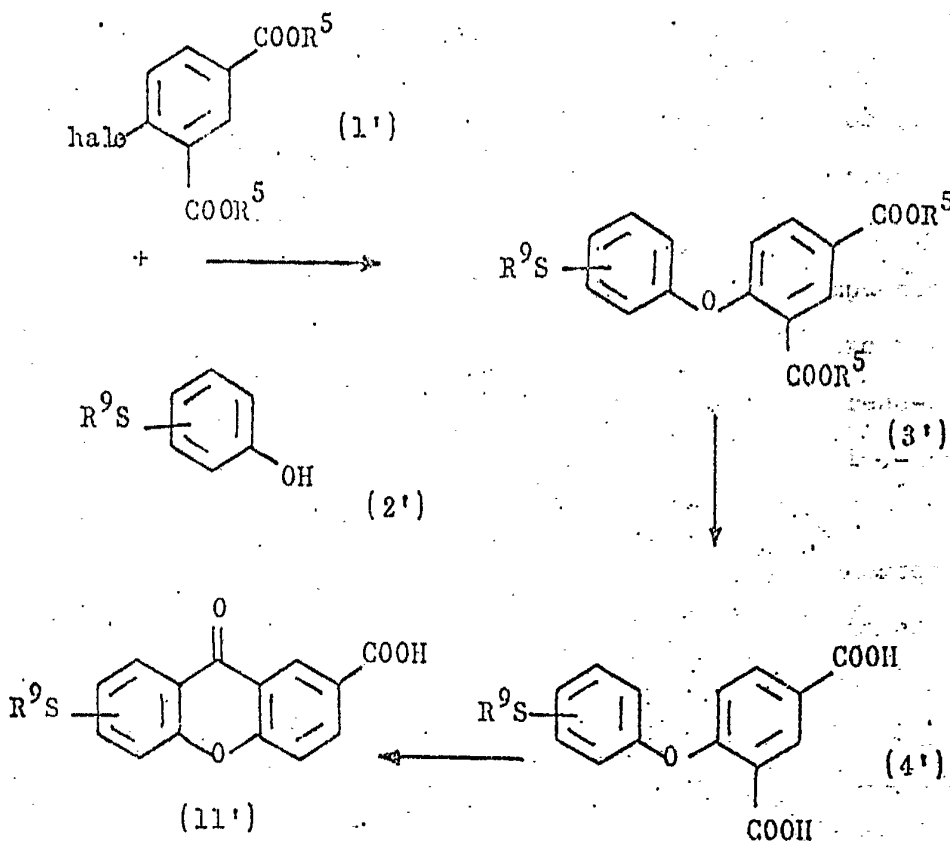
10

15

20

25

30



donde R⁹ es alquilo inferior.

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior (B), los alquiltiofenoles (2') que corresponden de otra forma a los compuestos (2), se condensan con el compuesto (1'), como se describió más arriba, para dar el alquiltiocompuesto (3'). Este compuesto se trata entonces como se ilustró y describió anteriormente al referirnos al esquema de reacción A, para dar el diácido (4') y el ácido (alquiltio)-xantona-2-carboxílico (11').

Otro método para la preparación de los compuestos 5- y 7-hidroxi-, y alcoxi(inferior) intermedios (5) de esta invención es el siguiente:

404787 12

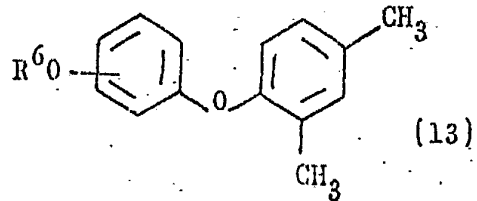
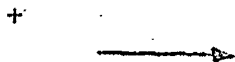


ESQUEMA DE REACCION C

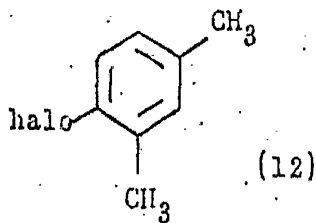
1



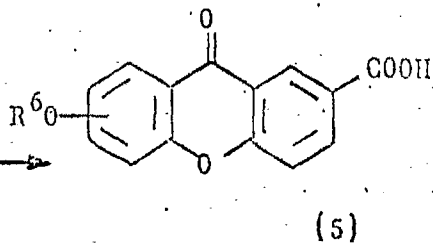
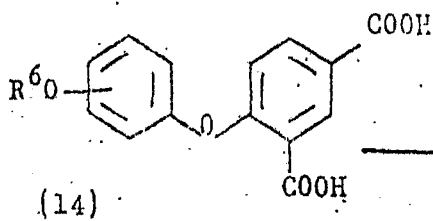
5



10



15



donde R⁶ y halo son los definidos anteriormente.

20

Refiriéndonos al esquema de reacción C, un fenol apropiado (2) se trata con 1,3-dimetil-4-halo(preferiblemente yodo)-benceno (12), como se describió anteriormente para preparar el 1,3-dimetil-4--feniloxibenceno (13). Este compuesto se oxida después, por ejemplo con permanganato potásico en terc-butanol acuoso para dar el 1,3-dicarboxi-4-feniloxibenceno (14). Este compuesto se cicla después, como se describió más arriba, para dar el ácido xantona-2-carboxílico correspondiente (5), el cual puede tratarse como se describió antes, para preparar los compuestos de la presente invención.

25

30

Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos

404787



1 presentes se preparan como se describió anteriormente -
(v.g., 5 → 6).

Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos -
presentes se preparan por tratamiento de los ácidos con clo-
5 ruo de tionilo seguido de tratamiento con amoniaco anhidro
o con una alquil(inferior)amina o dialquil(inferior)amina.

Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se
preparan tratando los correspondientes ácidos con una base
farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas deri-
10 vadas de tales bases farmacéuticamente aceptables son las
de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales
ferrosas, férricas, sales de zinc, sales manganosas, de alu-
minio, sales mangánicas, sales de trimetilamina, trietilami-
na, tripropilamina, β -(dimetilamino) etanol, trietanolami-
15 na, β -(dietilamino) etanol, arginina, lisina, histidina, N-
etilpiperidina, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina,
glucosamina, metil glucamina, teobromina, purinas, piper-
zina, piperidina, resinas de poliamina, cafeína y procaína.
La reacción se efectúa en una solución acuosa, sola o en -
20 combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con
agua, a una temperatura aproximadamente de 0°C a 100°C, pre-
feriblemente a la temperatura ambiente. Los disolventes orga-
nicos inertes miscibles con agua, típicos, son metanol, eta-
nol, isopropanol, butanol, acetona, dioxano o tetrahidrofu-
25 rano. Cuando se preparan sales de metales divalentes, ta-
les como sales de calcio o magnesio de los ácidos, el ácido
libre de partida se trata con aproximadamente medio equiva-
lente molar de una base farmacéuticamente aceptable. Cuando
se preparan las sales de aluminio se emplea aproximadamente
30 un tercio de equivalente molar de la base farmacéuticamen-



404787

1 te aceptable.

En la realización preferida de la presente invención, las sales de calcio y sales de magnesio se preparan tratando las correspondientes sales de sodio o potasio de los ácidos con por lo menos medio equivalente molar de cloruro de calcio o cloruro de magnesio, respectivamente, en una solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de 20°C a 100°C, aproximadamente.

10 En la realización preferida de la presente invención, las sales de aluminio se preparan tratando los ácidos con por lo menos un tercio de equivalente molar de un alcóxido de aluminio, tal como trióxido de aluminio, triproóxido de aluminio, etc., en un disolvente hidrocarbonado, como benceno, xileno, ciclohexano, etc., a una temperatura de 20°C a 115°C aproximadamente.

15 En la presente memoria y reivindicaciones, por el término "alquilo inferior", se entiende un grupo alquilo inferior conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono incluyendo grupos de cadena lineal y ramificada y grupos alquilo cíclicos, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo, terc-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Por el término "alcoxi inferior" se entiende un grupo "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el definido anteriormente.

25 Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables", se indica, respectivamente, un éster de "alquilo inferior", siendo alquilo inferior el definido anteriormente, una amida no sustituida monoal-

30

12



404787

1 quil(inferior)amida o dialquil(inferior)amida, siendo "al-
quilo inferior" el definido anteriormente.

5 La nomenclatura aquí utilizada está de acuerdo con
Chemical Abstracts 56 Indice de Materias (1.962, Enero-Ju
nio).

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

EJEMPLO 1.

10 Una mezcla de 4,188 g. de 1,3-dicarbometoxi-4-bro-
mobenceno, 2,85 g. de p-metoxifenol y 1,32 g. de óxido cu-
proso en 20 ml. de dimetilacetamida se calienta a 160°C y
se mantiene a esta temperatura con agitación y bajo atmósfe-
ra de nitrógeno. Cuando la cromatografía en placa delgada
15 indica que la reacción es substancialmente completa, la mez-
cla reaccionante se diluye con agua y extrae con éter dietí-
lico-cloruro de metileno (3:1). Los extractos se cromatogra-
fían en 150 g. de alúmina y las fracciones uniformes se com-
binan para dar 1,3-dicarbometoxi-4-(p-metoxifeniloxi)bence-
no.

20 Se combinan 3 g. de 1,3-dicarbometoxi-4-(p-metoxi-
feniloxi) benceno con 150 ml. de hidróxido potásico al 5%
en metanol. La mezcla resultante se calienta a reflujo duran-
te 1 hora, después de este tiempo se acidula, enfría y fil-
tra para dar 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxifeniloxi)benceno.

25 Dos gramos de 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxifeniloxi)
benceno en 20 ml. de ácido sulfúrico concentrado se agitan
a 80°C durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla -
reaccionante se vierte en 200 ml. de agua de hielo y la mez-
cla resultante se calienta en un baño de vapor durante 15
30 minutos. La mezcla se enfría y filtra, lavándose el precipi-

404787



1 tado con agua y después se recristaliza en ácido acético para dar el ácido 7-metoxixantona-2-carboxílico.

5 El procedimiento anterior puede practicarse usando otro compuesto 1,3-dicarboalcoxi-(inferior)-4-halo de -
partida, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro-(o yodo) bence-
no, 1,3-dicarboetoxi-4-fluorbenceno, 1,3-dicarboetoxi-4-
bromobenceno, etc., con resultados similares. Asimismo el
procedimiento anterior se puede practicar usando otro 4-al-
coxi(inferior)fenol de partida para preparar los correspon-
10 dientes ácidos 7-alcoxi(inferior) xantona-2-carboxílicos, v.
g., ácido 7-etoxixantona-2-carboxílico, ácido 7-n-propoxi-
xantona-2-carboxílico, ácido 7-isopropoxixantona-2-carboxí-
lico, ácido 7-n-butoxixantona-2-carboxílico, ácido 7-isobu-
toxixantona-2-carboxílico, ácido 7-sec-butoxixantona-2-car-
15 boxílico, ácido 7-terc-butoxixantona-2-carboxílico, áido 7-
n-pentiloxixantona-2-carboxílico y ácido 7-ciclopentiloxi-
xantona-2-carboxílico.

Asimismo se preparan los correspondientes compues-
tos C-5 sustituidos, v.g., ácido 5-metoxixantona-2-carboxí-
20 lico, ácido 5-etoxixantona-2-carboxílico, ácido 5-n-propoxi-
xantona-2-carboxílico, etc.

El procedimiento anterior se puede practicar tam-
bién usando los correspondientes 4-alquiltio(inferior)-feno-
les como materias primas para preparar los correspondientes
25 compuestos sustituidos en C-5 y C-7 con un grupo alquil(in-
ferior)tio, v.g., ácido 7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico,
ácido 5-(metiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-(etiltio)-
xantona-2-carboxílico, ácido 5-(etiltio)-xantona-2-carboxí-
lico, ácido 7-(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido -
30 5-(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-(isopropil-

404787



1 tio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-(isopropiltio)-xantona-
2-carboxílico, ácido 7-(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico,
ácido 7-(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-(n-bu-
5 tiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-(isobutiltio)-xanto-
na-2-carboxílico, ácido 5-(isobutiltio)-xantona-2-carboxíli-
co, ácido 7-(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-
(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-(terc-butil-
tio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-(terc-butiltio)-xantona-
2-carboxílico, ácido 7-(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico,
10 ácido 5-(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-(ciclo-
pentiltio)-xantona-2-carboxílico, y ácido 5-(ciclopentiltio)-
xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 2.

15 Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 usando co-
mo compuestos de partida o-hidroxifenol y p-hidroxifenol pa-
ra preparar respectivamente el ácido 5-hidroxixantona-2-car-
boxílico y el ácido 7-hidroxixantona-2-carboxílico.

20 Alternativamente, los compuestos hidroxilados pue-
den prepararse a partir de los compuestos alcoxi-inferiores
del Ejemplo 1 de acuerdo con el procedimiento representati-
vo siguiente.

EJEMPLO 3.

25 Una mezcla de 11 g. de ácido 7-metoxixantona-2-car-
boxílico en 100 ml. de yoduro de hidrógeno concentrado acuo-
so y 100 ml. de ácido acético se calienta a reflujo durante
4 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfría, diluye
con agua y filtra. El precipitado se lava y seca para dar el
ácido 7-hidroxixantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 4.

30 Una mezcla de 4 g. de ácido 7-hidroxixantona-2-car

12



404787

1 boxílico, 10 g. de yoduro de metilo y 10 g. de carbonato -
de litio en 50 ml. de dimetilformamida se agita a la tempera-
tura ambiente durante un periodo de 16 horas. Después de -
este tiempo la mezcla reaccionante se vierte en ácido clor-
5 hídrico diluido y hielo y la mezcla resultante se extrae -
con acetato de etilo. Los extractos se filtran a través de
alúmina para dar 7-hidroxixantona-2-carboxilato de metilo
que puede recristalizarse en metanol.

EJEMPLO 5.

10 A una solución de 6,2 g. de 7-hidroxixantona-2-car-
boxilato de metilo en 100 ml. de dimetilformamida se agrega
1 g. de hidruro sódico. La mezcla se agita durante 10 minu-
tos a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agrega 1
g. de hidruro de sodio. La mezcla se agita durante 10 minu-
15 tos a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregan -
entonces 3 g. de cloruro de dimetiltiocarbamoilo y la mez-
cla resultante se agita a 70°C durante 6 horas y después
a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se
vierte después en 200 ml. de agua conteniendo 1 ml. de áci-
do acético, la mezcla resultante se filtra y el sólido se
20 seca para dar 7-dimetiltiocarbamoiloxixantona-2-carboxilato
de metilo.

Una mezcla de 8 g. de 7-dimetiltiocarbamoiloxixan-
tona-2-carboxilato de metilo y 150 ml. de sulfolano, se agi-
25 ta a 230°C bajo nitrógeno. Después de 6 horas bajo estas -
condiciones, la cromatografía en placa delgada indica la
ausencia de material de partida. La mezcla se enfría a 80°C
y se agregan lentamente 150 ml. de agua caliente. Después
la mezcla se enfría y el sólido filtrado se lava con agua y
30 seca para dar 7-(dimetilcarbamoiltio)-xantona-2-carboxilato



404787

1 de metilo.

Una mezcla de 7.5 g. de 7-(dimetilcarbamoilitio)--
xantona-2-carboxilato de metilo, 10 g. de hidróxido potási
co y 250 ml. de etanol acuoso al 80%, se calienta a reflujo
5 durante 1 hora. Después de este tiempo, se agregan 250 ml.
de agua y la mezcla se trata con carbón, se filtra y acidu
la. El producto se filtra y seca para dar el ácido 7-mer
captioxantona-2-carboxílico.

Se prepara en forma semejante el ácido 5-mercpto
10 xantona-2-carboxílico a partir del 5-hidroxixantona-2-carbo
xilato de metilo.

EJEMPLO 6.

Una mezcla de 3 g. de ácido 7-mercptioxantona-2-
carboxílico en 150 ml. de dimetilformamida, 5 ml. de yoduro
de metilo y 5 ml. de carbonato potásico se agita durante 16
15 hora a 60°C. Después la mezcla se vierte en ácido clorhídri
co diluido y la mezcla resultante se extrae con acetato de
etilo. Los extractos se cromatografían sobre alúmina usando
cloruro de metileno para dar 7-(metiltio)-xantona-2-carboxi
20 lato de metilo, el cual puede recristalizarse en cloruro de
metileno-metanol.

Una mezcla de 580 mg. de 7-(metiltio)-xantona-2-
carboxilato de metilo, 30 ml. de etanol, 5 ml. de una solu
ción saturada de carbonato sódico y 5 ml. de agua, se calien
25 ta a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfría después se
acidula y el precipitado se filtra para dar el ácido 7-(me
tiltio)-xantona-2-carboxílico(es decir, ácido 7-tiometoxi
xantona-2-carboxílico), igual al que se preparó en el méto
do alternativo descrito en el Ejemplo 1.

30 Una mezcla de 0,8 g. de ácido 7-mercptioxantona-2-



404787

12 JUL 1972

- 1 carboxílico, 2 ml. de 2-bromopropano y un exceso de carbonato potásico en 50 ml. de dimetilformamida, se agita durante 24 horas a 75°C. Se agregan ácido clorhídrico diluido y etanol y el sólido se filtra y lava. El sólido se saponifica con carbonato sódico en metanol acuoso (30 minutos a reflujo). La solución alcalina se diluye con agua, se trata con carbón, se filtra y acidula para dar el ácido 7-(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico, el cual puede recristalizarse en tetrahidrofurano-acetato de etilo.
- 5
- 10 En forma similar (y alternativa para el método del Ejemplo 1), se preparan los siguientes compuestos a partir de los compuestos de partida respectivos.
- ácido 5-(metiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 5-(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico.
- 15 ácido 7-(etiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 5-(etiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 7-(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 5-(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 7-(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico.
- 20 ácido 5-(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 7-(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 5-(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 7-(isobutiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 5-(isobutiltio)-xantona-2-carboxílico.
- 25 ácido 7-(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 5-(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 7-(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico.
- ácido 5-(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico.
- 30 ácido 7-(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico, y
- ácido 5-(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico.



404787

1

EJEMPLO 7.

5

Una mezcla de 51.5 g. de 1,3-dimetil-4-yodobenceno (4-yodo-m-xileno), 40 g. de p-metoxifenol y 16 g. de óxido cuproso en 300 ml. de dimetilacetamida se calienta hasta el punto de ebullición y se mantiene a reflujo (190°C) durante 144 horas, con agitación y bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vierte después en agua de hielo, se extrae con éter y los extractos se filtran a través de 500 g. de alúmina en hexano para dar 1,3-dimetil-4-(p-metoxifeniloxi)-benceno.

10

15

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

20

El 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxifeniloxi)-benceno así preparado se cicla entonces como se describió en los Ejemplos 1 u 8 para dar el ácido 7-metoxixantona-2-carboxílico que puede convertirse en el ácido 7-hidroxixantona-2-carboxílico.

25

El procedimiento anterior se puede practicar en forma similar utilizando otros p-alcoxifenoles inferiores o p-alquiltiofenoles inferiores como compuestos de partida, para preparar los correspondientes productos, por ejemplo, ácido 7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-etoxixantona-2-carboxílico, ácido 7-(etiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-n-propoxixantona-2-carboxílico, ácido 7-(n-propiltio)

30



404787

1 -xantona-2-carboxílico, ácido 7-isopropoxixantona-2-carboxí
lico, ácido 7-(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico, etc.,
cada uno de los cuales puede convertirse en el ácido 7-hi-
droxixantona-2-carboxílico.

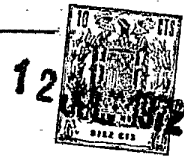
5 EJEMPLO 8.

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

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

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

En forma similar el procedimiento anterior se -
puede practicar usando otros o-alcoxifenoles inferiores u



404787

1 o-alkiltiofenoles inferiores como compuestos de partida -
para preparar los correspondientes productos , por ejemplo
ácido 5-(metiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-etoxixan
5 tona-2-carboxílico, ácido 5-(etiltio)-xantona-2-carboxili-
co, ácido 5-n-propoxixantona-2-carboxílico, ácido 5-(n-pro
piltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-isopropoxixantona-2-
carboxílico, ácido 5-(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico,
etc., cada uno de los cuales puede convertirse en el ácido
5-hidroxixantona-2-carboxílico.

10 EJEMPLO 9.

Una mezcla de 4,5 g. de ácido 7-(metiltio)-xanto-
na-2-carboxílico, 10 g. de yoduro de metilo y 10 g. de car-
bonato de litio en 75 ml. de dimetilformamida se agita a la
temperatura ambiente durante un período de 18 horas. Des-
15 pués de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en áci-
do clorhídrico diluido y hielo y el precipitado resultante
se filtra y lava para dar 7-(metiltio)-xantona-2-carboxila-
to de metilo.

El procedimiento anterior se repite usando otros
20 yoduros de alquilo inferior para preparar sus correspondien-
tes ésteres alquílicos inferiores, v.g. 7-(metiltio)-xanto-
na-2-carboxilato de etilo, 7-(metiltio)-xantona-2-carboxila-
to de n-propilo, 7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de iso-
propilo, 7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de isobutilo, 7-
25 (metiltio)-xantona-2-carboxilato de sec-butilo, 7-(metiltio)-
xantona-2-carboxilato de terc-butilo, 7-(metiltio)-xantona-
2-carboxilato de n-pentilo, etc.

En la misma forma, los otros ácidos xantona-2-car-
boxílicos que contienen substituyentes en las posiciones C-5
30 o C-7, preparados como se describió anteriormente, pueden -



404787

1 convertirse en los correspondientes ésteres de ácido, v.g.,
7-mercaptoxantona-2-carboxilato de etilo; (usando un equi-
valente molar de carbonato de litio), 5-(metiltio)-xantona-
2-carboxilato de etilo, 7-(isopropiltio)-xantona-2-carboxila
5 to de metilo, 5-(isopropiltio)-xantona-2-carboxilato de me
tilo, 7-(isopropiltio)-xantona-2-carboxilato de etilo, 5-
(isopropiltio)-xantona-2-carboxilato de etilo, etc.

EJEMPLO 10.

10 A una solución de 10 g. de ácido 7-(metiltio)-xan
tona-2-carboxílico en 200 ml. de etanol, se agrega la canti
dad teórica de hidróxido sódico disuelto en 200 ml. de eta
nol al 90%. La mezcla de reacción se concentra después a va
cío para dar 7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato sódico.

15 De forma similar se preparan las sales de potasio
y litio. Reemplazando la sal de sodio por una sal de un me
tal apropiado v.g., cloruro de calcio, cloruro de mangane
so, etc., se preparan las otras sales del ácido xantona-2-
carboxílico, v.g. 7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de mag
nesio, 7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de calcio, 7-(me
20 tiltio)-xantona-2-carboxilato de aluminio, 7-(metiltio)-xan
tona-2-carboxilato ferroso, 7-(metiltio)-xantona-2-carboxi
lato de zinc, 7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de mangane
so, 7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato férrico, etc.

25 De forma similar, se preparan las sales de ácido -
xantona-2-carboxílico de otros ácidos xantona-2-carboxíli
cos sustituidos en C-5 o C-7, v.g. 5-mercaptoxantona-2-car
boxilato potásico, 7-(isopropiltio)-xantona-2-carboxilato
sódico, 5-(isopropiltio)-xantona-2-carboxilato sódico, etc.

EJEMPLO 11.

30 A una mezcla de 50 ml. de amoníaco acuoso concen

404787



1 trado en 500 ml. de metanol, se agregan 20 g. de ácido 7-
(etiltio)-xantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agi
ta durante 2 horas y luego se evapora a sequedad para dar -
la sal de amonio del ácido 7-(etiltio)-xantona-2-carboxíli
5 co.

Una solución de 10 g. de ácido 7-(etiltio)-xantona
-2-carboxílico en 50 ml. de cloruro de tionilo se calienta
a reflujo durante una hora. Después, la solución se evapora
a sequedad para dar el correspondiente cloruro de ácido al
10 cual se agrega una solución de amoníaco etérea concentrada.
La solución resultante se evapora para dar la amida del áci
do 7-(etiltio)-xantona-2-carboxílico.

De forma semejante, se pueden preparar las alquil
(inferior)amidas, usando una monoalquilamina o dialquilami
15 na en lugar de amoníaco en los procedimientos anteriores.

Así se preparan, por ejemplo:

amida del ácido 7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico.

N-metilamida del ácido 7-(n-propiltio)-xantona-2-carboxíli
co.

20 N,N-dimetilamida del ácido 5-(metiltio)-xantona-2-carboxíli
co.

N,N-dietilamida del ácido 7-(etiltio)-xantona-2-carboxílico.

N-etilamida del ácido 7-mercaptoxantona-2-carboxílico.

25 N-n-propilamida del ácido 7-(isopropiltio)-xantona-2-carbo-
xilico, etc.

EJEMPLO 12.

A una mezcla de 20 g. de procaína y 500 ml. de
metanol acuoso, se agregan 20 g. de ácido 7-(metiltio)-xan
tona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita a la tem
30 peratura ambiente durante 16 horas. Se evapora después bajo

404787



1 presión reducida para dar la sal de procaína del ácido 7-(
metiltio)-xantona-2-carboxílico.

5 Similarmente se obtienen sus sales de lisina, ca-
feína y arginina. De forma semejante se obtienen, por ejem-
plo, las sales de procaína, lisina, cafeína y arginina de
otros ácidos xantona-2-carboxílicos sustituidos en 5 y 7,
v.g. la sal de procaína del ácido 7-(etiltio)-xantona-2-
carboxílico, la sal de cafeína del ácido 5-(isopropiltio)-
xantona-2-carboxílico, la sal de lisina del ácido 7-mercap-
10 toxantona-2-carboxílico, la sal de procaína del ácido 5-(iso-
propiltio)-xantona-2-carboxílico y la sal de arginina del
ácido 7-(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 13.

15 Los procedimientos siguientes ilustran el método
por el cual se preparan aquí las composiciones farmacéuti-
cas de los compuestos.

20 Se disuelve 0,44 g. de cloruro sódico en 80 ml. de
una solución de fosfato ácido de sodio (9,47 g. por litro
de agua). Se agregan entonces 20 ml. de una solución de
fosfato monosódico (8,00 g. por litro de agua). La solución
resultante que tiene un pH de 7.38, se esteriliza en auto-
clave. Este vehículo se agrega entonces al ácido 7-(metil-
tio)-xantona-2-carboxílico sólido, seco, para dar un prepa-
25 rado adecuado para inyección intravenosa que contiene 2.5
mg. de ácido 7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico por ml. de
composición total.

EJEMPLO 14.

30 El siguiente procedimiento ilustra un procedimien-
to de ensayo para los compuestos de referencia.

Ratas hembras normales (Sprague-Dawley) de 150 a

404787



1 200 g. cada una se sensibilizan pasivamente en forma intra
dérmica por inyección de suero reáginico de rata antialbú-
mina de huevo. Después de 24 horas, cada rata es atacada -
intravenosamente con 1 ml. de azul de Evans al 0.5%, 1 mg.
5 de albúmina de huevo y 0.20 mg. de ácido 7-(metiltio)-xan-
tona-2-carboxílico. Las ratas de control no reciben ácido
7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico. La coloración azul en
la piel se registra de 15 a 25 minutos después. Las ratas
que reciben el ácido 7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico ex-
hiben una inhibición del 100% de la reacción alérgica en-
10 tanto que las ratas de control no presentan inhibición.

El procedimiento anterior se repite utilizando -
ácido 5-(metiltio)-xantona-2-carboxílico, con resultados -
similares. El procedimiento anterior se repite por adminis-
15 tración oral, con resultados similares..

La inhibición de reacciones reagínicas antígeno-
anticuerpo en ratas se considera como representativa de la
inhibición de reacciones reagínicas antígeno-anticuerpo en
humanos, que ocurren durante los episodios alérgicos.

20 Se mide el grado provocado de estado asmático por
cambios en la resistencia al paso del aire en la expiración
en sujetos que han sido atacados por inhalación de antígenos.
Los compuestos presentes se administran bajo la forma
de aerosol, por inhalación, antes del ataque con el antígeno.
25 La prevención de los estados asmáticos por administra-
ción de los compuestos se pone en evidencia por una dismi-
nución en la resistencia al paso del aire y otras mejoras
subjetivas, por ejemplo, la reducción de la tos.

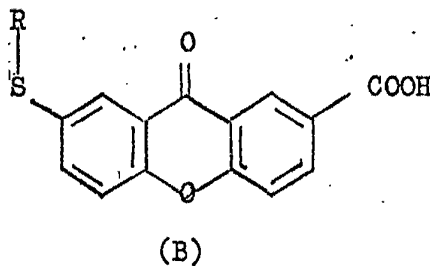
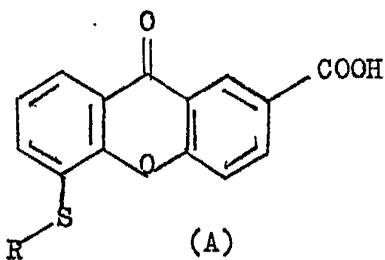
30 En resumen la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

404787



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de ácidos xantona-carboxílicos sustituidos seleccionados entre los representados por las fórmulas:



10 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde R es hidrógeno o alquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en:

15 1) condensar un o- o p-(alquiltio)fenol con un 1,3-dicarboalcoxi-4-halobenceno en presencia de óxido cuproso para dar el correspondiente 1,3-dicarboalcoxi-4-(o- o p-alquiltiofeniloxi)benceno, hidrolizar en medio básico este último para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(o- o p-alquiltiofeniloxi)benceno y ciclar este último para dar el correspondiente ácido 5- o 7-(alquiltio)xantona-2-carboxíli

20 co; o

25 2) condensar un fenol o- o p-sustituído, donde el sustituyente es hidroxí o alcoxi inferior, con un 1,3-dicarboalcoxi-4-halobenceno en presencia de óxido cuproso para dar el correspondiente 1,3-dicarboalcoxi-4-(feniloxi o- o p-sus

30 tituído)benceno, hidrolizar en medio básico este último para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(feniloxi o- o p-sus

tituído)benceno y ciclar este último para dar el correspondiente ácido xantona-2-carboxílico 5- o 7-sustituído; o

3) condensar un fenol o- o p-sustituído, donde el sustituyente es hidroxí o alcoxi inferior, con un 1,3-di



404787

1 metil-4-halobenceno para dar el correspondiente 1,3-dimetil-
4-(feniloxi o- o p-sustituído)benceno, oxidar este último
para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(feniloxi o- o
5 p-sustituído)benceno y ciclar este último para dar el corres-
pondiente ácido xantona-2-carboxílico 5- o 7-sustituído; y
4) convertir cualquier ácido 5- o 7-alcoxi(in-
ferior)xantona-2-carboxílico de las etapas 2) y 3) en el co-
rrespondiente compuesto 5- o 7-hidroxi; y
5) convertir cualquier ácido 5- o 7-hidroxixan-
10 tona-2-carboxílico de las etapas 2), 3) y 4) en sus éster al-
quílico inferior;y
6) tratar un éster de ácido 5- o 7-hidroxixan-
tona-2-carboxílico de la etapa 5) con un cloruro de dialquil-
tiocarbomóilo en presencia de una base, transponer el produc-
15 to obtenido e hidrolizar en medio básico el producto trans-
puesto para dar los correspondientes ácidos 5- o 7-mercapto
xantona-2-carboxílicos; y
7) opcionalmente tratar el producto de la eta-
pa 6) con un haluro de alquilo en presencia de una base, se-
20 guido opcionalmente de hidrólisis; y
8) opcionalmente convertir un producto de las
etapas 1) y 6) en sus correspondientes ésteres, amidas y sa-
les no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.
2. Se reivindica por último como objeto so-
25 bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUES-
TOS DE ACIDOS XANTONA-CARBOXILICOS SUSTITUIDOS.

