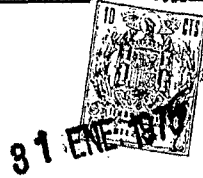


F. e. 10-3-75



Int. No. CO7D/AGIK

404788

**404788**

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION.

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panamá.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE NUEVOS DERIVADOS DE ACIDOS XANTONA-  
CARBOXILICOS SUBSTITUIDOS.

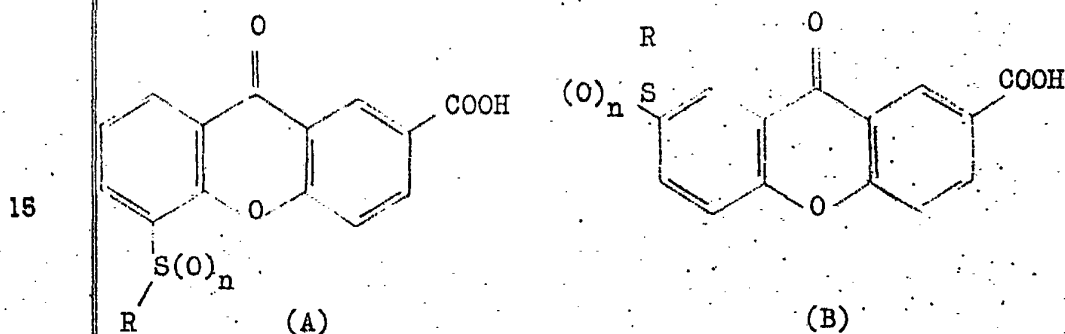
Prioridad: Patente estadounidense n.º 174.261 del 23.8.71

404788



1 La presente invención está dirigida a un método  
para preparar nuevos derivados de ácidos xantona-carboxíli-  
cos sustituidos, a composiciones que los contienen y a los  
métodos que utilizan estos compuestos como ingrediente esen-  
5 cial en el tratamiento de síntomas asociados con manifesta-  
ciones alérgicas, por ejemplo, padecimientos asmáticos.

En un primer aspecto, la presente invención se  
refiere a los nuevos derivados de ácidos xantona-2-carbo-  
xílicos sustituidos en C-5 y C-7 seleccionados entre los  
10 representados por las fórmulas siguientes:



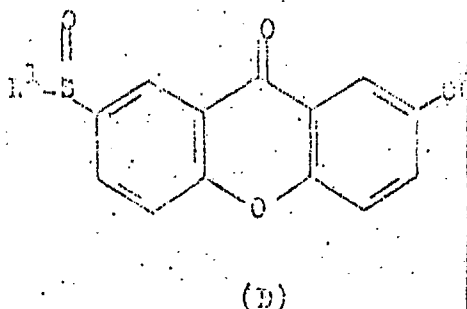
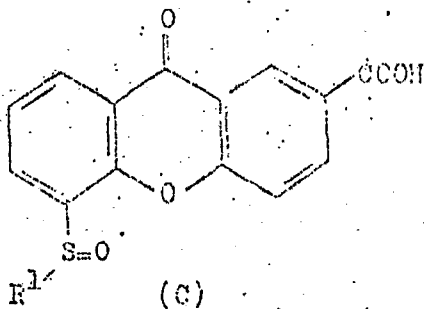
20 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamen-  
te aceptables; donde n es el número 1 o 2; R es alquilo in-  
ferior cuando n es 1; y R es alquilo inferior, hidroxilo, ami-  
no, monoalquil (inferior) amino o dialquil (inferior) amino  
cuando n es 2.

25 Includos así dentro del campo de la presente -  
invención están: 1) los derivados de ácidos xantona-2-carbo-  
xílicos sustituidos en C-5 y C-7 con un alquilo (inferior)  
sulfonilo de las fórmulas siguientes:

404788

12-31-97

1

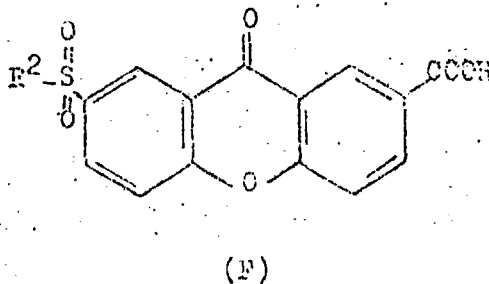
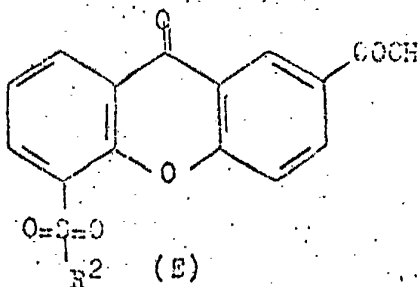


5

10

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamen-  
 te aceptables; donde cada grupo  $R^1$  es alquilo inferior; 2) los derivados de ácidos xantona-2-carboxílicos substituídos en C-5 y C-7 con un alquil (inferior) sulfonilo de las fórmulas siguientes:

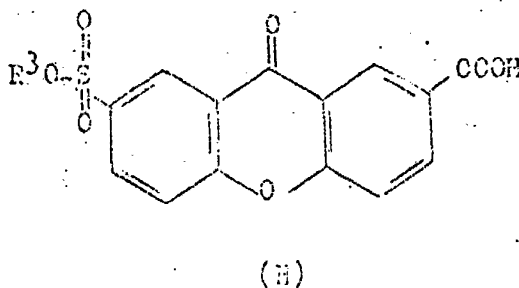
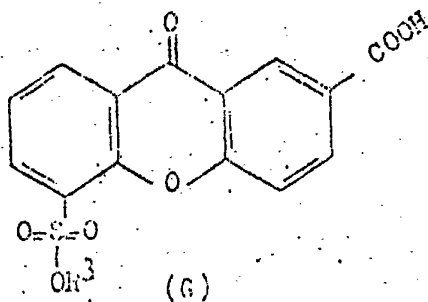
15



20

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamen-  
 te aceptables; donde cada grupo  $R^2$  es alquilo inferior; 3) los derivados de ácidos xantona-2-carboxílicos substituídos en C-5 y C-7 con un grupo sulfo de las fórmulas siguientes:

25

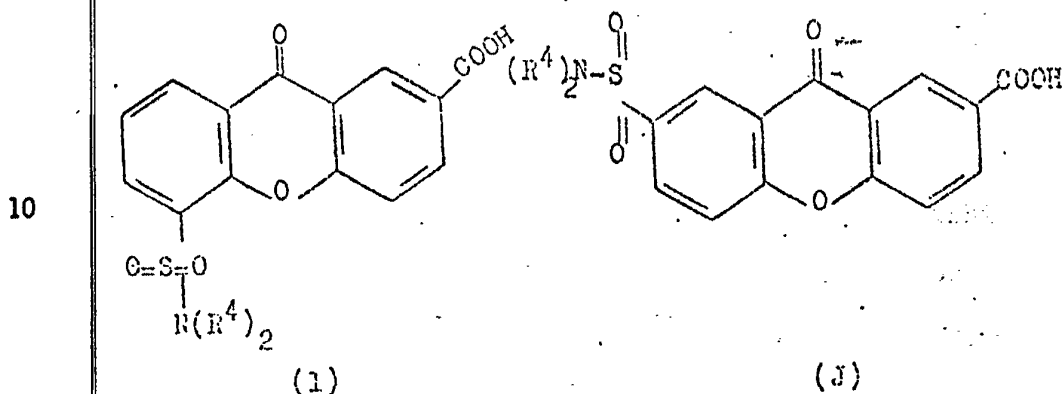


30

404788



1 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente  
aceptables; donde cada grupo  $R^3$  es hidrógeno; y 4) los deri  
vados de ácidos xantona-2-carboxílicos substituídos en C-5  
y C-7 con un grupo sulfamoilo, N-mono-alquil (inferior) sul  
5 famoilo y N,N-di-alquil (inferior) sulfamoil de las fórmu  
las siguientes:



15 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamen  
te aceptables; donde cada grupo  $R^4$  es hidrógeno o alquilo  
inferior.

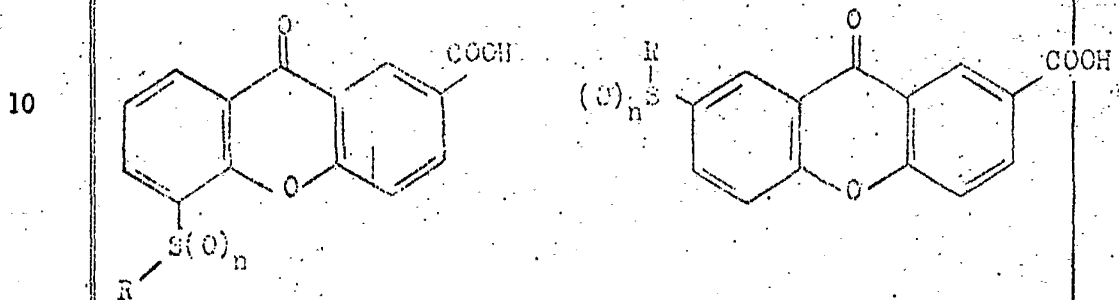
En un segundo aspecto, la presente invención es  
tá dirigida hacia un método útil para aliviar los síntomas  
asociados con manifestaciones alérgicas tales como las pro  
20 ducidas por reacciones alérgicas antígeno-anticuerpo. Por  
lo tanto, el método sirve, en el alivio de estos síntomas,  
para inhibir los efectos de la reacción alérgica cuando los  
compuestos se administran en una cantidad efectiva. Aunque  
no deseamos quedar limitados por ningún mecanismo de acción  
25 teórico, se supone que el método citado opera por inhibición  
de la liberación y/o acción de los productos tóxicos, v.g.,  
histamina, 5-hidroxitriptamina, substancia de liberación -  
lenta (SRS-A) y otras, las cuales son producidas como resul  
tado de una combinación del anticuerpo y antígeno específi  
cos (reacción alérgica). Estas propiedades hacen a los com  
30

404788



1        puestos objeto del invento, particularmente útiles en el  
         tratamiento de varios padecimientos alérgicos.

         Así este aspecto de la presente invención se re-  
fiere a un método útil para inhibir los efectos de la reac-  
5        ción alérgica que comprende la administración de una canti-  
         dad efectiva de un compuesto seleccionado entre los repre-  
         sentados por las fórmulas siguientes:



15        y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamen-  
         te aceptables; donde n es el número 0 o 1; R es alquilo in-  
         ferior cuando n es 1 y R es alquilo inferior, hidroxil, ami-  
         no, monoalquil (inferior) amino o dialquil (inferior) amino  
         cuando n es 2; o una composición no tóxica, farmacéuticamen-  
20        te aceptable que incorpore dichos ácidos, ésteres, amidas o  
         sales como un ingrediente esencial.

         Los compuestos de la presente invención son tam-  
         bién relajantes de músculos lisos, v.g., dilatadores bron-  
         quiales y son, por lo tanto, útiles en el tratamiento de pa-  
25        decimientos en los que pueden estar indicados tales agentes  
         como por ejemplo, en el tratamiento de la broncoconstric-  
         ción. Los compuestos de la presente invención son también  
         vasodilatadores y por lo tanto útiles en el tratamiento de  
         padecimientos en los que pueden estar indicados dichos agen-  
30        tes, como por ejemplo en trastornos renales y cardíacos.

404788

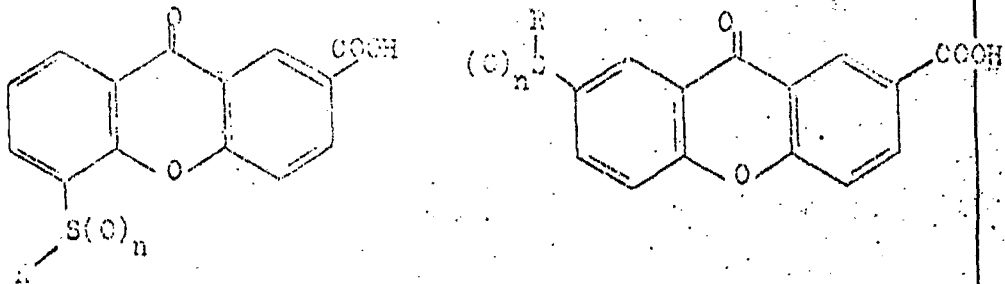


12 JUL 1972

1

La presente invención, en un tercer aspecto, es  
tá dirigida a composiciones farmacéuticas útiles para inhi  
bir los efectos de la reacción alérgica, que comprenden -  
una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre -  
los representados por las fórmulas siguientes:

5



10

y sus ésteres, amidas y sales farmacéuticamente aceptables;  
donde n es el número 0 o 1; R es alquilo inferior cuando n  
es 1; y R es alquilo inferior, hidroxil, amino, monoalquil  
(inferior) amino o dialquil (inferior) amino, cuando n es -  
15 (inferior) amino o dialquil (inferior) amino, cuando n es -  
2; en mezcla con un vehículo no tóxico y farmacéuticamente  
aceptable.

15

Al practicar el método de la presente invención,  
una cantidad efectiva de un compuesto de los aquí descritos  
o sus composiciones farmacéuticas, como se definieron ante-  
riormente, se administra vía cualquiera de los métodos usua  
les y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solo o en  
combinación con otro compuesto o compuestos de esta inven-  
ción u otros agentes farmacéuticos, tales como antibióticos,  
agentes hormonales, etc. Estos compuestos o composiciones -  
se pueden de este modo administrar por vía oral tópica, parente-  
ral o por inhalación y en forma de dosis sólidas, líquidas  
o gaseosas, incluyendo tabletas, suspensiones y aerosoles -  
como se expondrá después con más detalle. La administración  
se puede efectuar en una sola dosis con terapia continua o

20

25

30

404788



1 en una sola dosis con terapia libre. En las realizaciones  
preferidas, el método de la presente invención se practica  
cuando el alivio de síntomas es específicamente requerido  
o tal vez inminente; sin embargo, el método presente se -  
5 practica también con gran utilidad como tratamiento conti-  
nuo o profiláctico.

En vista de lo anterior, así como en considera-  
ción al grado o gravedad del padecimiento que está siendo  
tratado, edad del individuo, etc., todos ellos factores de  
10 terminables por experimentación rutinaria por un experto  
en la técnica, la dosis efectiva de acuerdo con esto puede  
variar dentro de un amplio intervalo. Generalmente, una -  
cantidad efectiva puede fluctuar entre aproximadamente -  
0.005 y 100 mg. por Kg. de peso corporal por día y de pre-  
15 ferencia alrededor de 0.01 a 100 mg. por Kg. de peso corpo-  
ral por día. En otros términos, una cantidad efectiva de -  
acuerdo con esto varía generalmente entre 0.5 y 7000 mg. -  
por día por individuo, aproximadamente.

Los vehículos farmacéuticos útiles para las pre-  
20 paraciones aquí descritas, pueden ser sólidos, líquidos o  
gaseosos. Así, las composiciones pueden adoptar la forma de  
tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, preparados de efecto  
prolongado, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles  
y similares. Los vehículos pueden seleccionarse entre los -  
25 diversos aceites incluyendo los de petróleo de origen ani-  
mal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuet,  
aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los  
vehículos líquidos preferidos son: agua, solución salina,  
dextrosa acuosa y glicoles, especialmente para soluciones  
30 inyectables. Excipientes farmacéuticos adecuados son el al-

POOR  
QUALITY

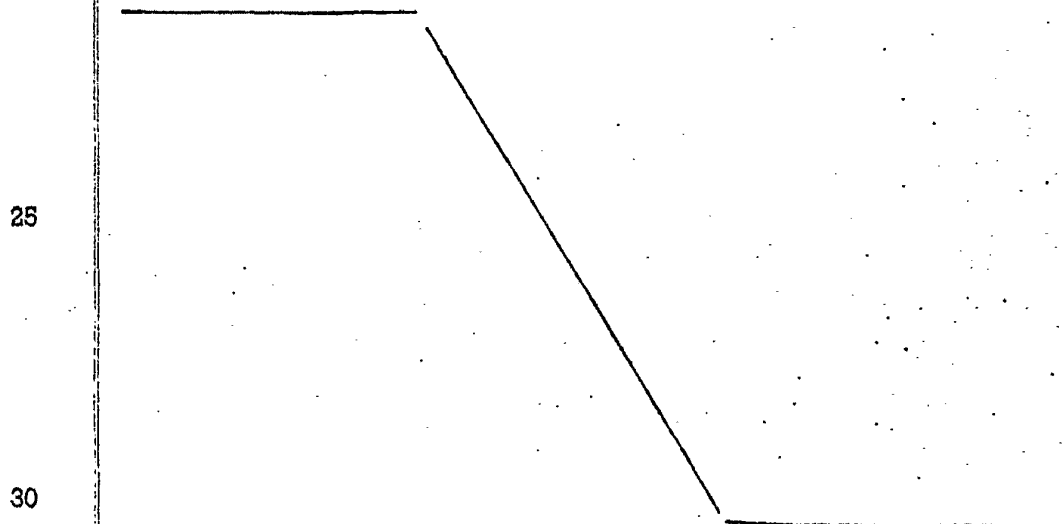


404788

1 midón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelati-  
na, malta, harina, arroz, carbonato cálcico, gel de sílice,  
estearato magnésico, estearato sódico, monoestearato de gli-  
5 cerilo, cloruro sódico, leche descremada, desecada, glice-  
rol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Los vehícu-  
los farmacéuticos adecuados y sus formulaciones, están des-  
critos en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" por E.W. Mar-  
tin. Estas composiciones contendrán, en cualquier caso, una  
10 cantidad efectiva del compuesto activo junto con una canti-  
dad adecuada del vehículo a fin de preparar la forma de do-  
sificación apropiada para la administración correcta al pa-  
ciente.

Los compuestos de la presente invención presen-  
tan actividad como inhibidores de los efectos de la reac- -  
15 ción alérgica como se determinó por pruebas indicativas de  
dicha actividad que implican anafilaxia cutánea pasiva, que  
es descrita substancialmente, por ejemplo, por J. Goose y  
Colaboradores, Immunology, 16, 749 (1969).

Los compuestos de la presente invención pueden  
20 prepararse de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

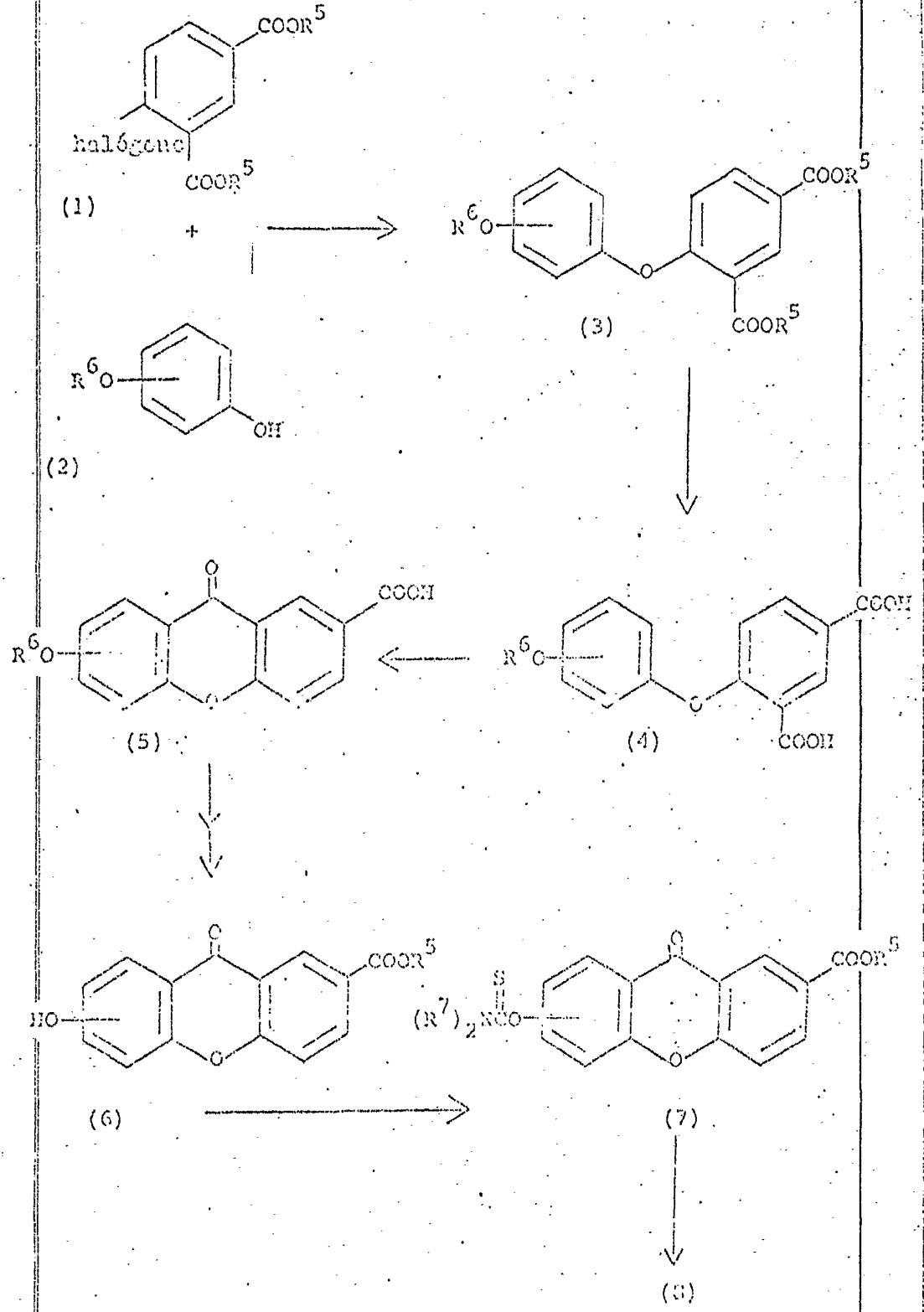




404788

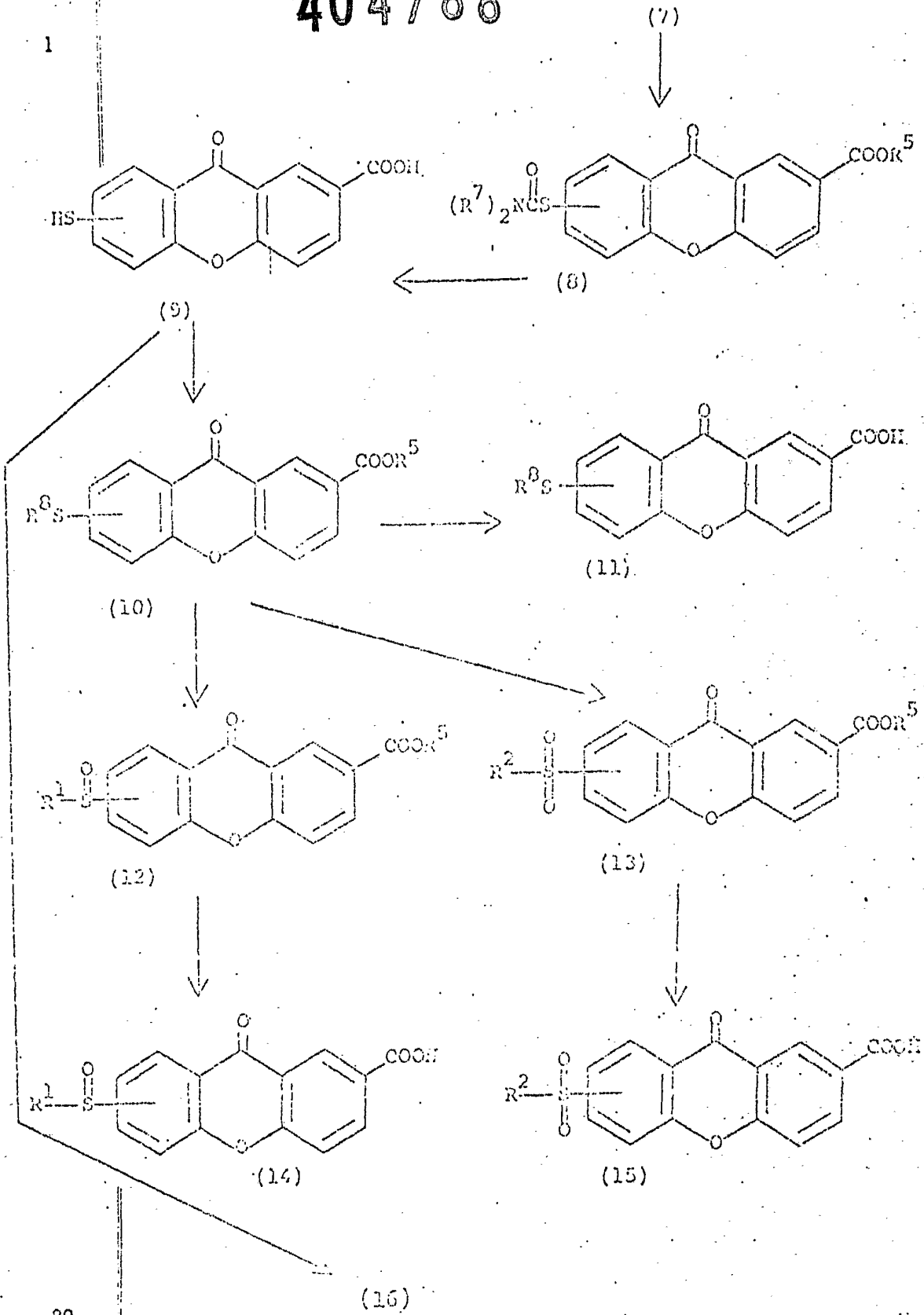
Esquema de reacción A

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



12 11 1972  
U.S. PATENT OFFICE  
WASHINGTON, D.C. 20540

404788

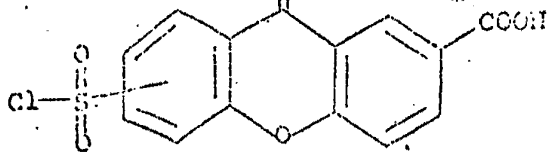




(9)

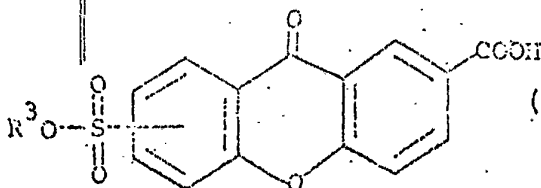
404788

1

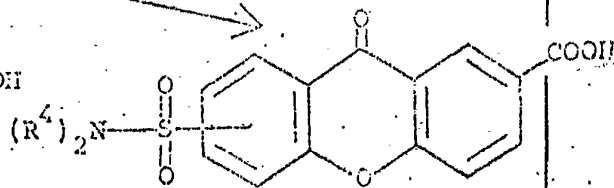


(16)

5



(17)



(18)

10

donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son los definidos anteriormente, cada uno de los grupos  $R^5$ ,  $R^7$  y  $R^8$  es alquilo inferior siendo preferentemente  $R^5$  y  $R^7$  metilo;  $R^6$  es hidrógeno o alquilo inferior y halo es bromo, cloro, flúor o yodo, de preferencia bromo.

15

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

20

25

La reacción se efectúa de preferencia en un medio de reacción orgánico inerte, tal como los enumerados anteriormente, o mezclas apropiadas de uno o más de dichos medios. La reacción se efectúa además a temperaturas que fluctúan entre aproximadamente 80° y 220° C, de preferencia alrededor de 120° a 200° C y durante un período de

30



12

404788

1 tiempo suficiente para completar la reacción, comprendido entre 2 y 24 horas aproximadamente.

5 La reacción consume los reactivos sobre la base de una mol del fenol substituído por mol del dicarboxi (inferior)halobenceno por medio mol de óxido cuproso. Sin embargo, las cantidades de los reactivos que se emplean no son críticas, obteniéndose algo del producto, compuesto (3) deseado, cuando se emplea cualquiera de sus proporciones. En las realizaciones preferidas, la reacción se efectúa por reacción de alrededor de 1 a 3 moles del compuesto  
10 fenólico substituído con 1 a 1.2 moles aproximadamente del dicarboxi (inferior)halobenceno en presencia de aproximadamente 0.5 a 0.6 moles del óxido cuproso. El medio de reacción orgánico inerte, si se emplea, se usa en cantidades  
15 disolventes.

Después, el compuesto (3) preparado se hidroliza con una base para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4- (feniloxi o- ó p-substituído)-benceno (4). Las condiciones para la hidrólisis básica pueden ser cualquiera de las empleadas convencionalmente en la técnica. Generalmente, la  
20 reacción de hidrólisis se efectúa usando un hidróxido de metal alcalino a una temperatura de 50° a 90° C aproximadamente y durante un período de tiempo suficiente para completar la reacción, que oscila entre alrededor de 15 y 60  
25 minutos, preferentemente en presencia de un medio de reacción orgánico inerte como los empleados normalmente en reacciones químicas orgánicas de este tipo, v.g. soluciones alcalinicas acuosas. Aunque se requieren dos moles de base por mol del compuesto (3), las cantidades empleadas no son  
30 críticas para producir la hidrólisis deseada. Preferentemen

404788

12 JUL 1957



1 te se emplean de 3 a 5 moles aproximadamente de base por -  
mol de compuesto (3) y el medio de reacción, si se emplea,  
se usa en cantidades de disolvente.

5 El compuesto diácido (4) así preparado es cicla-  
do después con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, -  
ácido sulfúrico, fluoruro de hidrógeno o, preferentemente,  
ácido polifosfórico (PPA) para dar el correspondiente com-  
puesto (5) ácido xantona-2-carboxílico 5- 6 7-substituído.  
10 La reacción se efectúa de preferencia, pero opcionalmente,  
en un medio de reacción orgánico inerte incluyendo los emplea  
dos habitualmente en reacciones químicas-orgánicas, tales -  
como dimetilsulfóxido, sulfolano, benceno, tolueno, etc. La  
reacción se lleva a cabo además a temperaturas que oscilan  
entre 60° y 180° C aproximadamente y durante un período de  
15 tiempo suficiente para completar la reacción comprendido en  
tre alrededor de 15 y 90 minutos.

Aunque la reacción consume los reactivos sobre -  
la base de una mol de compuesto (4) por mol de reactivo de  
ciclación, la reacción se puede lograr usando cualquier pro  
20 porción de reactivos. En las realizaciones preferidas, sin  
embargo, la reacción se efectúa usando de 20 a 50 moles -  
aproximadamente del reactivo de ciclación por mol de com--  
puesto de partida (4).

25 Los compuestos del ácido 5- y 7-alcoxi(inferior)-  
xantona-2-carboxílico (5; R<sup>6</sup> = alquilo inferior) así prepa-  
rados se convierten en los respectivos 5- y 7-hidroxi com-  
puestos (5; R<sup>6</sup> = hidrógeno) por tratamiento con ácido brom-  
hídrico o yodhídrico y ácido acético. La reacción se efec-  
túa a una temperatura de 100° a 160° aproximadamente. Los -  
30 compuestos 5- y 7-hidroxi-ácidos así preparados se esteri-



404788

12

1        fican después ( $R^5$ ) para dar los compuestos (6). Esta reac-  
ción se efectúa con diazoalcano estéreo tal como diazometano y diazoetano o con el yoduro de alquilo inferior deseado en presencia de carbonato de litio a la temperatura ambiente o con el alcohol inferior deseado en presencia de trazas de ácido sulfúrico a la temperatura de reflujo.

5  
10        Los ésteres de hidroxí ácidos (6) se tratan después con un cloruro de dialquiltiocarbamoilo tal como cloruro de dimiltiocarbamoilo en presencia de una base, como un hidruro de metal alcalino y en un medio de reacción orgánico líquido, preferentemente una amida orgánica como las enumeradas anteriormente al referirnos a la reacción - (1+2  $\rightarrow$  3) para dar los productos (7). La reacción se lleva a cabo a temperaturas que oscilan entre 20° y 100° C -  
15        aproximadamente de preferencia alrededor de 60° a 80° C y durante un período de tiempo suficiente para completar la reacción comprendido entre aproximadamente 1 a 6 horas. En las realizaciones preferidas, la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar de 1.1 a 1.5 moles aproximadamente de  
20        cloruro de dialquiltiocarbamoilo por mol de compuesto (6).

25        Los compuestos (7) se transponen después por reacción a una temperatura de 200 a 250° C aproximadamente, de preferencia de 220° a 230° C aproximadamente y durante un período de tiempo que varía entre 1 y 8 horas aproximadamente y en presencia de un medio orgánico tal como sulfolano, nitrobenceno, trietilenglicol, etc.; el cual se emplea de preferencia en cantidades de disolvente, para dar los compuestos (8).

30        Los compuestos (8) se convierten después en los correspondientes compuestos 5- y 7-mercapto ácidos (9) por



404788

1 hidrólisis básica tal como la descrita anteriormente para la  
preparación de los compuestos (4) a partir de los compues-  
tos (3). Los ésteres de los 5- y 7-alquil(inferior)tioéte-  
res (10) se preparan entonces como se describió anteriormen-  
5 te (v.g., 5→6) o haciendo reaccionar los compuestos (9)  
con un haluro de alquilo inferior en presencia de una base  
tal como carbonato potásico y en un medio de reacción orgá-  
nico líquido tal como los descritos anteriormente. La reac-  
ción se efectúa a una temperatura que fluctúa entre aproxi-  
10 madamente 20° y 80°C, preferiblemente de 50° a 60°C aproxi-  
madamente y durante un período de tiempo suficiente para -  
completar la reacción, comprendido entre aproximadamente 2  
a 16 horas.

15 La hidrólisis del éster (10), como se describió  
anteriormente (v.g., 3→4), produce los ácidos 5- y 7-al-  
quil(inferior)-tio (11).

Los compuestos (10) pueden ser oxidados con un  
perácido, tal como ácido peracético, ácido m-cloroperben-  
zoico, ácido p-nitroperbenzoico, ácido perftálico, etc., pa-  
20 ra dar los compuestos (12) que pueden ser hidrolizados, co-  
mo se describió anteriormente, para dar los correspondien-  
tes compuestos 5- y 7-alquil(inferior)sulfinílicos de los  
ácidos (14). Es preferible llevar a cabo la oxidación en  
un medio de reacción líquido tal como un hidrocarburo clo-  
25 rado v.g., cloroformo, cloruro de metileno y tetracloruro  
de carbono. La reacción se efectúa a temperaturas compren-  
didas entre 0° y 60° C aproximadamente, de preferencia 20°  
a 30°C aproximadamente y durante un período de tiempo sufi-  
ciente para completar la reacción comprendido entre aproxi-  
30 madamente 1 a 6 horas. En las realizaciones preferidas, la

404788 12 JUN 1964



1 reacción se efectúa haciendo reaccionar de 1 a 1.1 moles -  
aproximadamente de perácido.

Alternativamente, los compuestos (10) se oxidan  
con un exceso de peróxido de hidrógeno para dar los com- -  
5 puestos (13), que pueden hidrolizarse como se describió an-  
teriormente para dar los compuestos 5- y 7-alquil(inferior)  
sulfonílicos de los ácidos (15). Es preferible llevar a ca-  
bo la oxidación con peróxido en un medio de reacción líqui-  
do tal como un ácido carboxílico inferior, v.g., ácido acé-  
10 tico y ácido propiónico. La reacción se efectúa además a -  
temperaturas que fluctúan entre aproximadamente 20° y apro-  
ximadamente 100° C, de preferencia de 80° a 90° C aproxima-  
damente, durante un período de tiempo suficiente para comple-  
tar la reacción comprendido entre 30 minutos y 3 horas -  
15 aproximadamente. En las realizaciones preferidas, la reac-  
ción se efectúa haciendo reaccionar de 5 a 10 moles aproxi-  
madamente de peróxido de hidrógeno por mol de compuesto -  
(10).

En las citadas etapas de oxidación y particular-  
20 mente cuando se emplea perácido, se puede obtener una mez-  
cla de productos (12) y (13). Si se obtiene y si se desea,  
la mezcla puede separarse convencionalmente, como por cro-  
matografía, para aislar los productos oxidados.

Las etapas de oxidación anteriores, se pueden -  
25 practicar también en los compuestos de partida (11) para -  
dar los productos respectivos (14) o (15) sin necesidad de  
una segunda etapa de hidrólisis.

Alternativamente, los compuestos (9) pueden tra-  
tarse con un exceso de cloro en condiciones ácidas para -  
30 producir el compuesto (16). Esta reacción se efectúa emplean

12 JUL 1972



404788

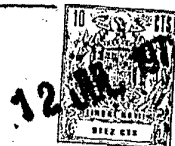
1 do un pH alrededor de 1 usando ácido clorhídrico, opcional-  
mente en solución de ácido acético. La reacción se lleva a  
cabo además a temperaturas que fluctúan entre 20º y 100º C,  
aproximadamente, de preferencia alrededor de 50º a 60º C y  
5 durante período de tiempo suficiente para completar la reac-  
ción de 2 a 12 horas aproximadamente.

El compuesto (16) se hace reaccionar después con  
una base, como un hidróxido de metal alcalino, preferible-  
mente en condiciones ácidas y a una temperatura comprendida  
10 entre 20º y 100º C aproximadamente, de preferencia alrede-  
dor de 80º a 90º C y durante un período de aproximadamente  
1 a 2 horas para dar los ácidos sustituidos en 5 y 7 con  
un grupo sulfo, compuestos (17).

Los compuestos (16) pueden ser tratados con amo-  
15 niaco, monoalquil(inferior)amina o dialquil(inferior)amina  
para dar los ácidos 5- y 7-sulfamoílicos, monoalquil(infe-  
rior)sulfamoílicos y dialquil(inferior)sulfamoílicos (18).  
Esta reacción se efectúa a temperaturas comprendidas entre  
20 0º y 80ºC aproximadamente, de preferencia alrededor de 20º  
a 30ºC y durante un período de tiempo suficiente para com-  
pletar la reacción comprendido entre 1 y 8 horas aproxima-  
damente. En las realizaciones preferidas, la reacción se -  
efectúa haciendo reaccionar aproximadamente de 10 a 20 mo-  
les de amina por mol de compuesto (16). Esta reacción se -  
25 efectúa además en un medio de reacción orgánico tal como -  
los descritos anteriormente, de preferencia tetrahidrofurano,  
dioxano, dimetilsulfóxido, etc.

Los compuestos de ácido C-5 y C-7-clorosulfonil-  
xantona-2-carboxílico (16), son nuevos intermediarios úti-  
30 les en la forma antes descrita.

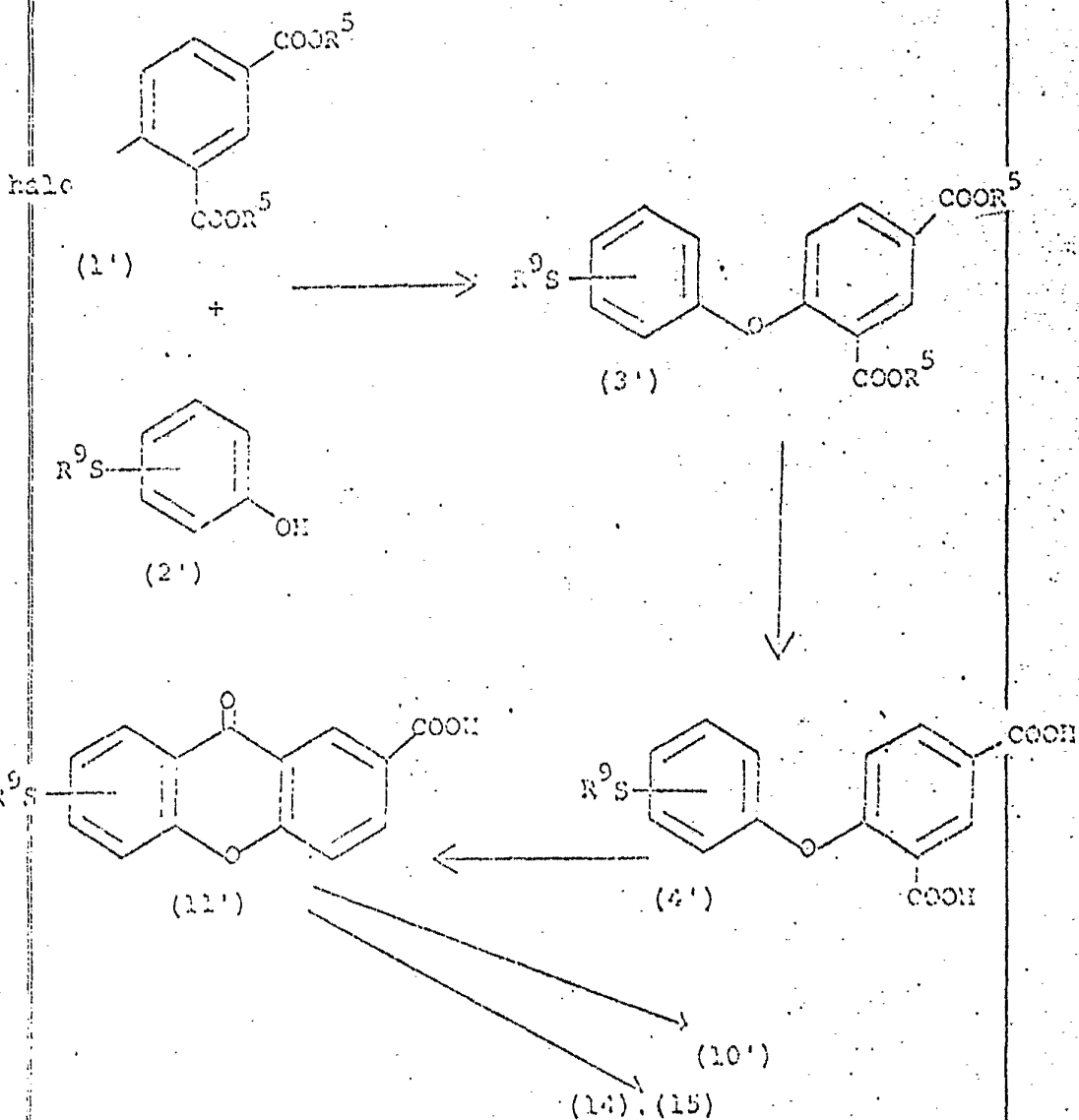
404788



1 Alternativamente, ciertos compuestos de la presente inven-  
ción pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema  
de reacción:

Esquema de reacción B

5



10

15

20

25

30

12 JUL 1973

404788

1

5

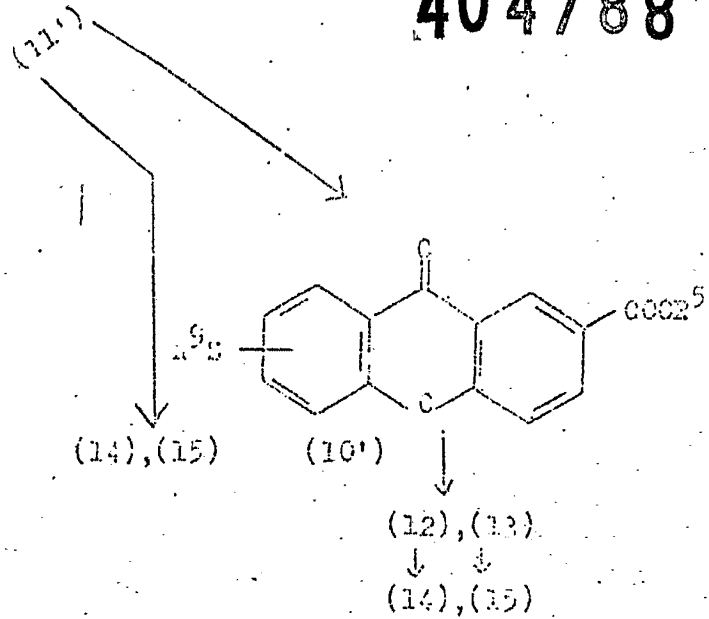
10

15

20

25

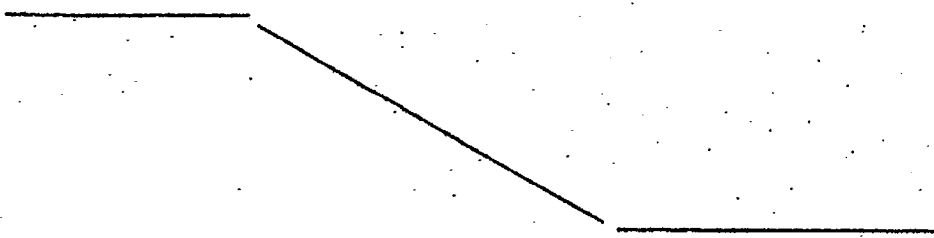
30

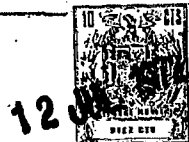


donde R<sup>9</sup> es alquilo inferior.

Respecto al esquema de reacción B anterior, los alquiltiofenoles (2'), de otro modo, correspondientes a los compuestos (2), se condensan con el compuesto (1), como se describió anteriormente, para dar los aductos alquiltio (3'). Estos compuestos se tratan después como se ilustró y describió anteriormente al referirnos al esquema de reacción A para dar los compuestos diácidos (4') y los ácidos (alquiltio)-xantona-2-carboxílicos (5'), los cuales pueden convertirse en los compuestos sulfinílicos y sulfonílicos (12, 13, 14 y 15).

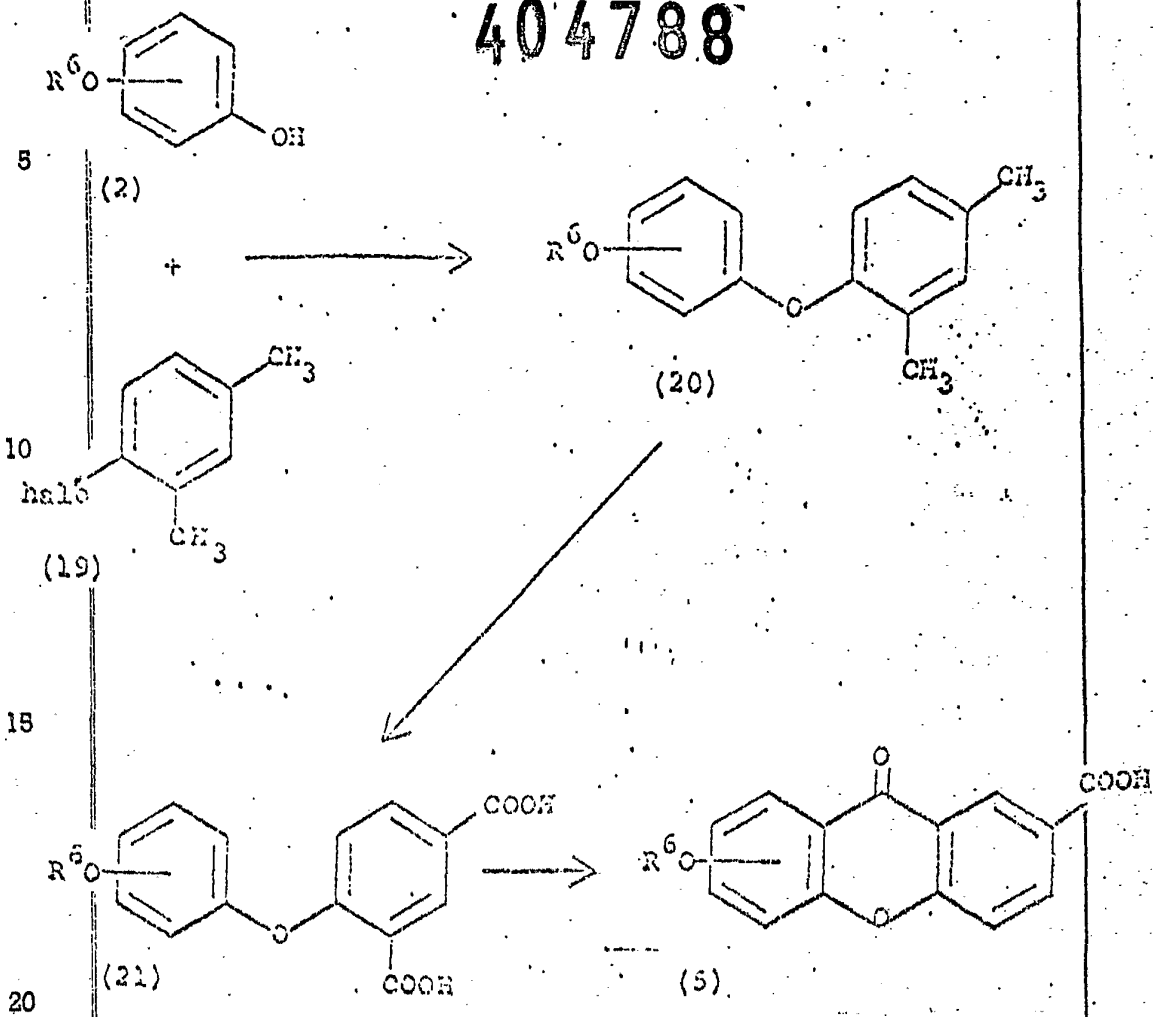
Un método alternativo para la preparación de los intermediarios 5- y 7-hidroxi y -alcoxi (inferior) (5) es el representado a continuación:





Esquema de reacción C

404788



donde  $R^6$  y halo son los definidos anteriormente.

Refiriéndonos al esquema de reacción C, se trata de un fenol apropiado (2) con 1,3-dimetil-4-halo-(preferiblemente yodo)benceno (19), como se describió anteriormente para preparar el correspondiente 1,3-dimetil-4-feniloxibenceno (20). Este compuesto se oxida después con permanganato potásico en terc-butanol acuoso (21). Este compuesto es ciclado después como se describió anteriormente, para dar el correspondiente ácido xantona-2-carboxílico (5), que se puede tratar como ya se ha descrito, para preparar

404788

12



1 los compuestos de la presente invención.

Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan como se describió anteriormente (v.g., 5→6). En la serie sulfo, los ésteres de ácidos carboxílicos se preparan de preferencia con el alcohol inferior deseado en ausencia de catalizador ácido.

10 Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan preferentemente por tratamiento de los ácidos con cloruro de tionilo seguido de tratamiento con amoniaco anhidro o una alquil(inferior) o dialquil(inferior)-amina. En la serie del alquil(inferior)sulfinilo, las amidas de los ácidos carboxílicos se preparan preferiblemente en la fase correspondiente al alquil(inferior)tio seguido de oxidación, como se describió anteriormente.

15 Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se preparan tratando los correspondientes ácidos con una base farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas derivadas de tales bases farmacéuticamente aceptables son sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales ferrosas, férricas, sales de zinc, de aluminio, sales manganosas, mangánicas, sales de trimetilamina, trietilamina, tripropilamina,  $\beta$ -(dimetilamino)etanol, trietanolamina,  $\beta$ -(dietilamino)etanol, arginina, lisina, histidina, N-etil piperidina, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glu-  
25 cosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, cafeína y procaína. La reacción se efectúa en una solución acuosa, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible con agua, a una temperatura de 0°C a 100°C aproximadamente, pre-  
30 ferentemente a la temperatura ambiente. Los disolventes or-



404788

12 JUL 1958

1 gánicos inertes miscibles con agua típicos son metanol, -  
etanol, isopropanol, butanol, acetona, dioxano o tetrahi-  
drofurano. Cuando se preparan sales de metales divalentes,  
tales como sales de calcio o magnesio de los ácidos, el -  
5 ácido libre de partida se trata con aproximadamente un -  
equivalente molar de una base farmacéuticamente aceptable.  
Cuando se preparan las sales de aluminio de los ácidos se  
emplea aproximadamente un equivalente molar de la base far  
macéuticamente aceptable.

10 En la realización preferida de la presente in-  
vención, las sales de calcio y sales de magnesio de los áci  
dos se preparan tratando las correspondientes sales de so-  
dio o potasio de los ácidos con por lo menos un equivalen-  
te molar de cloruro de calcio o cloruro de magnesio, respec  
15 tivamente, 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.

20 En la realización preferida de la presente inven  
ción, las sales de aluminio de los ácidos se preparan tra-  
tando los ácidos con por lo menos un equivalente molar de  
un alcóxido de aluminio, tal como trietóxido de aluminio,  
tripropóxido de aluminio, etc., en un disolvente hidrocar-  
bonado, tal como benceno, xileno, ciclohexano, etc., a una  
temperatura de 20°C a 115°C aproximadamente.

25 En la serie del grupo sulfo, el uso de un equiva  
lente de base proporciona las monosales de sulfoácidos y el  
uso de 2 equivalentes proporciona las disales.

30 En la presente memoria y reivindicaciones, por  
el término "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo  
conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono, incluidos los gru-

404788



1 pos de cadena lineal y ramificada y cíclicos, por ejemplo,  
metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,  
secbutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo,  
5 terc-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Por  
el término "alcoxi inferior" se entiende que es un grupo -  
"O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el defini-  
do anteriormente.

10 Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxi-  
cos y farmacéuticamente aceptables", se entiende que son  
respectivamente un éster de "alquilo inferior", una amida  
no substituída, monoalquil(inferior)amina o dialquil(infe-  
rior)amina, donde "alquilo inferior" es el definido ante-  
riormente y una sal que también ha sido definida.

15 En la serie de alquil(inferior)sulfinilo, los  
compuestos poseen un centro asimétrico. Los métodos cita-  
dos generan cada una de las formas d y l y dl y así se in-  
cuyen todas ellas dentro del campo de la invención. Si se  
desea, los isómeros pueden separarse por medios convencio-  
nales tales como formación de sales de alcaloides de los  
20 productos y uso de cristalización fraccionada.

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

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

EJEMPLO 1

30 Una mezcla de 4,188 g. de 1,3-dicarbometoxi-4-  
bromobenceno, 2,85 g. de p-metoxifenol y 1.32 g. de óxido  
cuproso en 20 ml. de dimetilacetamida se calienta a 160°C  
y se mantiene a esta temperatura con agitación y bajo una



12

404788

1 atmósfera de nitrógeno. Cuando la cromatografía en capa del  
gada indica que la reacción es substancialmente completa, -  
la mezcla de reacción se diluye con agua y extrae con éter  
diétilico-cloruro de metileno (3:1). Los extractos se cro-  
5 matografían en 150 g. de alúmina y las fracciones uniformes  
se combinan para dar 1,3-dicarbometoxi-4-(p-metoxifeniloxi)  
benceno.

Se combinan 3 g. de 1,3-dicarbometoxi-4-(p-meto  
xifeniloxi)benceno con 150 ml. de hidróxido potásico al 5%  
10 en metanol. La mezcla resultante se calienta a reflujo du-  
rante 1 hora, después de este tiempo se acidula, enfría y  
filtra para dar 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxifeniloxi)benceno.  
Dos gramos de 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxifeniloxi)benceno en  
20 ml. de ácido sulfúrico concentrado se agita a 80°C du-  
15 rante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla de reacción  
se vierte en 200 ml. de agua de hielo y la mezcla resultan-  
te se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos. La  
mezcla se enfría y filtra, lavándose el precipitado con -  
agua y después se recristaliza en ácido acético para dar -  
20 el ácido 7-metoxixantona-2-carboxílico.

El procedimiento anterior puede practicarse usan-  
do alternativamente como compuesto de partida un 1,3-dicar-  
boalcoxi-(inferior)-4-halo derivado, tal como 1,3-dicarbo-  
metoxi-4-cloro-(o yodo)benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-fluorben-  
25 ceno, 1,3-dicarboetoxi-4-bromobenceno, etc., con resultados  
similares. Asimismo, el procedimiento anterior se puede -  
practicar usando alternativamente un 4-alcoxifenol inferior  
como compuesto de partida para preparar los correspondien-  
tes ácidos 7-alcoxi(inferior)xantona-2-carboxílicos, v.g.,  
30 ácido 7-etoxixantona-2-carboxílico, ácido 7-n-propoxixanto-



404788

1 na-2-carboxílico, ácido 7-isopropoxixantona-2-carboxílico,  
ácido 7-n-butoxixantona-2-carboxílico, ácido 7-isobutoxi-  
xantona-2-carboxílico, ácido 7-sec-butoxixantona-2-carboxi-  
5 lico, ácido 7-terc-butoxixantona-2-carboxílico, ácido 7-n-  
pentiloxixantona-2-carboxílico y ácido 7-ciclopentiloxixan-  
tona-2-carboxílico.

Análogamente se preparan los correspondientes -  
compuestos C-5 substituídos, es decir, ácido 5-metoxixantona-2-  
carboxílico-, ácido 5-etoxixantona-2-carboxílico, ácido 5-  
10 n-propoxixantona-2-carboxílico, etc.

El procedimiento anterior se puede practicar tam-  
bién en los correspondientes compuestos 4-alquil(inferior)  
tio fenoles como materias primas para preparar los corres-  
pondientes compuestos substituídos en C-5 y C-7 con un grupo  
15 alquil(inferior)tio, es decir, ácido 7-(metiltio)-xantona-2-  
-carboxílico, ácido 5-(metiltio)-xantona-2-carboxílico, áci-  
do 7-(etiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-(etiltio)xan-  
tona-2-carboxílico, ácido 7-(n-propiltio)-xantona-2-carboxi-  
20 lico, ácido 5-(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-  
(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-(isopropil-  
tio)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-(n-butiltio)-xantona-2-  
carboxílico, ácido 5-(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico, -  
ácido 7-(isobutiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-(iso-  
butiltio)xantona-2-carboxílico, ácido 7-(sec-butiltio)-xan-  
25 tona-2-carboxílico, ácido 5-(sec-butiltio)xantona-2-carbo-  
xílico, ácido 7-(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico, áci-  
do 5-(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-(n-pen-  
tiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-(n-pentiltio)-xanto-  
30 na-2-carboxílico, ácido 7-(ciclopentiltio)-xantona-2-carbo-  
xílico y ácido 5-(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico.



404788

EJEMPLO 2

1 Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 usando  
como sustancias de partida o-hidroxifenol y p-hidroxifenol  
para preparar respectivamente el ácido 5-hidroxixantona-2-  
5 carboxílico y el ácido 7-hidroxixantona-2-carboxílico.

Alternativamente, los compuestos hidroxilados -  
pueden prepararse a partir de los compuestos de grupos al-  
coxi inferiores del Ejemplo 1 de acuerdo con el procedimien-  
to representativo siguiente.

10 EJEMPLO 3

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

EJEMPLO 4

Una mezcla de 4 g. de ácido 7-hidroxixantona-2-  
carboxílico, 10 g. de yoduro de metilo y 10 g. de carbona-  
20 to de litio en 50 ml. de dimetilformamida se agita a la tem-  
peratura ambiente durante un período de 16 horas. Después  
de este tiempo, la mezcla reaccionante se vierte en ácido  
clorhídrico-hielo y la mezcla resultante se extrae con ace-  
tato de etilo. Los extractos se filtran a través de alúmina  
25 para dar 7-hidroxixantona-2-carboxilato de metilo que pue-  
de recristalizarse en metanol.

EJEMPLO 5

A una solución de 6.2 g. de 7-hidroxixantona-2-  
carboxilato de metilo en 100 ml. de dimetilformamida se -  
30 agrega 1 g. de hidruro sódico. La mezcla se agita durante



404788

1 10 minutos a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se -  
agregan después 3 g. de cloruro de dimetiltiocarbamoilo y  
la mezcla resultante se agita a 70° C durante 6 horas y des-  
5 pués a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla  
se vierte después en 200 ml. de agua conteniendo 1 ml. de  
ácido acético, la mezcla resultante se filtra y el sólido  
se seca para dar 7-dimetiltiocarbamoiloxixantona-2-carboxi-  
lato de metilo.

10 Una mezcla de 8 g. de 7-dimetiltiocarbamoiloxi-  
xantona-2-carboxilato de metilo y 150 ml. de sulfolano, se  
agita a 230°C bajo nitrógeno. Después de 6 horas bajo estas  
condiciones, la cromatografía en placa delgada indica la  
ausencia de sustancia de partida. La mezcla se enfría a -  
80°C y se agregan lentamente 150 ml. de agua caliente. La  
15 mezcla se enfría entonces y el sólido filtrado se lava con  
agua y seca para dar 7-(dimetilcarbamoiltio)-xantona-2-car-  
boxilato de metilo.

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

25 Se prepara en forma semejante el ácido 5-mercap-  
toxantona-2-carboxílico a partir del 5-hidroxixantona-2-  
carboxilato de metilo.

EJEMPLO 6

30 Una mezcla de 3 g. de ácido 7-mercaptoxantona-2-  
carboxílico en 150 ml. de dimetilformamida, 5 ml. de yoduro



404788

12

1 de metilo y 5 ml. de carbonato potásico se agita durante 16  
horas a 60°C. La mezcla se vierte en ácido clorhídrico di-  
luido y la mezcla resultante se extrae con acetato de eti-  
lo. Los extractos se cromatografían sobre alúmina usando -  
5 cloruro de metileno para dar 7-(metiltio)-xantona-2-carbo-  
xilato de metilo (es decir, 7-tiometoxixantona-2-carboxila-  
to de metilo); el cual puede recristalizarse en cloruro de  
metileno-metanol.

10 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-  
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-  
15 xantona-2-carboxílico), igual al preparado también en el mé-  
todo alternativo descrito en el Ejemplo 1.

20 Una mezcla de 0.8 g. de ácido 7-mercaptoxantona-  
2-carboxílico, 2 ml. de 2-bromopropano y un exceso de car-  
bonato potásico en 50 ml. de dimetilformamida, se agita du-  
rante 24 horas a 75°C. Se agregan ácido clorhídrico diluido  
y etanol, el precipitado formado 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  
25 ácido 7-(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico, el cual puede  
recristalizarse en tetrahidrofurano-acetato de etilo.

De forma similar (y alternativa para el método -  
del Ejemplo 1), se preparan los siguientes a partir de los  
compuestos de partida respectivos.

30 ácido 5-(metiltio)-xantona-2-carboxílico,



404788

- 1 ácido 5-(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 7-(etiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 5-(etiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 7-(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico,
- 5 ácido 5-(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 7-(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 5-(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 7-(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 5-(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico,
- 10 ácido 7-(isobutiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 5-(isobutiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 7-(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 5-(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 7-(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico,
- 15 ácido 5-(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico,
- ácido 7-(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico, y
- ácido 5-(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 7.

20 Se calienta una mezcla de 764 mg. de 7-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo, 2 ml. de peróxido de hidrógeno (30%) y 40 ml. de ácido acético sobre un baño de vapor a 80° C durante 90 minutos. La cromatografía en capa delgada indica la ausencia de material de partida. La mezcla se diluye con 60 ml. de agua caliente, se enfría y el

25 sólido se filtra y seca para dar el 7-metil-sulfonilxantona-2-carboxilato de metilo, que se puede recristalizar en ácido acético/agua.

30 Una mezcla de 650 mg. de 7-metilsulfonilxantona-2-carboxilato de metilo, 1 g. de hidróxido de potasio y 60 ml. de etanol acuoso al 80% se calienta a reflujo durante

404788



1 30 minutos. La mezcla se filtra y acidula y el sólido se -  
filtra para dar el ácido 7-metilsulfonilxantona-2-carboxí-  
lico.

5 De forma similar se prepara el ácido 5-metilsul-  
fonil-xantona-2-carboxílico.

Asimismo, partiendo de las sustancias de parti-  
da respectivas, se preparan los compuestos siguientes:

- ácido 7-isopropilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-isopropilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- 10 ácido 7-etilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-etilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-n-propilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-n-propilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-n-butilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- 15 ácido 5-n-butilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-sec-butilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-sec-butilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-isobutilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-isobutilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- 20 ácido 7-terc-butilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-terc-butilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-n-pentilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-n-pentilsulfonilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-ciclopentilsulfonilxantona-2-carboxílico, y
- 25 ácido 5-ciclopentilsulfonilxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 8

Una mezcla de 927 mg. de 7-(metiltio)-xantona-2-  
carboxilato de metilo en 60 ml. de cloruro de metileno se  
enfria en hielo a 0°C. Después se agregan 555 mg. de ácido  
30 m-cloroperbenzoico y la mezcla se agita a 0°C durante 75

404788

12



1 minutos. La mezcla reaccionante se filtra después a través de alúmina y se lava con cloruro de metileno para dar 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo que puede recristalizarse en benceno/heptano.

5 Una mezcla de 720 mg. de 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo, 75 ml. de etanol y 10 ml. de hidróxido sódico al 5%, se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfría, se evapora parcialmente y se acidula. El precipitado se filtra, lava y seca para dar el ácido 7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico que puede recristalizarse en ácido acético.

10

De forma similar se prepara el ácido 5-metilsulfinilxantona-2-carboxílico.

15

Asimismo, partiendo de las sustancias de partida, respectivas se preparan los compuestos siguientes:

20

- ácido 7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-etilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-n-butilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-n-butilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-sec-butilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-sec-butilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-isobutilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-isobutilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-terc-butilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-terc-butilsulfinilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-n-pentilsulfinilxantona-2-carboxílico,

25

30



404788

12

1 ácido 5-n-pentilsulfinilxantona-2-carboxílico,  
ácido 7-ciclopentilsulfinilxantona-2-carboxílico, y  
ácido 5-ciclopentilsulfinilxantona-2-carboxílico.

5 Los procedimientos de los Ejemplos 7 y 8 se pueden practicar en los ácidos correspondientes de partida para dar los mismos productos sin necesidad de la operación de hidrólisis.

EJEMPLO 9

10 Se disuelve 1 g. de ácido 7-mercaptoxantona-2-carboxílico en 30 ml. de ácido acético que contiene 3 ml. de ácido clorhídrico concentrado bajo calentamiento. La solución se satura con cloro gaseoso y agita a la temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye después con agua y el precipitado se filtra, lava y seca para dar el ácido 7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico.

15 Análogamente, se prepara el ácido 5-clorosulfonilxantona-2-carboxílico a partir del ácido 5-mercaptoxantona-2-carboxílico.

20 Los compuestos de clorosulfonilo así preparados se tratan después con hidróxido potásico acuoso para dar el ácido 7-sulfoxantona-2-carboxílico y el ácido 5-sulfoxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 10

25 Una mezcla de 1 g. de ácido 7-clorosulfonilxantona-2-carboxílico, 2 ml. de amoníaco acuoso concentrado y 20 ml. de dioxano, se agita a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye entonces con agua y el sólido se filtra y seca para dar el ácido 7-sulfamoilxantona-2-carboxílico.

30 En la misma forma se prepara el ácido 5-sulfamoil



404788

1 xantona-2-carboxílico.

Substituyendo el amoníaco, en el método anterior, por una amina primaria, tal como metilamina y etilamina, o por una amina secundaria, tal como dimetilamina y dietilamina, se obtienen los correspondientes productos substituídos en C-5 y C-7 por N-monoalquil(inferior)sulfamoilo y N,N-dialquil(inferior)sulfamoilo, v.g.:

- ácido 7-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- 10 ácido 7-etilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-etilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-n-propilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-n-propilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-isopropilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- 15 ácido 5-isopropilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-dietilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-dietilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- 20 ácido 7-di-n-propilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-di-n-propilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 7-di-isopropilsulfamoilxantona-2-carboxílico,
- ácido 5-di-isopropilsulfamoilxantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 11

25 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 reaccionante se vierte entonces en

30



404788

12

1 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.

5 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 de reac  
10 ción se filtra, el filtrado claro se acidula y el precipitado de 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxifeniloxi)-benceno se aisla filtrando con succión y se lava con agua.

15 El 1,3-dicarboxi-4-(p-metoxifeniloxi)-benceno así preparado se cicla después en la forma descrita en los Ejemplos 1 o 12 para dar el ácido 7-metoxixantona-2-carboxílico que puede convertirse en el ácido 7-hidroxixantona-2-carboxílico.

20 De forma similar, el procedimiento anterior se puede practicar utilizando otros p-alcoxi(inferior)fenoles o p-alquil(inferior)tiofenoles 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)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-isopropoxixantona-2-  
25 carboxílico, ácido 7-(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 7-n-butoxixantona-2-carboxílico, ácido 7-(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico, etc., cada uno de los cuales puede convertirse en el ácido 7-hidroxixantona-2-carboxílico.

30 Estos compuestos pueden tratarse entonces como se describió en los Ejemplos 4 a 10 para preparar los corres

404788 30



1 pondientes compuestos substituidos en 7 de la presente inven  
ción.

EJEMPLO 12

5 Una mezcla de 15,5 g. de 1,3-dimetil-4-bromobenceno, 10.5g  
de o-metoxifenol, 4.65 g. óxido cuproso, 40 ml. de tetrame-  
tilurea y 75 ml. de N-metilpirrolidona se agita a 165°C du-  
rante 96 horas. La mezcla resultante se diluye con agua y -  
extrae con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de  
10 metileno se cromatografian sobre 300 g. de alúmina usando -  
como disolvente hexano/éter para dar 1,3-dimetil-4-(o-meto-  
xifeniloxi)-benceno.

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

20 Una mezcla de 3 g. de 1,3-dicarboxi-4-(o-metoxi-  
feniloxi)-benceno, 75 ml. de ácido polifosfórico y 75 ml. de  
sulfolanó, 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-  
25 metoxixantona-2-carboxílico que se puede convertir en el áci-  
do 5-hidroxixantona-2-carboxílico.

De forma similar, el procedimiento anterior se -  
puede practicar usando otros o-alcosi(inferior)fenoles u o-  
alquil(inferior)tiofenoles como compuestos de partida para  
30 preparar los correspondientes productos, por ejemplo, ácido



404788

1 5-(metiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-etoxixantona-2-  
carboxílico, ácido 5-(etiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido  
5-n-propoxixantona-2-carboxílico, ácido 5-(n-propiltio)-xan-  
5 tona-2-carboxílico, ácido 5-isopropoxixantona-2-carboxílico,  
ácido 5-(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5-n-but-  
xixantona-2-carboxílico, ácido 5-(n-butiltio)-xantona-2-car-  
boxílico, etc., cada uno de los cuales puede convertirse en  
el ácido 5-hidroxixantona-2-carboxílico.

10 Estos compuestos pueden tratarse como se descri-  
bió en los Ejemplos 4 a 10 para preparar los correspondien-  
tes compuestos substituídos en 5 de la presente invención.

EJEMPLO 13

15 Una mezcla de 4.5 g. de ácido 7-metilsulfinilxan-  
tona-2-carboxílico, 10 g. de yoduro de metilo y 10 g. de -  
carbonato de litio en 75 ml. de dimetilformamida se agita  
a la temperatura ambiente durante un período de 18 horas. -  
Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte  
en ácido clorhídrico diluído y hielo y el precipitado resul-  
tante se filtra y lava para dar 7-metilsulfinilxantona-2-  
20 carbosilato de metilo.

El procedimiento anterior se repite usando los -  
yoduros de alquilo inferiores alternativos para preparar sus  
correspondientes ésteres de ácidos alquílicos inferiores, -  
v.g. 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de etilo, 7-metil-  
25 sulfinilxantona-2-carboxilato de n-propilo, 7-metilsulfinil-  
xantona-2-carboxilato de isopropilo, 7-metilsulfinilxantona-  
2-carboxilato de n-propilo, 7-metilsulfinilxantona-2-carbo-  
xilato de isobutilo, 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de  
sec-butilo, 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de terc-bu-  
30 tilo, 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de n-pentilo, etc.



404788

1                   En la misma forma, los otros ácidos xantona-2-carboxílicos de esta invención que contienen substituyentes en las posiciones C-5 o C-7, preparados como se describió anteriormente, pueden convertirse en los correspondientes ésteres de ácidos, v.g., 7-metilsulfonilxantona-2-carboxilato de metilo, 5-metilsulfonilxantona-2-carboxilato de etilo, 7-sulfamoylxantona-2-carboxilato de n-propilo, etc.

5                   En la serie del grupo sulfo, los ésteres se preparan tratando el ácido con el alcohol inferior apropiado bajo reflujo y en ausencia de ácido para dar, v.g., 7-sulfonxantona-2-carboxilato de metilo y 5-sulfoxantona-2-carboxilato de etilo.

EJEMPLO 14

15                   A una solución de 10 g. de ácido 7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico en 200 ml. de etanol, se agrega la cantidad teórica de hidróxido sódico disuelto en 200 ml. de etanol al 90%. La mezcla de reacción se concentra después al vacío para dar 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato sódico.

20                   De forma similar se preparan las sales de potasio y litio. Similarmente, reemplazando la sal de sodio por una sal de un metal apropiado, v.g., cloruro de calcio, cloruro de manganeso, etc., se preparan las otras sales del ácido xantona-2-carboxílico, v.g., 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de magnesio, 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de calcio, 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de aluminio, 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato ferroso, 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de zinc, 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de manganeso, 7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato férrico, etc.

30                   De forma similar, se preparan las sales de ácidos

404788

12



1 xantona-2-carboxílicos de otros ácidos xantona-2-carboxílicos substituídos en C-5 o C-7, v.g., 5-metilsulfonilxantona-2-carboxilato potásico, 7-sulfamoilxantona-2-carboxilato sódico, etc.

5 En la serie del grupo sulfo, el uso de un equivalente de base proporciona la sal de sulfoácido y el uso de dos o más equivalentes produce la disal, v.g., sal disódica del ácido 7-sulfoxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 15

10 A una mezcla de 50 ml. de amoníaco acuoso concentrado en 500 ml. de metanol, se agregan 20 g. de ácido 7-sulfamoilxantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita durante 2 horas y luego se evapora a sequedad para dar la sal de amonio del ácido 7-sulfamoilxantona-2-carboxílico.

15 Una solución de 10 g. de ácido 7-sulfamoilxantona-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 cual se agrega una solución etérea concentrada de amoníaco. La solución resultante se evapora para dar la amida del ácido 7-sulfamoilxantona-2-carboxílico.

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

25 Los que se preparan así, por ejemplo, son:

amida del ácido 7-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico,

N-metil amida del ácido 7-n-propilsulfamoyl-xantona-2-carboxílico,

30 N,N-dimetil amida del ácido 5-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico,

12 JUL



404788

1 N.N-dietil amida del ácido 7-etilsulfonilxantona-2-carboxí-  
lico,  
N-etil amida del ácido 7-sulfoxantona-2-carboxílico,  
N-n-propil amida del ácido 7-propilsulfinilxantona-2-carbo-  
5 xílico, etc.

EJEMPLO 16

A una mezcla de 20 g. de procaína y 500 ml. de metanol acuoso, se agregan 20 g. de ácido 7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita a la  
10 temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora después bajo presión reducida para dar la sal de procaína del ácido 7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico.

Análogamente se obtienen las sales de lisina, -  
cafeína y arginina. De forma similar se obtienen, por ejem-  
15 plo, las sales de procaína, lisina, cafeína y arginina de otros ácidos xantona-2-carboxílicos substituídos en 5 y 7, v.g., la sal de procaína del ácido 7-etilsulfonilxantona-2-carboxílico, la sal de cafeína del ácido 5-propilsulfinilxantona-2-carboxílico, la sal de lisina del ácido 7-di-terc-  
20 -butilsulfamoilxantona-2-carboxílico, la sal de procaína - del ácido 5-sec-butilsulfinilxantona-2-carboxílico y la sal de arginina del ácido 7-sulfoxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 17

Los procedimientos siguientes ilustran el método  
25 por el cual se preparan aquí las composiciones farmacéuticas de los compuestos.

Se disuelven 0.44 g. de cloruro sódico en 80 ml. de una solución de fosfato ácido sódico (9.47 g/l. de agua). Se agregan después 20 ml. de una solución de fosfato mono-  
30 sódico (8.00 g/l. de agua). La solución resultante que tie-



404788

1 ne un pH de 7.38, se esteriliza en autoclave. Este vehículo  
se agrega después al ácido 7-metilsulfinilxantona-2-carboxí-  
lico sólido, seco, para dar una preparación adecuada para -  
inyección intravenosa que contiene 2.5 mg. de ácido 7-metil-  
5 sulfinilxantona-2-carboxílico por ml. de composición total.

EJEMPLO 18

El siguiente procedimiento ilustra una prueba -  
para los compuestos de referencia.

10 Ratas hembras normales (Sprague-Dawley) de 150 a  
200 g. cada una se sensibilizan pasivamente en forma intra-  
dérmica por inyección de suero reagínico de rata anti-albú-  
mina de huevo. Después de 24 horas, cada rata es atacada intra-  
venosamente con 1 ml. de azul de Evans al 0.5 %, 1 mg. de  
15 albúmina de huevo y 0.20 mg. de ácido 7-metilsulfinilxantona-  
-2-carboxílico. Las ratas de control no reciben ácido 7-me-  
tilsulfinilxantona-2-carboxílico. La coloración azul en la  
piel se registra de 15 a 25 minutos después. Las ratas que  
reciben el ácido 7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico exhi-  
ben una inhibición de 100 % de la reacción alérgica en tan-  
20 to que las ratas de control no muestran inhibición.

El procedimiento anterior se repite utilizando  
ácido 7-metilsulfoniloxantona-2-carboxílico, con resulta-  
dos similares. El procedimiento anterior se repite por admi-  
nistración oral, con resultados similares.

25 Los derivados C-5 y C-7 substituídos de ácidos  
xantona-2-carboxílicos se administran por vía oral forzada  
a dosis de 5 mg. por animal, 15 minutos antes del ataque.  
Después de 20 a 30 minutos del ataque se mide el grado de  
la coloración azul de la piel, con resultados similares.

30 La inhibición de reacciones reagínicas antígeno-

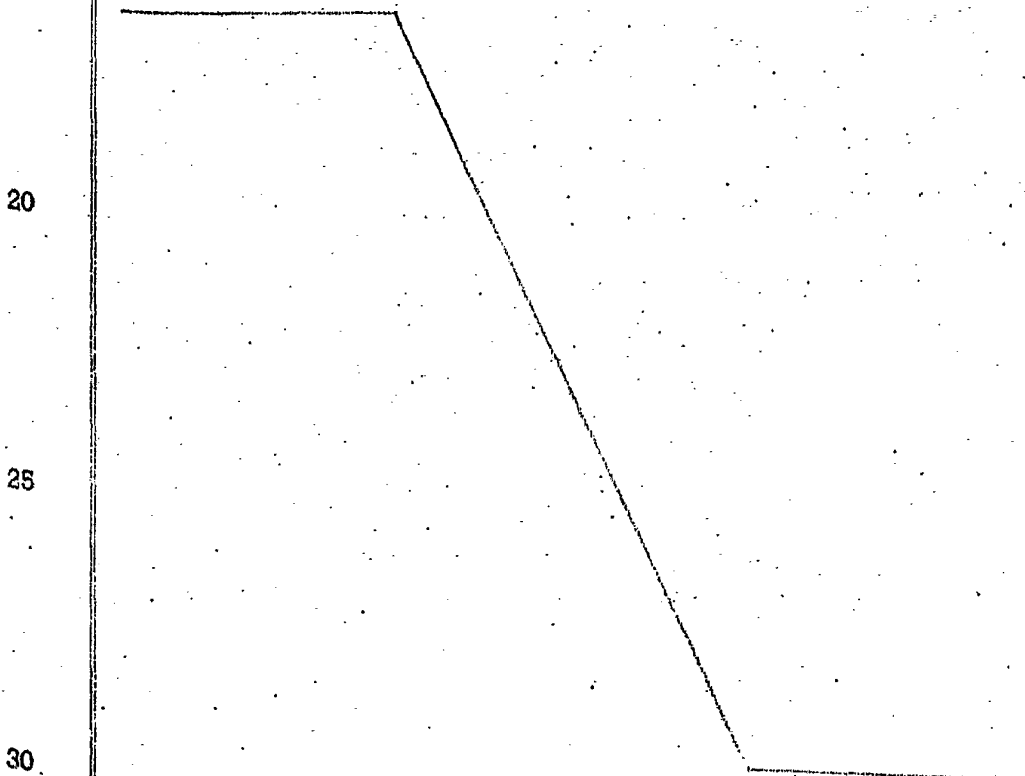


404788<sup>12</sup>

1 anticuerpo en ratas se considera como representativa de la  
inhibición de reacciones reagénicas antígeno-anticuerpo en  
humanos, que ocurren durante las fases alérgicas.

5 El grado provocado de estado asmático en sujetos  
que han sido atacados por inhalación de antígenos se mide  
por los cambios en la resistencia al paso del aire en la -  
expiración. Los compuestos de la invención se administran  
bajo forma de aerosol, por inhalación, previamente al ata-  
que con el antígeno. La prevención de condiciones asmáticas  
10 por la administración de los compuestos se pone en eviden-  
cia por una disminución en la resistencia al paso del aire y  
otras mejorías subjetivas, por ejemplo, la reducción de la  
tos.

15 En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
cita, deberá recaer sobre las siguientes:

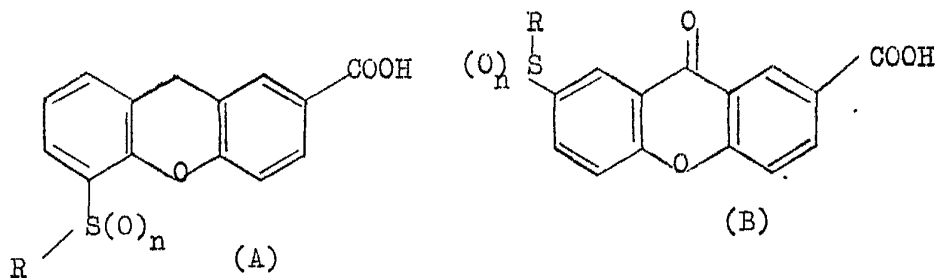


404788



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparacion de nuevos derivados de ácidos xantona-carboxilicos substituidos seleccionados entre los representados por las fórmulas:



y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde n es el número entero 1 o 2; R es alquilo inferior cuando n es 1 y R es alquilo inferior, hidroxí, amino, monoalquil(inferior)amino o dialquil(inferior)amino cuando n es 2, cuyo procedimiento consiste en:

- 1) oxidar un ácido 5- o 7-(alquiltio)-xantona-2-carboxílico o un éster del mismo con un perácido, seguido opcionalmente de hidrólisis para dar los correspondientes ácidos 5- o 7-alquilsulfinilxantona-2-carboxílicos o sus ésteres alquílicos; o
- 2) oxidar un ácido 5- o 7-(alquiltio)-xantona-2-carboxílico o un éster del mismo con peróxido de hidrógeno, opcionalmente seguido de hidrólisis, para dar los correspondientes ácidos 5- o 7-alquilsulfonilxantona-2-carboxílicos o sus ésteres alquílicos; o
- 3) tratar un ácido 5- o 7-mercaptoxantona-2-carboxílico con cloro para dar los correspondientes compuestos 5- o 7-clorosulfonílicos y tratar estos últimos con una base para dar los correspondientes ácidos 5- o 7-sulfoxantona-2-carboxílicos o
- 4) tratar un ácido 5- o 7-mercaptoxantona-2-carbo-



404788

1 xílico con cloro para dar los correspondientes compuestos  
5- o 7-clorosulfonílicos y tratar estos últimos con amonia-  
co, monoalquilamina o dialquilamina para dar los correspon-  
dientes ácidos 5- o 7-sulfamoil-, -N-monoalquilsulfamoil- y  
5 -N,N-dialquilsulfamoil-xantona-2-carboxílicos y

5) convertir opcionalmente un producto de las eta-  
pas 1), 2), 3) y 4) en sus correspondientes ésteres, amidas  
y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
10 en el que los ácidos 5- o 7-(alquiltio)-xantona-2-carboxí-  
licos de partida o sus ésteres y los ácidos 5- o 7-mercapto  
xantona-2-carboxílicos de partida son preparados por un pro-  
cedimiento que consiste en:

1) condensar un o- o p-(alquiltio)fenol con un  
15 1,3-dicarboalcoxi-4-halobenceno en presencia de óxido cupro-  
so para dar el correspondiente 1,3-dicarboalcoxi-4-(o- o p-  
alquiltiofeniloxi)benceno, hidrolizar con una base este úl-  
timo para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(o- o p-  
alquiltiofeniloxi)benceno y ciclar este último para dar el  
20 correspondiente ácido 5- o 7-(alquiltio)-xantona-2-carbo-  
xílico; o

2) condensar un fenol o- o p-sustituído, donde el  
sustituyente es hidroxil o alcoxi inferior, con un 1,3-dicar-  
25 boalcoxi-4-halobenceno en presencia de óxido cuproso para  
dar el correspondiente 1,3-dicarboalcoxi-4-(feniloxi o- o  
p-sustituído)benceno, hidrolizar con una base este último  
para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(feniloxi o- o  
p-sustituído)benceno y ciclar este último para dar el co-  
rrespondiente ácido xantona-2-carboxílico 5- o 7-sustituído; o

3) condensar un fenol o- o p-sustituído, donde el

30

404788



1        sustituyente es hidroxilo o alcoxi inferior, con un 1,3-dime-  
til-4-halobenceno para dar el correspondiente 1,3-dimetil-  
4-(feniloxi o- o p-sustituído)benceno, oxidar este último  
5        para dar el correspondiente 1,3-dicarboxi-4-(feniloxi o- o  
p-sustituído)benceno y ciclar este último para dar el co-  
rrespondiente ácido xantona-2-carboxílico 5- o 7-sustituí-  
do; y

10        4) convertir cualquier ácido 5- o 7-alcoxi(inferior)  
xantona-2-carboxílico de las etapas 2) y 3) en el correspon-  
diente compuesto 5- o 7-hidroxilo; y

5) convertir cualquier ácido 5- o 7-hidroxixanto-  
na-2-carboxílico de las etapas 2), 3) y 4) en su éster al-  
quílico inferior; y

15        6) tratar un éster de ácido 5- o 7-hidroxixantona-  
2-carboxílico de la etapa 5) con un cloruro de dialquiltio-  
carbamoilo, en presencia de una base, transponer el producto  
obtenido e hidrolizar en medio básico el producto transpues-  
to para obtener los correspondientes ácidos 5- o 7-mercapto-  
xantona-2-carboxílico; y

20        7) opcionalmente tratar el producto de la etapa 6)  
con un haluro de alquilo, en presencia de una base, seguido  
opcionalmente de hidrólisis.

25        3. 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 NUEVOS DERIVADOS DE  
ACIDOS XANTONA-CARBOXILICOS SUBSTITUIDOS.



404788

91 ENE 1972

1

Todo tal y como queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y cinco páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 12 de julio de 1972

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

10

15

20

25

30