

F.E. 10-3-75



Int. Cl.: C07D//A61K

404790

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386 PANAMA, Panama

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE

NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS XANTONA-2-

CARBOXILICOS 5,7-DISUSTITUIDOS.

Prioridad: Patentes estadounidenses nº 217.287 del 12-1-72
l.a. y nº 259.852 del 5-6-72

404790



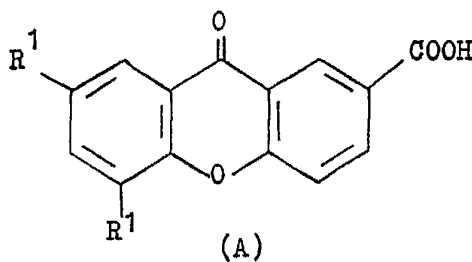
1

Esta invención se refiere a nuevos compuestos disus-
tituidos de ácido xantona-carboxílico y a las composiciones
que los contienen y métodos que utilizan estos compuestos co-
mo ingrediente esencial en el tratamiento de síntomas asocia-
dos con manifestaciones alérgicas, por ejemplo estados asmá-
ticos.

5

En un primer aspecto esta invención se refiere a nue-
vos compuestos de ácido xantona-carboxílico C-5,7-disustitui-
dos, seleccionados entre los representados por la siguiente
fórmula:

10



15

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente
aceptables; donde o bien los grupos R^1 son iguales y represen-
tan el grupo $-S(O)$ donde R es alquilo inferior; o bien uno
de los grupos R^1 está seleccionado entre alquilo inferior y
alcoxi inferior y el otro grupo R^1 es el grupo $-S(O)$, donde R
es alquilo inferior.

20

de los grupos R^1 está seleccionado entre alquilo inferior y
alcoxi inferior y el otro grupo R^1 es el grupo $-S(O)$, donde R
es alquilo inferior.

25

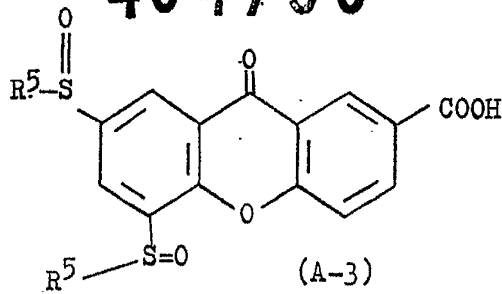
Así, dentro de los límites de esta invención se en-
cuentran incluidos ácidos 5,7-di(alquil(inferior)sulfinil)-xan-
tona-2-carboxílicos, representados por la siguiente fórmula:

30



404790

1

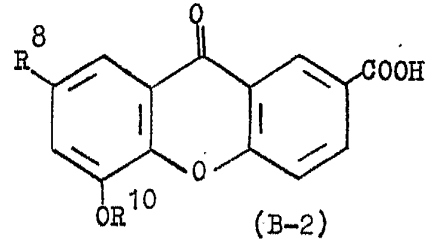
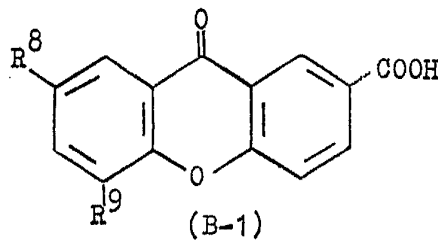


5

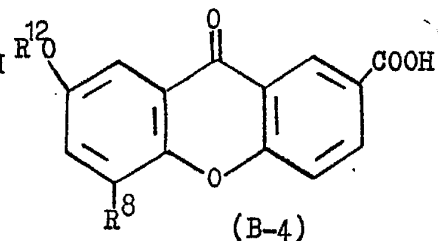
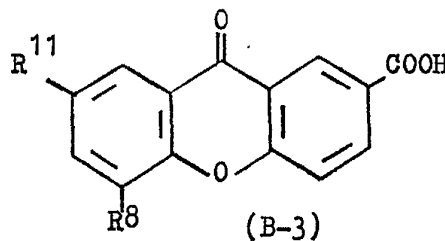
y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde cada uno de los radicales R^5 es alquilo inferior;

los ácidos 5-alquil(inferior)-7-(R^8)-xantona-2-carboxílicos, ácidos 5-alcoxi(inferior)-7-(R^8)-xantona-2-carboxílicos, ácidos 7-alquil(inferior)-5-(R^8)-xantona-2-carboxílicos y ácidos 7-alcoxi(inferior)-5-(R^8)-xantona-2-carboxílicos, donde R^8 es alquil(inferior)sulfinilo, representados respectivamente por las siguientes fórmulas:

15



20



25

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde R^8 es el definido anteriormente y cada uno de los radicales R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} es alquilo inferior.

30

En un segundo aspecto, esta invención se refiere a un método útil para aliviar los síntomas asociados con las

404790

3-



1 manifestaciones alérgicas, como los producidos por las reac-
ciones alérgicas antígeno-anticuerpo. En el alivio de estos
sintomas, el método de la invención sirve para inhibir los
efectos de la reacción alérgica cuando se administran los
5 compuestos en una cantidad efectiva. Aunque no pretendemos
quedar ligados por ningún mecanismo teórico de acción, se
cree que el método de la invención actúa inhibiendo la libe-
ración y/o la acción de los productos tóxicos, v.g. histami-
na, 5-hidroxitriptamina, sustancia de liberación lenta
10 (SRS-A) y otras, que son producidas como resultado de una com-
binación de anticuerpo y antígeno específicos (reacción alér-
gica). Estas propiedades hacen que los compuestos de la inven-
ción sean especialmente útiles en el tratamiento de varios es-
tados alérgicos.

15 Los compuestos de esta invención también son relajan-
tes de los músculos lisos, v.g. broncodilatadores y, por lo
tanto, son útiles en el tratamiento de los estados en los que
pueden estar indicados estos agentes como, por ejemplo, en el
tratamiento de la constricción bronquial. Los compuestos de
20 esta invención también son vasodilatadores y, por lo tanto,
son útiles en el tratamiento de los estados en los que pueden
estar indicados estos agentes como, por ejemplo, en los tras-
tornos renales y cardiacos.

25 Este aspecto de esta invención se refiere, por lo
tanto, a un método útil para inhibir los efectos de la reac-
ción alérgica que consiste en administrar una cantidad efecti-
va de un compuesto seleccionado entre los representados por
las fórmulas anteriores; y sus ésteres, amidas y sales no tó-
xicos y farmacéuticamente aceptables; o una composición no tó-
30 xica y farmacéuticamente aceptable que incorpore dichos ácidos,



404790

1 ésteres, amidas o sales como ingrediente esencial.

En un tercer aspecto, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efectos de la reacción alérgica, que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los representados por las fórmulas anteriores y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; en mezcla con un vehículo no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

En la práctica del método de esta invención, se administra una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o de las composiciones farmacéuticas de la misma, definidas anteriormente, por cualquiera de los métodos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sean solos o en combinación con otro compuesto o compuestos de esta invención o con otros agentes farmacéuticos, como antibióticos, agentes hormonales, etc. Estos compuestos o composiciones pueden ser administrados, por lo tanto, por vía oral, tópica, parenteral o por inhalación y en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas, incluidas las tabletas, suspensiones y aerosoles, como se discutirá con más detalle más adelante. La administración puede ser realizada en una sola forma de dosis unidad como terapia continua o en dosis únicas con terapia libre. En las realizaciones preferidas, el método de esta invención se pone en práctica cuando se requiere específicamente el alivio de los síntomas o quizá son inminentes; sin embargo, este método también es practicado utilmente como tratamiento continuo o profiláctico.

A la vista de lo que antecede, así como teniendo en consideración el grado de gravedad del estado en tratamiento, la edad del paciente, etc, todos los cuales son factores de-

404790



1975

1 terminables por experimentación rutinaria por un experto en
la técnica, la dosis efectiva de acuerdo con esto puede va-
riar dentro de un amplio intervalo. En general, una cantidad
efectiva oscila entre 0,005 y 100 mg aproximadamente por kg
5 de peso corporal por día y preferiblemente entre alrededor de
0,01 a 100 mg por kg de peso corporal por día. En otras pala-
bras, una cantidad efectiva de acuerdo con la invención osci-
la generalmente entre alrededor de 0,5 y 7000 mg por día y
por individuo.

10 Los vehículos farmacéuticos útiles para la prepara-
ción de las composiciones de la invención pueden ser sólidos,
líquidos o gases. Por lo tanto, las composiciones pueden adop-
tar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, prepara-
dos de liberación prolongada, soluciones, suspensiones,
15 elixires, aerosoles y similares. Los vehículos pueden ser se-
leccionados entre los diversos aceites incluidos los de petró-
leo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite
de cacahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésa-
mo y similares. Los vehículos líquidos preferidos, especial-
mente para soluciones inyectables, son agua, solución salina,
20 dextrosa acuosa y glicoles. Los excipientes farmacéuticos ade-
cuados son almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacaro-
sa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de
sílice, estearato magnésico, estearato sódico, monoestearato
25 de glicerilo, cloruro sódico, leche descremada desecada, gli-
cerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Los vehículos
farmacéuticos adecuados y su formulación están descritos en
"Remingtons Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Estas
composiciones contendrán, en cualquier caso, una cantidad efec-
30 tiva del compuesto activo junto con una cantidad adecuada de

404790

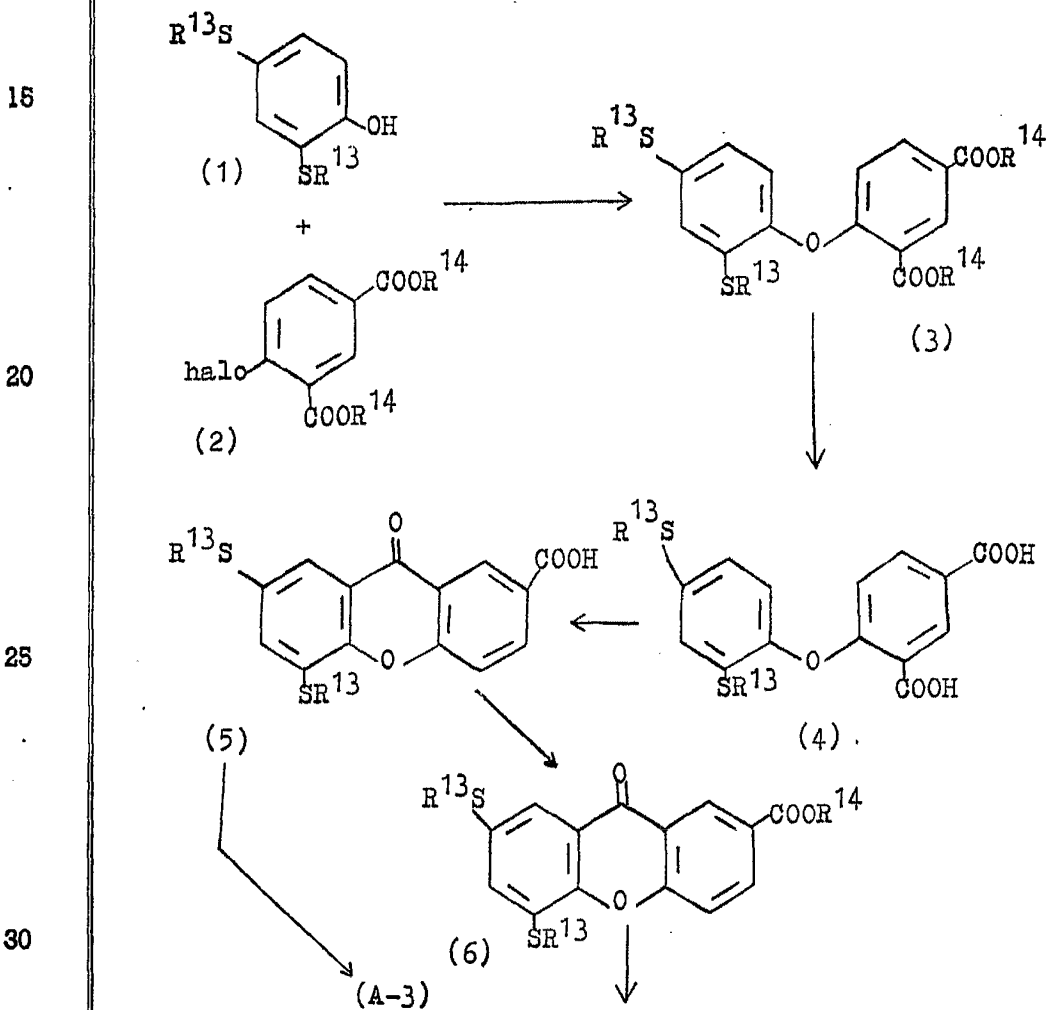


1 vehículo con objeto de preparar la forma de dosificación apropiada para la administración correcta al paciente.

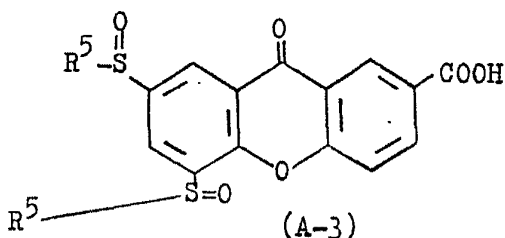
5 Los compuestos de esta invención presentan actividad como inhibidores de los efectos de la reacción alérgica, medida por ensayos indicativos de esta actividad que implican una anafilaxis cutánea pasiva como la descrita sustancialmente, por ejemplo, por J. Goose y colaboradores, Immunology, 16, 749 (1969).

10 Algunos de los compuestos de esta invención pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción A



404790



donde R^5 es el definido anteriormente; halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo y cada uno de los radicales R^{13} y R^{14} es alquilo inferior, siendo R^{14} preferiblemente metilo.

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, un fenol orto, para-disustituído (SR^{13}) (1) es condensado con el compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobenceno (2) en presencia de óxido cuproso, opcionalmente en un medio de reacción líquido orgánico, preferiblemente una amida orgánica como dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, etc, para preparar el correspondiente compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-(feniloxi o,p-disustituído)benzeno (3).

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio de reacción orgánico inerte, como los citados anteriormente, o en mezclas adecuadas de uno o más de estos medios. La reacción se efectúa además a temperaturas comprendidas entre 80° y $220^{\circ}C$ aproximadamente, de preferencia alrededor de 120 a $200^{\circ}C$ y durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción, que oscila entre 2 y 24 horas aproximadamente.

La reacción consume las sustancias reaccionantes sobre la base de un mol del fenol sustituido por mol del dicarboxi(inferior)halobenceno por medio mol de óxido cuproso. Sin embargo, las cantidades de sustancias reaccionantes a emplear no son críticas, obteniéndose cierta cantidad del com-

404790

8



1 puesto deseado (3) cuando se emplea cualquier proporción de
las mismas. En las realizaciones preferidas, la reacción se
lleva a cabo haciendo reaccionar alrededor de 1 a 3 moles del
fenol sustituido con alrededor de 1 a 1,2 moles del dicarbo-
5 carboxi(inferior)halobenceno en presencia de 0,5 a 0,6 moles
aproximadamente de óxido cuproso. El medio de reacción orgá-
nico inerte, si se emplea, se utiliza en cantidades de di-
solvente.

10 A continuación, el compuesto preparado (3) es hidro-
lizado en medio básico para dar el correspondiente 1,3-dicar-
boxi-4-(feniloxi o,p-disustituido)benceno (4). Las condiciones
de hidrólisis básica pueden ser cualquiera de las empleadas
convencionalmente en la técnica. En general, la reacción de
hidrólisis se lleva a cabo utilizando un hidróxido de metal
15 alcalino a unos 50-90°C y durante un periodo de tiempo sufi-
ciente para completar la reacción, que oscila entre unos 15 y
60 minutos, preferiblemente en presencia de medios de reac-
ción orgánicos inertes como los normalmente empleados en las
reacciones químicas orgánicas de este tipo, v.g. soluciones
20 alcanólicas acuosas. Aunque se requieren dos moles de la base
por mol de compuesto (3), las cantidades empleadas no son crí-
ticas para producir la hidrólisis deseada. Preferiblemente se
emplean alrededor de 3 a 5 moles de base por mol de compues-
to (3) y el medio de reacción, si se emplea, se utiliza en
25 cantidades de disolvente.

30 El compuesto diácido así preparado (4) es después
ciclado con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido
sulfúrico, fluoruro de hidrógeno o, preferiblemente, ácido
polifosfórico (APP), para dar el correspondiente ácido xanto-
na-2-carboxílico 5,7-disustituido (5). Preferible pero opcio-

404790



1 nalmente, la reacción se lleva a cabo en un medio de reacción
orgánico inerte comprendidos los habitualmente empleados en
las reacciones de química orgánica, como dimetilsulfóxido,
5 sulfolano, benceno, tolueno, etc. La reacción se lleva a cabo
además a temperaturas comprendidas entre 60 y 180°C durante
un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción
que oscila entre unos 15 minutos y 90 minutos.

Aunque la reacción consume las sustancias reaccionan-
tes sobre la base de un mol de compuesto (4) por mol de reac-
10 tivo de ciclación, la reacción puede ser efectuada utilizando
cualquier proporción de sustancias reaccionantes. Sin embar-
go, en las realizaciones preferidas, la reacción se lleva a
cabo utilizando alrededor de 20 a 50 moles del reactivo de ci-
clación por mol de compuesto de partida (4).

15 Los ácidos 5,7-dialquil(inferior)tio-xantona-2-carbo-
xílicos (5) así preparados son después esterificados (R¹⁴) pa-
ra dar los compuestos (6) y estos últimos son oxidados seguido
de hidrólisis del éster o bien los compuestos (5) son oxidados
20 para dar los compuestos de ácido 5,7-di(alquil(inferior)sulfi-
nil)-xantona-2-carboxílico (A-3) y (A-4).

La esterificación (5→6) se lleva a cabo con diazoal-
cano etéreo o con un alcohol inferior en presencia de trazas
de ácido sulfúrico a reflujo. La hidrólisis de los ésteres, si
es necesaria, se realiza en la forma antes descrita para la
25 conversión de los compuestos 3→4.

La oxidación de los compuestos 5 o 6 se realiza con
un perácido, como ácido peracético, ácido m-cloroperbenzoico,
ácido p-nitroperbenzoico, ácido perftálico, etc y da los co-
rrespondientes compuestos 5,7-di(alquil(inferior)sulfinílicos)
30 (A-3). La oxidación se realiza preferiblemente en un medio de

404790

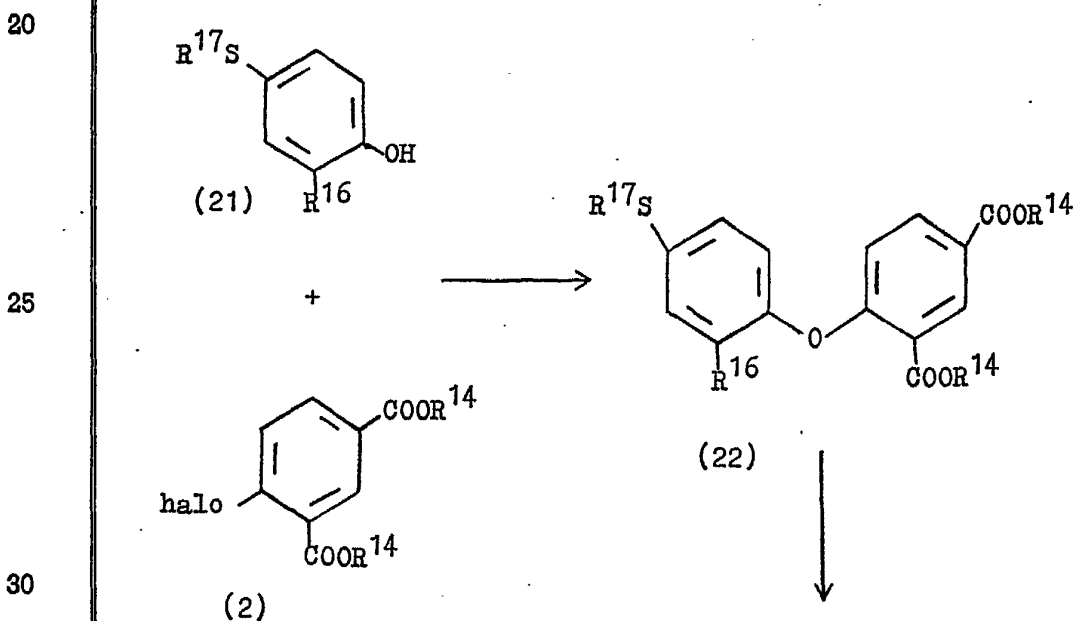


1 reacción líquido tal como un hidrocarburo clorado, v.g. cloro-
formo, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono. La reac-
ción se efectúa a temperaturas comprendidas entre unos -10°
y unos 60°C , preferiblemente alrededor de 0° a 30°C durante
5 un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción,
que oscila entre una hora y 6 horas aproximadamente. En las
realizaciones preferidas, la reacción se efectúa empleando
alrededor de 1 a 1,1 moles de perácido.

10 En dichas etapas de oxidación, se puede obtener una
mezcla de productos sulfinílicos y sulfonílicos. Si se obtie-
ne, la mezcla puede ser separada convencionalmente, por ejem-
plo por cromatografía, si se desea, para aislar los productos
oxidados respectivos.

15 Algunos de los compuestos de esta invención pueden
ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reac-
ción:

Esquema de reacción B

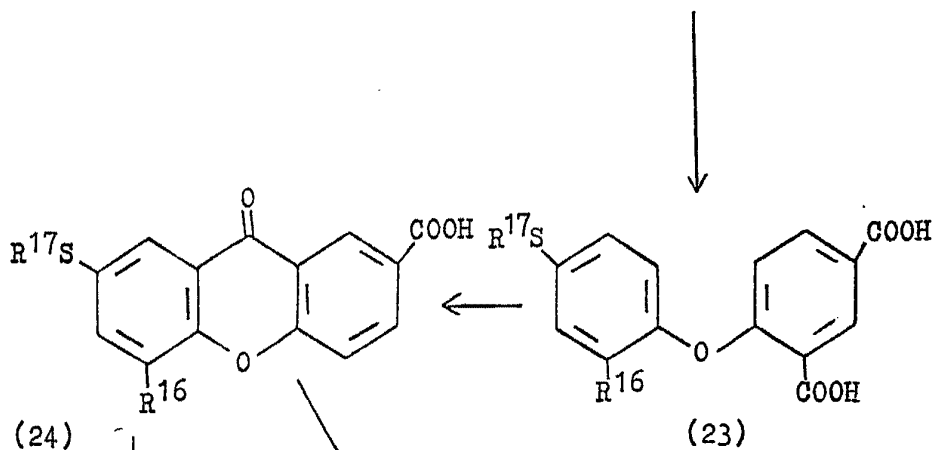


404790



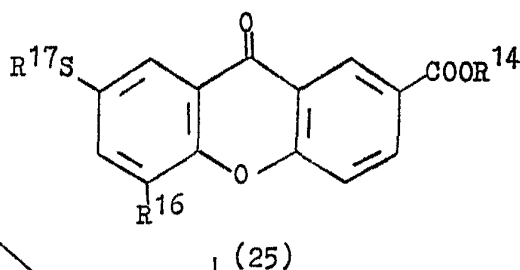
1

5

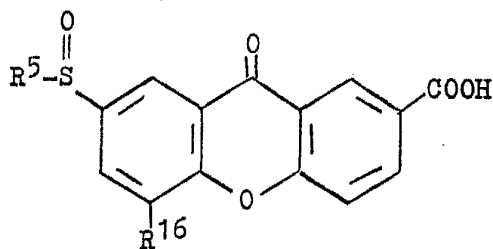


10

15



20



25

donde halo, R^{14} , R^5 y R^6 son los definidos anteriormente, R^{16} es alquilo inferior o alcoxi inferior y R^{17} es alquilo inferior.

30

Algunos de los compuestos de esta invención pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de reac-



404790

1 ción:

Esquema de reacción C

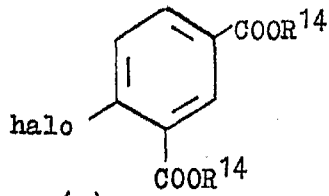
5



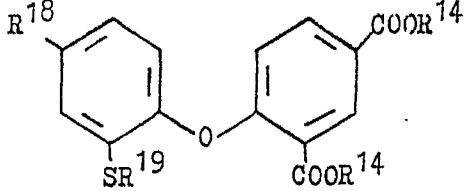
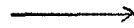
(26)

+

10

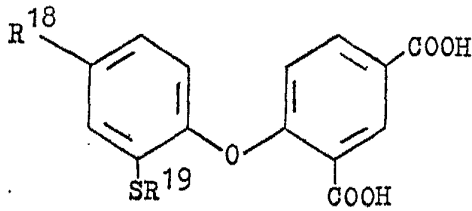


(2)



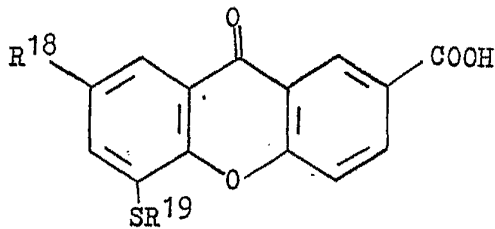
(27)

15



(28)

20



(29)

25

30



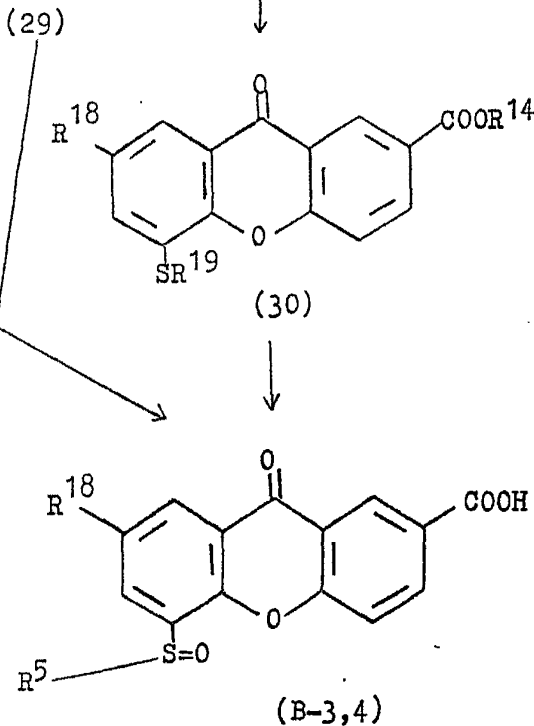
404790



1

5

10



15

donde halo, R^{14} , R^5 y R^6 son los definidos anteriormente, R^{18} es alquilo inferior o alcoxi inferior y R^{19} es alquilo inferior.

20

Refiriéndonos a los esquemas de reacción B y C anteriores, los compuestos 5-alquil(inferior) o alcoxi(inferior)-7-alquil(inferior)tio (24) y los correspondientes compuestos 5-alquil(inferior)tio-7-alquil(inferior) o alcoxi(inferior)

25

(29) se preparan en la forma descrita en el esquema de reacción A para los compuestos 1→6. A continuación, los productos respectivos son oxidados a los compuestos sulfinílicos (B-1,2) y (B-3,4), ya sea directamente o a través de los ésteres (25) y (30), como se describe anteriormente para los compuestos 5→6→A-3 y A-4.

30

Otros métodos mediante los cuales pueden ser preparados algunos de los compuestos de esta invención son los indicados en el siguiente esquema de reacción (D):

404790 3-



Esquema de reacción D

1

5

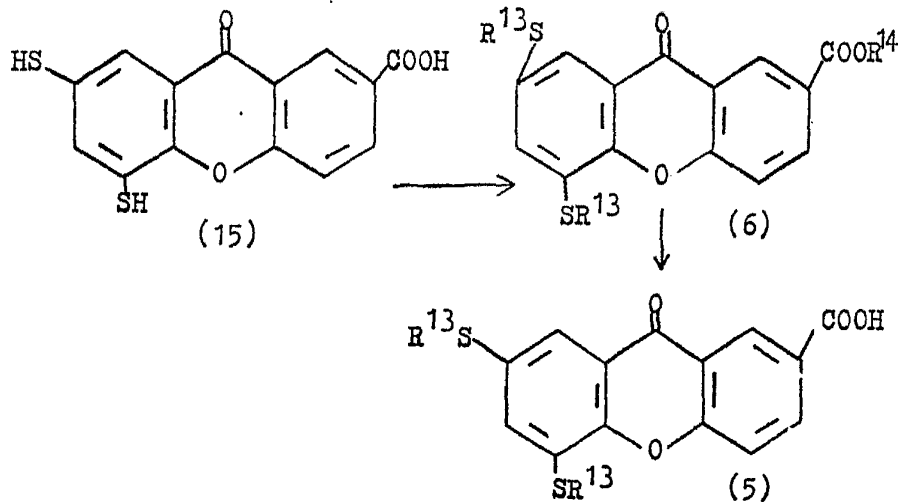
10

15

20

25

30



donde R¹³ es alquilo inferior.

El esquema de reacción anterior proporciona un método alternativo mediante el cual se preparan los compuestos (5), útiles en la forma descrita en el esquema A, a partir del compuesto (15).

Los compuestos de partida para uso en esta invención son conocidos y pueden ser preparados por procedimientos también conocidos. Así, los 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halobencenos de partida (2) se preparan convenientemente oxidando el 1,3-dimetil-4-halobenceno (4-halo-m-xileno) con permanganato potásico, seguido de esterificación convencional. Los compuestos o,p-dialquil(inferior)tiofenol (1) son preparados convenientemente tratando el ácido o-hidroxibenzoico con un exceso de ácido clorosulfónico para dar el correspondiente ácido o-hidroxi-m,m-(clorosulfonil)benzoico. Este es reducido al compuesto dimercapto correspondiente con cinc y cloruro de hidrógeno en ácido acético. El compuesto resultante es dialquilado con un haluro de alquilo inferior y carbonato potásico en dimetilformamida o con sulfato de dialquilo en hidróxi-

404790



1 do sódico acuoso para dar ácido o-alcoxi-m,m-di(alquiltio)-
benzoico. Este último es descarboxilado calentándolo en pre-
sencia de cobre y quinoleína y el compuesto resultante es hi-
5 drolizado selectivamente con hidrocloreuro de piridina o con
bromuro de hidrógeno en ácido acético para dar el o,p-di(al-
quiltio)fenol.

Los o-alquil- o -alcoxi-p-alquiltiofenoles de parti-
da, es decir (21), son preparados convenientemente por trata-
miento de un o-alquil o -alcoxifenol con ácido clorosulfónico
10 en cloroformo, seguido de reducción con cinc-HCl en ácido acé-
tico, seguido de acilación, todo ello como se ha descrito
anteriormente (véase la preparación de 1) o por tratamiento
de un o-alquil o -alcoxifenol con dialquilsulfóxido y cloruro
de hidrógeno gaseoso para dar el correspondiente cloruro de
15 3-alquil o -alcoxi-4-hidroxibenzodialquilsulfonio. Este últi-
mo se calienta para dar el correspondiente producto o-alquil o
-alcoxi-p-alquiltiofenol.

Los correspondientes o-alquiltio-p-alquil o -alcoxi-
20 fenoles de partida, es decir (26), se preparan por tratamien-
to de un p-alquil o -alcoxifenol en condiciones de Friedel-
Crafts para dar el correspondiente compuesto o-acético. Este
último es convertido en el ácido o-hidroxi-m-alquil o -alcoxi-
benzoico que, cuando se trata con ácido clorosulfónico seguido
de reducción, alquilación y descarboxilación, todo ello como
25 se ha descrito anteriormente, proporciona los compuestos de-
seados.

Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos de
esta invención se preparan en la forma antes descrita (v.g.
5→6) por tratamiento del ácido con diazoalcano etéreo, como
30 diazometano y diazoetano o con el yoduro de alquilo inferior



404790

1 deseado, en presencia de carbonato de litio a la temperatura
ambiente o con el alcohol inferior deseado, en presencia de
trazas de ácido sulfúrico a reflujo. Los ésteres glicéricos
se preparan por tratamiento del ácido con cloruro de tionilo
5 seguido de tratamiento con un etilenglicol o propilenglicol
adecuadamente protegido (v.g. solcetal) en piridina e hidrólisis
del grupo protector del éster así formado con ácido diluido.
En la serie sulfo, los ésteres carboxílicos se preparan
preferiblemente con el alcohol inferior deseado en ausencia de
10 un catalizador ácido.

Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos se
preparan por tratamiento de los ácidos con cloruro de tionilo,
seguido de tratamiento con amoniaco anhidro, alquilamina, di-
alquilamina, dialquilaminoalquilamina, alcoxilalquilamina o fe-
15 netilamina. En la serie alquil(inferior)sulfinilo, las amidas
de ácidos carboxílicos se preparan preferiblemente en la co-
rrespondiente fase de alquil(inferior)tio, seguido de oxida-
ción de las mismas, como ya se ha descrito.

Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos se
20 preparan por tratamiento de los ácidos correspondientes con
una base farmacéuticamente aceptable. Las sales representati-
vas derivadas de estas bases farmacéuticamente aceptables son
las de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, sales
ferrosas, férricas, sales de cinc, manganosas, de aluminio,
25 mangánicas, sales de trimetilamina, trietilamina, tripropil-
amina, β -(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β -(dietilamino)
etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidina, hidra-
bamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglu-
camina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, resinas
30 poliamínicas, cafeína y procaína. La reacción se lleva a cabo

4047903



1 en una solución acuosa, sola o en combinación con un disolven
te orgánico inerte, miscible con agua; a una temperatura de
alrededor de 0°C a 100°C, preferiblemente a la temperatura
ambiente. Los disolventes orgánicos inertes típicos, miscibles
5 con agua, son etanol, metanol, isopropanol, butanol, acetona,
dioxano o tetrahidrofurano. Cuando se preparan sales de me-
tales divalentes, como las sales de calcio o magnesio de los
ácidos, el ácido libre inicial se trata con alrededor de me-
dio equivalente molar de base farmacéuticamente aceptable.
10 Cuando se preparan las sales de aluminio de los ácidos, se em-
plea alrededor de 1/3 equivalentes molares de la base farmacéu-
ticamente aceptable.

En la realización preferida de esta invención, las
sales de calcio y de magnesio de los ácidos se preparan tra-
tando las sales sódicas o potásicas correspondientes de los
15 ácidos por lo menos con un equivalente molar de cloruro cálcico
o de cloruro magnésico, respectivamente, en solución acuo-
sa, sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte,
miscible con agua, a una temperatura comprendida entre 20°C y
20 100°C aproximadamente.

En la realización preferida de esta invención, las
sales de aluminio de los ácidos se preparan tratando los áci-
dos con 1/3 equivalentes molares como mínimo de un alcóxido
de aluminio, como trietóxido de aluminio, tripropóxido de alu-
25 minio y similares, en un disolvente hidrocarbonato, como ben-
ceno, xileno, ciclohexano y similares, a una temperatura com-
prendida entre unos 20°C y 115°C.

En esta memoria y en las reivindicaciones, por el tér-
mino "alquilo inferior" se entiende un grupo alquilo inferior
30 que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, incluidos los grupos

404790



1 de cadena lineal y ramificada y los grupos alquilo cíclicos,
por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,
isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo,
5 sec-pentilo, terc-pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclo-
pentilo. Por el término "alcoxi inferior" se entiende el gru-
po "O-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el defini-
do anteriormente.

Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos y
farmacéuticamente aceptables" se entienden, respectivamente,
10 un éster alquílico o glicerólico; una amida no sustituida o
monoalquilamida, dialquilamida, dialquilaminoalquilamida,
alcoxialquilamida o fenetilamida y una sal como la definida
anteriormente.

El término "acilo carboxílico", en el sentido utili-
15 zado aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamente acep-
tables, convencionalmente empleados en la técnica farmacéuti-
ca, preferiblemente acilo carboxílico hidrocarbonado. Entre
éstos se encuentran los grupos acetato, propionato, butirato,
20 trimetilacetato, valerato, metiletilacetato, caproato, terc-
butilacetato, 3-metilpentanoato, enantato, caprilato, trietil-
acetato, pelargonato, decanoato, undecanoato, benzoato, fenil-
acetato, difenilacetato, ciclopentilpropionato, metoxiacetato,
aminoacetato, dietilaminoacetato, tricloroacetato, β -cloropro-
25 pionato, biciclo[2.2.2]octano-N-carboxilato, adamantato, fos-
fato dihidrógeno, dibencilfosfato, sodioetilfosfato, sodiosul-
fato, sulfato y similares.

En la serie alquil(inferior)sulfinílica, los compues-
tos poseen un centro asimétrico. Los métodos de esta invención
generan las formas d y l y dl y todas ellas, por lo tanto, es-
30 tán incluidas dentro de sus límites. Si se desea, los isómeros

404790



1 pueden ser separados por medios convencionales, por ejemplo
formando las sales de alcaloide de los productos y empleando
cristalización fraccionada.

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

Los siguientes ejemplos ilustran el método mediante
el cual puede ponerse en práctica esta invención.

EJEMPLO 1

10 A) Se calienta a 160°C una mezcla de 4,188 g de 1,3-
dicarbometoxi-4-bromobenceno, 3,2 g de o,p-di(metiltio)fenol
y 1,32 g de óxido cuproso en 20 ml de dimetilacetamida y se
mantiene a esta temperatura agitando bajo atmósfera de nitró-
geno. Cuando la cromatografía en capa delgada indica que la
reacción es prácticamente completa, la mezcla de reacción se
15 diluye con agua y se extrae con éter dietílico/cloruro de me-
tileno (3:1). Los extractos se cromatografían sobre 150 g de
alúmina y las fracciones uniformes se combinan para dar 1,3-
dicarbometoxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno.

20 B) Se combinan 4 g de 1,3-dicarbometoxi-4-(o,p-di(me-
tiltio)feniloxi)benceno con 150 ml de hidróxido potásico al
5 % en metanol. La mezcla resultante se calienta a reflujo du-
rante una hora, después de lo cual se acidula, enfría y filtra,
para dar 1,3-dicarboxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno.

25 C) Se agitan a 80°C durante una hora, 2,5 g de 1,3-
dicarboxi-4-(o,p-di(metiltio)feniloxi)benceno en 20 ml de áci-
do sulfúrico concentrado. Transcurrido este tiempo, la mezcla
de reacción se vierte sobre 200 ml de agua de hielo y la mez-
cla resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 mi-
nutos. La mezcla se enfría y filtra, lavando el precipitado
30 con agua y después recristalizando en ácido acético para dar

404790



1 ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico.

El procedimiento anterior puede ser puesto en práctica utilizando otro compuesto 1,3-dicarboalcoxi(inferior) 4-halogenado de partida, tal como 1,3-dicarbometoxi-4-cloro (o

5 yodo)-benceno, 1,3-dicarboetoxi-4-flúorbenceno, 1,3-dicarboetoxi-4-bromobenceno y similares, con resultados análogos. Análogamente, el procedimiento anterior puede ser practicado utilizando otro 2,4-dialquil(inferior)tiofenol de partida para preparar los correspondientes ácidos 5,7-di(alquil(infe-

10 rior)tio)-xantona-2-carboxílicos, v.g. ácido 5,7-di(etiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(isobutiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico, ácido 5,7-di(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico y ácido 5,7-di(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 2

20 Se agita a la temperatura ambiente, durante un periodo de 16 horas, una mezcla de 4 g de ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de carbonato de litio en 50 ml de dimetilformamida. Transcurrido este periodo de tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de ácido clorhídrico diluído y hielo y la mezcla

25 resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se filtran a través de alúmina para dar 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo, que puede ser recristalizado en metanol.

30 Análogamente, el método anterior se utiliza para preparar los ésteres metílicos de los otros productos del Ejemplo 1.

4047908



1 Empleado otros yoduros de alquilo inferior en el procedimiento anterior, se preparan los correspondientes ésteres alquílicos inferiores de estos compuestos.

EJEMPLO 3

5 Se enfrían a 0°C (hielo) 927 mg de 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo en 60 ml de cloruro de metileno. Después se añaden 555 mg de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla se agita a 0°C durante 75 minutos. Después la mezcla de reacción se filtra a través de alúmina y se lava con
10 cloruro de metileno para dar 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de metilo que puede ser recristalizado en benceno/heptano.

15 Se calientan a reflujo durante 30 minutos 720 mg de 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de metilo, 75 ml de etanol y 10 ml de hidróxido sódico al 5 %. La mezcla se enfría, se evapora parcialmente y se acidula. El precipitado se separa por filtración, se lava y seca para dar ácido 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxílico que puede ser recristalizado en ácido acético.

20 Análogamente, a partir de los compuestos de partida respectivos se preparan los siguientes compuestos:

ácido 5,7-di(isopropilsulfinil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(etilsulfinil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(n-propilsulfinil)-xantona-2-carboxílico

25 ácido 5,7-di(n-butilsulfinil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(sec-butilsulfinil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(isobutilsulfinil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(terc-butilsulfinil)-xantona-2-carboxílico

ácido 5,7-di(n-pentilsulfinil)-xantona-2-carboxílico y

30 ácido 5,7-di(ciclopentilsulfinil)-xantona-2-carboxílico.



1 El procedimiento anterior (párrafo 1) puede ser
puesto en práctica sobre los correspondientes ácidos inicia-
les del Ejemplo 1 para dar los mismos productos, sin necesi-
dad de la etapa de hidrólisis final.

5 EJEMPLO 4

Siguiendo los procedimientos A), B) y C) del Ejemplo
1, se preparan los compuestos ácidos 5-alkil(inferior) o
-alcoxi(inferior)-7-(alkil(inferior)tio)-xantona-2-carboxí-
licos, v.g.:

- 10 ácido 5-metil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-etil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-n-propil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-isopropil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
15 ácido 5-n-butil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-isobutil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-sec-butil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-terc-butil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-n-pentil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
20 ácido 5-isopentil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-ciclopentil-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-metoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-etoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-n-propoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
25 ácido 5-n-isopropoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-n-butoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-isobutoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-sec-butoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-terc-butoxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
30 ácido 5-n-pentiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 5-isopentiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico

404790

8-



1 ácido 5-ciclopentiloxi-7-(metiltio)-xantona-2-carboxílico
y los 22 compuestos 5-sustituídos correspondientes de cada
una de las series 5-etiltio-, 7-n-propiltio-, 7-isopropiltio-,
7-n-butiltio-, 7-isobutiltio-, 7-sec-butiltio-, 7-terc-butil-
5 tio-, 7-n-pentiltio-, 7-isopentiltio- y 7-(ciclopentiltio)-
de los ácidos xantona-2-carboxílicos.

Los compuestos así preparados se tratan por los pro-
cedimientos del Ejemplo 3 para preparar los correspondientes
ácidos 7-alquil(inferior)sulfinil-xantona-2-carboxílicos 5-sus-
10 tituídos, por ejemplo:

ácido 5-metil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-etil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-n-propil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-isopropil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc.

15 ácido 5-metoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-etoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-n-propoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-isopropoxi-7-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc.

ácido 5-metil-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico

20 ácido 5-etil-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-n-propil-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-isopropil-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc.

ácido 5-metoxi-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-etoxi-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico

25 ácido 5-n-propoxi-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-isopropoxi-7-etilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc.

ácido 5-metil-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-etil-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico

ácido 5-n-propil-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico

30 ácido 5-isopropil-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc.



404790

8- ENE 1975

- 1 ácido 5-metoxi-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-etoxi-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propoxi-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-isopropoxi-7-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc.
- 5 ácido 5-metil-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-etil-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propil-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-isopropil-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc.
- ácido 5-metoxi-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico
- 10 ácido 5-etoxi-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propoxi-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico y
- ácido 5-isopropoxi-7-isopropilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 5

15 Se repite el Ejemplo 4 para preparar los ácidos 5-(alquil inferior)tio-7-alquil(inferior) o -alcoxi(inferior)-xantona-2-carboxílicos y los compuestos sulfinílicos correspondientes de los mismos, por ejemplo:

- ácido 5-metiltio-7-metilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metiltio-7-etilxantona-2-carboxílico
- 20 ácido 5-metiltio-7-n-propilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metiltio-7-isopropilxantona-2-carboxílico, etc,
- ácido 5-metiltio-7-metoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metiltio-7-etoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metiltio-7-n-propoxixantona-2-carboxílico
- 25 ácido 5-metiltio-7-isopropoxixantona-2-carboxílico, etc y el total de los 22 compuestos correspondientes en cada una de las series 5-etiltio-, 5-n-propil-, 5-n-propiltio-, 5-isopropiltio-, etc:
- ácido 5-metilsulfinil-7-metilxantona-2-carboxílico
- 30 ácido 5-metilsulfinil-7-etilxantona-2-carboxílico



404790

- 1 ácido 5-metilsulfinil-7-n-propilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metilsulfinil-7-isopropilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-metilsulfinil-7-metoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metilsulfinil-7-etoxixantona-2-carboxílico
- 5 ácido 5-metilsulfinil-7-n-propoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-metilsulfinil-7-isopropoxixantona-2-carboxílico, etc.
- ácido 5-etilsulfinil-7-metilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-etilsulfinil-7-etilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-etilsulfinil-7-n-propilxantona-2-carboxílico
- 10 ácido 5-etilsulfinil-7-isopropilxantona-2-carboxílico, etc.
- ácido 5-etilsulfinil-7-metoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-etilsulfinil-7-etoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-etilsulfinil-7-n-propoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-etilsulfinil-7-isopropoxixantona-2-carboxílico, etc.
- 15 ácido 5-n-propilsulfinil-7-metilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propilsulfinil-7-etilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propilsulfinil-7-n-propilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propilsulfinil-7-isopropilxantona-2-carboxílico, etc.
- ácido 5-n-propilsulfinil-7-metoxixantona-2-carboxílico
- 20 ácido 5-n-propilsulfinil-7-etoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propilsulfinil-7-n-propoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-n-propilsulfinil-7-isopropoxixantona-2-carboxílico, etc.
- ácido 5-isopropilsulfinil-7-metilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-isopropilsulfinil-7-etilxantona-2-carboxílico
- 25 ácido 5-isopropilsulfinil-7-n-propilxantona-2-carboxílico
- ácido 5-isopropilsulfinil-7-isopropilxantona-2-carboxílico, etc.
- ácido 5-isopropilsulfinil-7-metoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-isopropilsulfinil-7-etoxixantona-2-carboxílico
- ácido 5-isopropilsulfinil-7-n-propoxixantona-2-carboxílico
- 30 ácido 5-isopropilsulfinil-7-isopropoxixantona-2-carboxílico, etc.

404790



EJEMPLO 6

1

5

10

Se agita durante 16 horas a 60°C una mezcla de 3 g de ácido 5,7-dimercaptioxantona-2-carboxílico en 150 ml de dimetilformamida, 5 ml de yoduro de metilo y 5 ml de carbonato potásico. Después la mezcla se vierte en ácido clorhídrico diluido y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se cromatografían sobre alúmina (cloruro de metileno) para dar 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo (es decir, 5,7-di(tiometoxi)-xantona-2-carboxilato de metilo) que puede ser recristalizado en cloruro de metileno/metanol.

15

20

Se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de 580 mg de 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo, 30 ml de etanol, 5 ml de solución saturada de carbonato sódico y 5 ml de agua. Después se enfría la mezcla, se acidula y el precipitado se separa por filtración para dar ácido 5,7-di(metiltio)-xantona-2-carboxílico (es decir, ácido 5,7-di(tiometoxi)-xantona-2-carboxílico), preparado también en el método alternativo descrito en el Ejemplo 1.

25

30

Una mezcla de 0,8 g de ácido 5,7-dimercaptioxantona-2-carboxílico, 2 ml de 2-bromopropano y un exceso de carbonato potásico con 50 ml de dimetilformamida se agita durante 24 horas a 75°C. Se añade ácido clorhídrico diluido y etanol y el sólido se filtra y lava. El sólido se saponifica con carbonato sódico en etanol acuoso (30 minutos a reflujo). La solución alcalina se diluye con agua, se trata con carbón, se filtra y acidula para dar ácido 5,7-di(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico que puede ser recristalizado en tetrahidrofurano/acetato de etilo.

El método anterior es útil como alternativa para el



404790

1 método del Ejemplo 1 para la preparación de los compuestos del mismo, que son útiles en la forma descrita en los ejemplos anteriores.

EJEMPLO 7

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

10 Se repite el procedimiento anterior empleando otros yoduros de alquilo inferior para preparar los correspondientes ésteres alquílicos inferiores de esta invención, por ejemplo:

- 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de metilo
- 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de n-propilo
- 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de isopropilo
- 20 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de n-propilo
- 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de isobutilo
- 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de sec-butilo
- 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de n-pentilo, etc.

25 De forma similar, los otros ácidos xantona-2-carboxílicos que contienen sustituyentes en las posiciones C-5,7; preparados en la forma antes descrita, pueden ser convertidos en los correspondientes ésteres.

EJEMPLO 8

30 A una solución de 10 g de ácido 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxílico en 200 ml de etanol se añade la cantidad

404790



1975

1 teórica de hidróxido sódico disuelta en 200 ml de etanol al
90 %. Después la mezcla de reacción se concentra a vacío para
dar 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato sódico.

5 De forma similar se preparan las sales de potasio y
litio. Análogamente, sustituyendo la sal sódica mediante un
reactivo de sal metálica apropiada, v.g. cloruro cálcico,
cloruro de manganeso, etc, se preparan las otras sales de
ácidos xantona-2-carboxílicos, v.g.:

- 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato magnésico
- 10 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato cálcico
- 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de aluminio
- 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato ferroso
- 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de cinc
- 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato de manganeso
- 15 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxilato férrico, etc.

De forma similar, se preparan las sales de los
otros ácidos xantona-2-carboxílicos C-5,7-disustituídos, v.g.:
5-isopropil-7-metilsulfinilxantona-2-carboxilato sódico.

EJEMPLO 9

20 A una mezcla de 50 ml de solución acuosa concentra-
da de amoníaco en 500 ml de metanol se añaden 20 g de ácido
5,7-disulfinilxantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se
agita durante dos horas y después se evapora a sequedad para
dar la sal amónica de ácido 5,7-disulfinilxantona-2-carboxí-
25 lico.

Se calienta a reflujo durante una hora una solución
de 10 g de ácido 5,7-disulfinilxantona-2-carboxílico en 50 ml
de cloruro de tionilo. Después la solución se evapora a se-
quedad para dar el correspondiente cloruro de ácido al que se
30 añade una solución etérea concentrada de amoníaco. La solu-



404790

1 ción resultante se evapora dando amida de ácido 5,7-disulfi-
nilxantona-2-carboxílico.

De forma análoga, se preparan las alquilamidas infe-
riores utilizando monoalquilamina o dialquilamina en lugar de
5 amoniaco en los procedimientos anteriores. Así se preparan,
por ejemplo:

N-metilamida de ácido 5,7-di(n-propilsulfinil)-xantona-2-car-
boxílico

10 N-n-propilamida de ácido 5-propil-7-(propilsulfinil)-xantona-
2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 10

A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de metanol
acuoso se añaden 20 g de ácido 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-
2-carboxílico. La mezcla resultante se agita a la temperatura
15 ambiente durante 16 horas. Después se evapora a presión reduci-
da para dar la sal de procaína de ácido 5,7-di(dimetilsulfi-
nil)-xantona-1-carboxílico.

De forma similar, se obtienen las sales de lisina,
cafeína y arginina. Análogamente, se obtienen, por ejemplo,
20 las sales de procaína, lisina, cafeína y arginina de otros
ácidos xantona-2-carboxílicos C-5,7-disustituídos, por ejemplo:
sal de cafeína de ácido 5-(propilsulfinil)-7-n-butoxixantona-2-
carboxílico

25 sal de procaína de ácido 5-(sec-butilsulfinil)-7-sec-butoxixan-
tona-2-carboxílico.

EJEMPLO 11

Los procedimientos siguientes ilustran el método por
el cual se preparan las composiciones farmacéuticas de los com-
puestos de referencia.

30 Se disuelven 0,44 g de cloruro sódico en 80 ml de una



404790

1 solución de fosfato ácido de sodio (9,47 g/litro de agua). Después se agregan 20 ml de una solución de fosfato monosódico (8,00 g/litro de agua). La solución resultante, con un pH de 7,38, se esteriliza en autoclave. Este vehículo se agrega después al ácido 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxílico sólido, seco, para dar un preparado adecuado para inyección intravenosa que contiene 2,5 mg de ácido 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxílico por mililitro de composición total.

EJEMPLO 12

10 El siguiente procedimiento ilustra un método de ensayo para los compuestos de esta invención.

Unas ratas hembras normales (Sprague-Dawley) de 150 a 200 g cada una son sensibilizadas pasivamente por vía intradérmica mediante inyección de suero reagínico de rata anti-albúmina de huevo. Al cabo de 24 horas, cada rata es atacada intravenosamente con 1 ml de azul de Evans al 0,5 %, 1 mg de albúmina de huevo y 10 mg de ácido 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxílico. Las ratas de control no reciben ácido 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxílico. Se registra la coloración azul de la piel de 15 a 25 minutos más tarde. Las ratas que reciben el ácido 5,7-di(metilsulfinil)-xantona-2-carboxílico presentan una inhibición del 100 % de la reacción alérgica mientras que las ratas de control no presentan inhibición.

25 El procedimiento anterior se repite utilizando administración oral, con resultados similares.

Los ácidos xantona-2-carboxílicos C-5,7-disustituídos se administran por vía oral forzada a una dosis de 20 mg por animal, 15 minutos antes del ataque. De 20 a 30 minutos después del ataque se lee el grado de coloración azul de la piel, con resultados similares.



404790

1

La inhibición de las reacciones reagénicas antígeno-anticuerpo en las ratas se considera representativa de la inhibición de las reacciones reagénicas antígeno-anticuerpo en seres humanos, que se producen durante los episodios alérgicos.

5

10

En sujetos atacados por inhalación del antígeno se mide el grado provocado de estado asmático por los cambios en la resistencia al paso del aire durante la espiración. Los compuestos de la invención son administrados en forma de aerosol por inhalación, antes del ataque con el antígeno. La prevención de los estados asmáticos por administración de los compuestos se pone en evidencia por una disminución de la resistencia al paso del aire y otras mejorías subjetivas, v.g. reducción de la tos.

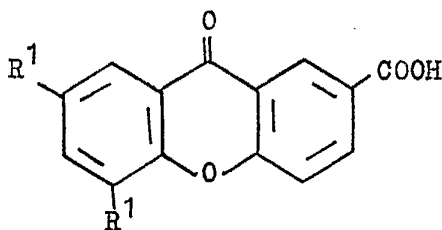
15

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

REIVINDICACIONES

20

1. Un procedimiento para la producción de nuevos compuestos de ácidos xantona-2-carboxílicos 5,7-disustituídos de fórmula:



25

y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables; donde o bien los grupos R¹ son iguales y representan el grupo $-S(O)$ donde R es alquilo inferior; o bien uno



30

404790



1. de los grupos R¹ está seleccionado entre alquilo inferior y alcoxi inferior y el otro grupo R¹ es el grupo $\begin{matrix} -S(O) \\ | \\ R \end{matrix}$ donde

R es alquilo inferior, cuyo procedimiento consiste en:

5 1) oxidar con un perácido un ácido 5,7-di(alquiltio)-xantona-2-carboxílico, un ácido 5-alquil- o -alcoxi-7-(alquiltio)-xantona-2-carboxílico, un ácido 5-alquiltio-7-alquil- o -alcoxi-xantona-2-carboxílico o un éster alquílico de los mismos, seguido opcionalmente de hidrólisis para dar los correspondientes ácidos 5,7-di(alquilsulfinil)-xantona-2-carboxílicos, 5-alquil- o -alcoxi-7-(alquilsulfinil)-xantona-2-carboxílicos o 5-alquilsulfinil-7-alquil- o -alcoxi-xantona-2-carboxílicos o sus ésteres alquílicos, respectivamente;

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

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:

20 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS XANTONA-2-CARBOXILICOS 5,7-DISUSTITUIDOS.

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

Madrid, 12 de Julio de 1972

BERNARDO UNGRIA

P. P. *[Signature]*

25

30 *[Signature]*