



F.E. 10-3-75

Int. Cl.: C07D, A61K

404792

NUMERO 404.792
MEMORIA DESCRIPTIVA
correspondiente a la solicitud de una
PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SYNTEX CORPORATION

Domicilio: Apartado Postal 7386 PANAMA, Panamá

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS XANTO
NA-CARBOXILICOS SUSTITUIDOS.

Prioridades: de las solicitudes de patentes estadounidenses
nº 231.756 del 3 de marzo del 1.972 y
nº 259.671 del 5 de junio del 1.972.

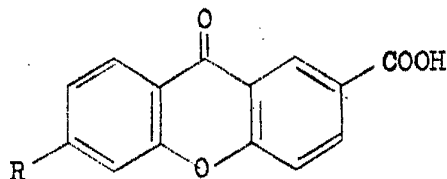
1.a.

404792¹²



1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de
 ácidos xantona-carboxílicos sustituidos y a las composi-
 ciones que los contienen y a los métodos que utilizan es-
 tos compuestos como ingrediente esencial en el tratamien-
 5 to de los síntomas asociados con las manifestaciones alér-
 gicas, por ejemplo estados asmáticos.

En un primer aspecto, esta invención se refiere a
 nuevos compuestos de ácido xantona-2-carboxílico sustituido
 en la posición C-6, seleccionados entre los representados
 10 por la siguiente fórmula:



(A)

15 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamen-
 te aceptables, donde R es un grupo seleccionado entre los
 de fórmulas



20 (donde R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, te-
 trahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropi-
 ran-4-ilo, 4-alcoxitetrahidropiran-4-ilo o acilo carboxí-
 lico conteniendo hasta 12 átomos de carbono y R¹ y R² son
 25 ambos hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo,

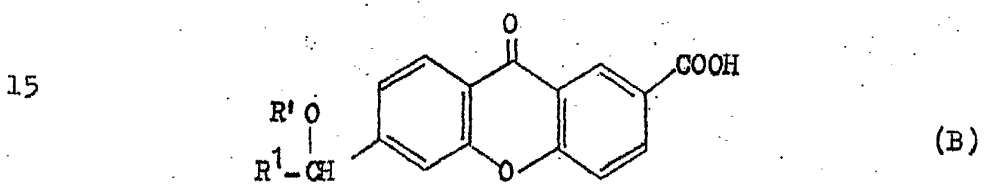
12

404792

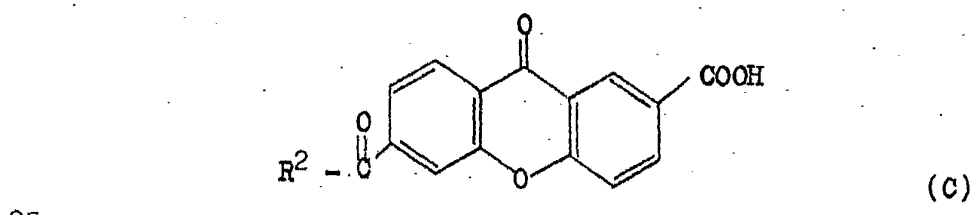
1 fenilo sustituido en el que el sustituyente es halógeno,
alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio,
trifluormetilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático
5 monocíclico de 5 ó 6 miembros en total, uno o dos de los
cuales está seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azu-
fre); alquil(inferior)sulfinilo, alquil(inferior)sulfoni-
lo, sulfo, sulfamoilo, monoalquil(inferior)sulfamoilo o
dialquil(inferior)sulfamoilo.

10 Por lo tanto, dentro de los límites de esta inven-
ción están incluidos:

1) Los compuestos de ácido xantona-2-carboxílico
sustituídos con un radical 1-hidroxialquilo en la posición
C-6, de fórmula:



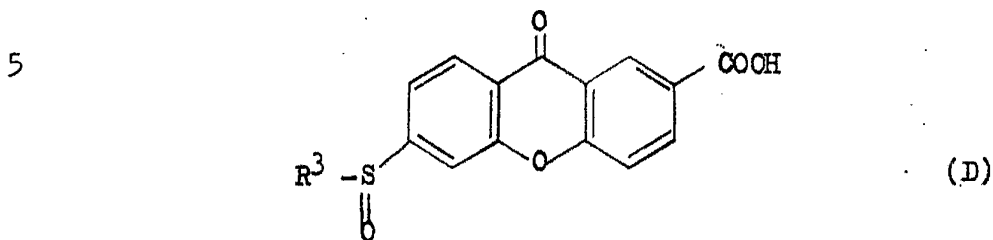
2) Los compuestos de ácido xantona-2-carboxílicos
20 sustituidos con un grupo acilo en la posición C-6, de fór-
mula:



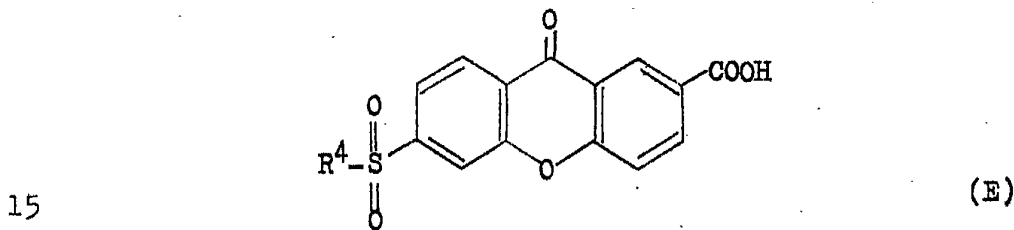


404792

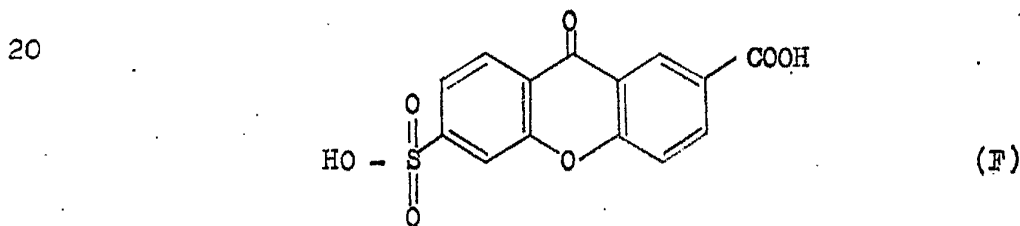
1 3) Los compuestos de ácido xantona-2-carboxílico
sustituídos con un grupo alquil(inferior)sulfinilo en la
posición C-6, de fórmula:



10 4) Los compuestos de ácido xantona-2-carboxílico
sustituídos con un grupo alquil(inferior)sulfonilo en la
posición C-6, de fórmula:



20 5) Los compuestos de ácido xantona-2-carboxílico
sustituídos con un grupo sulfo en la posición C-6, de fór-
mula:



6) Los compuestos de ácido xantona-2-carboxílico



12.11.1972

404792

1 de una combinación de anticuerpo específico y antígeno
(reacción alérgica). Estas propiedades hacen que los com-
puestos de la invención sean especialmente útiles en el
tratamiento de varios estados alérgicos.

5 Por lo tanto, este aspecto de la presente inven-
ción se refiere a un método útil para inhibir los efectos
de la reacción alérgica, que consiste en administrar una
cantidad efectiva de un compuesto seleccionado entre los
representados por la fórmula anterior (A) o una composi-
10 ción no tóxica y farmacéuticamente aceptable que incorpo-
re dichos ácidos, ésteres, amidas o sales como ingrediente
esencial.

En un tercer aspecto, esta invención se refiere
a composiciones farmacéuticas útiles para inhibir los efec-
15 tos de la reacción alérgica, que comprenden una cantidad
efectiva de un compuesto seleccionado entre los representa-
dos por la fórmula anterior (A) en mezcla con un vehículo
no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de esta invención también son re-
20 laxantes 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, por ejem-
plo en el tratamiento de la broncoconstricción. Los com-
puestos de esta invención también son vasodilatadores y,
25 por lo tanto, son útiles en el tratamiento de los estados



12 JUL

404792

1 en los que pueden estar indicados estos agentes, por ejemplo en los trastornos renales y cardiacos.

5 En la puesta en práctica del método de esta invención, se administra por cualquiera de los métodos usuales y aceptables conocidos en la técnica una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o de composiciones farmacéuticas de los mismos, como las definidas anteriormente, ya sean sólo 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, oralmente, tópicamente, parenteralmente o por inhalación y en forma de dosis sólidas, líquidas o gaseosas tales como tabletas, suspensiones y aerosoles, como se discute con más detalle más adelante. La administración puede ser realizada en una forma de dosificación unitaria única con terapia continua o mediante terapia de una sola dosis ad libitum. En las realizaciones preferidas, el método de esta invención se practica cuando se requiere específicamente el alivio de los síntomas o quizá estos son inminentes; sin embargo, este método también es practicado útilmente como tratamiento continuo o profiláctico.

25 A la vista de lo que antecede y considerando el grado o gravedad del estado en tratamiento, la edad del sujeto, etc., todos ellos factores susceptibles de ser de-



404792

1 terminados por experimentación rutinaria de un experto en
la técnica, la dosis eficaz de acuerdo con esta invención
puede variar entre amplios límites. En general, una canti-
dad eficaz oscila entre aproximadamente 0,005 y 100 mg/kg de
5 peso corporal y día y preferiblemente entre alrededor de
0,01 y 100 mg/kg de peso corporal y día. En otras palabras,
una cantidad efectiva de acuerdo con esta invención oscila
generalmente entre alrededor de 0,5 y 7000 mg por día y
por persona.

10 Los vehículos farmacéuticos útiles para la prepa-
ración de las composiciones pueden ser sólidos, líquidos o
gases. Así, las composiciones pueden adoptar la forma de
tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, preparados de libe-
ración prolongada, soluciones, suspensiones, elixires, aéro-
15 soles y similares. Los vehículos pueden ser seleccionados
entre los diversos aceites tales como los de petróleo, de
origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de
cacahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo
y similares. Los vehículos líquidos preferidos, especialmen-
te para soluciones inyectables, son el agua, solución sa-
20 lina, dextrosa acuosa y glicoles. Los excipientes farmacéu-
ticos adecuados son almidón, celulosa, talco, glucosa, lac-
tosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato
cálcico, gel de sílice, estearato magnésico, estearato só-
25 dico, monoestearato de glicerilo, cloruro sódico, leche

404792

32 JUL 1974

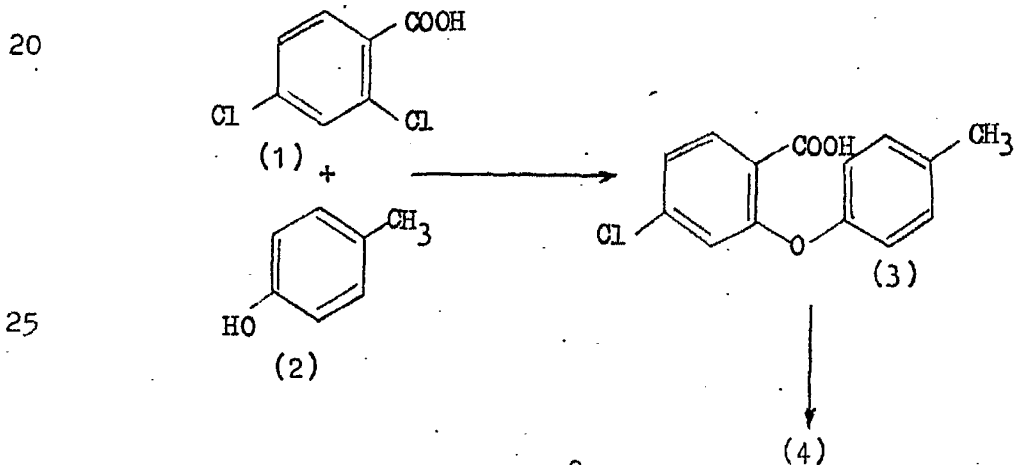


1 descremada desecada, glicerol, propilenglicol, agua, eta-
nol y similares. Los vehículos farmacéuticos adecuados y
su preparación están descritos en "Remingtons Pharmaceu-
tical Sciences" por E.W. Martin. En cualquier caso, estas
5 composiciones deben contener una cantidad efectiva del com-
puesto activo junto con una cantidad adecuada de vehículo,
con objeto de preparar la dosis apropiada para la adminis-
tración adecuada al paciente.

10 Los compuestos de esta invención presentan acti-
vidad como inhibidores de los efectos de la reacción alér-
gica, medida mediante ensayos que indican esta actividad
e implican una anafilaxis cutánea pasiva como la descrita
sustancialmente, por ejemplo, por J. Goose y colaboradores,
Immunology, 16, 749 (1969).

15 Algunos de los compuestos de esta invención pue-
den ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema de
reacción:

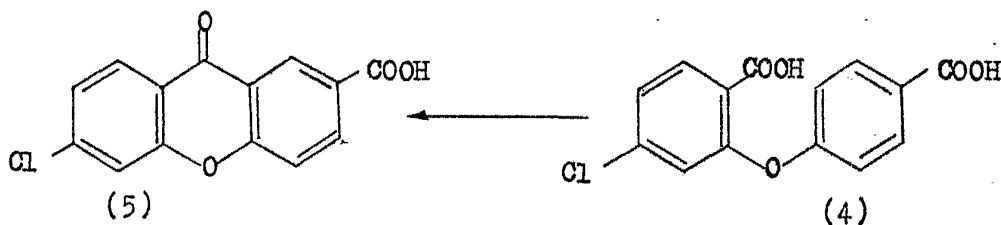
Esquema de Reacción A



404792

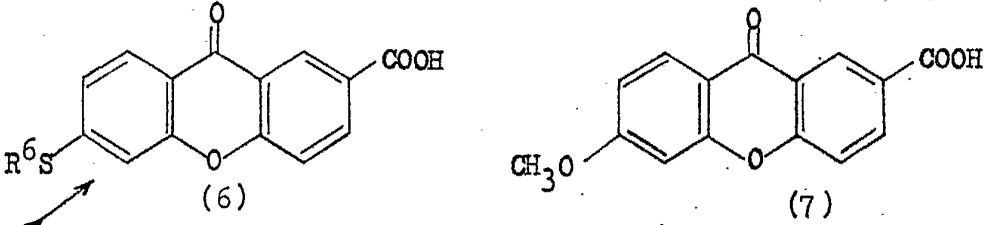
12-31-1972

1

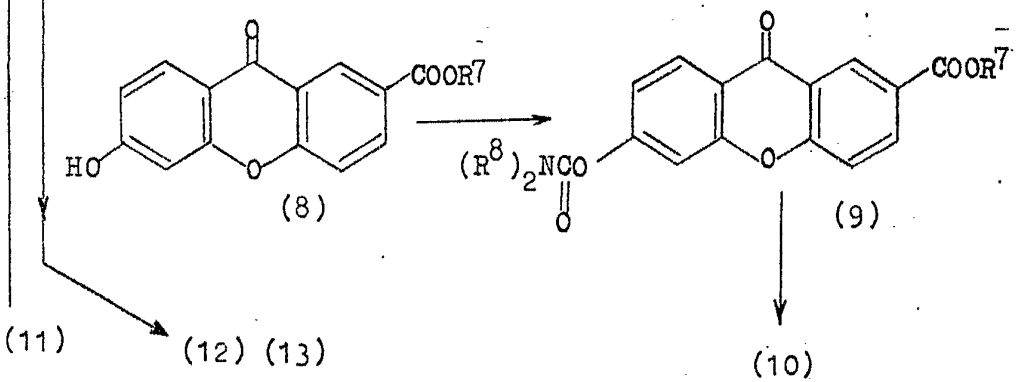


5

10



15



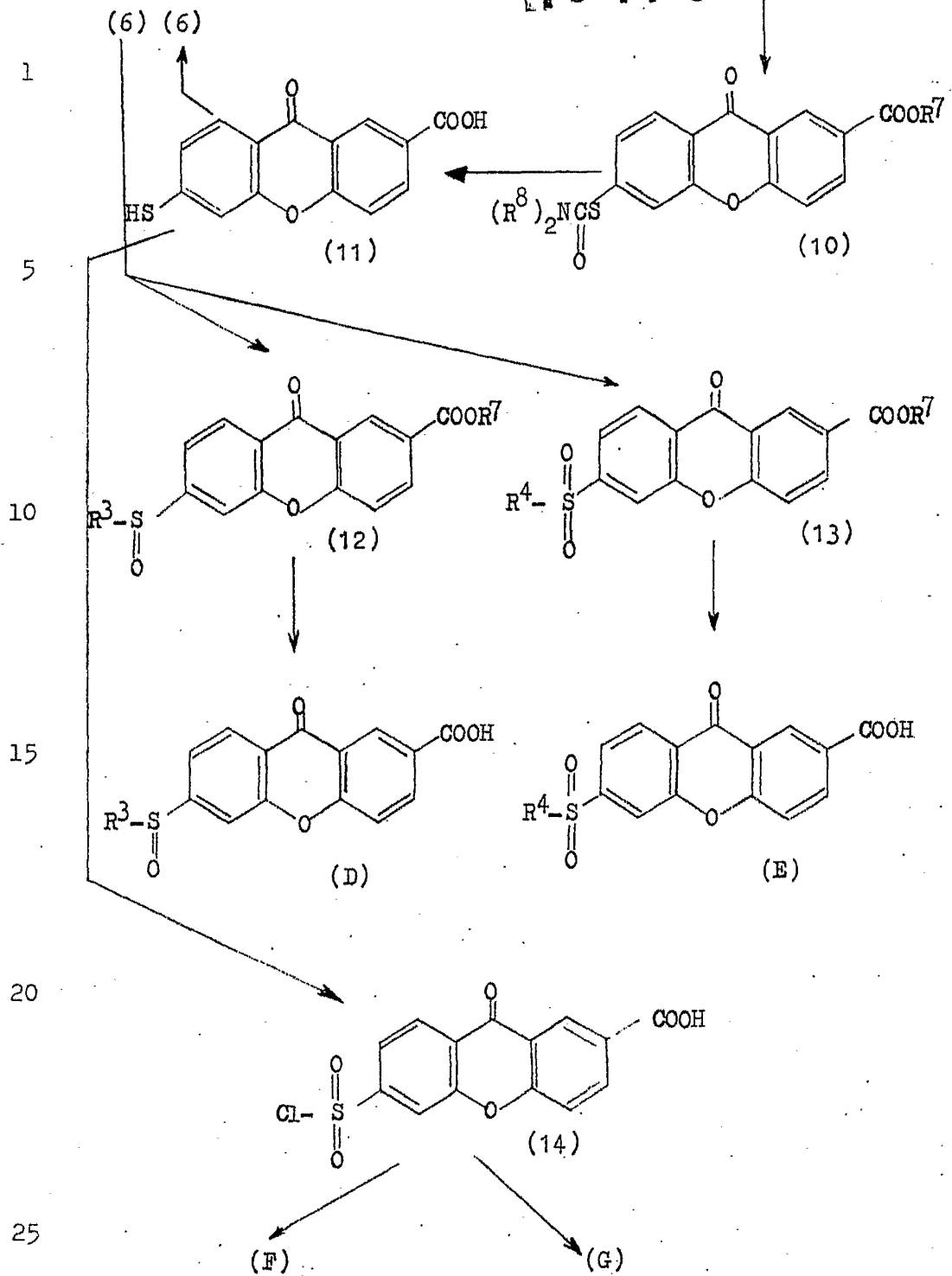
20

25



404792⁽⁹⁾

12



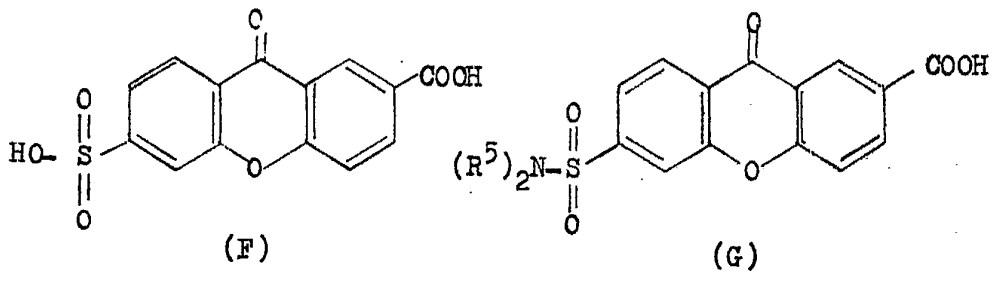


404792

(14)

1

5



10

donde R^3 , R^4 y R^5 son los definidos anteriormente y cada uno de los grupos R^6 , R^7 y R^8 es alquilo inferior, siendo R^7 preferiblemente metilo.

15

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, se condensa para-metilfenol (2) con ácido 2,4-diclorobenzoico (1), en presencia de cobre en polvo, con carbonato potásico anhidro, opcionalmente en un medio de reacción líquido orgánico, preferiblemente una amida orgánica como dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, tetrametilurea, etc., para preparar el correspondiente compuesto ácido 2-(p-metilfeniloxi)-4-clorobenzoico (3).

20

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un medio de reacción orgánico inerte, como los antes citados, o en mezclas adecuadas de uno o más de dichos medios. La reacción se efectúa además a temperaturas que oscilan entre unos 80° y 220°C , preferiblemente entre alrededor de 120° a 200°C y durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción, que oscila entre 2 y 24 horas

25

404792

12 JUL 1952



1 aproximadamente.

La reacción consume las sustancias reaccionantes sobre la base de un mol del fenol sustituido por mol de ácido diclorobenzoico. Sin embargo, las cantidades de sustancias reaccionantes a emplear no son críticas, obteniéndose algo del compuesto 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 compuesto fenólico sustituido con alrededor de 1 a 1,2 moles del compuesto de ácido diclorobenzoico, en presencia de cantidades catalíticas de cobre en polvo. El medio de reacción orgánico inerte, si se emplea alguno, se utiliza en cantidades disolventes.

A continuación, el compuesto preparado (3) se oxida con permanganato potásico en terc-butanol acuoso para dar el correspondiente ácido 2-(p-carboxifeniloxi)-4-clorobenzoico (4). El compuesto diácido así preparado (4) es ciclado después con cloruro de fosforilo, cloruro de tionilo, ácido sulfúrico, fluoruro de hidrógeno, o, preferiblemente, ácido polifosfórico (APP), para dar el correspondiente compuesto ácido 6-cloroxantona-2-carboxílico (5). Preferiblemente, aunque es optativo, la reacción se lleva a cabo en un medio de reacción orgánico inerte, entre los que se encuentran los habitualmente empleados en las reacciones químicas orgánicas, como dimetilsulfóxido, sulfolano,

404792



1 benceno, tolueno, etc. La reacción se efectúa además a tem-
peraturas que oscilan entre unos 60° y 180°C y durante un
periodo de tiempo suficiente para completar la reacción
que oscila entre 15 y 90 minutos aproximadamente.

5 Aunque la reacción consume las sustancias reaccio-
nantes sobre la base de un mol de compuesto (4) por mol de
reactivo de ciclación, la reacción puede ser efectuada uti-
lizando cualquier proporción de sustancias reaccionantes.
Sin embargo, en las realizaciones preferidas, la reacción
se lleva a cabo utilizando alrededor de 20 a 50 moles del
10 reactivo de ciclación por mol de compuesto de partida (4).

15 El ácido 6-cloroxantona-2-carboxílico (5) es trata-
do después con un exceso de un alcóxido inferior de un me-
tal alcalino, v.g. metóxido sódico, para dar el compuesto
(7) o con un exceso de un tioalcóxido inferior de metal al-
calino para dar los compuestos (6). La reacción se lleva a
cabo preferiblemente en un disolvente orgánico polar, a
temperaturas de 80° a 150°C aproximadamente.

20 El compuesto ácido 6-metoxixantona-2-carboxílico
(7) así preparado es convertido en el respectivo compuesto
6-hidroxi por tratamiento con ácido bromhídrico o yodhídri-
co y ácido acético. Esta reacción se lleva a cabo a una
temperatura comprendida entre unos 100° y 160°C, seguido
de esterificación (R⁷) para dar los compuestos (8). Esta
25 reacción se efectúa con diazoalcano etéreo, como diazome-

404792



1 tano y diazoetano, o con el yoduro de alquilo inferior deseado en presencia de carbonato de litio, a la temperatura ambiente o con el alcohol inferior deseado en presencia de trazas de ácido sulfúrico a reflujo.

5 Los ésteres del hidroxiaácido (8) son tratados después con un cloruro de dialquiltiocarbamoilo, como cloruro de dimetiltiocarbamoilo, en presencia de una base, tal como un hidruro de metal alcalino, y en un medio de reacción líquido orgánico, preferiblemente una amida orgánica como las
10 indicadas anteriormente al referirnos a la reacción (1 + 2 → 3) para dar los productos (9). La reacción se lleva a cabo a temperaturas que oscilan entre unos 20° y 100°C, preferiblemente entre 60° y unos 80°C y durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción, que oscila entre 1 y 6 horas aproximadamente. En las realizaciones
15 preferidas, la reacción se lleva a cabo utilizando alrededor de 1,1 a 1,5 moles de cloruro de dialquiltiocarbamoilo por mol de compuesto (8).

20 Los compuestos producidos (9) son transpuestos después por reacción a una temperatura de unos 200 a 250°C, preferiblemente de unos 220 a 230°C y durante un periodo de tiempo que oscila entre 1 y 8 horas aproximadamente y en presencia de un medio orgánico como sulfolano, nitrobenceno, trietilenglicol, etc., que preferiblemente se emplea
25 en cantidades disolventes, para dar el compuesto (10).

404792



1 Los compuestos (10) son convertidos después en
los correspondientes compuestos de 6-mercapto-ácido (11)
por hidrólisis básica utilizando un hidróxido de metal al-
calino a unos 50-90°C y durante un periodo de tiempo sufi-
5 ciente para completar la reacción, que oscila entre 15 y
60 minutos aproximadamente, de preferencia en presencia de
un medio de reacción orgánico inerte como los normalmente
empleados en las reacciones químicas orgánicas de este tipo,
v.g. soluciones hidroalcanólicas.

10 Los ésteres de 6-alquil(inferior)tioéteres pueden
ser preparados por reacción de los compuestos (11) con un
haluro de alquilo inferior, en presencia de una base como
carbonato potásico y un medio de reacción líquido orgánico
como los descritos anteriormente. La reacción se lleva a
15 cabo a una temperatura comprendida entre unos 20° y 80°C,
preferiblemente entre 50° y unos 60°C y durante un periodo
de tiempo suficiente para completar la reacción, comprendi-
do entre 2 y 16 horas aproximadamente. Por hidrólisis del
éster, si se desea, se obtienen los compuestos 6-alquil(in-
20 ferior)tio-ácido (6).

 El compuesto (6) es esterificado al éster o el és-
ter preparado en la forma antes descrita puede ser oxidado
con un perácido, por ejemplo ácido peracético, ácido m-cloro-
perbenzoico, ácido p-nitroperbenzoico, ácido perftálico,
25 etc., para formar los compuestos (12) que pueden ser hidro-

404792¹²



1 lizados, como ya se ha descrito, para dar los correspon-
dientes compuestos 6-alkil(inferior)sulfinílicos del áci-
do (D). La oxidación se realiza preferiblemente en un me-
dio de reacción líquido como un hidrocarburo clorado, v.g.
5 cloroformo, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono.
La reacción se lleva a cabo a temperaturas que oscilan en-
tre unos 0° y 60°C, preferiblemente entre 20° y 30°C y du-
rante un periodo de tiempo suficiente para completar la
reacción, que oscila entre 1 hora y 6 horas aproximadamen-
te. En las realizaciones preferidas, la reacción se efectúa
10 empleando alrededor de 1 a 1,1 moles de perácido.

 Alternativamente, los ésteres de los compuestos
(6) son oxidados con un exceso de peróxido de hidrógeno pa-
ra dar los compuestos (13), que pueden ser hidrolizados co-
mo se ha descrito antes para dar los compuestos 6-alkil(in-
15 ferior)sulfonílicos del ácido (E). La oxidación con peró-
xido se realiza preferiblemente en un medio de reacción lí-
quido tal como un ácido carboxílico inferior, v.g. ácido
acético y ácido propiónico. La reacción se efectúa además
a temperaturas comprendidas entre unos 20° y 100°C, prefe-
20 riblemente entre 80° y unos 90°C y durante un periodo de
tiempo suficiente para completarla, que oscila entre 30 mi-
nutos y 3 horas aproximadamente. En las realizaciones pre-
feridas, la reacción se efectúa empleando alrededor de 5
25 a 10 moles de peróxido de hidrógeno por mol de los ésteres

404792



1. del compuesto (6).

5 En dichas etapas de oxidación, y especialmente en la que emplea un perácido, puede obtenerse una mezcla de productos (12) y (13). Si se obtiene, la mezcla puede ser separada convencionalmente, por ejemplo por cromatografía, si así se desea, para aislar los productos oxidados.

10 Las etapas de oxidación citadas también pueden ser realizadas sobre los compuestos de partida ácidos (6) para formar los respectivos productos (D) o (E) sin necesidad de una segunda hidrólisis.

15 Alternativamente, los compuestos (11) pueden ser tratados con un exceso de cloro en condiciones ácidas, para formar los compuestos (14). Esta reacción se efectúa empleando un pH alrededor de 1 mediante el uso de ácido clorhídrico, opcionalmente en solución en ácido acético. La reacción se efectúa además a temperaturas comprendidas entre unos 20° y 100°C, preferiblemente entre 50° y unos 60°C y durante un periodo de tiempo suficiente para completar la reacción, comprendido entre 2 y 12 horas aproximadamente.

20 El compuesto (14) se hace reaccionar después con una base, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente en condiciones acuosas y a una temperatura que oscila entre unos 20° y 100°C, de preferencia entre

25

404792

1230



1 80° y unos 90°C y durante un periodo comprendido entre 1 y
2 horas aproximadamente, para dar los compuestos ácidos sus-
tituidos con un grupo 6-sulfo (F).

5 Los compuestos (14) pueden ser tratados con amonia-
co, monoalquil(inferior)amina o dialquil(inferior)amina para
dar los compuestos ácido 6-sulfamóilico, monoalquil(infe-
rior)sulfamóilico y dialquil(inferior)sulfamóilico, (G). Es-
ta reacción se lleva a cabo a temperaturas comprendidas en-
tre unos 0° y 80°C, preferiblemente entre 20° y unos 30°C
10 y durante un periodo de tiempo suficiente para completar la
reacción, comprendido entre 1 y 8 horas aproximadamente. En
las realizaciones preferidas, la reacción se efectúa emplean-
do alrededor de 10 a 20 moles de amina por mol de compuesto
(14). Esta reacción se efectúa además en un medio de reac-
15 ción orgánico como los descritos anteriormente, de preferen-
cia tetrahidrofurano, dioxano, dimetilsulfóxido, etc.

El compuesto ácido 6-clorosulfonilxantona-2-carbo-
xílico (14) así como el ácido 6-mercaptoxantona-2-carboxí-
lico y el ácido 6-alquil(inferior)tioxantona-2-carboxílico
20 de esta invención, son nuevos productos intermedios útiles
en la forma antes descrita.

Alternativamente, algunos de los compuestos de es-
ta invención pueden ser preparados de acuerdo con el si-
guiente esquema de reacción:

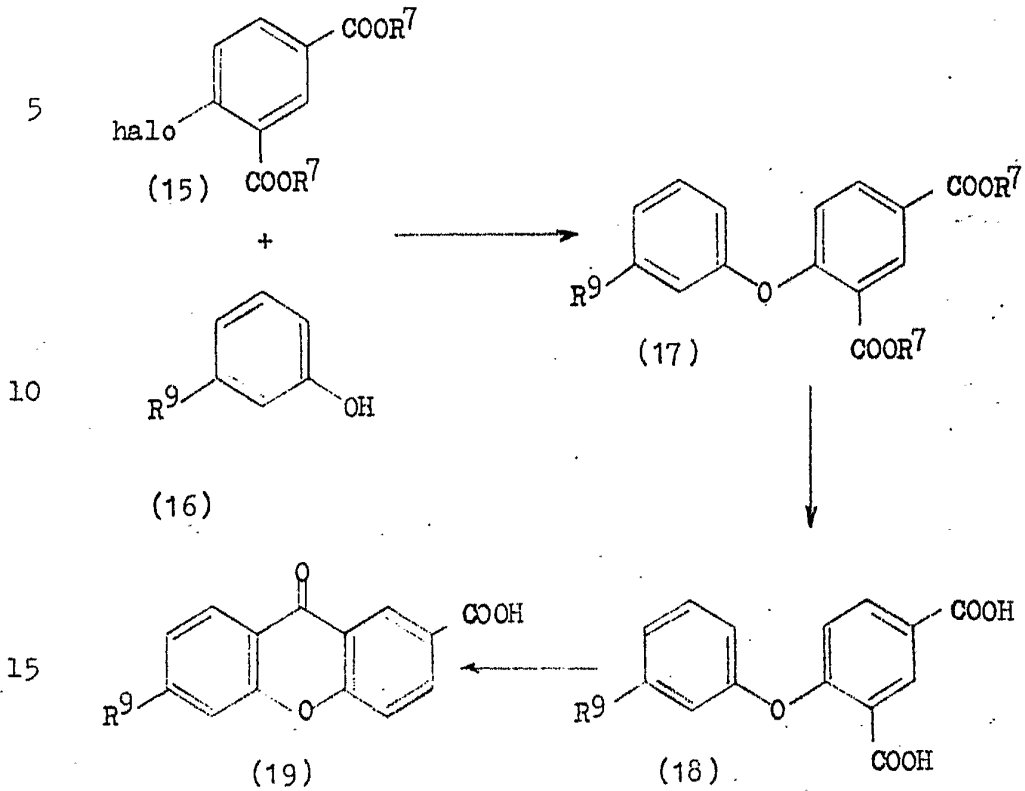
25

404792



1

Esquema de Reacción B



20

donde R⁹ es alquil(inferior)tic o cloro;

R⁷ es el definido anteriormente y

halo es bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente bromo.

25

Refiriéndonos al esquema de reacción B, los fenoles (16) son condensados con el compuesto (15), como ya se

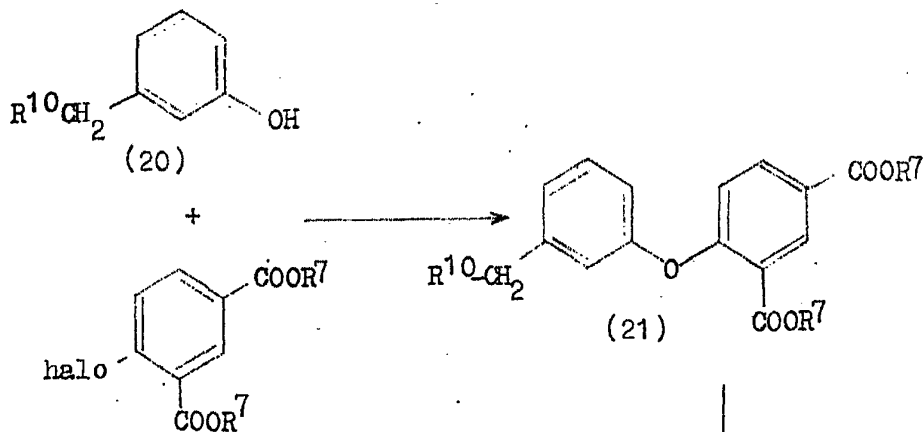


1 ha descrito, para dar los aductos (17). Estos compuestos
 son después hidrolizados (es decir, 10→11 en el esquema
 de reacción A) para dar los compuestos diácidos (18) que
 son ciclados en la forma antes descrita a compuestos (19).
 5 Los productos tienen utilidad en la forma descrita en el
 esquema de reacción A.

Algunos compuestos de esta invención se preparan
 en la forma ilustrada por el siguiente esquema de reacción:

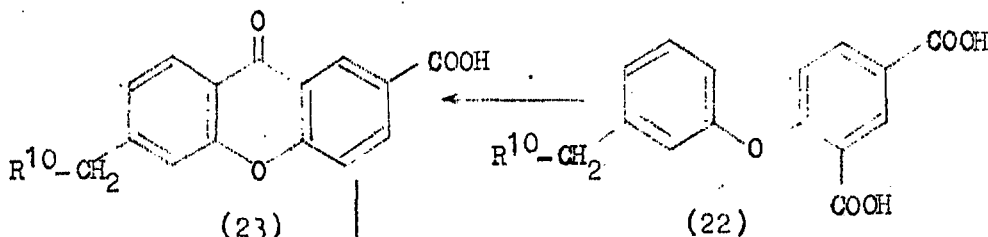
Esquema de reacción C

10



15

20



25

(C)

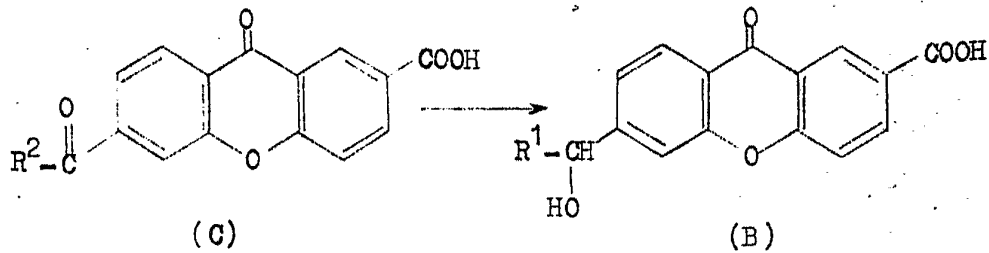
404792



1

(23)

5



10

donde R^{10} es alquilo inferior y cada uno de los radicales R^1 , R^2 , R^7 y halo son los definidos anteriormente.

15

Refiriéndonos al esquema de reacción anterior, los compuestos xantona-2-carboxílicos 6-sustituídos (23) son preparados siguiendo el esquema de reacción B anterior (15 + 16 \rightarrow 17 \rightarrow 18 \rightarrow 19) con los compuestos de partida respectivos (20). Los compuestos resultantes (23) o sus ésteres son oxidados con trióxido de cromo en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético para formar los compuestos 6-acilados (C) que son reducidos con borohidruro sódico para dar los productos ácido 6-(hidroxi-
alquil secundario)-xantona-2-carboxílicos (D). En lugar del procedimiento anterior, el ácido xantona-2-carboxílico 6-sustituído (23) puede ser convertido en su éster correspondiente y tratado con N-bromosuccinimida para preparar el correspondiente compuesto 6-(bromoetílico sustituido)

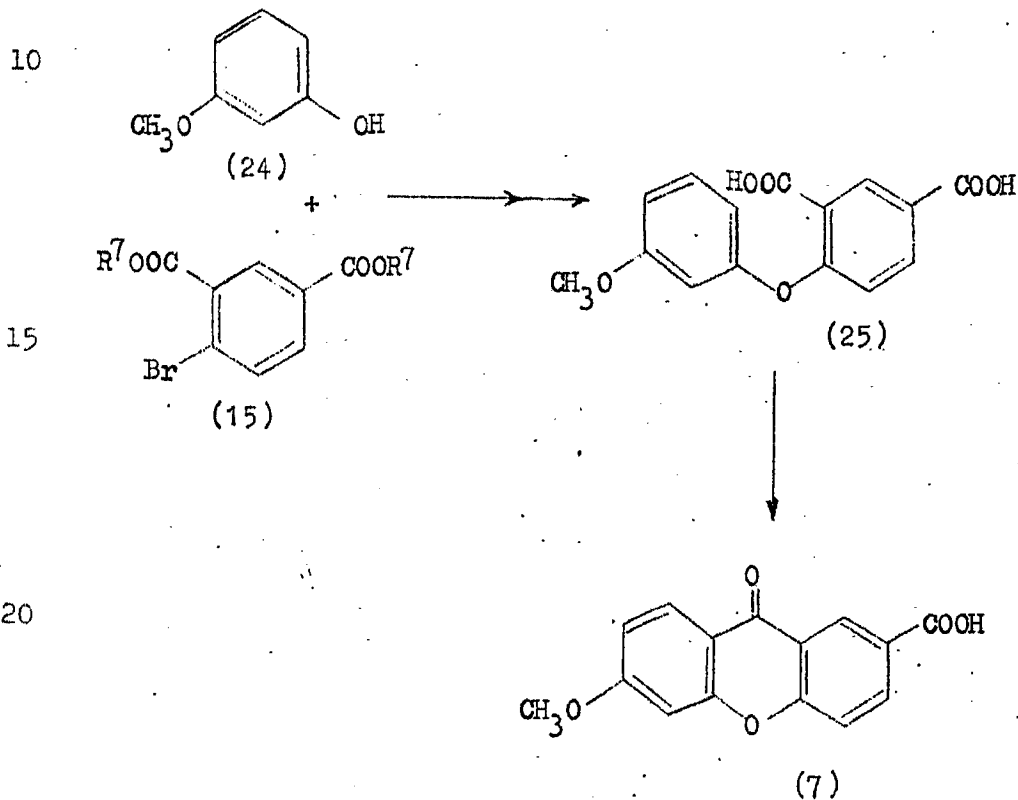
25



1 (es decir, $\text{R}^{10}-\text{CH}-\text{Br}$) que puede ser convertido en el alcohol correspondiente por tratamiento con una base acuosa, para dar los productos ácidos (B).

5 Algunos de los compuestos de esta invención pueden ser preparados de la siguiente forma:

Esquema de reacción D



404792

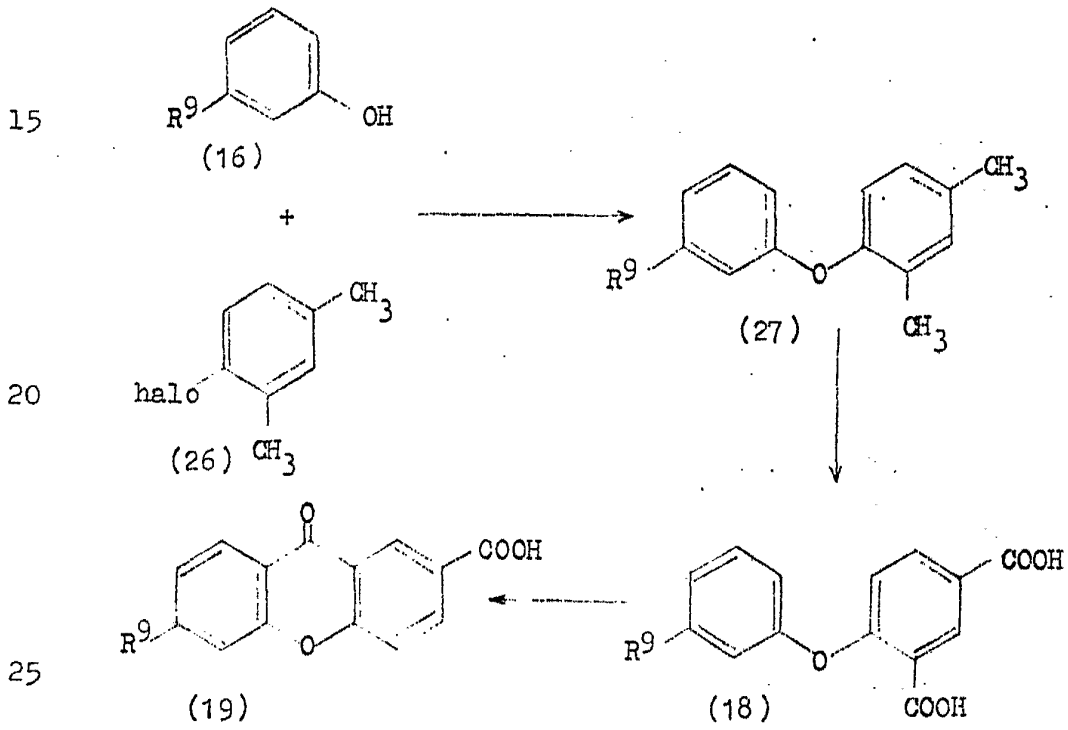


1 donde R⁷ es el definido anteriormente.

En el esquema de reacción anterior, los compues-
 tos (24) y (15) son condensados en la forma descrita, v.g.
 1 + 2 → 3, para dar el compuesto diácido (25), que es ci-
 clado como ya se ha descrito, v.g. 4 → 5, para dar el
 5 compuesto (7) que es útil en la forma descrita en el es-
 quema de reacción A.

Otro método posible de preparación de alguno de
 los compuestos de esta invención es el representado a con-
 tinuación:

Esquema de reacción E



404792¹²



1 donde R⁹ y halo son los definidos anteriormente.

Refiriéndonos al esquema de reacción E, se trata un fenol apropiado (16) con 1,3-dimetil-4-halo (preferiblemente yodo)benceno (26), en la forma descrita, para preparar el correspondiente 1,3-dimetil-4-feniloxibenceno (27). Este compuesto es después oxidado, por ejemplo con permanganato potásico en terc-butanol acuoso, como se ha descrito, v.g. 3→4, para dar (18) que después es ciclado como se ha descrito para dar el correspondiente ácido xantona-2-carboxílico (19), útil en la forma antes descrita para preparar los compuestos de esta invención.

Algunos de los compuestos del invento en las series 6-hidroxiaralquímica y 6-acílica pueden ser preparados tratando acetanilida con un cloruro de ácido apropiado, v.g. cloruro de benzoilo, para dar el correspondiente compuesto de p-acilacetanilida, convirtiendo este último en p-acilanilina con un ácido mineral diluido. La p-acilanilina es tratada con bromo para formar la correspondiente o-bromo-p-acilanilina que, cuando se trata con nitrito sódico y fluorborato sódico, seguido de tratamiento con níquel-carbonilo, forma el correspondiente ácido o-bromo-p-acilbenzoico. Este último se esterifica y reacciona con p-hidroxibenzoato seguido de hidrólisis y ciclación, todo ello tal como se ha descrito anteriormente, para dar los compuestos ácidos 6-acilxantona-2-carboxílicos. Por reduc-

404792



1 ción del grupo acilo como ya se ha descrito se obtienen
los compuestos 6-hidroxiálquílicos correspondientes.

5 Los ésteres acílicos carboxílicos de los compues-
tos hidroxiálquílicos, (es decir, R' = acilo carboxílico)
se preparan en la forma descrita o por métodos de esterifi-
cación con alcoholes secundarios ya conocidos. Uno de
estos métodos implica el tratamiento de los productos re-
presentados por la fórmula (B) con un cloruro de ácido car-
boxílico o con un anhídrido de ácido carboxílico, en pre-
10 sencia de una base, preferiblemente piridina, a temperatu-
ras que oscilan entre unos 60° y 90°C y durante un periodo
de tiempo comprendido entre 1 y 2 horas aproximadamente,
para formar los correspondientes ácidos xantona-2-carboxí-
licos sustituidos con un radical aciloxiálquílico carboxíli-
co secundario.

15 Los éteres alquílicos y cicloalquílicos de la se-
rie hidroxiálquílica secundaria (R' = alquilo, cicloalqui-
lo) se preparan por tratamiento del éster del xantona-ácido
con el haluro de alquilo o de cicloalquilo apropiado e hi-
druro sódico, por ejemplo en dimetilformamida, seguido de
20 hidrólisis, como ya se ha descrito. La reacción de eterifi-
cación se efectúa entre unos 50° y 80°C y durante 1 a 5 ho-
ras aproximadamente.

25 Los terc-butoxi-éteres se preparan por tratamien-
to del alcohol con isobuteno en presencia de trifluoruro

404792



1 de boro y ácido fosfórico, por ejemplo en cloruro de metileno, a temperaturas comprendidas entre unos 10° y unos 30°C y durante 10 a 24 horas aproximadamente o más, seguido de hidrólisis del grupo éster, como ya se ha descrito.

5 Los tetrahidrofuran-2-iloxi y tetrahidropiran-2-iloxi-éteres de los compuestos hidroxialquílicos se preparan por tratamiento con dihidrofurano o dihidropirano en presencia de ácido p-toluensulfónico y un medio de reacción orgánico, v.g. benceno, a una temperatura comprendida
10 aproximadamente entre la ambiente y la de reflujo, durante 2 a 5 días aproximadamente, seguido de hidrólisis del éster como ya se ha descrito.

Los 4-alcoxitetrahidropiran-4-iloxi-éteres se preparan por tratamiento del alcohol con 4-alcoxi-5,6-dihidro-
15 2H-pirano, como ya se ha descrito en la preparación de los éteres furanílicos y piranílicos, seguido de hidrólisis del éster. Por tratamiento del 4-alcoxitetrahidropiran-4-iloxi-éter con cloruro de aluminio e hidruro de litio y aluminio en un medio de reacción orgánico, se obtienen los
20 correspondientes tetrahidropiran-4-iloxi-éteres que son oxidados para dar los éteres correspondientes en la serie de xantona-ácidos. Estos últimos pueden ser preparados directamente tratando el alcohol con 4-bromotetrahidropirano y una base.

25 Los ésteres de los ácidos xantona-2-carboxílicos

404792



1 de esta invención se preparan en la forma antes descrita
por tratamiento del ácido con un diazoalcano etéreo, como
diazometano o diazoetano o con el yoduro de alquilo infe-
5 rior deseado en presencia de carbonato de litio a la tem-
peratura ambiente o con el alcohol inferior deseado en
presencia de trazas de ácido sulfúrico a reflujo. Los és-
teres glicerólicos se preparan tratando el ácido con clo-
ruro de tionilo, seguido de tratamiento con un etilengli-
col o propilenglicol adecuadamente protegido (v.g. solce-
10 tal) en piridina e hidrolizando el grupo protector del és-
ter así formado con ácido diluido.

Las amidas de los ácidos xantona-2-carboxílicos
de esta invención se preparan por tratamiento de los áci-
dos con cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con
15 amoniaco anhidro, alquilamina, dialquilamina, dialquilami-
noalquilamina, alcoxialquilamina o fenetilamina.

Las sales de los ácidos xantona-2-carboxílicos de
esta invención se preparan por tratamiento de los ácidos
correspondientes con una base farmacéuticamente aceptable.
20 Las sales representativas derivadas de estas bases farmacéu-
ticamente aceptables son las de sodio, potasio, litio, amo-
nio, calcio, magnesio, ferrosa, férrica, cinc, manganesa,
aluminio, mangánica, trimetilamina, trietilamina, tripro-
pilamina, β -(dimetilamino)etanol, trietanolamina, β -(dietyl-
25 amino)etanol, arginina, lisina, histidina, N-etilpiperidi-

404792



1 na, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosa-
mina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, pi-
peridina, resinas poliamínicas, cafeína y procaína. La
reacción se lleva a cabo en una solución acuosa, sola o en
5 combinación con un disolvente orgánico inerte, miscible
con agua, a una temperatura de unos 0° a 100°C y preferi-
blemente a la temperatura ambiente. Los disolventes orgá-
nicos inertes típicos, no miscibles con agua, son metanol,
etanol, isopropanol, butanol, acetona, dioxano o tetrahi-
10 drofurano. Cuando se preparan sales de metales divalentes,
como las sales de calcio o sales de magnesio de estos áci-
dos, el ácido libre de partida se trata con alrededor de
medio equivalente molar de base farmacéuticamente acepta-
ble. Cuando se preparan las sales de aluminio de los áci-
15 dos, se emplea alrededor de la tercera parte de un equiva-
lente molar de la base farmacéuticamente aceptable.

En la realización preferida de esta invención,
las sales cálcicas y magnésicas de los ácidos se preparan
tratando las correspondientes sales sódicas o potásicas de
20 los mismos con por lo menos medio equivalente molar de clo-
ruro cálcico o de cloruro magnésico, respectivamente, en
una solución acuosa, sólo o en combinación con un disolven-
te orgánico inerte miscible con agua, a una temperatura
comprendida entre unos 20°C y 100°C.

25 En la realización preferida de esta invención, las

404792



1 sales de aluminio de los ácidos se preparan tratando estos
últimos por lo menos con un tercio de equivalente molar de
un alcóxido de aluminio, como trietóxido de aluminio, tri-
propóxido de aluminio y similares, en un disolvente hidro-
5 carbonado, como benceno, xileno, ciclohexano y similares,
a una temperatura comprendida entre unos 20° y 115°C.

En las series sulfo, el uso de un equivalente de
base proporciona las monosales del sulfoácido; el uso de
dos equivalentes proporciona las disales.

10 Los compuestos de partida para uso en esta inven-
ción son conocidos y pueden ser preparados por procedimien-
tos conocidos. Así, los 1,3-dicarboalcoxi(inferior)-4-halo-
bencenos de partida son preparados convenientemente por oxi-
dación de 1,3-dimetil-4-halobenceno (4-halo-m-xileno) con
15 permanganato potásico, en la forma antes descrita, seguido
de esterificación convencional. Los agentes acilantes a ba-
se de cloruro de ácido alcoxi(inferior)fenilcarboxílico pa-
ra la preparación de las alcoxifenilcarbonilacetanilidas
de partida, se obtienen por ejemplo esterificando selecti-
vamente el ácido hidroxibenzoico con metanol y trazas de
20 ácido sulfúrico o con carbonato de litio y haluro de meti-
lo en dimetilformamida. El éster hidroxibenzoico resultan-
te es después alquilado convencionalmente con un haluro de
alquilo inferior y carbonato potásico, seguido de hidrólisis
25 selectiva del éster del grupo ácido carboxílico y con-

404792



1 versión en el cloruro de ácido, por ejemplo con cloruro
de tionilo.

5 En esta memoria y en las reivindicaciones, por
el término "alquilo inferior" se entiende un grupo alqui-
lo inferior que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, in-
cluidos los grupos de cadena lineal y ramificada, por ejem-
plo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobu-
tilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, sec-
pentilo, terc-pentilo, n-hexilo, n-pentilo, n-octilo e
10 isooctilo. El término "cicloalquilo" comprende ciclopropi-
lo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Por el térmi-
no "alcoxi inferior" se entiende el grupo "O-alquilo infe-
rior", donde "alquilo inferior" es el definido anteriormen-
te. Por el término "alquil(inferior)tio" se entiende el
15 grupo "S-alquilo inferior" donde "alquilo inferior" es el
definido anteriormente. El término "fenilo sustituido" com-
prende el grupo fenilo p-sustituido. El término "grupo
heterocíclico aromático monocíclico" representa piridilo,
piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, imida-
zolilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, isoxazolilo y oxa-
20 zolilo. Por el término "halometilo" se entiende trifluor-
metilo, triclorometilo, difluormetilo y diclorometilo.

25 Por el término "ésteres, amidas y sales no tóxicos
y farmacéuticamente aceptables" se entiende respectivamen-
te un éster alquílico o glicerólico; una amida no sustitui-

404792



1 da o monoalquilamida, dialquilamida, dialquilaminoalquil-
amida, alcoxialquilamida o fenetilamida y una sal como
las definidas anteriormente.

5 El término "acilo carboxílico", en el sentido uti-
lizado aquí, se refiere a los grupos acilo fisiológicamen-
te aceptables, convencionalmente empleados en la técnica
farmacéutica, preferiblemente acilo carboxílico hidrocarbo-
nado. Entre éstos se encuentran los grupos acetato, pro-
pionato, butirato, trimetilacetato, valerato, metiletil-
10 acetato, caproato, terc-butilacetato, 3-metilpentanoato,
enantato, caprilato, trietilacetato, pelargonato, decanoato,
undecanoato, benzoato, fenilacetato, difenilacetato, ci-
clopentilpropionato, metoxiacetato, aminoacetato, dietil-
aminoacetato, tricloroacetato, β -cloropropionato, bici-
15 clo[2.2.2]octano-1-carboxilato, adamantato, fosfato dihi-
drógeno, dibencilfosfato, sodio-etil-fosfato, sodio-sulfato,
sulfato y similares.

20 En la serie hidroxialquílica y alquilsulfinílica,
los compuestos pueden contener un centro ópticamente acti-
vo. Los métodos de esta invención generan cada una de las
formas d y l y dl y, por lo tanto, todas ellas están in-
cluidas dentro de sus límites. Si se desea, los isómeros
pueden ser separados por medios convencionales, tales como
formación de las sales de alcaloides de los productos y em-
25 pleando cristalización fraccionada.

404792



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

5 Los siguientes ejemplos ilustran el método me-
diante el cual puede ser puesta en práctica esta invención.

EJEMPLO 1

10 Se calienta a 165°C una mezcla de 15 g de ácido
2,4-diclorobenzoico, 10 g de p-metilfenol, 0,5 g de cobre
en polvo y 20 g de carbonato potásico anhidro en 200 ml de
dimetilformamida y se mantiene a esta temperatura agitando
y en atmósfera de nitrógeno. Cuando la cromatografía en ca-
pa delgada con que se sigue la reacción indica que ésta es
sustancialmente completa, la mezcla de reacción se diluye
con agua, se trata con carbón activo, se filtra y el filtra-
do transparente se acidula. El precipitado se aísla fil-
trando con succión, se lava hasta neutralidad y se seca pa-
15 ra dar ácido 2-(p-metilfeniloxi)-4-clorobenzoico.

20 Se calienta a reflujo durante 4,5 horas una mezcla
de 12 g de ácido 2-(p-metilfeniloxi)-4-clorobenzoico, 72 g
de permanganato potásico, 200 ml de terc-butanol y 350 ml
de agua. Transcurrido este tiempo, el terc-butanol se sepa-
ra por destilación y la mezcla de reacción se filtra. El
filtrado se acidula para dar ácido 2-(p-carboxifeniloxi)-4-
clorobenzoico, que puede ser recristalizado en benceno/hep-
25 tano.



404792

1 Se agitan a 80°C, durante 1 hora, 2 g de ácido
2-(p-carboxifeniloxi)-4-clorobenzoico en 20 ml de ácido
sulfúrico concentrado. Transcurrido este tiempo, la mez-
cla de reacción se vierte sobre 200 ml de agua de hielo
5 y la mezcla resultante se calienta en un baño de vapor du-
rante 15 minutos. Se enfría la mezcla y se filtra lavando
el precipitado con agua y después recristalizándolo en áci-
do acético para dar ácido 6-cloroxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 2

10 Se agitan durante 2 horas, a 100°C, 2,5 g de
ácido 6-cloroxantona-2-carboxílico y 1,8 g de metilmercap-
turo sódico en 40 ml de hexametilfosforamida (HMPA). Des-
pués de acidular, se filtra el producto, se lava con agua
y se seca para dar ácido 6-(metiltio)-xantona-2-carboxí-
lico.

15 De forma similar pueden prepararse los siguientes
compuestos:

ácido 6-(etiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 6-(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico

20 ácido 6-(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 6-(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 6-(isobutiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 6-(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 6-(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico

25 ácido 6-(pentiltio)-xantona-2-carboxílico

404792



1 ácido 6-(ciclopropiltio)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-(ciclobutiltio)-xantona-2-carboxílico y
ácido 6-(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico.

5 El compuesto ácido 6-metoxixantona-2-carboxílico
se prepara empleando metóxido sódico en el procedimiento
anterior.

EJEMPLO 3

10 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mez-
cla de 11 g de ácido 6-metoxixantona-2-carboxílico en
100 ml de solución acuosa concentrada de yoduro de hidró-
geno y 100 ml de ácido acético. Transcurrido este tiempo,
la mezcla se enfría, se diluye con agua y se filtra. El
precipitado se lava y seca para dar ácido 6-hidroxixantona-
2-carboxílico.

EJEMPLO 4

15 Se agita a la temperatura ambiente, durante un
periodo de 16 horas, una mezcla de 4 g de ácido 6-hidroxi-
xantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de
carbonato de litio en 50 ml de dimetilformamida. Transcu-
20 rrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre
una mezcla de ácido clorhídrico diluido y hielo y la mez-
cla resultante se extrae con acetato de etilo. Los extrac-
tos se filtran por alúmina para dar 6-hidroxixantona-2-
25 carboxilato de metilo, que puede ser recristalizado en me-
tanol.

404792



EJEMPLO 5

1

A una solución de 6,2 g de 6-hidroxixantona-2-carboxilato de metilo en 100 ml de dimetilformamida se añade 1 g de hidruro sódico. La mezcla se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después se añaden 3 g de cloruro de dimetiltiocarbamoilo y la mezcla resultante se agita a 70°C durante 6 horas y después a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después la mezcla se vierte en 200 ml de agua conteniendo 1 ml de ácido acético; se filtra la mezcla resultante y el sólido se seca para dar 6-dimetiltiocarbamoiloxixantona-2-carboxilato de metilo.

5

10

15

Se agitan a 230°C, bajo nitrógeno, 8 g de 6-dimetiltiocarbamoiloxixantona-2-carboxilato de metilo en 150 ml de sulfolano. Al cabo de un total de 6 horas bajo estas condiciones, la cromatografía en capa delgada indica la ausencia de material de partida. La mezcla se enfría a 80°C y se añaden lentamente 150 ml de agua caliente. Después la mezcla se enfría y el sólido filtrado se lava con agua y se seca para dar 6-(dimetilcarbamoiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo.

20

25

Se calientan a reflujo durante 1 hora 7,5 g de 6-(dimetilcarbamoiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo, 10 g de hidróxido potásico y 250 ml de etanol acuoso al 80%. Transcurrido este tiempo, se añaden 250 ml de agua y



1 la mezcla se trata con carbón activo, se filtra y acidula.
El producto se separa por filtración y se seca para dar
ácido 6-mercaptoxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 6

5 Se agita durante 16 horas a 60°C una mezcla de
3 g de ácido 6-mercaptoxantona-2-carboxílico en 150 ml de
dimetilformamida, 5 ml de yoduro de metilo y 5 ml de car-
bonato potásico. Después la mezcla se vierte en ácido clor-
hídrico diluido y la mezcla resultante se extrae con aceta-
10 to de etilo. Los extractos se cromatografían sobre alúmina
(cloruro de metileno) para dar 6-(metiltio)-xantona-2-car-
boxilato de metilo (es decir, 6-tiometoxixantona-2-carboxi-
lato de metilo), que puede ser recristalizado en cloruro
de metileno/metanol.

15 Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla
de 580 mg de 6-(metiltio)-xantona-2-carboxilato de metilo,
30 ml de etanol, 5 ml de solución saturada de carbonato só-
dico y 5 ml de agua. Después se enfría la mezcla, se acidu-
la y el precipitado se filtra para dar ácido 6-(metiltio)-
20 xantona-2-carboxílico (es decir, ácido 6-tiometoxixantona-
2-carboxílico), también preparado en el método alternati-
vo descrito en el Ejemplo 2.

25 Se agita durante 24 horas a 75°C una mezcla de
0,8 g de ácido 6-mercaptoxantona-2-carboxílico, 2 ml de
2-bromopropano y un exceso de carbonato potásico en 50 ml

404792



1 de dimetilformamida. Se añaden ácido clorhídrico diluido
y etanol y el sólido se separa por filtración y se lava.
El sólido se saponifica con carbonato sódico en metanol
acuoso (30 minutos a reflujo). La solución alcalina se di-
5 luye con agua, se trata con carbón activo, se filtra y aci-
dula para dar ácido 6-(isopropiltio)-xantona-2-carboxílico,
que puede ser recristalizado en tetrahidrofurano/acetato
de etilo.

De forma similar (y como alternativa al método
del Ejemplo 2), se preparan los siguientes compuestos a
10 partir de los respectivos compuestos de partida:

ácido 6-(etiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 6-(n-propiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 6-(n-butiltio)-xantona-2-carboxílico

15 ácido 6-(sec-butiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 6-(isobutiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 6-(terc-butiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 6-(n-pentiltio)-xantona-2-carboxílico

ácido 6-(ciclopropiltio)-xantona-2-carboxílico

20 ácido 6-(ciclobutiltio)-xantona-2-carboxílico y

ácido 6-(ciclopentiltio)-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 7

Se calientan en un baño de vapor (80°C), durante
90 minutos, 764 mg de 6-(metiltio)-xantona-2-carboxilato
25 de metilo, 2 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y 40 ml



1 de ácido acético. La cromatografía en capa delgada indica
la ausencia de material de partida. La mezcla se diluye con
60 ml de agua caliente y después se enfría, se separa el
sólido por filtración y se seca para dar 6-metilsulfonil-
5 xantona-2-carboxilato de metilo, que puede ser recristali-
zado en ácido acético/agua.

Se calientan a reflujo durante 30 minutos 660 mg
de 6-metilsulfonilxantona-2-carboxilato de metilo, 1 g de
hidróxido potásico y 60 ml de solución acuosa de etanol al
10 80 %. Se filtra la mezcla, se acidula y el sólido se separa
por filtración para dar ácido 6-metilsulfonilxantona-2-car-
boxílico.

Análogamente, a partir de los compuestos de par-
tida respectivos se preparan los siguientes compuestos:

15 ácido 6-isopropilsulfonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-etilsulfonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-n-propilsulfonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-n-butilsulfonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-sec-butilsulfonilxantona-2-carboxílico
20 ácido 6-isobutilsulfonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-terc-butilsulfonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-n-pentilsulfonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-ciclopropilsulfonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-ciclobutilsulfonilxantona-2-carboxílico y
25 ácido 6-ciclopentilsulfonilxantona-2-carboxílico.

404792



1

EJEMPLO 8

5

Se enfrían a 0°C (en hielo) 927 mg de 6-(metil-
tio)-xantona-2-carboxilato de metilo en 60 ml de cloruro
de metileno. Después se añaden 555 mg de ácido m-cloroper-
benzoico y la mezcla se agita a 0°C durante 75 minutos. Des-
pués se filtra la mezcla de reacción a través de alúmina y
la columna se lava con cloruro de metileno para dar 6-metil-
sulfinilxantona-2-carboxilato de metilo, que puede ser re-
cristalizado en benceno/heptano.

10

15

Se calientan a reflujo durante 30 minutos 720 mg
de 6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo, 75 ml
de etanol y 10 ml de solución de hidróxido sódico al 5 %.
Se enfría la mezcla, se evapora parcialmente y se acidula.
El precipitado se separa por filtración, se lava y seca pa-
ra dar ácido 6-metilsulfinilxantona-2-carboxílico, que pue-
de ser recristalizado en ácido acético.

20

25

Análogamente, a partir de los respectivos compues-
tos de partida, se preparan los siguientes compuestos:
ácido 6-isopilsulfinilxantona-2-carboxílico
ácido 6-etilsulfinilxantona-2-carboxílico
ácido 6-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico
ácido 6-n-butilsulfinilxantona-2-carboxílico
ácido 6-sec-butilsulfinilxantona-2-carboxílico
ácido 6-isobutilsulfinilxantona-2-carboxílico
ácido 6-terc-butilsulfinilxantona-2-carboxílico



1 ácido 6-n-pentilsulfinilxantona-2-carboxílico
ácido 6-ciclopropilsulfinilxantona-2-carboxílico
ácido 6-ciclobutilsulfinilxantona-2-carboxílico y
ácido 6-ciclopentilsulfinilxantona-2-carboxílico.

5 Los procedimientos de los Ejemplos 7 y 8 pueden ser realizados sobre los correspondientes ácidos de partida para dar los mismos productos, sin necesidad de la etapa de hidrólisis.

EJEMPLO 9

10 Se disuelve 1 g de ácido 6-mercaptoxantona-2-carboxílico en 30 ml de ácido acético conteniendo 3 ml de ácido clorhídrico concentrado, calentando suavemente. Después la solución se satura con cloro gaseoso y se agita a la temperatura ambiente durante la noche. A continuación se diluye la solución con agua y el precipitado se filtra, se lava y se seca para dar ácido 6-clorosulfinilxantona-2-carboxílico.

15 El compuesto clorosulfonílico así preparado se trata a continuación con solución acuosa de hidróxido potásico para dar ácido 6-sulfoxantona-2-carboxílico.

20

EJEMPLO 10

25 Se agita a la temperatura ambiente durante toda la noche una mezcla de 1 g de ácido 6-clorosulfonilxantona-2-carboxílico, 2 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco y 20 ml de dioxano. Después la mezcla se diluye con

404792



1972

1 agua, se acidula y el sólido se separa por filtración y
seca para dar ácido 6-sulfamoilxantona-2-carboxílico.

5 Empleando una amina primaria, por ejemplo metil-
amina y etilamina, o una amina secundaria, por ejemplo di-
metilamina o dietilamina, en lugar de amoniaco en el méto-
do anterior, se obtienen los correspondientes productos
N-monoalquil(inferior)sulfamoílicos y N,N-dialquil(infe-
rior)sulfamoílicos en C-6, por ejemplo:

10 ácido 6-metilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-etilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-n-propilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-isopropilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-dimetilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-dietilsulfamoilxantona-2-carboxílico
15 ácido 6-di-n-propilsulfamoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-di-isopropilsulfamoilxantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 11

20 Se condensan 1,3-dicarbometoxi-4-bromobenceno y
m-metiltiofenol por el procedimiento del Ejemplo 1, párra-
fo 1, para dar 1,3-dicarbometoxi-4-(m-metiltiofeniloxi)-
benceno. Este compuesto es hidrolizado con una solución
al 5 % de hidróxido potásico en metanol, calentando a re-
flujo durante 1 hora, para dar 1,3-dicarboxi-4-(m-metiltio-
feniloxi)benceno. El compuesto resultante es ciclado por
25 el procedimiento del Ejemplo 1, párrafo 3, para dar ácido

404792



1 6-(metiltio)-xantona-2-carboxílico.

De forma similar se preparan los otros ácidos
6-alquil(inferior)tio-xantona-2-carboxílicos y el ácido
6-cloroxantona-2-carboxílico, a partir de los compuestos
de partida apropiados.

5 Los compuestos así preparados son útiles en la
forma descrita en los Ejemplos 2, 7 y 8.

EJEMPLO 12

10 Los compuestos 6-alquil(inferior)xantona-2-car-
boxílicos se preparan por los procedimientos del Ejem-
plo 11 a partir de m-alquil(inferior)fenoles iniciales.
Así se preparan, por ejemplo, los siguientes compuestos:

ácido 6-etilxantona-2-carboxílico

ácido 6-n-propilxantona-2-carboxílico

15 ácido 6-n-butilxantona-2-carboxílico

ácido 6-isobutilxantona-2-carboxílico

ácido 6-n-pentilxantona-2-carboxílico

ácido 6-isopentilxantona-2-carboxílico

ácido 6-sec-pentilxantona-2-carboxílico

20 ácido 6-terc-pentilxantona-2-carboxílico

ácido 6-n-hexilxantona-2-carboxílico

ácido 6-ciclopropilmetilxantona-2-carboxílico

ácido 6-ciclobutilmetilxantona-2-carboxílico y

ácido 6-ciclopentilmetilxantona-2-carboxílico.

25 Los ésteres metílicos de estos ácidos se preparan

404792



1 en la forma descrita en el Ejemplo 4.

EJEMPLO 13

5 Se agita a la temperatura ambiente, durante un pe-
riodo de 16 horas, una mezcla de 4 g de ácido 6-etilxanto-
na-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y 10 g de car-
bonato potásico en 50 ml de dimetilformamida. Transcurrido
este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre una mez-
cla de ácido clorhídrico diluido y hielo y la mezcla resul-
tante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se fil-
10 tran a través de alúmina para dar 6-etilxantona-2-carboxila-
to de metilo, que puede ser recristalizado en metanol.

15 Se agita a la temperatura ambiente, durante un pe-
riodo de 6 horas, una suspensión de 2,5 g de 6-etilxanto-
na-2-carboxilato de metilo y 2,5 g de óxido crómico en
190 ml de ácido acético y 10 ml de anhídrido acético. Cuan-
do la cromatografía en capa delgada empleada para seguir
la reacción indica la ausencia de material de partida, se
añaden 10 ml de isopropanol y la mezcla resultante se ca-
lienta en un baño de vapor. Después se añaden poco a poco
20 200 ml de agua a la mezcla resultante, que se enfría a la
temperatura ambiente. El precipitado se separa por filtra-
ción, se lava y se seca para obtener 6-acetilxantona-2-car-
boxilato de metilo.

25 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla
de 1,09 g de 6-acetilxantona-2-carboxilato de metilo,

12
12

404792

1 70 ml de isopropanol, 5 ml de solución saturada de carbonato
sódico y 25 ml de agua. Después se acidula la mezcla re-
sultante, se enfría y los cristales se separan por filtra-
ción, se lavan y secan para dar ácido 6-acetilxantona-2-
5 carboxílico.

Los procedimientos anteriores pueden ser seguidos con otros compuestos metílicos 6-sustituídos (preparados por los procedimientos del Ejemplo 12) para dar los correspondientes compuestos 6-acílicos, por ejemplo:

- 10 ácido 6-propionilxantona-2-carboxílico
- ácido 6-n-butirilxantona-2-carboxílico
- ácido 6-isobutirilxantona-2-carboxílico
- ácido 6-n-pentanoilxantona-2-carboxílico
- ácido 6-isopentanoilxantona-2-carboxílico
- 15 ácido 6-sec-pentanoilxantona-2-carboxílico
- ácido 6-terc-pentanoilxantona-2-carboxílico
- ácido 6-n-hexanoilxantona-2-carboxílico
- ácido 6-ciclopropilcarbonilxantona-2-carboxílico
- ácido 6-ciclobutilcarbonilxantona-2-carboxílico y
- 20 ácido 6-ciclopentilcarbonilxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 14

Se agita durante 2 horas y media a la temperatura ambiente una mezcla de 1,077 g de 6-acetilxantona-2-carboxilato de metilo, 200 mg de borohidruro sódico y 150 ml de tetrahidrofurano. La reacción se sigue por cromatografía

25

404792



12 JUL 1972

1 en capa delgada. Transcurrido este periodo de tiempo, se
añade gota a gota a la mezcla de reacción una solución
acuosa al 5 % de ácido acético hasta neutralidad y la so-
lución resultante se evapora a vacío y cristaliza por adi-
5 ción de etanol y agua caliente. El precipitado se separa
por filtración, se lava y seca para dar 6-(1-hidroxietil)-
xantona-2-carboxilato de metilo.

Se calienta a reflujo durante 30 minutos una mez-
cla de 860 mg de 6-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato
de metilo, 60 ml de etanol y 2 ml de hidróxido sódico 2 N.
10

La mezcla resultante se enfría, se acidula y el
precipitado se separa por filtración, se lava y seca para
dar ácido 6-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico.

Los procedimientos anteriores se ponen en prácti-
ca sobre los otros ésteres 6-acilmetílicos preparados en
15 la forma descrita en el Ejemplo 13, para dar los siguien-
tes productos, a través de sus respectivos ésteres metíli-
cos:

ácido 6-(1-hidroxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-(1-hidroxi-n-butil)-xantona-2-carboxílico
20 ácido 6-(1-hidroxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-(1-hidroxi-n-pentil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-(1-hidroxi-isopentil)xantona-2-carboxílico
ácido 6-(1-hidroxi-sec-pentil)-xantona-2-carboxílico
25 ácido 6-(1-hidroxi-terc-pentil)-xantona-2-carboxílico



1 ácido 6-(1-hidroxi-n-hexil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-[(ciclopropil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
ácido 6-[(ciclobutil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico y
ácido 6-[(ciclopentil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico.

5

EJEMPLO 15

Se condensan m-metoxifenol y el diéster metílico de 4-bromo-1,3-dicarboxibenceno y se hidrolizan a 4-(m-metoxifeniloxi)-1,3-dicarboxibenceno por el procedimiento del Ejemplo 1. Este compuesto es ciclado después (Ejemplo 1, párrafo 3) para dar ácido 6-metoxixantona-2-carboxílico, que es útil en la forma descrita en el Ejemplo 3 y siguientes.

10

EJEMPLO 16

Se calienta a la temperatura de ebullición y se mantiene a reflujo (190°C) durante 144 horas, agitando y bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 51,5 g de 1,3-dimetil-4-yodobenceno (4-yodo-m-xileno), 40 g de m-metil-tiofenol y 16 g de óxido cuproso en 300 ml de dimetilacetamida. Después la mezcla de reacción se vierte sobre agua de hielo y se extrae con éter y los extractos se filtran a través de 500 g de alúmina en hexano para dar 1,3-dimetil-4-(m-clorofeniloxi)benceno.

15

20

25

Se calienta a la temperatura de ebullición y se mantiene a esta temperatura durante un periodo de 3 horas, una mezcla de 41 g de 1,3-dimetil-4-(m-clorofeniloxi)bence-

404792



1 no, 300 g de permanganato potásico, 500 ml de terc-butanol y 750 ml de agua. Después de separar el terc-butanol por destilación, la mezcla de reacción se filtra, el filtrado transparente se acidula y el precipitado de 1,3-dicarboxi-4-(m-clorofeniloxi)benceno se aísla filtrando con succión y se lava con agua.

5 El 1,3-dicarboxi-4-(m-clorofeniloxi)benceno así preparado es ciclado después en la forma descrita en los Ejemplos 1 ó 17 para dar ácido 6-cloroxantona-2-carboxílico.

10

EJEMPLO 17

Se agita a 165°C durante 96 horas una mezcla de 1,3-dimetil-4-bromobenceno, 10,5 g de m-metoxifenol, 4,65 g de óxido cuproso, 40 ml de tetrametilurea y 75 ml de N-metilpirrolidona. La mezcla resultante se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos en cloruro de metileno se cromatografían sobre 300 g de alúmina eluyendo con gradiente, utilizando hexano/éter, para dar 1,3-dimetil-4-(m-metoxifeniloxi)benceno.

15

20 Se calienta a reflujo durante 4 horas y media una mezcla de 12 g de 1,3-dimetil-4-(m-metoxifeniloxi)benceno, 72 g de permanganato potásico, 200 ml de terc-butanol y 350 ml de agua. Transcurrido este tiempo, el terc-butanol se separa por destilación y la mezcla de reacción se filtra. El filtrado se acidula para dar 1,3-dicarboxi-4-(m-

25

404792



1 metoxifeniloxi)benceno, que puede ser recristalizado en
benceno/heptano.

Se agita a 125°C durante un periodo de 2 horas,
una mezcla de 3 g de 1,3-dicarboxi-4-(m-metoxifeniloxi)-
5 benceno, 75 ml de ácido polifosfórico y 75 ml de sulfola-
no. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se
vierte sobre agua, se filtra y se lava el precipitado. El
precipitado se recristaliza en ácido acético (carbón acti-
vo) para dar ácido 6-metoxixantona-2-carboxílico que puede
10 ser convertido en ácido 5-hidroxixantona-2-carboxílico.

De forma similar, puede ser utilizado el procedi-
miento anterior empleando otros m-alcoxi(inferior)fenoles
de partida para preparar los correspondientes productos,
por ejemplo:

15 ácido 6-etoxixantona-2-carboxílico
ácido 6-n-propoxixantona-2-carboxílico
ácido 6-isopropoxixantona-2-carboxílico
ácido 6-n-butoxixantona-2-carboxílico, etc.,
que pueden ser convertidos en ácido 5-hidroxixantona-2-
20 carboxílico.

EJEMPLO 18

Una solución enfriada con hielo de 5 g de aceta-
nilida y 15 g de cloruro de aluminio en 75 ml de dicloro-
etano se trata con 5 g de cloruro de benzoilo añadidos po-
25 co a poco. Después la mezcla se calienta a 80°C durante

404792



1 3 horas, se descompone con hielo y ácido clorhídrico diluído y el sólido resultante se aísla filtrándolo con succión y recristalizándolo en etanol/agua para dar p-benzoilacetanilida.

5 Se calientan a reflujo durante 6 horas 2,8 g de p-benzoilacetanilida y 100 ml de ácido clorhídrico 1 N. Después de enfriar, la solución se alcaliniza por adición de solución 2 N de hidróxido sódico y se extrae con éter para dar 4-aminobenzofenona, que se recristaliza en metanol.

10

Se añaden gota a gota 5,5 g de bromo a una solución agitada de 6,75 g de 4-aminobenzofenona en 120 ml de cloroformo. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 30 minutos. Se añade solución diluída de bicarbonato sódico y la mezcla se extrae con cloroformo. El bromoderivado resultante puede ser recristalizado en metanol.

15

Se suspenden 11,4 g de 4-amino-3-bromobenzofenona en una mezcla caliente de 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y 10 ml de agua. Después de enfriar la mezcla a 0°C, se añade gota a gota una solución de 3,0 g de nitrito sódico en 10 ml de agua. A la solución transparente resultante del cloruro de diazonio se añade con intensa agitación una solución de 6 g de fluorborato sódico en 10 ml de agua. El precipitado se aísla filtrando con succión, se

20

25

404792



1 lava sucesivamente con ácido fluorbórico al 5 %, metanol
y éter y se deja secar al aire.

Se añaden gota a gota 15 ml de ácido acético a
una solución enfriada de 2,5 g del fluorborato de diazonio
5 en 25 ml de níquel-carbonilo. Después la mezcla se concen-
tra a vacío y se diluye con agua. El ácido 4-benzoil-2-
bromobenzoico precipitado se recoge sobre un filtro de vi-
drio sinterizado y se recristaliza en etanol.

El compuesto resultante se esterifica en la forma
10 descrita en el Ejemplo 4 y después se hace reaccionar con
p-hidroxibenzoato de metilo, como se describe en el Ejem-
plo 16, primer párrafo, seguido de hidrólisis (Ejemplo 5,
último párrafo) y ciclación (Ejemplo 1, último párrafo),
para dar ácido 6-benzoilxantona-2-carboxílico. Este último
15 puede ser reducido (Ejemplo 14, primer párrafo) para dar
ácido 6-[(fenil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico.

De forma similar se preparan los siguientes com-
puestos:

ácido 6-propionilxantona-2-carboxílico
20 ácido 6-n-butirilxantona-2-carboxílico
ácido 6-isobutirilxantona-2-carboxílico
ácido 6-n-pentanoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-isopentanoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-sec-pentanoilxantona-2-carboxílico
25 ácido 6-terc-pentanoilxantona-2-carboxílico

404792



- 1 ácido 6-n-hexanoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-n-heptanoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-n-octanoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-n-nonanoilxantona-2-carboxílico
5 ácido 6-ciclopropilcarbonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-ciclobutilcarbonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-ciclopentilcarbonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-ciclohexilcarbonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-trifluoroacetilxantona-2-carboxílico
10 ácido 6-difluoroacetilxantona-2-carboxílico
ácido 6-tricloroacetilxantona-2-carboxílico
ácido 6-dicloroacetilxantona-2-carboxílico
ácido 6-(p-clorobenzoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-(p-metilbenzoil)-xantona-2-carboxílico
15 ácido 6-(p-metoxibenzoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-(p-tiometoxibenzoil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-furoilxantona-2-carboxílico
ácido 6-pirroilxantona-2-carboxílico
ácido 6-tenoilxantona-2-carboxílico
20 ácido 6-piridilcarbonilxantona-2-carboxílico
ácido 6-imidazolilcarbonilxantona-2-carboxílico y
ácido 6-oxazolilcarbonilxantona-2-carboxílico
y de aquí:
ácido 6-(1-hidroxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico
25 ácido 6-(1-hidroxi-n-butil)-xantona-2-carboxílico



- 1 ácido 6-(1-hidroxiisobutil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-(1-hidroxi-n-pentil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-(1-hidroxi-isopentil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-(1-hidroxi-sec-pentil)-xantona-2-carboxílico
 5 ácido 6-(1-hidroxi-terc-pentil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-(1-hidroxi-n-hexil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-(1-hidroxi-n-heptil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-(1-hidroxi-n-octil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-(1-hidroxi-n-nonil)-xantona-2-carboxílico
 10 ácido 6-[(ciclopropil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-[(ciclobutil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-[(ciclopentil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-[(ciclohexil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-(2,2,2-trifluor-1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico
 15 ácido 6-(2,2-difluor-1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-(2,2-dicloro-1-hidroxietil)-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-[(p-clorofenil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-[(p-metilfenil)-hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
 20 ácido 6-[(p-metoxifenil)-hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-[(p-tiometoxifenil)hidroximetil]-xantona-2-carboxí-
 lico
 ácido 6-[(fural)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-[(pirril)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
 ácido 6-[(tienil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico
 25 ácido 6-[(piridil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico

404792



12

1 ácido 6-[(imidazolil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico y
ácido 6-[(oxazolil)hidroximetil]-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 19

5 Se prepara 6-metilxantona-2-carboxilato de metilo
por el procedimiento del Ejemplo 11 a partir de m-metilfe-
nol.

10 A una solución de 2,4 g de 6-metilxantona-2-carbo-
xilato de metilo en 30 ml de ácido acético y 30 ml de anhí-
drido acético se añaden 4,8 ml de ácido sulfúrico concen-
15 trado a 0°C. Después de añadir 5,6 g de ácido crómico, la
mezcla se agita durante 5 horas. El intermediario diaceto-
ximetílico crudo se aísla diluyendo la mezcla de reacción
con agua y filtrando el precipitado. El derivado formílico
se obtiene calentando a reflujo el compuesto diacetoximetí-
lico así obtenido con 10 ml de ácido sulfúrico 2 N en 90 ml
de metanol, durante 30 minutos, enfriando, diluyendo con
60 ml de agua y separando el precipitado por filtración pa-
ra dar ácido 6-formilxantona-2-carboxílico. Este compuesto
20 puede ser reducido en la forma antes descrita a ácido
6-hidroximetilxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 20

25 Se calienta a la temperatura del baño de vapor,
durante 1 hora, una mezcla de 2 g de ácido 6-(1-hidroxi-
etil)-xantona-2-carboxílico en 8 ml de piridina y 4 ml de
cloruro de acetilo. Después la mezcla se vierte sobre HCl/
agua de hielo y el sólido que se forma se recoge por fil-



1 tración, se lava con agua y se seca para dar ácido 6-(1-aceto-
toxietyl)-xantona-2-carboxílico.

5 Empleado el cloruro de acilo apropiado en el pro-
cedimiento anterior y empleado además como compuestos de
partida los productos dados en el Ejemplo 14, se preparan
los siguientes compuestos:

10 ácido 6-(1-propioniloxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-(1-butililoxietil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-(1-pentanoiloxietil)-xantona-2-carboxílico
10 ácido 6-(1-acetoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-(1-propioniloxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico, etc.
ácido 6-(1-acetoxi-n-butil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-(1-propioniloxi-n-butil)-xantona-2-carboxílico, etc.
ácido 6-(1-acetoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico
15 ácido 6-(1-propioniloxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico, etc.
ácido 6-[(ciclopropil)acetoximetil]-xantona-2-carboxílico, etc.
ácido 6-[(fenil)acetoximetil]-xantona-2-carboxílico, etc.

EJEMPLO 21

20 A una mezcla de 2,5 g de 6-(1-hidroxietil)-xanto-
na-2-carboxilato de metilo y 500 mg de hidruro sódico en
45 ml de dimetilformamida se añaden 2 ml de yoduro de metilo
y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16
horas. Después la mezcla se vierte sobre una mezcla de áci-
do clorhídrico diluído y agua de hielo, se filtra y se seca
25 para dar 7-(1-metoxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

404792



1972

1 El producto resultante es hidrolizado de acuerdo con el procedimiento del último párrafo del Ejemplo 5, para dar ácido 6-(1-metoxietil)-xantona-2-carboxílico.

5 Empleando el yoduro o bromuro de alquilo o de cicloalquilo apropiado y empleando además como compuesto de partida los productos dados en el Ejemplo 14, se preparan los siguientes compuestos, a través de sus ésteres respectivos:

- 10 ácido 6-(1-etoxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 6-(1-n-propoxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 6-(1-butoxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 6-(1-n-pentiloxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 6-(1-isopropoxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 6-(1-isobutoxietil)-xantona-2-carboxílico
- 15 ácido 6-(1-ciclopentiloxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 6-(1-ciclopropiloxietil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 6-(1-metoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 6-(1-metoxi-n-butil)-xantona-2-carboxílico
- ácido 6-(1-metoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico
- 20 ácido 6-[(ciclopropil)metoximetil]-xantona-2-carboxílico
- ácido 6-[(ciclopropil)etoximetil]-xantona-2-carboxílico
- ácido 6-[(fenil)metoximetil]-xantona-2-carboxílico y
- ácido 6-[(fenil)etoximetil]-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 22

25 En una vasija a presión, se sacude durante 4 días



1 a la temperatura ambiente una mezcla de 1,6 g de 6-(1-hi-
droxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo, 50 ml de clo-
ruro de metileno, 50 ml de isobuteno y 2 ml de catalizador
de $\text{BF}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$. La mezcla de reacción se diluye con cloruro
5 de metileno, se lava con solución de bicarbonato y después
con agua, se seca, se evapora y se cristaliza en metanol
para dar 6-(1-terc-butoxietil)-xantona-2-carboxilato de
metilo.

10 Por hidrólisis se obtiene el ácido 6-(1-terc-bu-
toxietil)-xantona-2-carboxílico.

Análogamente se preparan los siguientes produc-
tos a partir de los respectivos compuestos iniciales:
ácido 6-(1-terc-butoxi-n-propil)-xantona-2-carboxílico
ácido 6-(1-terc-butoxi-isobutil)-xantona-2-carboxílico
15 ácido 6-[(ciclopropil)-terc-butoximetil]-xantona-2-carbo-
xílico y
ácido 6-[(fenil)-terc-butoximetil]-xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 23

20 Se añaden 10 ml de dihidropirano a una solución
de 1 g de 6-(1-hidroxietil)-xantona-2-carboxilato de me-
tilo en 50 ml de benceno. Se separan por destilación al-
rededor de 1 ml para eliminar la humedad y a la solución
enfriada se añade 0,4 g de ácido p-toluensulfónico. Esta
mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante
4 días y después se lava con solución acuosa de carbonato
25 sódico y agua, se seca y evapora. El residuo se cristaliza

404792



1 en cloroformo/metanol/piridina para dar 6-(1-tetrahidro-
piran-2'-iloxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo.

Por hidrólisis se obtiene el ácido 6-(1-tetrahi-
dropiran-2'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico.

5 Utilizando dihidrofurano en el procedimiento ante-
rior, se prepara ácido 6-(1-tetrahidrofuran-2'-iloxietil)-
xantona-2-carboxílico.

De forma similar se preparan los siguientes com-
puestos:

10 ácido 6-(1-tetrahidropiran-2'-iloxi-n-propil)-xantona-2-
carboxílico

ácido 6-(1-tetrahidropiran-2'-iloxi-isobutil)-xantona-2-
carboxílico

ácido 6-(1-tetrahidropiran-2'-iloxi-n-butil)-xantona-2-
carboxílico y los compuestos tetrahidrofuran-2'-
iloxi correspondientes al mismo.

15 Se mezclan 3,5 g de 6-(1-hidroxietil)-xantona-
2-carboxilato de metilo en 150 ml de benceno y 500 mg de
ácido p-toluensulfónico (secado por destilación azeotró-
pica de benceno) y la mezcla de reacción se trata con
4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano, 1 ml cada vez, hasta que
20 la reacción es completa (seguida por cromatografía en capa
delgada). La reacción se apaga por adición de 0,5 ml de
trietilamina, se lava con agua y se cristaliza con cuidado
en metanol conteniendo piridina para dar 6-(1-4'-metoxi-
tetrahidropiran-4'-iloxietil)-xantona-2-carboxilato de me-
25 tilo.

404792

12



1 Por hidrólisis se obtiene ácido 6-(1-4'-metoxi-
tetrahidropiran-4'-iloxietil)-xantona-2-carboxílico.

Una solución de 1,4 g de cloruro de aluminio en
25 ml de tetrahidrofurano se trata con una solución de
5 0,4 g de hidruro de litio y aluminio en 100 ml de éter. En
la solución se extraen 500 mg de 6-(1-4'-metoxitetrahidro-
piran-4'-iloxietil)-xantona-2-carboxilato de metilo. Una
vez completada la reducción (seguida por cromatografía en
capa delgada), se añade cloruro sódico saturado hasta que
10 se forma un precipitado. Este se filtra y el producto cru-
do se oxida en ácido acético empleando un exceso de dicrom-
mato sódico para dar ácido 6-(1-tetrahidropiran-4'-iloxi-
etil)-xantona-2-carboxílico.

De forma similar se preparan los siguientes com-
15 puestos:

ácido 6-(1-4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi-n-propil)-
xantona-2-carboxílico

ácido 6-(1-tetrahidropiran-4'-iloxi-n-propil)-xantona-2-
carboxílico

ácido 6-(1-4'-etoxitetrahidropiran-4'-iloxietil)-xantona-
2-carboxílico

20 ácido 6-(1-4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi-isobutil)-
xantona-2-carboxílico y

ácido 6-(1-4'-propoxitetrahidropiran-4'-iloxi-n-propil)-
xantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 24

Se agita a la temperatura ambiente, durante un
25 periodo de 18 horas, una mezcla de 4,5 g de ácido 6-metil-

404792



2 JUL 1972

1 sulfinilxantona-2-carboxílico, 10 g de yoduro de metilo y
10 g de carbonato de litio en 75 ml de dimetilformamida.
Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se vierte
sobre una mezcla de ácido clorhídrico diluido y hielo y el
5 precipitado resultante se separa por filtración y se lava
para dar 6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de metilo.

El procedimiento anterior se repite utilizando
otros yoduros de alquilo inferior con objeto de preparar
los correspondientes ésteres alquílicos inferiores de esta
10 invención, por ejemplo:

6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de etilo
6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de n-propilo
6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de isopropilo
6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de n-propilo
15 6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de isobutilo
6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de sec-butilo
6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de terc-butilo
6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de n-pentilo, etc.

De forma similar, los otros ácidos xantona-2-car-
20 boxílicos que contienen sustituyentes en la posición C-6,
preparados en la forma antes descrita, pueden ser converti-
dos en los correspondientes ésteres, v.g. 6-metilsulfonil-
xantona-2-carboxilato de metilo, 6-metilsulfonilxantona-2-
carboxilato de etilo, 6-sulfamoilxantona-2-carboxilato de
25 n-propilo, etc.

404792



1 En la serie sulfo, los ésteres se preparan tratan
do el ácido con el alcohol inferior apropiado a reflujo y
en ausencia de ácido para dar, por ejemplo, 6-sulfoxantona-
2-carboxilato de metilo y 6-sulfoxantona-2-carboxilato de
5 etilo.

EJEMPLO 25

 A una solución de 10 g de ácido 6-metilsulfinil-
xantona-2-carboxílico en 200 ml de etanol se añade la can-
tidad teórica de hidróxido sódico disuelta en 200 ml de
10 etanol al 90 %. Después la mezcla de reacción se concentra
a vacío para dar 6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato sódico.

 De forma similar se preparan las sales de potasio
y de litio. Análogamente, sustituyendo la sal sódica por
15 un reactivo salino metálico apropiado, v.g. cloruro cálcico,
cloruro de manganeso, etc., se preparan las otras sales de
ácido xantona-2-carboxílico, por ejemplo:

6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato magnésico
6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato cálcico
20 6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de aluminio
6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato ferroso
6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de cinc
6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato de manganeso
6-metilsulfinilxantona-2-carboxilato férrico, etc.

25 De forma similar, se preparan las sales de ácido



404792

1 xantona-2-carboxílico de otros ácidos xantona-2-carboxíli-
cos sustituidos en la posición C-6, por ejemplo 6-metilsul-
fonilxantona-2-carboxilato potásico, 6-sulfamoilxantona-2-
carboxilato sódico, etc.

5 En la serie sulfo, empleando un equivalente de ba-
se se obtiene la sal de sulfoácido y utilizando dos ó más
equivalentes se obtiene la disal, v.g. la sal disódica de
ácido 6-sulfoxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 26

10 A una mezcla de 50 ml de solución acuosa concen-
trada de amoniaco en 500 ml de metanol se añaden 20 g de
ácido 6-sulfamoilxantona-2-carboxílico. La mezcla resultan-
te se agita durante 2 horas y después se evapora a seque-
dad para dar la sal amónica de ácido 6-sulfamoilxantona-2-
carboxílico.

15 Se calienta a reflujo durante 1 hora una solución
de 10 g de ácido 6-sulfamoilxantona-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
20 se añade una solución etérea concentrada de amoniaco. La
solución resultante se evapora dando la amida de ácido
6-sulfamoilxantona-2-carboxílico.

25 De forma análoga pueden ser preparadas las alquil-
(inferior)amidas utilizando monoalquilamina o dialquilami-
na en lugar de amoniaco en el procedimiento anterior. Así

404792



- 1 se preparan, por ejemplo:
- amida de ácido 6-metilsulfamoylxantona-2-carboxílico
- N-metilamida de ácido 6-n-propilsulfinilxantona-2-carboxílico
- 5 N,N-dimetilamida de ácido 6-dimetilsulfamoylxantona-2-carboxílico
- N,N-dietilamida de ácido 6-etilsulfonilxantona-2-carboxílico
- N-etilamida de ácido 6-sulfoxantona-2-carboxílico
- N-n-propilamida de ácido 6-propilsulfinilxantona-2-carboxílico, etc.

10

EJEMPLO 27

A una mezcla de 20 g de procaína y 500 ml de metanol acuoso se añaden 20 g de ácido 6-metilsulfinilxantona-2-carboxílico. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Después se evapora a presión reducida para dar la sal de procaína de ácido 6-metilsulfinilxantona-2-carboxílico.

15

Similarmente se obtienen las sales de lisina, cafeína y arginina. De forma análoga se obtienen, por ejemplo, las sales de procaína, lisina, cafeína y arginina de los otros ácidos xantona-2-carboxílicos 6-sustituídos, por ejemplo la sal de procaína de ácido 6-etilsulfonilxantona-2-carboxílico, la sal de cafeína de ácido 6-propilsulfinilxantona-2-carboxílico, la sal de lisina de ácido 6-di-terc-butilsulfamoylxantona-2-carboxílico, la sal de procaína de ácido 6-sec-butilsulfinilxantona-2-carboxílico y la sal de

20

25

404792



1 arginina de ácido 6-sulfoxantona-2-carboxílico.

EJEMPLO 28

Los siguientes procedimientos ilustran el método
mediante el cual se preparan las composiciones farmacéuti-
cas de los compuestos de esta invención.

5 Se disuelven 0,44 g de cloruro sódico en 80 ml de
una solución de fosfato sódico hidrógeno (9,47 g/litro de
agua). Después se añaden 20 ml de una solución de fosfato
sódico dihidrógeno (8,00 g/litro de agua). La solución re-
sultante, con un pH de 7,38, se esteriliza en un autoclave.
10 Este vehículo se añade después al ácido 6-metilsulfinilxan-
tona-2-carboxílico sólido seco para dar un preparado adecua-
do para inyección intravenosa que contiene 2,5 mg de ácido
6-metilsulfinilxantona-2-carboxílico por ml de composición
total.

EJEMPLO 29

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

Unas ratas hembra normales (Sprague-Dawley), de
150 a 200 g cada una, son sensibilizadas pasivamente por
20 vía intradérmica mediante inyección de suero de rata reagi-
nico 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 ng de albúmina de huevo más 0,20 mg de ácido 6-
25 metilsulfinilxantona-2-carboxílico. Las ratas de control

404792



1 no reciben ácido 6-metilsulfinilxantona-2-carboxílico. El
azulamiento dérmico se registra de 15 a 25 minutos más
tarde. Las ratas que reciben el ácido 6-metilsulfinilxan-
tona-2-carboxílico presentan una inhibición del 100 % de
5 la reacción alérgica mientras que las ratas de control no
presentan inhibición.

El procedimiento anterior se repite utilizando
ácido 6-metilsulfonilxantona-2-carboxílico, con resultados
similares. Se repite el procedimiento anterior utilizando
10 la administración oral, con resultados análogos.

Los compuestos ácido xantona-2-carboxílicos C-6-
sustituídos son administrados mediante purga a una dosis
de 5 mg por animal, 15 minutos antes del ataque. De 20 a
30 minutos después del ataque, se lee el grado de azula-
15 miento dérmico, con resultados similares.

La inhibición de las reacciones reagénicas anti-
geno-anticuerpo en las ratas es considerada como represen-
tativa de la inhibición de las reacciones reagénicas anti-
geno-anticuerpo en seres humanos, que ocurren durante los
20 episodios alérgicos.

En los sujetos tratados por inhalación de antíge-
no se mide el grado provocado de estado asmático mediante
los cambios en la resistencia al paso del aire en la expi-
ración. Los compuestos de la invención son administrados
25 en forma de aerosol por inhalación antes del ataque con el

404792



1 antígeno. La prevención del estado asmático por administra-
ción de los compuestos es puesta en evidencia por una re-
ducción en la resistencia al paso del aire y otras mejoras
subjetivas, por ejemplo reducción de la tos.

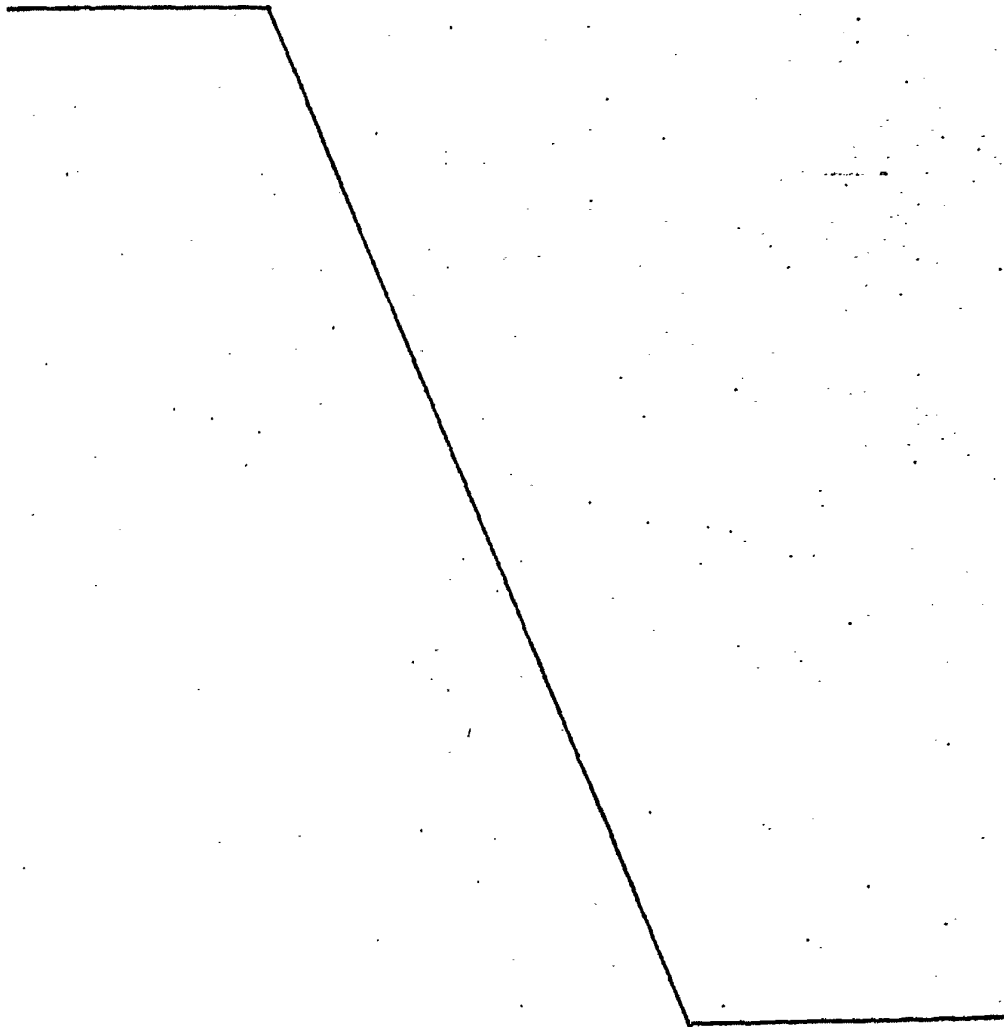
5 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

10

15

20

25



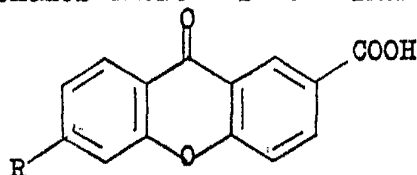
404792

90



1 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de ácidos xantona-carboxílicos sustituidos seleccionados entre los de fórmula:



10 y sus ésteres, amidas y sales no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, donde R es un grupo seleccionado entre los de fórmulas:



15 (donde R' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 4-alcoxitetrahidropiran-4-ilo o acilo carboxílico con teniendo hasta 12 átomos de carbono y cada uno de los grupos R¹ y R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo sustituido donde el sustituyente es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, trifluormetilo o ciano, o un grupo heterocíclico aromático monocíclico de cinco o seis miembros en total, uno o dos de los cuales están seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre); alquil(inferior)sulfinilo; alquil(inferior)sulfonilo; 20 sulfo; sulfamóilo; monoalquil(inferior)sulfamoilo o dialquil

25

404792



1 (inferior)sulfamilo, cuyo procedimiento consiste en:

1) tratar un ácido 6-cloroxantona-2-carboxí-
lico con un tioalcóxido de metal alcalino para dar el corres-
pondiente ácido 6-(alquiltio)-xantona-2-carboxílico y opcio-
5 nalmente esterificar este último al correspondiente éster al-
quílico y

2) opcionalmente oxidar el éster producido en
la etapa 1) con un perácido, opcionalmente seguido de hidró-
lisis para dar los correspondientes ácidos 6-(alquilsulfinil)-
10 xantona-2-carboxílicos o sus ésteres alquílicos o

3) opcionalmente convertir un producto de la etapa 2)
en sus ésteres, amidas y sales no tóxicas y farmacéuticamen-
te aceptables.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el
15 que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE
ACIDOS XANTONA-CARBOXILICOS SUSTITUIDOS.

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

Madrid, 12 de julio de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25